

Manejo de la osteoporosis y sus consecuencias en nuestro centro

Handling osteoporosis and its consequences at our center

Jiménez Martín, Antonio*
Martínez Pérez, Rosalía**
Mañas Martínez, Francisco José
González Herranz, Jesús
Lara Bullón, José
Marengo de la Fuente, José Luis**

CENTRO

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario N^o Sra. de Valme. Sevilla.

*Antiguo MIR de COT en el Hospital Universitario N^o Sra. de Valme, Sevilla. Actualmente miembro del Servicio de COT del Hospital FREMAP Sevilla.

**Servicio de Reumatología. Hospital Universitario N^o Sra. de Valme. Sevilla.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS: En 2006 se recogieron 7.2 fracturas de cadera osteoporóticas/1000 habitantes españoles, considerando tan sólo un 18% de pacientes tratados previamente. Nuestro objetivo es estudiar la incidencia de fracturas osteoporóticas en nuestra área, reconocer los factores de riesgo asociados y analizar nuestros cambios terapéuticos acaecidos frente a esta creciente enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo retrospectivo, donde analizamos 1432 pacientes. Edad media: 71,50 años, desviación típica: 9.64 años. 98% mujeres. Analizamos los factores de riesgo de fractura osteoporótica, la presencia de patología concomitante, diagnósticos diferenciales, los tratamientos previos y posteriores a la primera consulta. Estudio durante 3 años, con seguimiento medio de 1 año.

RESULTADOS: Un 33.9% refería disminución de estatura, 26.1% pobre capacidad visual, 41.8% dificultad para levantarse de sillas, 4.6% tomaban benzodiazepinas, 16.8% sufrieron fracturas vertebrales, 21.2% fracturas de cadera, 62.4% sufrieron fracturas en otras localizaciones tales como húmero o muñeca, 28% eran hipertensos. Se pasó de una vida sedentaria (53.6%) a una activa (96.2%) y alcanzamos un tratamiento de un 72.6% de los casos frente al 5.7% previo, con diferencias estadísticamente significativas, $p < 0.05$.

CONCLUSIONES: En nuestra experiencia, el sedentarismo era el factor de riesgo principal asociado a estos pacientes con fracturas osteoporóticas y menos del 6% de los pacientes estaban tratados previamente a la fractura con medicamentos para la osteoporosis. El consejo terapéutico en cuanto a modificación de hábitos y el tratamiento con bifosfonatos y vitamina D al alta, consideramos que deberían de protocolizarse en pacientes con fracturas osteoporóticas previas.

ABSTRACT

OBJECTIVE OF THE STUDY/INTRODUCTION: In 2006, 7.2 hip fractures due to osteoporosis/1000 inhabitants were noted, with only 18% of the patients having previous treatment. Our objective is to study the fracture incidence due to osteoporosis in our area, identify the associated risk factors and analyze our therapeutic changes in the light of the increased appearance of this disease.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective, descriptive study, in which we analyzed 1432 patients. Average age: 71.50 years, typical deviation: 9.64 years. 98% women. We analyzed the risk factors for osteoporotic fractures, the presence of concomitant pathologies, differential diagnostic, previous and later treatments after the first visit to the medical center. A three year study with an average follow-up of one year.

RESULTS: 33.9% referred to a decrease in height, 26.1% hindered visual capacity, 41.8% difficulty in getting up from a chair, 4.6% took benzodiazepines, 16.8% suffered vertebral fractures, 21.2% hip fractures, 62.4% suffered fractures in other locations such as humerus or wrist and 28% had hypertension. Of the patients, 53.6% had a sedentary life, while 96.2% were active, and we had a treatment rate of 72.6% of the cases in comparison with the previous 5.7%, with significant statistical differences $p < 0.05$.

CONCLUSIONS: In our experience, a sedentary life style was a major risk factor for these patients with osteoporotic fractures and less than 6% of the patients had been treated with medicine for osteoporosis prior to the fracture. In terms of changes in habits and treatment with bisphosphonate and vitamin D at discharge, we consider that these should be established as a protocol in patients with prior osteoporotic fractures.

Palabras clave: osteoporosis, fracturas, bifosfonatos.

Key words: osteoporosis, fractures, bisphosphonate.

