

Opciones de tratamiento para la prevención de osteoporosis

Recibido para publicación febrero 15 de 2009. Revisado y aceptado febrero 28 de 2009

LEON SPEROFF*

Objetivos instruccionales

1. Conocer los diferentes tratamientos para la prevención de osteoporosis.
2. Ser capaz de comparar los efectos en la densidad ósea y en el riesgo de fractura de los estrógenos, alendronatos, raloxifeno y tibolona.
3. Identificar las desventajas conocidas y potenciales asociadas con cada tratamiento.

Introducción

Del 13% al 15% de las mujeres en EUA, 4 a 6 millones tienen osteoporosis, y otros 13 a 17 millones de mujeres tienen osteopenia^{1,2}. En 1998 hubo 1,5 millones de fracturas relacionadas con osteoporosis a un costo de 13 billones de dólares.

Medición de la densidad ósea

Hay un aumento del riesgo de fractura del 50% al 100% por cada desviación estándar disminuida en la masa ósea (aproximadamente 0.1 g/cm de masa ósea)³. Medidas de masa ósea más baja en la cadera son aún más predictivas⁴. Aunque la baja densidad ósea predice confiablemente el riesgo de fractura, el aumento en la densidad ósea en respuesta al tratamiento, no demuestra una correlación directa con la reducción de fracturas. Por lo tanto unos pocos puntos de diferencia en porcentaje alcanzado por varios tratamientos tienen poco significado clínico.

La impresionante correlación entre el riesgo de fractura y la baja densidad ósea ha generado la pregunta de cuál es el valor del tamizaje para

osteoporosis. Medidas de densidad ósea son ciertamente útiles cuando una mujer individualmente requiere la información para tomar una decisión informada acerca de la terapia hormonal. Indudablemente, la decisión de usar terapia hormonal y un mejor tratamiento manteniendo un programa hormonal, están ligados al conocimiento del paciente de sus mediciones de densidad ósea⁵⁻⁶. Debido a que las fumadoras tienen niveles de estrógenos más bajos en la terapia estrogénica, es valioso documentar el impacto del tratamiento en la densidad ósea para considerar si la dosis es adecuada. Las pacientes que han recibido por largo tiempo corticoides, tiroxina, anticonvulsivantes, o tratamiento con heparina necesitan mediciones de masa ósea.

Resumen de razones para medir la masa ósea

1. Ayudar a la paciente a tomar decisiones acerca de la terapia hormonal.
2. En la medición de la respuesta a la terapia en pacientes seleccionadas, por ejemplo fumadoras y mujeres con desórdenes de la ingesta.
3. Medir la masa ósea en pacientes que han sido tratados por largo tiempo con gluco-corticoides, hormona tiroidea, anticonvulsivantes o heparina.
4. Confirmar el diagnóstico y medir la severidad de la osteoporosis para hacer decisiones terapéuticas y monitorizar la eficiencia de la terapia.
5. Medir la masa ósea en mujeres posmenopáusicas que se presenten con

* Professor of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health & Science University - Portland, Oregon.

fracturas, que padecen uno o más factores de riesgo para osteoporosis o que tienen más de 65 años de edad.

Sin embargo, no todas las mujeres con baja DMO tienen aumento de la fragilidad y viceversa. La edad, historia de fractura temprana y la historia materna de fractura, todas, independientemente, predicen fractura. Por lo tanto es una buena razón para ampliar la indicación de tratamiento más allá de la baja DMO.

Indicaciones de tratamiento

Mujeres con densidad ósea -2.5 o menos.

Historia de fractura por fragilidad antes de los 40 años de edad.

Historia materna de fractura de cadera.

Tratamiento con medicación antihueso.

Inmovilización prolongada.

Cambios en el estilo de vida

El estilo de vida puede tener efectos benéficos en la densidad ósea. La actividad física (que soporte peso), tan poco como 30 minutos diarios por tres días a la semana, incrementa el contenido mineral del hueso en mujeres mayores⁷. Para ser efectivo, el ejercicio debe ejercer peso en el hueso, especialmente la columna⁸. Sólo caminar puede no ser suficiente. Aunque se camine de manera enérgica se alcanza un aumento significativo de la densidad ósea sólo en el calcáneo, el sitio sujeto al estrés cuando se camina¹⁰. Sin embargo, caminar rápido y enérgico puede disminuir la tasa de pérdida ósea en la cadera¹¹. En otras palabras, el sostenimiento de peso es mejor para la columna que el caminar normal, aunque el trotar puede ayudar a la masa ósea de la cadera. Las actividades que son benéficas son correr, entrenamiento con peso, aeróbicos, subir escaleras y deportes diferentes a la natación. Los efectos del ejercicio de sostenimiento de peso sobre la densidad ósea son aditivos cuando se combinan con terapia hormonal¹². Aunque caminar normal tiene poco impacto en la densidad ósea, es razonable esperar que caminar tenga un efecto benéfico global en el riesgo de fractura. Caminar mejora el estatus cardiovascular de los pacientes y reduce

la masa corporal. Estos cambios más el ejercicio mejoran la estabilidad y el riesgo de caídas. Por esta razón, caminar aun después de ajustar para densidad ósea está asociado con una reducción del riesgo de fractura¹³.

El impacto del ejercicio en el hueso es significativamente menor que el alcanzado por la terapia hormonal¹⁴. Las mujeres requieren una combinación completa de terapia farmacológica, suplementación de calcio y ejercicio en aras de minimizar el riesgo de fracturas. Para cada uno de estos, el impacto benéfico es tanto como que se prolongue la terapia.

Los clínicos deberían siempre recordar que la exposición excesiva a cantidad de hormonas tiroideas y glucocorticoides está asociada con osteoporosis y aumento de la tasa de fracturas. La pérdida ósea asociada al tratamiento con glucocorticoides se previene significativamente con estrógenos/progestágenos como también con terapia con alendronatos¹⁵⁻¹⁷ y los efectos de excesiva hormona tiroidea pueden ser evitados con monitorización anual de dosis con niveles de TSH. Se debe ofrecer tratamiento específico para pacientes que usan anticonvulsivantes.

Suplementación con calcio

Ha habido bastante confusión sobre si la suplementación con calcio por sí misma puede ofrecer protección contra la osteoporosis posmenopáusica. Esto se debe parcialmente al hecho de que los estudios de calcio han sido realizados en mujeres que estaban en un período muy temprano de la posmenopausia, en el centro de la pérdida rápida de calcio asociado con la deficiencia estrogénica, y este efecto de los estrógenos sobrepasa cualquier respuesta al calcio. Los estudios que involucran mujeres en un estado posterior a este estado temprano del período menopáusico definitivamente indican un impacto positivo a la suplementación con calcio¹⁸⁻²⁰. Un suplemento diario de 500 mg de calcio y 700 UI de Vitamina D3 (Colecalciferol) aumenta la densidad ósea en un período de tres años y reduce las fracturas vertebrales²⁰.

