

PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS

OSTEOPOROSIS PREVENTION

DR. JOSÉ ADOLFO RODRÍGUEZ P. (1)

1. PROFESOR TITULAR DE MEDICINA, DEPARTAMENTO ENDOCRINOLOGÍA, ESCUELA DE MEDICINA, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Email:
jrodrigu@med.puc.cl

RESUMEN

Un alto número de personas, especialmente mujeres, presenta osteoporosis densitométrica, la cual es un importante factor de riesgo para fracturas. La osteoporosis se diagnostica y cuantifica por medio de la densitometría de doble fotón. No todos los pacientes tienen indicación de hacerse una densitometría, sino aquéllos con factores de riesgo o por edad.

Para prevenir la osteoporosis es preciso asegurar una buena ingesta de calcio y vitamina D, modificar el estilo de vida y aumentar el ejercicio físico. La terapia farmacológica tiene su principal indicación en el tratamiento de la osteoporosis, aunque puede usarse también preventivamente en pacientes seleccionados por factores de riesgo.

Palabras clave: Osteoporosis, densitometría, densitometría de doble fotón.

SUMMARY

A large number of people, especially women, have densitometric osteoporosis, an important risk factor for fractures. Osteoporosis can be diagnosed and measured by double photon densitometry. Not all patients need a bone densitometry, but those with risk factors for osteoporosis or advanced age do.

To prevent osteoporosis it is necessary to ensure an adequate calcium and vitamin D intake, to modify lifestyles, and to increase physical exercise. Pharmacologic therapy is mainly prescribed to treat osteoporosis, but it can also be used to prevent it in selected patients with increased risk factors.

Key words: Osteoporosis, densitometry, absorptiometry, photon.

INTRODUCCIÓN

La definición de osteoporosis incluye un aspecto cuantitativo (la disminución de masa ósea medible con densitometría), y un aspecto cualitativo (la alteración de la microarquitectura y resistencia ósea). Ambas, por separado o en conjunto, predisponen a fracturas.

Desde un punto de vista cuantitativo se ha definido arbitrariamente la osteoporosis como una disminución de la densidad ósea mineral medida por densitometría de doble fotón que sea igual o superior a 2,5 desviaciones estándar por debajo del promedio de una población joven normal de referencia. Esta disminución se expresa como "score T" que indica cuántas desviaciones estándar se desvía la densidad ósea mineral de un paciente del promedio de la población joven en el sitio medido. Se considera normal tener un score T hasta -1; entre -1.1 y -2.4 se considera osteopenia, y tener -2.5 o menos se considera osteoporosis densitométrica. Los sitios en que comúnmente se mide la densidad ósea mineral son la columna lumbar (L1 a L4) y la cadera (cuello femoral, trocánter, triángulo de Ward, cadera total). Junto con el score T se mide el "score Z" que compara la densidad ósea mineral del paciente con la de una población normal de su edad. A medida que aumenta la edad aumenta la pérdida de densidad ósea mineral y la fragilidad ósea, por lo que la comparación se hace con la población joven, de huesos normales. Una diferencia importante en densidad ósea con el grupo normal de la misma edad sugiere que puede haber una causa adicional a la edad para la osteoporosis.

Es importante destacar que la osteoporosis permanece silenciosa hasta que se presenta una fractura. Las fracturas osteoporóticas más comunes son las vertebrales, las de muñeca y las de cadera. Todas ellas implican una grave carga de dolores, incapacidades funcionales, trastornos personales y familiares, en particular las de cadera que se asocian a mortalidad del 20% a un año, se acompañan de pérdida de independencia y de una pesada carga económica para el paciente, su familia y para la sociedad.

Las fracturas obedecen a un conjunto de causas, siendo las principales las caídas y la osteoporosis. Para prevenir fracturas, entonces, es preciso actuar sobre estas dos causas principales.

Diversas instituciones han elaborado guías para prevenir caídas e identificado factores de riesgo para caídas en adultos mayores (1-2). En este trabajo nos limitaremos a la prevención de la osteoporosis, pero teniendo en cuenta que ella es sólo un factor intermedio y que lo importante a prevenir son las fracturas.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

En Chile no existen estudios publicados de prevalencia de osteoporosis medida por densitometría de doble fotón en la población general. En poblaciones seleccionadas de mujeres postmenopáusicas nosotros hemos encontrado un 35% de osteoporosis densitométrica, siendo ésta mayor en la columna lumbar que en el cuello femoral, si bien pasados los 80

años se invierte la proporción (3). En esta muestra encontramos también que un 29,7% de las mujeres tenía al menos una fractura vertebral, lo que ajustado a la distribución por edad de la población chilena mayor de 50 años daría una frecuencia de fractura vertebral de 15% en este grupo etario en nuestro medio. Este dato es importante, ya que se sabe que después de una fractura vertebral el riesgo de tener una fractura no vertebral (p. ej., muñeca, húmero, cadera) se duplica o triplica (4).