Recibido: 10-6-2012. **Aceptado:** 5-9-2012. **Publicado en pág. web:** 5-9-2012

CONTACTO: Antonio Jiménez Martín. Urb. Al-Alba, c/ Brisa, nº 10, D. C.P. 41020, Sevilla. 609 012 308
antonio_jimenez10@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad en progresión. De este modo, a nivel mundial se han recogido 1,26 millones de fracturas de cadera en 1990 y se prevén 2,6 millones para el año 2025 ó 4,5 millones para el 2050⁽¹⁾. En España, se han recogido hasta 7,2 fracturas por 1000 habitantes, considerando que tan sólo recibían tratamiento para la osteoporosis antes de la fractura un 18% de los pacientes con fractura⁽²⁾.

La importancia de la osteoporosis es destacable como reconoce Farahmand⁽³⁾. De este modo, en Europa surgen anualmente más de 400.000 fracturas de cadera y se

prevé que en el año 2020 se producirán hasta 650.000. Por otro lado, una mujer de 50 años de edad tiene más de un 50% de probabilidades de sufrir al menos una fractura por osteoporosis, con un riesgo relativo de muerte, ajustado por edad y hospitalización de 2.3 puntos (95% CI 2.0-2.5).

La edad es un factor multiplicador del riesgo de fractura osteoporótica. Así en el estudio publicado en REEMO en 2005⁽⁴⁾, se reconoce que las fracturas de cadera suponen un riesgo de aparición de un 0.2% a los 50 años, y que este riesgo se multiplica hasta un 5.2% a partir de los 80 años. De modo similar, la muñeca

se ve aumentada su frecuencia de aparición fracturaria hasta un 2% a los 80 años, con un 4.7% de fracturas vertebrales igualmente en este rango de edad. Todo ello va asociado a la menor densidad mineral ósea del hueso osteoporótico. Por ello, el hecho de sufrir una fractura de cadera multiplica por 2 el sufrir otra fractura en la cadera contralateral, multiplica por 4 el riesgo de sufrir una fractura vertebral y por 2 veces el riesgo de sufrir una fractura de Colles⁽⁵⁾. Para Millar, un 33% de los pacientes con fractura de cadera habían tenido fracturas osteoporóticas previas⁽⁶⁾.

Dada la importancia de esta enfermedad en la población general actualmente, no es lícito pensar que el tratamiento de las fracturas ha de ser sólo quirúrgico u ortopédico sin considerar el tratamiento preventivo osteoporótico, ni del mismo modo debiera obviarse el tratamiento preventivo osteoporótico en pacientes menopáusicas. Todo ello lleva a plantear los siguientes objetivos de este trabajo.

OBJETIVOS

Nuestro objetivo fue valorar la incidencia de fracturas osteoporóticas que accedían al área de urgencias del Hospital Universitario de Nuestra Señora de Valme de Sevilla, valorar los factores de riesgo más frecuentemente asociados a estos pacientes y revisar los tipos de tratamientos indicados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, realizado sobre el área de Urgencias de Traumatología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, durante 3 años. Seguimiento de 1 año por paciente.

Nuestro protocolo de recogida de datos se centró en los siguientes puntos:

- Datos de filiación: Nombre, apellidos, edad, talla, peso, número de historia y dirección/teléfono.
- Factores de riesgo: Peso inferior a 57 Kg, tipo de fractura, dolor asociado, sedentarismo, hábito tabáquico, historia materna de fractura de cadera, disminución de estatura desde los 25 años, pobre capacidad visual, dificultad para levantarse de una silla, uso de anticomiciales, esteroides, inmunosupresores,

benzodiazepinas, psicotrópicos, tratamiento tiroideo, hipertiroidismo previo, consumo de alcohol, cafeína, menopausia precoz y amenorreas prolongadas.

- Tratamiento previo.
- Confirmación de la fractura, clínica o radiológica.
- Diagnóstico diferencial con tumores de afectación esquelética, enfermedades endocrinas con repercusión ósea, enfermedades inflamatorias sistémicas o tratamiento de radio o quimioterapia.
- Patologías concomitantes: metabólicas, genitourinarias, digestivas...
- Tipo de tratamiento indicado al alta.

Se realizó un análisis de los datos mediante el programa informático SSPS.

RESULTADOS

Se recogieron en el estudio 1432 pacientes. La edad media fue de 71,50 años, con una desviación típica de 9.64 años. Observamos un mínimo en 42 años (menopausia adelantada por histerectomía y doble anexectomía a los 31 años) y un máximo en 106 años. Se observaron 1404 mujeres (98%) y 28 hombres (2%) (Fig. 1).