La absorción de calcio disminuye con la edad por una reducción en la vitamina D biológicamente activa y está muy afectada en la posmenopausia. Un balance positivo de calcio

es obligatorio para alcanzar protección adecuada contra la osteoporosis. La suplementación con calcio (1000 mg por día) reduce la pérdida ósea y disminuye las fracturas, especialmente en individuos con baja ingesta diaria²¹. Sin embargo, los estrógenos actúan para mejorar la absorción de calcio (aumentando los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D) y hacen posible utilizar suplemento efectivo de calcio en dosis bajas. Con el propósito de mantener en cero el balance de calcio, las mujeres con terapia estrogénica requieren de un total de 1.000 mg de calcio elemental por día²¹⁻²³. Debido a que el promedio de mujeres recibe cerca de 500 mg de calcio en su dieta, el mínimo de suplemento diario de calcio son unos 500 mg adicionales. Las mujeres que no reciben estrógenos requieren un suplemento diario de calcio de al menos 1.000 mg. El impacto benéfico de los estrógenos en el hueso se reduce en ausencia de la suplementación con calcio²⁴.

Mejorar la ingesta de calcio en la adolescencia resulta en un aumento significativo de la densidad ósea y la masa esquelética, dando protección contra la osteoporosis más tarde en la vida²⁵⁻²⁶. La suplementación de calcio es de lejos más importante en la adolescencia que en la vida reproductiva, cuando la formación de hueso es mínima. Antes de los 25 años, durante los años de acumulación de hueso, la ingesta diaria de calcio debe ser de 1500 mg²¹. Esta cantidad es también recomendada durante el embarazo y la lactancia. La mayoría del calcio proviene de productos lácteos; apoyarse en otros alimentos no es fácil porque se requiere de ingesta de altos volúmenes de otros alimentos para proporcionar la misma cantidad de calcio que las servidas diariamente de productos lácteos.

En el WHI, las mujeres que fueron adherentes a la suplementación con calcio en mujeres de 60 años y mayores tenían reducción significativa de fracturas; y la reducción mayor ocurría en aquellas mujeres que combinaban calcio más vitamina D y terapia hormonal²⁷.

Suplementación con vitamina D

Se recomienda que a los individuos mayores de 70 se les agreguen 800 mU unidades de vitamina D a la suplementación con calcio. Un

estudio grande, randomizado, en Finlandia, documentó una tasa reducida de fracturas en mujeres viejas recibiendo suplemento de vitamina D2 (por inyección IM anual) y en Francia, el suplemento de calcio y vitamina D3 redujo el número de fracturas de cadera en un 43%²⁸⁻²⁹. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el tratamiento con calcitrol (vitamina D) produjo una reducción de tres veces en fracturas vertebrales³⁰. Y finalmente, la suplementación con 400 UI de vitamina D3 en mujeres de 70 años o mayores mejoró los marcadores de metabolismo de vitamina D y calcio que las observadas en adultos jóvenes, y la densidad mineral femoral en el cuello femoral aumentó³¹. Debido a que la vitamina D adecuada y activa depende de la generación cutánea mediada por exposición al sol, las mujeres que viven en sitios oscuros durante los meses de invierno son deficientes relativas de vitamina D y pierden hueso³². En áreas extremas del norte y sur, la luz del sol en invierno es inadecuada para estimular la activación dérmica. El suplemento con vitamina D es recomendado para esas mujeres también. Si no hay seguridad de suplementación con vitamina D, los niveles de 25 hidroxivitamina D debe ser medidos; niveles por debajo de 30 ng/ml son anormales³³. El beneficio de la vitamina D es claro en mujeres mayores, y la falta de efectos secundarios con baja dosis no anima a recomendar la suplementación con vitamina D como parte del programa general para la prevención de osteoporosis en mujeres jóvenes. Pero teniendo en mente que la respuesta efectiva a la vitamina D requiere de una adecuada ingesta de calcio, para mantener los niveles óptimos de 25 hidroxivitamina D en suero, se recomienda ahora que hombres y mujeres, de 60 o más años, necesitan un suplemento de 800 UI a 1000 UI de vitamina D diariamente^{34,35}.

Una precaución acerca de vitaminas: la ingesta excesiva de vitamina A, y específicamente retinol, se ha reportado como asociada a un aumento de fracturas de cadera en mujeres que no usan terapia hormonal en el Nurse's Health Study; debería evitarse obtener 800 UI de vitamina D tomando más de una tableta de multivitaminas diariamente³⁶.

Terapia hormonal posmenopáusica

La terapia hormonal posmenopáusica (TH) efectivamente reduce el número de fracturas osteoporóticas, fue la conclusión ahora documentada por estudios randomizados controlados con placebo³¹⁻³⁹. En el WHI (Women's Health Initiative) el resultado de fracturas basado en un promedio de seguimiento de 5.6 años, comparándolo con el grupo placebo, que el tratamiento con 0.625 mg diarios de estrógenos equinos conjugados, EEC, más 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona, AMP (resultados similares fueron reportados en el brazo de solo estrógenos del estudio clínico)^{39,40}.

WHI- Resultado de fracturas

	Casos	Placebo	RR
Fracturas osteoporóticas	733	896	0.76 (0.69-0.83)
Fracturas de columna	41	60	0.65 (0.46-0.92)
Fracturas de cadera	52	73	0.67 (0.47-0.96)
Fracturas brazo-muñeca	189	245	0.71 (0.59-0.85)

Hay razones para creer que el impacto de la terapia hormonal es mayor que el reportado por WHI. Los estimados por el Kaplan-Meier del impacto de la terapia hormonal indicó que la reducción de fracturas continuaba en el tiempo. Sugiriendo que un efecto muy poderoso se podría alcanzar con el tratamiento de larga duración. Además, las fracturas vertebrales incluyeron solamente las clínicamente sintomáticas (sabiendo que representan cerca de un tercio de las fracturas vertebrales); de nuevo el efecto global fue probablemente mayor si todas las fracturas vertebrales se hubieran incluido. El efecto benéfico fue alcanzado aun cuando el uso de bisfosfonatos aumentó de 1% basal a cerca de 6% en el grupo de estrógenos-progestina y 10% en el grupo placebo. El efecto pudo haber sido mayor si el bisfosfonato no se les

hubiera prescrito por los médicos participantes. La reducción en las fracturas fue también subestimada porque las participantes del WHI no fueron seleccionadas para obtener un grupo de mujeres de alto riesgo para fracturas, sino por el contrario, estas mujeres en general estaban a bajo riesgo de fracturas. El reporte dijo que la terapia hormonal disminuye el riesgo de fractura de cadera en un 60% entre mujeres con adecuada ingesta de calcio de base, pero no en aquellas con una baja ingesta. Esto demuestra la importancia de enfatizar a los pacientes las consecuencias de una inadecuada ingesta de calcio y vitamina D. El impacto de la terapia hormonal fue mayor en mujeres delgadas como uno espera. **Así, los resultados del WHI nos muestran evidencia clínica de una terapia que protege contra las fracturas en una población no seleccionada para tener osteoporosis.**