Según el Instituto Nacional de Estadísticas, al año 2010 hay en Chile 2.216.179 mujeres mayores de 50 años. De acuerdo a nuestras estimaciones, tendríamos 775.663 casos de osteoporosis y 332.427 con al menos una fractura vertebral, sin considerar a los hombres. Al momento de la menopausia, una mujer en Chile actual tiene una expectativa de vida de 35-40 años adicionales, durante los cuales tendrá un 15% de probabilidades de sufrir una fractura de cadera.

En hombres el problema tampoco es menor. Un estudio reciente da cuenta de que casi un 25% de los hombres mayores de 60 años tendrá una fractura osteoporótica en el resto de su vida, y probablemente recibirá menos tratamiento ya que muchos médicos consideran que la osteoporosis es sólo enfermedad de mujeres (5).

La identificación de pacientes con osteoporosis a partir de una fractura es un hecho tardío, que impide adoptar oportunamente medidas de prevención.

FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS

La identificación de factores de riesgo es el primer paso para prevenir la osteoporosis y por ende las fracturas. La Tabla 1 muestra una lista de condiciones que favorecen la aparición de osteoporosis, destacándose entre ellas la edad mayor de 65 años, la menopausia antes de los 45 años y una historia familiar de osteoporosis. Esta última se relaciona más a factores genéticos que influyen en un hueso de mala calidad y poca resistencia; en cambio las anteriores se relacionan a la disminución de la masa ósea que se ve en la mujer a partir de la menopausia.

La baja ingesta de calcio, que es común en Chile, contribuye a que nuestros jóvenes no alcancen una masa ósea máxima que les permita no caer en osteoporosis con la declinación fisiológica de la edad; y en la menopausia la baja ingesta estimula mayor secreción de PTH que favorece la resorción ósea. Esto, agravado por el déficit de vitamina D que afecta probablemente a cerca de la mitad de nuestras pacientes postmenopáusicas (6).

Factores relacionados con el estilo de vida son el tabaquismo y la ingesta de alcohol en cantidad superior a 90 mL al día.

Los médicos y personal de salud deben estar conscientes de que muchas enfermedades y tratamientos pueden producir osteoporosis y fracturas. En particular, la artritis reumatoidea y el uso de corticoides en dosis iguales o mayores a 5 mg diarios de prednisona o equivalentes por períodos de 3 meses o más.

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS**ANAMNESIS**

- **Edad > 65 años**
- **Mala ingesta de lácteos**
- **Enfermedades concomitantes:**
 - Hiperparatiroidismo
 - Prolactinomas, hipopituitarismo
 - EPOC
 - Enfermedad celíaca o síndromes de malabsorción
 - Cirugía bariátrica
 - Enfermedades hepáticas o renales crónicas
 - Artritis reumatoidea
 - Accidentes vasculares cerebrales secuestrados
 - Diabetes mellitus
 - Mastocitosis sistémica
 - Depresión
- **Antecedentes mórbidos:**
 - Hipertiroidismo
 - Anorexia nervosa u otra causa de desnutrición
 - Cushing o ingesta de corticoides en dosis suprafisiológicas por más de 3 meses
- **Hábitos:**
 - Fumadores
 - Ingesta de alcohol > 3 vasos/día
 - Ingesta de café > 3 tazas diarias
 - Medicamentos: anticonvulsivantes, inmunosupresores, heparina crónica, antineoplásicos, análogos de GnRH, litio, rosigitazona
- **Antecedentes gineco-obstétricos:** Anovulación crónica, oligo-amenorrea, hiperprolactinemia, menopausia antes de los 45 años.
- **Antecedentes familiares:** Historia de osteoporosis o de fracturas, fractura de cadera en la madre

EXAMEN FÍSICO

Peso y talla bajos

Sin embargo, no todos los que poseen estos factores de riesgo llegan a tener osteoporosis, así como no todos los que tienen osteoporosis llegan a fracturarse. Por eso es preciso en cada paciente individual diagnosticar si existe o no osteoporosis y luego estimar el riesgo de fracturarse.

DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS

El diagnóstico de osteoporosis se hace midiendo la densidad ósea mineral con un densitómetro de absorciometría radiológica de doble fotón

(DEXA). La medición de densidad ósea y la evaluación individual de factores de riesgo son los pilares de la decisión de prevenir la osteoporosis.

La Tabla 2 muestra en quiénes la National Osteoporosis Foundation (E.E.U.U) recomienda hacer una densitometría ósea (7). Sobre la base de los resultados de la densitometría se han elaborado una serie de métodos para predecir el riesgo de experimentar fracturas osteoporóticas. El más usado actualmente es el FRAX (Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura) desarrollada por la OMS (8), que se elaboró para calcular la probabilidad de tener una fractura osteoporótica mayor considerando la densidad ósea en el cuello femoral, factores antropométricos y otros factores de riesgo, ajustados a los datos comunicados para diferentes países. No se consideran datos de Chile, por lo que para pacientes nacionales se pueden usar los datos de España, Argentina, o los de la etnia que más se acerque a la del paciente en estudio.

Hay otros métodos que sin hacer densitometría permiten calcular la probabilidad de fracturas basados solamente en la edad e historia de fracturas previas (9, 10). Es necesario destacar que un paciente que ha experimentado una fractura osteoporótica se considera ya portador de osteoporosis establecida, aunque su densitometría no muestre un score T más bajo que -2,5.

Un hecho muy importante a considerar es que la mayoría de las fracturas que ocurren en mujeres postmenopáusicas se dan en sujetos que todavía no tienen osteoporosis densitométrica, por lo cual la prevención debe ir dirigida a todos los factores de riesgo y no sólo a la densitometría.

TABLA 2. ¿QUIÉNES DEBEN HACERSE DENSITOMETRÍA?

- Mujeres mayores de 65 años y hombres mayores de 70.
- Mujeres postmenopáusicas menores de 65 y hombres entre 50 y 69 años si hay factores de riesgo.
- Mujeres en período perimenopáusico si hay factores de riesgo importantes, como IMC bajo 20, fracturas previas o medicamentos de riesgo.
- Adultos que se fracturan después de los 50 años.
- Adultos con enfermedades que se asocian a osteoporosis o que toman medicamentos que la favorecen.
- Cualquiera en quien se considere dar tratamiento farmacológico para osteoporosis.
- Cualquiera que esté en tratamiento para osteoporosis, para evaluar la eficacia.
- Cualquiera en quien la evidencia de pérdida de masa ósea fuera indicación de tratamiento.

Fuente: Ref. 7

Los pacientes en quienes se hace el diagnóstico positivo de osteoporosis deben ir directamente a tratamiento. Los demás, ya sea sujetos normales o con osteopenia, deben tomar medidas preventivas para no desarrollar osteoporosis.

PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS

Hay abundante evidencia de que medidas no farmacológicas y farmacológicas son eficaces para aumentar la densidad ósea mineral y para prevenir fracturas, especialmente vertebrales, en pacientes con osteoporosis. En cambio, la evidencia no es tan abundante para probar que medidas de prevención en pacientes sin osteoporosis logren evitarla.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Siendo el tabaquismo, la ingesta de alcohol y de café factores de riesgo, es preciso aconsejar a los pacientes para dejar de fumar y mantener en un mínimo el alcohol y el café. Es sabido que los fumadores a la vez suelen ser bebedores exagerados de alcohol y de café, por lo que es importante obtener un cambio drástico en el estilo de vida.

La segunda recomendación para prevenir la osteoporosis es mantener una adecuada ingesta de calcio y vitamina D (11). Esta medida de prevención debe iniciarse en la infancia y mantenerse a lo largo de la vida. En niños se recomienda una ingesta diaria de calcio entre 800 y 1300 mg, y en la postmenopausia al menos 1200 mg/d. Las recomendaciones de ingesta de vitamina D van entre 400 y 1000 UI diarias, para lograr concentraciones plasmáticas de 25 hidroxivitamina D de 30 ng/mL o más. Es difícil conseguir estos niveles de ingesta sólo por la alimentación, por lo que casi siempre es necesario indicar suplementos de calcio y vitamina D en la postmenopausia. En cambio, en jóvenes es importante recomendar una exposición solar mínima, que sin incidir en el riesgo de cáncer de la piel, permita una adecuada síntesis cutánea de vitamina D.

La tercera recomendación no farmacológica es aumentar el ejercicio físico. El ejercicio que más fortalece los huesos es el levantar pesas y el de resistencia (12, 13); los ejercicios de agilidad ayudan a mantener el equilibrio y a atenuar los golpes en caso de caídas. Es recomendable que estos ejercicios se hagan bajo estricta vigilancia y en forma muy gradual para no provocar lesiones.