La distribución por grupos de edad, permitió observar que el grupo más frecuente fue el situado entre los 66 y 80 años. Hubo 242 pacientes entre los 66 y 70 años,

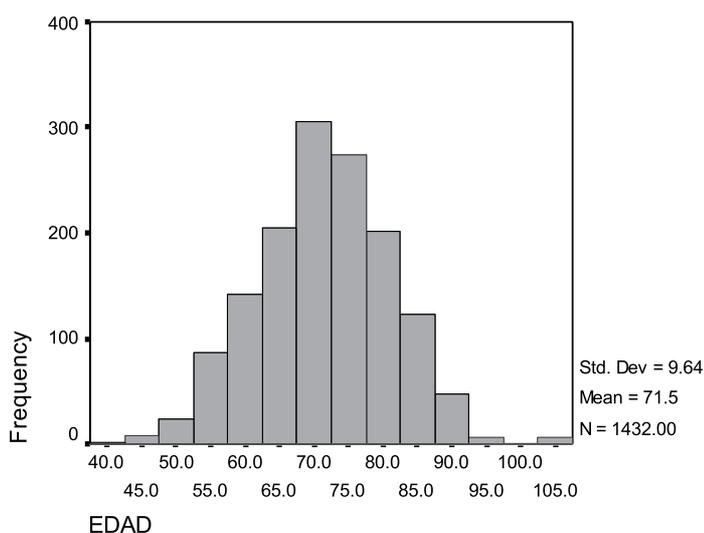


Figura 1: En nuestra serie, la edad media fue de 71,50 años, con una desviación típica de 9.64 años.

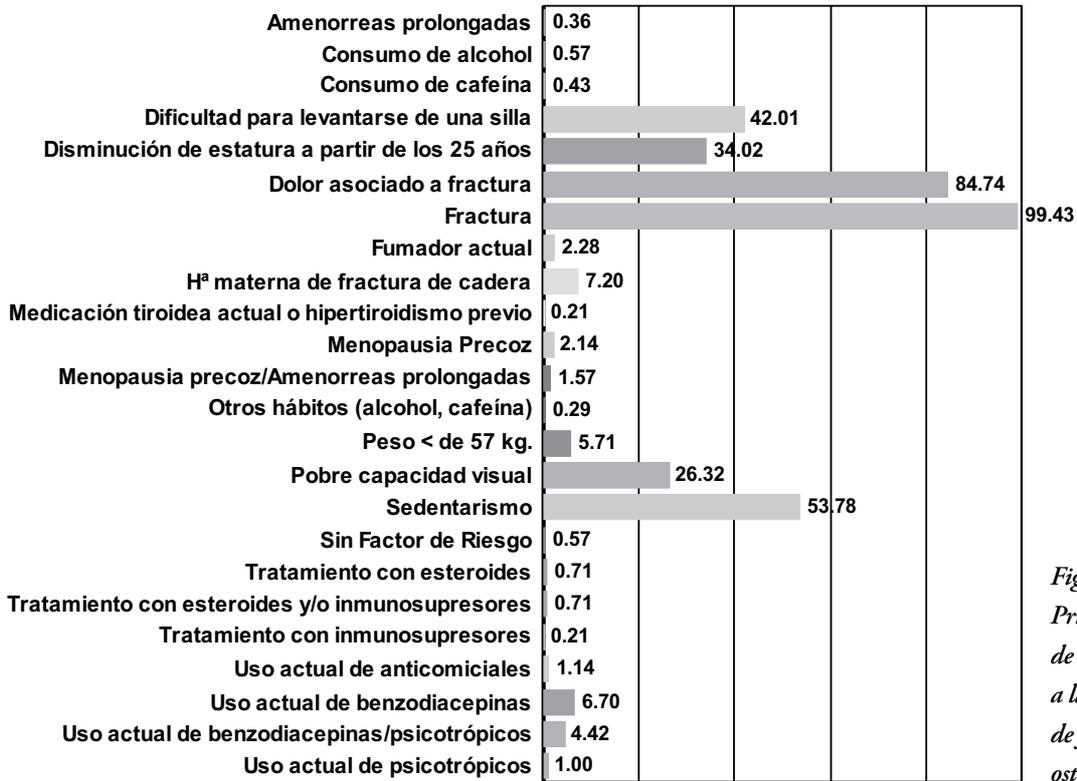


Figura 2:
Principales factores de riesgo asociados a la aparición de fracturas osteoporóticas.



Figura 3: Fractura peritrocantérea osteoporótica. Una fractura de cadera multiplica por 2 las posibilidades de sufrir otra fractura de cadera contralateral.

287 pacientes entre los 71 y 75 años y 237 pacientes entre los 76 y 80 años.