La terapia estrogénica estabiliza el proceso de osteoporosis o previene que este ocurra. Al lado de inhibir la actividad de resorción osteoclástica, los estrógenos aumentan la absorción intestinal de calcio, aumentan la 1.25 dihidroxivitamina D (la forma activa de la vitamina D), aumentan la conservación renal de calcio y apoyan la supervivencia del osteoclasto. Con la terapia de estrógenos uno puede esperar una disminución del 50% al 60% en las fracturas del brazo y la cadera^{41,44} y cuando los estrógenos se suplementan con calcio, se observó una reducción del 80% en las fracturas vertebrales por compresión⁴⁵. Esta reducción se ve primariamente en pacientes que toman estrógenos por más de cinco años^{46,47}. **La protección contra las fracturas disminuye con la edad, y se necesita uso de estrógenos por largo tiempo para la máxima reducción de fracturas después de los 75 años de edad.**

Debido a que la mayoría de las fracturas osteoporóticas ocurren tarde en la vida, mujeres y clínicos deben entender que del uso de estrógenos a corto plazo inmediatamente después de la menopausia no se puede esperar protección contra las fracturas en la séptima o en la octava década de la vida. Alguna protección a largo plazo se alcanza con el uso de estrógenos de siete a diez años después de la menopausia, pero el impacto es mínimo des-

pués de los 75 años de vida⁴⁸. En un estudio de cohorte prospectivo de mujeres de 65 años de edad o más, en las mujeres que suspendieron el uso de estrógenos, y en aquellas mayores de 75 años de edad y que habían suspendido los estrógenos aun se había usado estrógenos por más de 10 años, no hubo un sustancial efecto en el riesgo de fracturas⁴⁹. El impacto efectivo de los estrógenos requiere el inicio dentro de los cinco años de la menopausia y utilizarlo hasta los años mayores. El efecto protector de los estrógenos se disipa rápidamente después de que se suspende el tratamiento puesto que la suspensión es seguida de una rápida pérdida ósea. En el período de tres a cinco años después de la suspensión del tratamiento, ya sea por la menopausia o después de la suspensión de la terapia estrogénica, hay una acelerada pérdida de hueso⁵⁰⁻⁵⁴. El estudio PEPI, sin embargo, encontró que esta tasa de pérdida ósea fue comparable con la de las mujeres que no estaban en terapia hormonal⁵⁵. Pero en un estudio caso-control suizo se dice que la mayoría del efecto benéfico de la terapia hormonal se perdió a los cinco años después de suspender el tratamiento⁴⁴. Un estudio americano randomizado concluyó que las mujeres más viejas que suspendieron las hormonas perdieron más densidad ósea que lo ganado mientras las tomaban⁵⁶. *La máxima protección contra las fracturas osteoporóticas, por lo tanto, requiere terapia por largo tiempo, protección por largo tiempo requiere diez o más años de tratamiento, y la protección contra fracturas se pierde después de cinco años de suspensión del tratamiento*^{57,58}. La dosis estándar de estrógenos administrada transdérmicamente (50 ug) protege contra fracturas como también las dosis orales⁴⁴. Un estudio randomizado de mujeres con terapia de liberación transdérmica de 50 ug de estradiol y estrógenos orales demostró que ambos protegen igual contra la pérdida ósea posmenopáusica⁵⁹.

Por muchos años se creyó que la terapia con estrógenos podría prevenir o disminuir la pérdida ósea, pero no produce ganancia de densidad ósea. Estudios modernos indican que este no es el caso. Por ejemplo, en el estudio PEPI, al final de tres años, las mujeres recibiendo tratamiento hormonal habían experimentado una ganancia de cerca del 5% en DMO en la

columna y 2% en la cadera comparado con aproximadamente una pérdida del 2% en el grupo placebo⁶³. *¿Por cuánto tiempo continúa la ganancia de hueso?* En un estudio con seguimiento a diez años en mujeres que recibían terapia de estrógenos y progestina, la densidad ósea de la columna aumentó establemente, alcanzando un nivel de 13% sobre la línea de base en un período de tiempo de diez años⁶¹. En otro estudio de cohorte, las usuarias de hormonas experimentaron una pérdida de hueso en la cadera en un período de diez años; sin embargo, la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y muñeca se redujo significativamente en las usuarias de hormonas⁶².

El efecto de iniciar el tratamiento tarde en la vida es un tema de controversia. La idea de posponer el tratamiento para prevenir la osteoporosis hasta tarde en la vida tiene sus méritos. Los cambios de densidad ósea en los primeros años posmenopáusicos no tienen mayor efecto en las fracturas tarde en la vida, excepto en los individuos que ya tienen baja densidad ósea. Esto pasa en solamente el 5% de las mujeres en sus primeros años posmenopáusicos, y la mayoría de este 5% van a tener factores de riesgo como fumar, fracturas a edad joven, delgadez, o consumo excesivo de alcohol. Ha sido demostrado el impacto positivo de la terapia hormonal en el hueso que tiene lugar en mujeres mayores de 65 años de edad, y aun en mujeres mayores de 75.^{46-49,63-65}. Este es un fuerte argumento a favor de tratar mujeres muy viejas que nunca han tomado estrógenos. Se ha documentado que el uso de estrógenos entre los 65 y 74 años de edad protege contra fracturas⁴³. Sin embargo, un estudio de una cohorte grande no pudo detectar impacto significativo en fracturas no vertebrales⁴⁹. En un análisis posterior de esta misma cohorte, se observó alguna reducción en el riesgo de fractura en mujeres que comenzaron terapia después de los 60 años, pero una reducción estadísticamente significativa se presentó solamente en aquellas que comenzaron tratamiento antes de los 60 años y permanecían con él⁶⁶. *Hasta que tengamos mejores datos, debemos continuar promoviendo el inicio temprano y prolongado de terapia hormonal con el objetivo de máxima protección contra las fracturas osteoporóticas.*

Estudios han demostrado que una dosis de 0.625 mg de estrógenos conjugados es necesaria para preservar la densidad ósea⁶². El criterio convencional ha establecido que se requieren niveles sanguíneos de 40-60 pg/ml de estradiol para protección de pérdida ósea^{68,69}. Ahora sabemos que cualquier cantidad de estrógenos puede tener impacto, aunque es muy posible que algunos grados de protección se pierden cuando las dosis son menores que el equivalente a 0.625 mg de estrógenos conjugados. La tasa de pérdida ósea y la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera están inversamente relacionadas con los niveles circulantes de estrógenos en mujeres mayores^{70,71}. Niveles de estradiol tan bajos como 10 pg/ml tienen un impacto benéfico en la densidad ósea y las tasas de fracturas comparados con niveles por debajo de 5 pg/ml. **Así, pues, cualquier incremento en estrógenos, aun dentro del rango posmenopáusico usual, puede ejercer un efecto positivo.**

Esto explica cómo un efecto positivo sobre el hueso se observó aún con la utilización de anillo vaginal que libera muy pequeñas cantidades de estrógenos con mínima absorción sistémica⁷².