Sin embargo es preciso tener presente que para muchas mujeres la observancia estricta de estas medidas no farmacológicas es difícil y aunque se cumplan bien, no garantizan en todos los casos que más adelante se llegue a la osteoporosis.

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Hay abundante evidencia sobre el beneficio del tratamiento farmacológico de pacientes con osteoporosis para evitar fracturas, pero no la hay

tanta para evaluar los beneficios de tratar a pacientes sin osteoporosis para prevenirla. Es importante destacar que para prevenir la osteoporosis no se necesita aumentar la densidad ósea mineral, como sería el caso en el tratamiento, sino que basta con evitar que ella descienda a niveles de osteoporosis.

Basándose en la densitometría, mujeres cuyo peor valor da un score T -1 o mejor, generalmente no necesitan terapia farmacológica de prevención. Esta debe considerarse, en cambio, en pacientes con scores T entre -1.1 y -2.4, si bien en muchas de ellas el valor obtenido sólo refleja que la masa ósea máxima alcanzada en su juventud no fue muy alta. Hay alguna evidencia de que las mujeres de este grupo que tienen marcadores bioquímicos de resorción elevados tienen un alto recambio y pueden perder masa ósea más rápido cayendo así en osteoporosis (14).

ESTRÓGENOS Y HORMONAS SEXUALES

Desde hace más de 60 años se sabe que los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea que ocurre en la mujer al cese de la función ovárica, por lo que su administración al inicio de la menopausia se ha usado por muchos años como la más eficaz manera de prevenir la osteoporosis. Sin embargo, desde la publicación del estudio WHI (Women's Health Initiative) (15) que confirmó la eficacia del tratamiento estrogénico para aumentar la densidad ósea y prevenir fracturas de cadera, el uso indiscriminado de estrógenoterapia ha disminuido considerablemente debido al riesgo de enfermedad tromboembólica pulmonar, accidentes vasculares cerebrales y posibles efectos deletéreos cardiovasculares y mamarios. Por ello actualmente se considera que la terapia hormonal de reemplazo no debe indicarse solamente para prevenir la osteoporosis. Con todo, la terapia de reemplazo hormonal encuentra su mejor indicación en los casos de menopausia precoz (antes de los 40 años) o temprana (antes de los 45 años) ya que al parecer los riesgos son menores en mujeres más jóvenes que las del estudio WHI. Es importante tener presente que el efecto antirresortivo óseo de los estrógenos cesa inmediatamente al suspender el tratamiento. La dosis de estrógenos requerida para anular la pérdida de masa ósea es bastante variable de persona a persona, siendo lo más común entre 0.3 y 0.625 mg/d de estrógenos conjugados o equivalente.

La tibolona, un esteroide sintético con actividad estrogénica, progestativa y androgénica, ha demostrado ser capaz de aumentar la densidad ósea mineral en columna y caderas, previniendo así la osteoporosis (16); en algunos estudios también ha demostrado eficacia anti-fracturas vertebrales y no vertebrales, pero con riesgo de accidente vascular cerebral aumentado en mujeres mayores (17).

Los SERMS ("selective estrogen-receptor modulators") son moléculas que se pueden unir a receptores estrogénicos y ejercer en ellos actividad inhibitoria o estimuladora. El tamoxifeno, que tiene actividad inhibitoria de los receptores estrogénicos mamarios y que por lo tanto se usa en el cáncer mamario con receptores estrogénicos positivos, muestra actividad estimuladora endometrial, por lo que si bien tiene

algún efecto antirresortivo óseo, no se usa para estos efectos. En cambio el raloxifeno ha demostrado que además de su efecto inhibitorio sobre los receptores estrogénicos mamarios tiene nulo efecto sobre el endometrio y previene la osteoporosis induciendo un modesto aumento de la densidad ósea mineral, a pesar de lo cual tiene un potente efecto anti fracturas vertebrales (18). El bazedoxifeno y el lasofoxifeno, otros SERMs próximos a salir al mercado, también han mostrado en estudios clínicos eficacia para prevenir la osteoporosis aumentando la densidad ósea mineral sin efecto mamario ni endometrial (19, 20). Los SERMs conservan el mismo riesgo de tromboembolismo y de accidentes vasculares cerebrales que los estrógenos y no evitan los bochornos. Se estudia su uso combinado con dosis bajas de estrógenos conjugados en una misma tableta.