En cuanto a los factores de riesgo recogidos para aparición de fracturas osteoporóticas según Jódar-Gimeno⁽⁴⁾ destacaron los siguientes: 767 pacientes manifestaban sedentarismo antes del traumatismo como tipo de vida habitual (53.6%), 485 pacientes referían disminución de la estatura (33.9%), 11 pacientes referían estar inmunosuprimidos (0.8%), 374 pacientes referían pobre capacidad visual (26.1%), 599 pacientes referían dificultad para levantarse de una silla (41.8%), 16 pacientes tomaban anticomiciales (1.1%), 66 pacientes tomaban benzodiazepinas (4.6%), 8 pacientes no tenían ningún factor de riesgo (0.6%) y 82 casos (5.7%), presentaban un peso inferior a 57 kg. (Fig. 2).

Se recogieron diversas fracturas. Así, 241 casos de fracturas vertebrales, es decir, el 16.8% de los pacientes presentaban alguna fractura vertebral. 304 casos de fracturas de cadera, (21.2% del total), 894 casos de fracturas no vertebrales, excluyendo las fracturas de cadera, (62.4%) y 1210 pacientes referían dolor



Figura 4: Fractura vertebral osteoporótica. Obsérvese el acúñamiento anterior típico de estas fracturas. Multiplica por 2 las probabilidades de sufrir una fractura de cadera, por 4 las de sufrir otra fractura vertebral y por 2 las de sufrir una fractura de Colles.

asociado a la fractura, lo que suponía el 84.5% de toda la serie. El resto no manifestaba el dolor como síntoma principal, lo cual determinó un infradiagnóstico a veces. 818 casos, 57.1% de confirmación clínica., frente a 51 casos, 3.6 % de confirmación radiológica (Figs. 3 y 4).

En cuanto a las patologías asociadas, observamos que 5 pacientes tenían tumores óseos u otras neoplasias (0.3%), 4 pacientes tenían enfermedades endocrinas, que afectaban al metabolismo óseo, tales como el hipertiroidismo (0.3%), 1 caso de enfermedad de Paget (0.1 %), ningún caso de espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico o tratamiento con quimio/ radioterapia, hipertensión arterial en 401 casos (28%), ningún caso de sangrado uterino inexplicable, 1 caso de patología mamaria benigna (0.1%), ningún caso de endometriosis o insuficiencia renal severa, 5 casos de litiasis renal (0.3%), 3 casos de enfermedad esofágica activa tipo reflujo gastroesofágico (0.2%), 5 casos de colestasis (0.3%), 5 casos de coledocistitis (0.3%), 2 casos de migraña intensa (0.1%), 1 caso de rinitis crónica (0.1%), 3 casos de sofocos confirmados (0.2%), 181 casos de diabetes (12.6%), 94 casos de hiperlipemia (6.6 %), 2 casos de cáncer de endometrio (0.1%), ningún leiomioma uterino, 4 casos de cáncer de mama (0.3%), ningún caso de trombosis venosa o tromboembolismo pulmonar y 5 casos de nódulos artrósicos interfalángicos evidentes (0.3%).

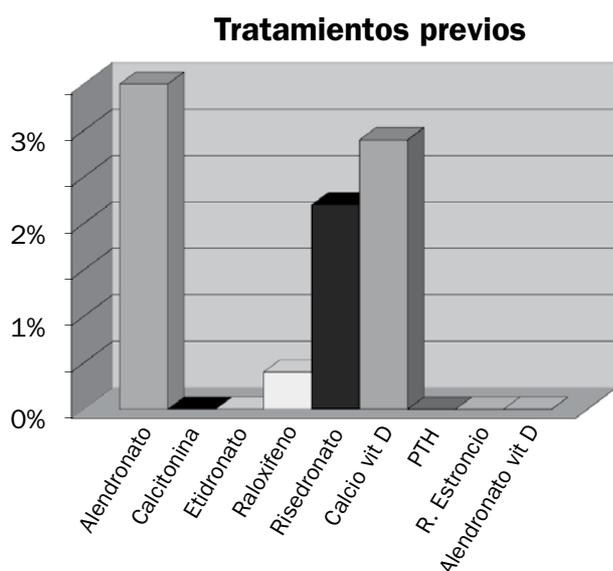


Figura 5: Al inicio del estudio sólo 50 pacientes fueron tratados con alendronato y 32 con risedronato.

Los tratamientos al inicio del estudio fueron los siguientes: Alendronato en 50 pacientes (3.5%), calcitonina en 0 pacientes, etidronato en 0 pacientes, raloxifeno en 6 pacientes (0.4%), risedronato en 32 pacientes (2.2 %), calcio y vitamina D en 42 pacientes (2.9 %), PTH en 0 pacientes, ranelato de estroncio en 0 pacientes y alendronato asociado a colecalciferol en 0 pacientes (Fig. 5).