El Women's Health Osteoporosis, Progestin, Estrogen (HOPE) reclutó 800 mujeres posmenopáusicas en una evaluación dosis-respuesta de estrógenos conjugados y acetato de medroxi-progesterona. La dosis más baja, 0.3 mg de estrógenos conjugados solos o con 1.5 mg de AMP, produjo una ganancia de densidad ósea⁷³. Una preocupación con dosis más bajas es la posibilidad de que haya un significativamente mayor número de no respondedoras. Sin embargo, una dosis más baja de estrógenos puede ser más aceptable (pocos efectos secundarios) en mujeres mayores. Las pacientes que elijan ser tratadas con dosis más bajas deben tener un seguimiento de la respuesta con medidas de densidad ósea o marcadores bioquímicos urinarios.

La adición de testosterona a un programa de terapia estrogénica se ha reportado que no provee beneficios adicionales de impacto en el hueso o en el alivio de los síntomas vasomotores^{74,75}. Otros han demostrado un mayor aumento en la densidad ósea con una combinación

estrógenos-andrógenos comparada con estrógenos solos, aunque se alcancen mayores niveles de estrógenos sanguíneos que los asociados con terapia hormonal posmenopáusica⁷⁶. En otro estudio, solo una dosis muy farmacológica de metiltestosterona agregó a la densidad ósea alcanzada con estrógenos solos⁷⁷.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son efectivos en la prevención de la pérdida ósea, aumentando la apoptosis de los osteoclastos e inhibiendo la resorción ósea. Los bisfosfonatos se unen al mineral óseo donde permanecen por años, haciendo el hueso menos susceptible a la acción de los osteoclastos. La primera generación de bisfosfonatos (etidronato) también inhibía la mineralización del hueso, y por lo tanto se necesitaba una terapia intermitente. La segunda generación de bisfosfonatos permite la formación ósea mientras se inhibe la reabsorción y esto hace posible que se use la terapia continua en lugar de la intermitente. Alendronato (Fosamax) y risedronatos (Actonel) son los dos productos más comúnmente usados para prevención y tratamiento de osteoporosis.

Los bisfosfonatos deben ser tomados con el estómago vacío, con bastante agua y al menos 30 minutos antes de cualquier alimento o líquido para alcanzar una absorción adecuada. La falta de estar de pie por al menos 30 minutos y hasta después de la ingesta de la primera comida después de la ingestión del bifosfonato puede resultar en una injuria esofágica, tal como esofagitis, úlcera esofágica y erosiones esofágicas con sangrado⁷⁸.

Problemas altos gastrointestinales en los estudios clínicos (con sujetos cuidadosamente instruidos y monitorizados) son similares cuando se compara el alendronato con el placebo, indicando que un uso impropio es la culpa^{79,80}.

El risedronato, 5 mg día, es tan efectivo como el alendronato para la prevención de pérdida ósea, y provee protección similar contra las fracturas y es mejor tolerado⁸¹⁻⁸⁵.

El mecanismo para las reacciones gastrointestinales es una interferencia con el proceso normal de cicatrización que repara el trauma

asociado con comer. Con exposición menos frecuente, se permite que esta cicatrización se haga normalmente. La administración periódica con eficacia ósea equivalente es posible debido a la alta afinidad de los bisfosfonatos con el hueso. Así, la administración semanal de alendronato y risedronato, cada uno a dosis de 35 mg para prevención y 70 mg para tratamiento, reduce los efectos colaterales y produce un aumento similar en la densidad ósea, comparado con el régimen diario⁸⁶⁻⁹⁰.

En mujeres con osteoporosis, la administración de alendronato (10 mg/día) reduce el riesgo

de todas las subsecuentes fracturas en un 30% y fracturas vertebrales en 50% en tres a cuatro años de tratamiento⁹¹⁻⁹³. En mujeres posmenopáusicas normales, el alendronato aumenta la densidad ósea en la columna y la cadera, y la dosis de 5 mg (la dosis preferida para la prevención) fue más efectiva que 2.5 mg^{94,96}. De los datos derivados de un promedio de seguimiento de 4.432 mujeres por 4.2 años, una reducción estadísticamente significativa de fracturas fue demostrada solamente en mujeres con T escore inicial de -2.5 o menos, una reducción de 36% en todas las fracturas y un 50% de reducción en fracturas vertebrales.

Efecto de alendronato en el riesgo de fractura

T escore	Fracturas vertebrales	Todas las fracturas
< - 2.5	0.50(0.31-0.82)	0.64(0.50-0.82)
-2.5 a -2.0	0.54 (0.28-1.04)	1.03 (0.77-1.38)
-2.0 a -1.6	0.82 (0.32-2.07)	1.44 (0.82-1.60)

Hay importantes interpretaciones de estos datos. El tratamiento obviamente beneficia a mujeres que ya tienen DMO baja o fractura vertebral previa. Si el alendronato beneficia a las mujeres que no tienen osteoporosis, se necesita más de cuatro años para observar el efecto. Esta es una predicción razonable. El risedronato reduce las fracturas vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis con un impacto similar al alendronato^{83,97}. Después de cinco años de tratamiento con risedronato, el riesgo de nuevas fracturas vertebrales disminuye en un 59%; una mejoría de 49% sobre la reducción después de tres años⁹⁶.

El estudio EPIC (Early Postmenopausal Intervention Cohort) concluyó que en un período de cuatro años el alendronato y la terapia hormonal en EUA producía resultados similares sobre la DMO. El mayor aumento notado en Europa con la terapia hormonal probablemente refleja el uso de progestinas derivadas de la 19 nortestosterona, las cuales se sabe que tienen un efecto aditivo sobre la densidad ósea cuando se combinan con estrógenos. La combinación de la terapia hormonal con los bifosfonatos

produce una ganancia en la densidad ósea. Las mujeres que estaban tomando terapia hormonal también recibían alendronatos (10 mg) por un año, la ganancia de densidad ósea fluctuaba entre 0.9% en el cuello femoral y 2.6% en la columna⁹⁹. En mujeres con osteopenia, la terapia con alendronato 10 mg y 0.625 mg de estrógenos conjugados producía un 1% a 2% de mayor ganancia de densidad ósea en un período de dos años de tratamiento; similares resultados se reportaron con un estudio de un año con risedronato^{100,101}. Pero eso no significa que esta diferencia se trasladara en la diferencia de incidencia de fracturas más tarde en la vida. Indudablemente, no parece. Además, hay una preocupación teórica de que la sobresupresión de resorción puede a lo último hacer huesos más frágiles.