En hombres, en cambio, la testosterona tiene efecto preventivo de osteoporosis sólo en aquéllos con hipogonadismo, definido por niveles de testosterona plasmática inferiores a 200 ng/dL.

BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato) son potentes agentes antirresortivos óseos que actúan interfiriendo con la actividad osteoclástica. Son eficaces para aumentar la densidad ósea mineral en columna y cadera y para prevenir fracturas vertebrales. El alendronato, el risedronato y el zoledronato además han demostrado eficacia para prevenir fracturas de caderas en pacientes con osteoporosis más intensa o más frágiles. Por esto se les usa más bien como tratamiento de la osteoporosis que como prevención. Su uso preventivo de osteoporosis no suele resultar costo-eficaz en términos de fractura, ya que el empleo desde antes que aparezca osteoporosis densitométrica hasta que ocurra una fractura toma muchos años, el número de pacientes con osteoporosis que se fractura es bajo y el costo de los bisfosfonatos es elevado. El número de pacientes sin osteoporosis a tratar para evitar una fractura es desmesuradamente alto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anonymous. Guideline for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2001;(49):664-672.
2. National Osteoporosis Foundation. *Health Professional's Guide to Rehabilitation of the Patient with Osteoporosis.* Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2003.
3. Rodríguez JA, Valdivia G, Trincado P.: Fracturas vertebrales, osteoporosis y vitamina D en la postmenopausia. Estudio en 555 mujeres en Chile. *Rev. Med. Chile* 2007; 135: 31-36.
4. Reginster JY, Burllet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006; 38 (2) Suppl 1) 54-59.
5. Gruntmanis U. Male osteoporosis: deadly, but ignored. *Am. J. Med. Sci.* 2007; 333:85-92.
6. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal

women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007; 14:1-7.

OTRAS TERAPIAS

La calcitonina en spray nasal produce una leve alza de la densidad ósea mineral y en dosis de 200 UI diarias puede prevenir fracturas vertebrales, sin embargo su uso para prevención de osteoporosis no está aprobado por la FDA.

La hormona paratiroidea (Teriparatide) tampoco está aprobada para prevención de osteoporosis, pero sí para tratamiento. Tiene un fuerte efecto para aumentar la densidad ósea mineral y reduce en más de 50% el riesgo relativo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

CONCLUSIÓN

Un alto número de personas, especialmente mujeres, presenta osteoporosis densitométrica, la cual es un importante factor de riesgo para fracturas. La osteoporosis se diagnostica y cuantifica por medio de la densitometría de doble fotón. No todos los pacientes tienen indicación de hacerse una densitometría, sino aquellos con factores de riesgo o por edad.

Para prevenir la osteoporosis es preciso asegurar una buena ingesta de calcio y vitamina D, modificar el estilo de vida y aumentar el ejercicio físico. La terapia farmacológica tiene su principal indicación en el tratamiento de la osteoporosis, aunque puede usarse también preventivamente en pacientes seleccionados por factores de riesgo.

women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007; 14:1-7.

7. National Osteoporosis Foundation. *Clinicians Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.* 2008.
8. www.shef.ac.uk/FRAX
9. Miller P, Barlas S, Brenneman SK, Abbott TA, Chen YT, Barrett-Connor E, et al. An approach to identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture. *Arch Intern Med* 2004; 164:1113-1120.
10. Black DM, Steinbuch M, Palermo M, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoeseyni MS et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12:519-528.
11. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.* Washington DC. National Academy Press, 1997.

12. Kerr D, Ackland T, Maslen B, Morton A, Prince R. Resistance training over 2 years increases bone mass in calcium-replete postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16:175-181.
13. Milliken LA, Going SB, Houtkooper LB, Flint-Wagner HG, Figueroa A, Metcalfe LL et al. Effects of exercise training on bone remodeling, insulin-like growth factors, and bone mineral density in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Calcif Tissue Int* 2003; 72:478-484.
14. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, et al. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1614-1621.
15. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
16. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4717-4726.
17. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, VerweijP, et al; LIFT Trial Investigators. The effect of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697-708.
18. Ettiger B, Black DM, Mitlak BH, Kickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-645.
19. Chines AA, Komm BS. Bazedoxifene acetate: a novel selective estrogen receptor modulator for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Today (Barc)*. 2009; 45:507-520.
20. Lewiecki EM. Lasofoxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5:817-827.
21. McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, Christiansen C, Ravn P, Wu M, et al. 2nd, Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4879-4885.
22. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez Portales JA, McClung MR, Wasnich RD, Gilchrist NL, et al. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1492-1497.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.