En cambio los tratamientos posteriores al alta fueron los siguientes: 650 pacientes se trataron con calcio y vitamina D (45.4%), 1378 pacientes realizaron una vida activa tras el consejo médico (96.2%), 709 pacientes reconocían intentar evitar el tabaco y el alcohol (50.9%), 1428 pacientes reconocían una dieta saludable con lácteos (99.7 %). 976 pacientes se trataron con alendronato (68.4%), 7.85 % de los pacientes se trataron

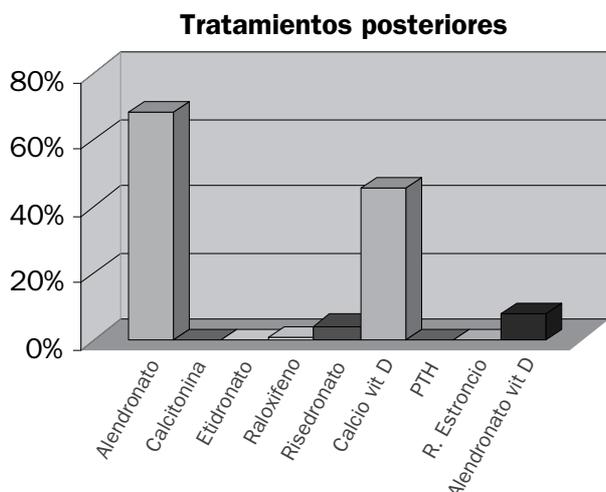


Figura 6: Al final del estudio por ejemplo, 976 pacientes se trataron con alendronato, lo cual demuestra el incremento en el porcentaje de pacientes tratados con bifosfonatos, con objeto de mejorar la prevención secundaria de la fractura osteoporótica.

con alendronato y vit D, 60 pacientes se trataron con risedronato (4.2 %), 0 pacientes se trataron con etidronato, 8 pacientes con raloxifeno (0.6%) y finalmente, 0 se trataron con ranelato de estroncio o PTH (Fig. 6).

Se trataban con osteoactivo y suplemento de vitamina D un 47.22% y sólo con osteoactivo un 49.14% de los pacientes. Podemos decir que el 90.44% de los pacientes llegaban a nuestro centro sin tratamiento para la osteoporosis, pero sí salían con dicho tratamiento en el momento del alta. Sin embargo, sólo un 0.78% de los pacientes llegaban con tratamiento para la osteoporosis, pero no salían con dicho tratamiento en el momento del alta, lo cual indica el alto porcentaje de pacientes a los que se les iniciaba el tratamiento. Todo ello lleva a una proporción incrementada de los pacientes participantes en este estudio, pasando desde los 21 casos de 2003 a los 1402 pacientes a principios de 2007 (Figs. 7 y 8).

El análisis de contrastes de hipótesis mediante el test Chi Cuadrado para variables categóricas arrojó estos datos:

767 pacientes manifestaban sedentarismo antes del traumatismo como tipo de vida habitual (53.6%), 1378 pacientes realizaron una vida activa tras el consejo médico. (96.2%), lo cual comportó diferencias

estadísticamente significativas. ($p < 0.05$).

Por otro lado, de un 5.7% de pacientes tratados con bifosfonatos se pasó a un 72.6% de pacientes, con una clara diferencia estadísticamente significativa. ($p < 0.05$).

DISCUSIÓN

La osteoporosis es una situación de fragilidad ósea que ha de ser tratada, tal y como ya se reconoce en las publicaciones de la American Association of Orthopaedics Surgeons, donde Herrera⁽⁷⁾ describe un estudio multicéntrico de 55 hospitales, incluyendo 12742 casos, que demostró un incremento en el porcentaje de pacientes con tratamiento del 7,5% al 72,5% y un aumento del diagnóstico del 8% al 52%.