La adherencia con alendronatos ha sido sobrestimada en los estudios clínicos. Es bien conocido que las participantes en estudios clínicos están mejor motivadas, más apoyadas y se comportan mejor. En el Kaiser Permanent Medical Care Program en California, cerca de una tercera parte de las pacientes tenían sínto-

mas relacionadas con acidez y una de ocho requería tratamiento¹⁰². Cerca del 50% de los pacientes no cumplían las indicaciones y cerca del 50% discontinuaban la terapia en un año^{102,103}. En Massachussets, la adherencia a un año después de iniciada la terapia con estrógenos o alendronatos fue similar, cerca del 70%¹⁰⁴. Las mediciones de densidad ósea se recomiendan para medir la adherencia y dar motivación para continuar. Los programas con buen soporte de los pacientes han reportado adherencia a largo plazo con terapia hormonal: 65% a 7.5 años en una población australiana y 61% a 7 años en el Reino Unido^{105,106}.

Debido a los aparentes beneficios asociados con la terapia con alendronatos, los estudios clínicos fueron suspendidos después de cuatro años, aunque el seguimiento ha indicado persistente ganancia de DMO a través de diez años¹⁰⁷. Después de la suspensión, la pérdida ósea aparece, pero es muy gradual. ¿Es el alendronato verdaderamente suprimido e inactivado por el proceso de remodelamiento? Hay alguna evidencia de que el alendronato ya en el hueso puede recircular cuando el hueso conteniendo alendronato es remodelado¹⁰⁸. Así, tal vez el tratamiento a largo plazo es innecesario, pero la duración óptima del tratamiento no ha sido establecida. Los beneficios esqueléticos han sido más o menos mantenidos después de la suspensión, comparado con los grupos placebo, pero no se sabe cuánto tiempo, y si esto podría contribuir a la protección contra fractura^{109,110}. Comparando la pérdida ósea después de la suspensión del tratamiento, comienza un rápida pérdida ósea después de estrógenos y raloxifeno, pero un efecto residual de densidad ósea se mantiene por más de siete años después que el alendronato es suspendido¹¹¹⁻¹¹⁴. Sin embargo, se recomienda que se continúe el tratamiento,

pues la pérdida de hueso después de la suspensión eventualmente puede ser significativa¹¹⁵. El ácido zoledrónico (zoledronato) es un bifosfonato que ha demostrado reducir el recambio óseo cuando se administra endovenoso una vez al año¹¹⁶.

Resultados con raloxifeno

Los agonistas-antagonistas de estrógenos pueden tener acciones selectivas en órganos blancos específicos. El raloxifeno no ejerce efecto proliferativo en el endometrio pero produce respuesta favorable en el hueso y los lípidos^{117,118}. Los caminos en la remodelación ósea producida por el raloxifeno son consistentes con el efecto agonista de los estrógenos¹¹⁹. Como con la terapia estrogénica, la suspensión del raloxifeno es seguida de un nuevo inicio de la pérdida ósea¹¹¹.

El aumento en la densidad ósea asociada con el raloxifeno es menos que el visto con alendronato¹²⁰⁻¹²². El estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) de administración de raloxifeno a mujeres osteoporóticas reportó resultados de cuatro años de seguimiento¹²³.

Mujeres con bajo T score tienen aproximadamente un 50% de reducción en fracturas vertebrales con tratamiento con raloxifeno, y con fracturas vertebrales previas cerca del 35%. Sin embargo, no ha habido evidencia de reducción de fracturas en cadera o muñeca después de ocho años de seguimiento. Aunque la reducción en las fracturas vertebrales es similar a la vista con alendronato y estrógenos, ¿por qué no hay disminución de las fracturas de cadera, a pesar que la respuesta de la densidad ósea es ligeramente menor que la asociada con alendronato?

Resultados de cuatro años de raloxifeno

	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales
Bajo T score	0.51 (0.35-0.73)	0.91 (0.72-1.15)
Fractura vertebral previa	0.65 (0.55-0.81)	0.91 (0.79-1.06)
Total	0.64 (0.53-0.75)	0.93 (0.81-1.06)

Hay al menos dos posibles explicaciones. El estudio no fue de suficiente duración para demostrar un impacto en la población que fue relativamente joven para fracturas de cadera. O un impacto más débil en la densidad ósea produce un menor efecto en la cadera, que tiene una combinación de hueso cortical y trabecular que responde menos comparada con la columna con su gran contenido de hueso trabecular. Como el alendronato, no tenemos datos de fractura en mujeres tratadas con raloxifeno quienes originalmente tenían densidades óseas normales

Una reducción en las fracturas vertebrales equivalente a la de los estrógenos o bifosfonatos a pesar de un menor aumento en la densidad ósea es fuerte evidencia de que la reducción del riesgo de fractura no es simplemente reflexión de la densidad ósea. Así unos pocos puntos de porcentaje de diferencia comparando las densidades óseas entre las dos terapias no se traslada a una diferencia en la protección contra fracturas. Por esta razón, los datos de fractura son importantes, y no podemos concluir que pequeñas diferencias predigan menores o mayores efectos en la protección contra fracturas. Otro ejemplo es la gran ganancia de densidad ósea asociada con la combinación de tratamiento con alendronato y estrógenos; esta ganancia grande no es necesariamente significativa a una mayor protección contra fracturas.

Tibolona

La tibolona es un esteroide, relacionado con la familia de los 19 nortestosterona, que es efectiva para el tratamiento del hueso y los fogajes a dosis de 2.5 mg por día^{124,125}. Una dosis más baja de 1.25 mg diario también da protección ósea, pero es menos efectiva y hay más sangrado vaginal.

La tibolona se metaboliza en tres isómeros esteroideos con propiedades estrogénicas, progestagénicas y androgénicas. Los metabolitos difieren de sus actividades y dominancia de acuerdo al órgano blanco. Así mismo la tibolona provee acción estrogénica en el hueso y los fogajes, pero el índice atrofia el

endometrio¹²⁵. En el endometrio, la tibolona se convierte localmente (por la 3 beta hidroxisteroide dehidrogenasa-isomerasa endometrial) a su isómero Delta 4 progestacional, explicando su efecto no proliferativo en el endometrio¹²⁷.

Su impacto benéfico sobre el hueso (dosis 3.5 mg) es comparable o aun mejor que la dosis de terapia hormonal estándar¹²⁸. En un estudio randomizado, la tibolona aumenta la densidad ósea en tres años en contraste con 0.625 mg de estrógenos conjugados y 10 mg de acetato de medroxiprogesterona en un régimen secuencial, en la cual la densidad ósea se mantuvo después de un aumento limitado a los primeros seis meses¹²⁹. La tibolona tiene un efecto estrogénico en la vagina, y las mujeres reportan mejoría de los síntomas de sequedad vaginal y dispareunia y aumento del disfrute sexual y la libido^{130,131}. Una mayor ventaja de la tibolona (2,5 mg diario) es su baja incidencia de sangrado vaginal (10-20%)¹²⁶. En un estudio randomizado comparando tibolona con terapia combinada estrógenos-progestinas, hubo menos dolor mamario y 50% menos sangrado y manchado con tibolona¹³². Debido a que la tibolona inhibe la proliferación de las células mamarias in vitro, es posible que estudios futuros vayan a indicar que la tibolona ofrece alguna protección contra el cáncer de mama.

Tibolona y sistema cardiovascular

Aunque una reducción por corto tiempo de chal es una consecuencia indeseable, el impacto a largo plazo no ha sido bien estudiado¹³³. El efecto no favorable sobre las lipoproteínas es acompañado por efectos benéficos en factores de coagulación consistente en aumento de la fibrinólisis y no cambios en la coagulación^{134,135}. En general es posible que alguna actividad favorable en el sistema cardiovascular sea conservada. Experimentalmente, la tibolona reduce los signos de isquemia y prolonga el tiempo a angina en una manera similar a los estrógenos¹³⁶. La tibolona también tiene un impacto benéfico en estudios a corto plazo en la resistencia a la insulina en mujeres normales con diabetes no insulina dependiente^{137,138}. La tibolona no tiene efecto en la presión arterial¹³⁹.

Opciones de tratamiento. Resumen

Reafirmamos que hay datos disponibles de prevención de osteoporosis y fracturas relacionadas con osteoporosis, con la terapia hormonal y alendronato. La ausencia de efecto en las fracturas de cadera después de tres años de raloxifeno causa preocupación. Para tibolona y fitoestrógenos, no hay datos de fracturas. Basados en la respuesta de la densidad ósea, podemos predecir que tibolona podría tener un impacto en la incidencia de fracturas. Debemos tener en mente que los datos de fracturas asociadas con alendronatos se derivan de mujeres con osteoporosis.

La calcitonina regula el calcio del plasma inhibiendo la resorción ósea y puede ser usada en pacientes en quienes la terapia hormonal está contraindicada. Dada en inyección subcutánea en una dosis de 100 UI diarias a mujeres con menopausia temprana tiene el mismo efecto que los estrógenos en la conservación de la densidad ósea¹⁴⁰. Estudios con calcitonina de salmón de liberación intranasal (200 UI diarias) indican que puede ser igualmente efectiva¹⁴¹. La calcitonina de salmón en aerosol nasal redujo el riesgo de fracturas en un 33%¹⁴². El tratamiento con calcitonina puede combinarse con vitamina D y suplemento de calcio. Las desventajas son el alto costo y las potenciales reacciones inmunológicas a la calcitonina no humana. La calcitonina humana está disponible, pero la calcitonina recombinante de salmón es más potente. Una preparación oral estará próximamente disponible.

Manejo en las que no responden a terapia hormonal

Hay un porcentaje de mujeres en terapia hormonal (5% a 10%), dependiendo de la adherencia al tratamiento, quienes continúan perdiendo hueso y experimentando fracturas^{60,62,145}. Es importante medir la densidad ósea en mujeres tratadas cuando están en su sexta década de edad para detectar las pobres respondedoras. En promedio, hay cerca del 10% al 15% de mujeres con pérdida de hueso a pesar de haberseles prescrito terapia hormonal. Un estudio clínico terminado a cinco años reportó una prevalencia de pobre respuesta basada en la densidad ósea de 11% en la columna y 26% en la cadera¹⁴⁷. Como se esperaba, fumar y el bajo peso fueron hallazgos comunes entre las pobres respondedoras, pero las características más impresionantes fueron niveles de estradiol bajo y FSH alta. Es apenas lógico que haya un grupo de mujeres quienes metabolizan y aclaran estrógenos administrados a una tasa mayor, y por lo tanto requieren de dosis más altas para un efecto protector sostenido en el hueso. Indudablemente, se han documentado considerables variaciones en los niveles de estradiol en individuos que reciben terapia hormonal oral y transdérmica^{148,149}. Presentaciones en el mercado por casas farmacéuticas dan niveles promedio, sugiriendo niveles estables y mantenimiento plano de sangre; sin embargo, los rangos, que son amplios, no se revelan. Una ayuda para la individualización de la terapia hormonal es determinar la dosis apropiada para el objetivo

Dos años de efectos óseos en mujeres con osteoporosis 51,52,54,56,121,125,142-145

	Placebo	E/P	Bisfosfonatos	Raloxifeno	Tibolona	Calcitonina	Soya
DMO col.	-5%	+6%	+ 5-6%	+2-3%	+5-6%	+2-3%	?
DMO fémur	-5%	+6%	+4-5%	+2-3%	+4-5%	?	?
Fracturas ver.	-50%	-48%	-47%	?	-33%	?	?
Fracturas cad.	-55%	-51%	0	?	?	?	?

deseado; en el caso del hueso, los niveles mínimos de estradiol se deben dar de 40-60 pg/mL, y un rango práctico para las muestras de sangre durante las horas de oficina de un paciente tomando su medicación en la noche debe ser 50-100 pg/mL.

Como los clínicos y la industria farmacéutica promueven bajas dosis de estrógenos con la atractiva noción de que menos es más seguro, debe esperarse una alta tasa de pobres respondedoras medida por la densidad ósea. Estamos sugiriendo que, una vez una pobre respondedora sea detectada por la medición de densidad ósea, se indica una medición de estrógenos, utilizando la concentración de estradiol en sangre. Posteriormente podemos enfatizar que la apropiada detección e investigación conformarán que una relativa dosis de bajos niveles de estradiol es la causa de la mayoría de los casos de pobre respuesta. Las medidas de pH vaginal en las paredes laterales de la vagina son muy simples y baratas. Ha sido impresionante en mi experiencia y la de otros cómo un pH ácido (menos de 4.5) se correlaciona con la administración de estrógenos^{150,151}. Este podría ser el mejor método para medir lo adecuado de la terapia estrogénica. La medición de citología vaginal no es útil. La mucosa vaginal es muy sensible a los estrógenos para permitir una medición de dosis-respuesta.

La medida de densidad ósea puede también detectar individuos que están respondiendo pobremente a los bisfosfonatos o al raloxifeno. Dos consideraciones debemos tener en mente. Primero, establecer que la ingesta apropiada de la medicación se esté practicando con buena aceptación. Segundo, descartar otra causa de pérdida ósea y estar seguros de que la suplementación con calcio y vitamina D es adecuada.

En una mujer en quien se demuestra pérdida ósea a pesar de recibir terapia hormonal, se recomiendan los siguientes pasos:

- Chequear la adherencia y medir niveles de estrógenos en sangre: ajustar la dosis de acuerdo a los títulos de estradiol.
- Descartar otras causas de pérdida ósea: Desórdenes alimenticios.

Enfermedades crónicas: renal y hepática.

Desórdenes endocrinos: exceso de glucocorticoides.

Hipertiroidismo.

Deficiencia estrogénica.

Hiperparatiroidismo.