En esta revisión se han analizado los tratamientos empleados en nuestro centro, aunque ciertamente existen diversos tratamientos para enfrentarse a la osteoporosis. Así, en la actualidad se han considerado diversos tratamientos como la PTH, que ha determinado incrementos del 7% de la masa ósea en columna lumbar; la teriparatida, que ha conseguido incrementar la masa ósea hasta un 9,7% en columna lumbar, con una reducción del 65% de fracturas vertebrales; el ranelato de estroncio, utilizado para las fracturas vertebrales lumbares; arzoxifeno, basedoxifeno, MDL 103,323,

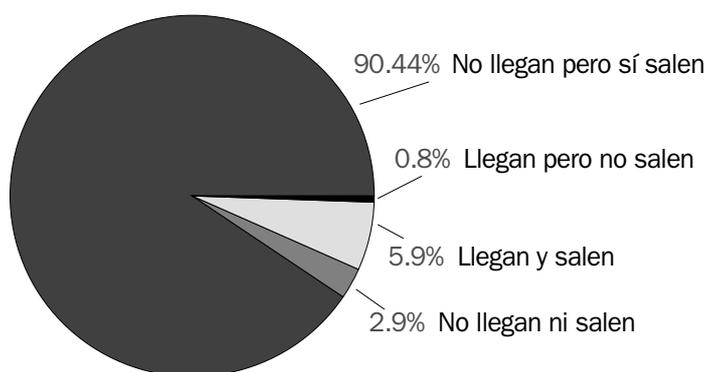
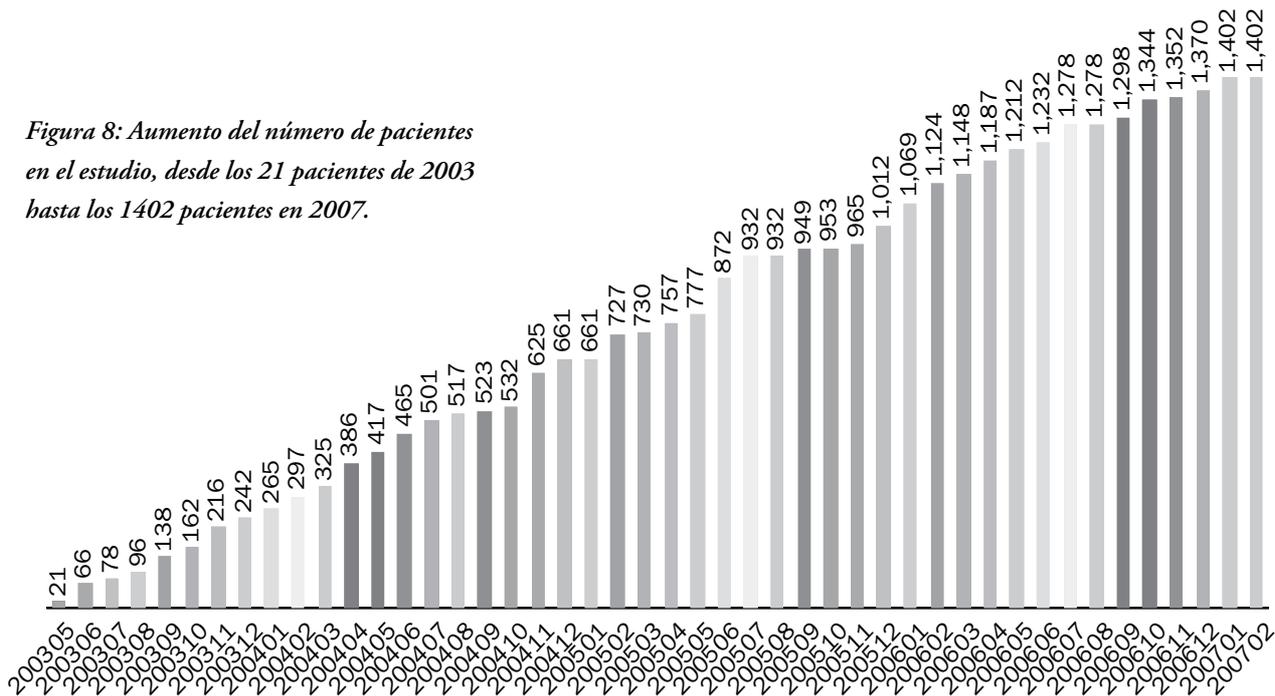


Figura 7: Hasta un 90.44% de los pacientes que llegaban sin tratamiento, se les instauraba algún tipo de tratamiento para evitar una segunda fractura osteoporótica.

Figura 8: Aumento del número de pacientes en el estudio, desde los 21 pacientes de 2003 hasta los 1402 pacientes en 2007.



ospemifeno, isoflavonas...; ibandronato, que supuso incrementos del 5% de masa ósea en columna lumbar; zoledronato, con beneficios del 5,8% en columna lumbar...etc. La calcitonina intranasal ha determinado para Chesnut⁽⁸⁾ un incremento en el número de trabéculas, disminuyendo el espacio entre las mismas, mejorando así la calidad ósea al mejorar la microarquitectura e incrementar el volumen óseo. Previene fracturas vertebrales y tiene una acción analgésica rápida, elevando los niveles de beta endorfinas⁽⁹⁾ y reduciendo el número de pacientes encamados tras 4 semanas de tratamiento, según Lyritis⁽¹⁰⁾. Otros agentes terapéuticos en estudio son el SB 357114 (inhibidor de la catepsina K), los antagonistas del receptor de integrina, el HCT 1026, la osteoprotegerina, el CGP 77675, o el AP 23588. Sin embargo los bifosfonatos son los más utilizados⁽¹¹⁾.

Resulta de interés recientemente la PTH, ya que para autores como Silverman⁽¹²⁾, la PTH sintética ha determinado reducciones del riesgo de fractura vertebral de hasta un 53% en pacientes con fractura vertebral previa y de hasta un 68% en pacientes sin fractura vertebral previa. La combinación de PTH y alendronato ha supuesto a los 24 meses desde el inicio del tratamiento un aumento de la masa ósea lumbar de un 12% según Black⁽¹³⁾, por

encima del aumento del 4% alcanzado con PTH y placebo.

En nuestra experiencia los medicamentos más utilizados han sido los bifosfonatos, y en concreto, alendronato y risedronato. Sin embargo, en este campo terapéutico ya se perciben grandes diferencias en lo que a la revisión bibliográfica nos confiere.

De este modo, hay autores que defienden la administración de alendronato. Así, por ejemplo, existe una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fractura de cadera para alendronato y risedronato, con $p < 0.01$, pero sin embargo, esta reducción no se mantiene en la prevención de fracturas de antebrazo para el risedronato, con una $p = 0.29$ ⁽¹⁴⁾. También se ha descrito un 63%⁽¹⁵⁾ de reducción del riesgo de fractura de cadera a los 18 meses en mujeres con o sin fracturas previas en tratamiento con alendronato, con $p = 0.014$ frente a placebo y un 90%⁽¹⁶⁾ de reducción del riesgo de fracturas vertebrales múltiples a los 3 años en mujeres con fracturas previas en tratamiento con alendronato, $p > 0.001$, frente a placebo, algo no registrado para risedronato. Para Moroni, la fuerza tensil necesaria para extraer material de osteosíntesis en pacientes con fracturas de cadera tratados con Alendronato es mayor que en los pacientes tratados con placebo, en

concreto, 2558 ± 1103 N/mm en el grupo tratado con alendronato, frente a 1171 ± 480 N/mm en el grupo sin alendronato ($p < 0.0005$), lo cual lleva a concluir que este bifosfonato mejoraría la calidad de la osteosíntesis en hueso osteoporótico⁽¹⁷⁾.

Si consideramos los metaanálisis, la reducción del riesgo relativo de fractura según Cranney es del orden del 50% para alendronato tanto para fracturas vertebrales como para no vertebrales⁽¹⁴⁾; para Papapoulos⁽¹⁸⁾, su metaanálisis indica una reducción del riesgo de fractura de cadera en todos los estudios de tratamiento con alendronato en mujeres postmenopáusicas, con y sin fracturas vertebrales previas, dando una evidencia de la consistencia del efecto de alendronato en la reducción del riesgo de fractura de cadera, y finalmente, para Liberman⁽¹⁹⁾, el alendronato reduce el riesgo de fractura de cadera y de fractura no vertebral en un 45-55%, el tratamiento hormonal sustitutivo en un 25-36% y risedronato en un 26-27%. La evidencia disponible sobre ibandronato, calcitonina, etidronato y raloxifeno en estas fracturas es insuficiente e inconstante.

Sin embargo, otros autores preconizan la utilización de risedronato. Así, para Silverman y Delmas⁽²⁰⁾, existe una reducción del 43% de la incidencia acumulativa de fracturas de cadera con risedronato, a los 12 meses de tratamiento, frente a pacientes tratados con alendronato. Roux⁽²¹⁾ destaca la reducción de hasta un 92% del riesgo relativo de fractura clínica vertebral, RR=0.08, 95% IC, 0.01-0.63, con la administración de risedronato semanal y Harrington⁽²²⁾ indica una reducción del 66% del riesgo de fractura clínica no vertebral, 95% IC 4-89%; $p=0.048$, con risedronato. Finalmente, para Zhong⁽²³⁾, la utilización del risedronato supone una reducción del riesgo de fractura vertebral del 69% y del 60% de reducción del riesgo de fractura no vertebral.