- Nutricional: deficiencias de calcio, fósforo y vitamina D.
- Agregar un bifosfonato si la pobre respuesta continúa a pesar de mantener los niveles sanguíneos de estradiol en el rango de los 50-100 pg/mL.
- Seguir con mediciones de marcadores de densidad ósea.

Referencias

1. National Osteoporosis Foundation. <http://www.nof.org> 1999.
2. Looker AC, Orwoll ES, Johnston Jr CC, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761-1768.
3. Johnston CC, Jr., Slemenda CW, Melton III LJ. Clinical use of bone densitometry. *New Engl J Med* 1991; 324: 1105.
4. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 72.
5. Rubin SM, Cummings SR. Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures. *Ann Int Med* 1992; 116: 990.
6. Silverman SL, Greenwald M, Klein RA, Drinkwater BL. Effect of bone density information on decisions about hormone replacement therapy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 321-325.
7. Chow RK, Harrison JE, Brown CF, Hajek V. Physical fitness effect on bone mass in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 231.
8. Dalsky G, Stocke KS, Ehsani AA, Slatopolsky E, Lee WC, Birjes J, Jr. Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1988; 108: 824.

9. Cavanagh DJ, Cann CE. Brisk walking does not stop bone loss in postmenopausal women. *Bone* 1988; 9: 201.
10. Brooke-Wavell K, Jones PRM, Hardman AE. Brisk walking reduces calcaneal bone loss in post-menopausal women. *Clin Sci* 1997; 92: 75-80.
11. Ebrahim S, Thompson PW, Baskaran V, Evans K. Randomized placebo-controlled trial of brisk walking in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Age Ageing* 1997; 26: 253-260.
12. Kohrt WM, Snead DB, Slatopolsky E, Birge Jr SJ. Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1303-1311.
13. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *New Engl J Med* 1995; 332: 767-773.
14. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *New Engl J Med* 1991; 325: 1189-1195.
15. Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1063.
16. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1499-1505.
17. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *New Engl J Med* 1998; 339: 292-299.
18. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995; 98: 331-335.
19. Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1961-1966.
20. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *New Engl J Med* 1997; 337: 670-676.
21. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. Optimal calcium intake. *JAMA* 1994; 272: 1942.
22. Hasling C, Charles P, Jensen FT, Mosekilde L. Calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis: the influence of dietary calcium and net absorbed calcium. *J Bone Min Res* 1990; 5: 939.
23. Heaney RP, Recker RR. Distribution of calcium absorption in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 299.
24. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dosage micronized 17b-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 479.
25. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA* 1993; 270: 841.
26. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *Br Med J* 1997; 315: 1255-1260.
27. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *New Engl J Med* 2006; 354: 684-696.
28. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 105.
29. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New Engl J Med* 1992; 327: 1637.
30. Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *New Engl J Med* 1992; 326: 357.
31. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052.
32. Rosen CJ, Morrison A, Zhou H, et al. Elderly women in northern New England exhibit seasonal changes in bone mineral density and

- calciotropic hormones. *Bone Mineral* 1994; 25: 83.
33. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *New Engl J Med* 1998; 338: 777-783.
 34. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-373.
 35. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 713-716.
 36. Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 47-54.
 37. Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT, et al. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998; 31: 45-54.
 38. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000; 36: 181-193.
 39. Cauley J, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738.
 40. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1707-1712.
 41. Weiss NC, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *New Engl J Med* 1980; 303: 1195.
 42. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985; 102: 319.
 43. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogen in postmenopausal women: the Framingham Study. *New Engl J Med* 1987; 317: 1169.
 44. Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. *Br Med J* 1998; 316: 1858-1863.
 45. Riggs BL, Seeman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon WM. Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 1982; 306: 446.
 46. Quigley MET, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1516.
 47. Lafferty FW, Fiske ME. Postmenopausal estrogen replacement: a long-term cohort study. *Am J Med* 1994; 97: 66.
 48. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PWF, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *New Engl J Med* 1993; 329: 1141-1146.
 49. Cauley JA, Seeley DG, Enbsrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9-16.
 50. Lindsay R, MacLean A, Kraszewski A, Clark AC, Garwood J. Bone response to termination of estrogen treatment. *Lancet* 1978; i: 1325.
 51. Horsman A, Nordin BEC, Crilly RG. Effect on bone of withdrawal of estrogen therapy. *Lancet* 1979; ii: 33.
 52. Christiansen C, Christiansen MS, Transbol IB. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; i: 459.
 53. Trémollières FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 385-390.
 54. Sornay-Rendu E, Garnero P, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: the OFELY study. *Bone* 2003; 33: 159-166.
 55. Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E, PEPI Safety Follow-Up Study (PSFS) Investigators. Bone mass

- response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002; 25: 665-672.
56. Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4914-4923.
 57. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1997; 277: 543-547.
 58. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003; 10: 412-419.
 59. Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF, Hillard TC, Lees B, Whitehead MI. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990; 336: 1327.
 60. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.
 61. Eiken P, Kolthoff N, Nielsen SP. Effect of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. *Bone* 1996; 19: 191S-193S.
 62. Nelson HD, Rizzo J, Harris E, et al. Osteoporosis and fractures in postmenopausal women using estrogens. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2278-2284.
 63. Naessén T, Persson I, Thor L, Mallmin H, Ljunghall S, Bergstrom R. Maintained bone density at advanced ages after long-term treatment with low-dose estradiol implants. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 454.
 64. Armamento-Villareal R, Civitelli R. Estrogen action on the bone mass of postmenopausal women is dependent on body mass and initial bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 776.
 65. Villareal DT, Binder EF, Williams DB, Schechtman KB, Yarasheski KE, Kohrt WM. Bone mineral density response to estrogen replacement in frail elderly women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 815-820.
 66. Cauley JA, Zmuda JM, Ensrud KE, Bauer DC, Ettinger B, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Timing of estrogen replacement therapy for optimal osteoporosis prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5700-5705.
 67. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 759.
 68. O'Connell MB. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. *J Clin Pharmacol* 1995; 35(Suppl 9): 18S-24S.
 69. Reginster JY, Sarlet N, Deroisy R, Albert A, Gaspard U, Franchimont P. Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 340-343.
 70. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2239-2243.
 71. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *New Engl J Med* 1998; 339: 733-38.
 72. Naessen T, Berglund L, Ulmsten U. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17beta-estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 115-119.
 73. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668-2676.
 74. Garnett T, Studd J, Watson N, Savvas M, Leather A. The effects of plasma estradiol levels on increases in vertebral and femoral bone density following therapy with estradiol and estradiol with testosterone implants. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 968-972f.

75. Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC, Addison WA, Wiita B, Downey LJ. Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgens on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 529-537.
76. Davis SR, McCloud P, Strauss BJG, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21: 227-36.
77. Barrett-Conner E, Young RH, Notelovitz M, et al. A two-year, double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. Effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J Reprod Med* 1999; 44: 1012-1020.
78. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *New Engl J Med* 1996; 335: 1016-1021.
79. Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2000; 28: 517-525.
80. Lowe CE, Depew WT, Vanner SJ, Paterson WG, Meddings JB. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 634-640.
81. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC, Jr. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 396-402.
82. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
83. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *New Eng J Med* 2001; 344: 333-340.
84. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 124-134.
85. Fogelman I, Ribot C, Smith R, et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1895-1900.
86. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging* 2000; 12: 1-12.
87. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 103-111.
88. Luckey MM, Gilchrist N, Bone HG, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 35 milligrams once weekly and 5 milligrams daily in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 711-721.
89. Blumel JE, Castelo-Branco C, de la Cuadra G, Maciver L, Moreno M, Haya J. Alendronate daily, weekly in conventional tablets and weekly in enteric tablets: preliminary study on the effects in bone turnover markers and incidence of side effects. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 278-281.
90. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, III, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Mineral Res* 2002; 17: 1988-1996.
91. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
92. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. *JAMA* 1997; 277: 1159-1164.
93. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-4124.
94. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss with alendronate

- in postmenopausal women under 60 years of age. *New Engl J Med* 1998; 338: 485-492.
95. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253-261.
 96. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-2082.
 97. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
 98. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003; 32: 120-126.
 99. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3076-3081.
 100. Greenspan S, Bankhurst A, Bell N, et al. Effects of alendronate and estrogen, alone or in combination, on bone mass and turnover in postmenopausal osteoporosis (abstract). *Bone* 1998; 23(Suppl 5): S174.
 101. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1890-1897.
 102. Ettinger B, Pressman A, Schein J. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care* 1998; 4: 1377-1382.
 103. Faulkner DL, Lucy LM, Heath H, Minshall ME, Muchmore DB. A claims data assessment of patient compliance with alendronate (abstract). *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl 3): 21.
 104. Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14: 965-968.
 105. MacLennan AH, Wilson DH, Taylor AW. Hormone replacement therapy use over a decade in an Australian population. *Climacteric* 2002; 5: 351-356.
 106. Steel SA, Albertazzi P, Howarth EM, Purdie DW. Factors affecting long-term adherence to hormone replacement therapy after screening for osteoporosis. *Climacteric* 2003; 6: 96-103.
 107. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *New Engl J Med* 2004; 350: 1189-1199.
 108. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis: an update. *Horm Metab Res* 1997; 29: 145-150.
 109. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH, III., et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997; 103: 291-297.
 110. Bjarnason NH, Delmas PD, Mitlak BH, et al. Raloxifene maintains favourable effects on bone mineral density, bone turnover and serum lipids without endometrial stimulation in postmenopausal women. 3-Year study results (abstract). *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl 3): 11.
 111. Neele SJ, Evertz R, De Valk-De Roo GW, Roos JC, Netelenbos JC. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone* 2002; 30: 599-603.
 112. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 875-883.
 113. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109-3115.
 114. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C. Alendronate has a residual

- effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 2003; 33: 301-307.
115. Orr-Walker B, Wattie DJ, Evans MC, Reid IR. Effects of prolonged bisphosphonate therapy and its discontinuation on bone mineral density in post-menopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 87-92.
 116. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *New Eng J Med* 2002; 346: 653-661.
 117. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 835-842.
 118. Boss SM, Huster WJ, Neild JA, Glant MD, Eisenhut CC, Draper MW. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1458-1464.
 119. Heaney RP, Draper MW. Raloxifene and estrogen: comparative bone-remodeling kinetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3425-3429.
 120. Meunier PJ, Vignot E, Garnero P, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. Raloxifene Study Group. *Osteoporos Int* 1999; 10: 330-336.
 121. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 922-930.
 122. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX® versus EVISTA® Comparison Trial) International. *J Int Med* 2004; 255: 503-511.
 123. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-3617.
 124. Ross LA, Alder EM. Tibolone and climacteric symptoms. *Maturitas* 1995; 21: 127-36.
 125. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419-2422.
 126. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas* 1995; 21: 71-76.
 127. Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gursipide E. Human endometrial 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 345-351.
 128. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez J-P, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17b-estradiol and dihydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806-812.
 129. Thiébaud D, Bigler JM, Renteria S, et al. A 3-year study of prevention of postmenopausal bone loss: conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone. *Climacteric* 1998; 1: 202-210.
 130. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson POG. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994; 18: 127-133.
 131. Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life — a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997; 26: 15-20.
 132. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904-911.
 133. Farish E, Barnes JF, Rolton HA, Spowart K, Fletcher CD, Hart DM. Effects of tibolone on lipoprotein(a) and HDL subfractions. *Maturitas* 1994; 20: 215-219.

134. Parkin DE, Smith D, Al Azzawi F, Lindsay R, Hart DM. Effects of long-term ORG OD 14 administration on blood coagulation in climacteric women. *Maturitas* 1987; 9: 95-101.
135. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Coelingh Bennink HJT, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1752-1756.
136. Lloyd GWL, Patel NR, McGing EA, Cooper AF, Kamalvand K, Jackson G. Acute effects of hormone replacement with tibolone on myocardial ischaemia in women with angina. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 155-157.
137. Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis GB. Effects of tibolone on glucose and lipid metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 251-253.
138. Prelevic GM, Beljic T, Balint-Peric L, Ginsburg J. Metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Maturitas* 1998; 28: 271-276.
139. Feher MD, Cox A, Levy A, Mayne P, Lant AF. Short term blood pressure and metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 281-283.
140. MacIntyre I, Stevenson JC, Whitehead MI, Wimalawansa SJ, Banks LM, Healy MJ. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988; i: 900.
141. Fioretti P, Gambacciani M, Taponco F, Melis GB, Capelli N, Spinetti. Effects of continuous and cyclic nasal calcitonin administration in ovariectomized women. *Maturitas* 1992; 15: 225-232.
142. Chesnut CH, III., Silverman S, Andriano K, 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: 267-276.
143. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1997; 337: 1641-1647.
144. Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kröger H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 574-579.
145. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
146. Hillard TC, Whicraft SJ, Marsh MS, et al. Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 1994; 4: 341-348.
147. Komulainen M, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Honkanen RJ, Saarikoski S. Identification of early postmenopausal women with no bone response to HRT: results of a five-year clinical trial. *Osteoporos Int* 2000; 11: 211-218.
148. Gavalier JS. Thoughts on individualizing hormone replacement therapy based on the postmenopausal health disparities study data. *J Women's Health* 2003; 12: 757-768.
149. Kraemer GR, Kraemer RR, Ogden BW, Kilpatrick RE, Gimpel TL, Castracane VD. Variability of serum estrogens among postmenopausal women treated with the same transdermal estrogen therapy and the effect on androgens and sex hormone binding globulin. *Fertil Steril* 2003; 79: 534-542.
150. Notelovitz M. Estrogen therapy in management of problems associated with urogenital aging: a simple diagnostic test and the effect of the route of hormone administration. *Maturitas* 1995; 22(Suppl): S31-S33.
151. Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to FSH for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1272-1277.