Recientemente se han descrito casos de fracturas femorales en pacientes sometidos a tratamiento con bifosfonatos, que han llevado a autores como Shin⁽²⁴⁾, a cuestionar su uso. También se han descrito efectos perjudiciales en el tratamiento con bifosfonatos intravenosos⁽²⁵⁾, como el cáncer de esófago o fibrilación auricular. En cuanto a la adherencia del tratamiento parece ser que es mejor durante los primeros 12 meses,

cuando se habla de bifosfonatos semanales, ya que a los 12 meses el tratamiento se continuaba en el 86.8% de los pacientes, frente a los 24 meses, donde el 58.94% completaba el tratamiento, según describe Kuzmanova⁽²⁶⁾.

Sea cual sea el tratamiento utilizado, los bifosfonatos están ampliamente aceptados en las guías de práctica clínica actuales como indicados para la prevención de la fractura secundaria de perfil osteoporótico, según Pazianas⁽²⁷⁾, con tiempos de seguimiento de más de 5 años⁽²⁸⁾ y como potenciales preservadores de la masa ósea, ya que alendronato supondría tras un año de tratamiento un incremento del 5.2% en la masa ósea lumbar y risedronato del 4.8%, según los estudios recientes de Ringe⁽²⁹⁾. El tiempo de tratamiento está supeditado a controversia entre los distintos autores, aunque la mayoría⁽³⁰⁾ hablan de un mínimo de 5 años de tratamiento.

CONCLUSIONES

Gracias a este estudio se ha mejorado la identificación y tratamiento de pacientes con osteoporosis en nuestro centro. Ha permitido concienciar del tratamiento de esta patología en la práctica diaria hospitalaria. En nuestra experiencia, el sedentarismo era el factor de riesgo principal asociado a estos pacientes con fracturas osteoporóticas y menos del 6% de los pacientes estaban tratados previamente a la fractura con medicamentos para la osteoporosis. El consejo terapéutico en cuanto a modificación de hábitos y el tratamiento con bifosfonatos y vitamina D al alta, consideramos que deberían de protocolizarse en pacientes con fracturas osteoporóticas previas.

Nivel de Evidencia IV

Conflicto de intereses: "Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado ni pagará a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados."

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman JA. Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res.* 2004 Apr;19(4):532-6.
2. Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop.* 2006 Feb;30(1):11-4.
3. Farahmand BY, Michaelsson K, Ahlbom A, Ljunghall S, Baron JA. Survival after hip fracture. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):1583-90.
4. Jodar-Gimeno E, Martínez-Díaz-Guerra G, Hawkins-Carranza F. Escalas de riesgo de Osteoporosis. *REEMO* 2005, 14 (5):81-85 .
5. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000 Oct;15(10):1965-73.
6. Miller RG. Osteoporosis in postmenopausal women. Therapy options across a wide range of risk for fracture. *Geriatrics.* 2006 Jan;61(1):24-30.
7. Herrera-Rodríguez A, et al. Improving Secondary Prevention In Patients With Osteoporotic Fractures: A Multicenter Study. Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, March 22-26 2006, Chicago. Poster Board Number: P533 .
8. Chesnut CH 3rd, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, et al. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res.* 2005 Sep;20(9):1548-61.
9. Gennari C. Analgesic effect of calcitonin in osteoporosis. *Bone.* 2002 May;30(5 Suppl):67S-70S.
10. Lyritis GP, Paspati I, Karachalios T, Ioakimidis D, Skarantavos G, Lyritis PG. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1997 Oct;275:112-4.
11. Arboleya LR, Morales A, Fiter J. Effect of alendronate on bone mineral density and incidence of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. A meta-analysis of published studies. *Med Clin (Barc).* 2000;114 Suppl 2:79-84.
12. Silverman S. Adherence to medications for the treatment of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006 Nov;32(4):721-31 .
13. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005 Aug 11;353(6):555-65.
14. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002 Aug;23(4):570-8.
15. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996 Dec 7;348(9041):1535-41.
16. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):4118-24.
17. Moroni A, Faldini C, Hoang-Kim A, Pegreff F, Giannini S. I. Alendronate Improves Screw Fixation in Osteoporotic Bone. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 2007.96-101.
18. Papapoulos SE. Who will benefit from antiresorptive treatment (bisphosphonates)? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005 Dec;19(6):965-73.

19. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P, Shah A, Lin J, Chattopadhyay A, et al. Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents: Evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2006 Nov;60(11):1394-400.
20. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int.* 2007 Jan;18(1):25-34.
21. Roux C, Seeman E, Eastell R, Adachi J, Jackson RD, Felsenberg D, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin.* 2004 Apr;20(4):433-9.
22. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004 Feb;74(2):129-35.
23. Zhong ZM, Chen JT. Anti-fracture efficacy of risedronic Acid in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig.* 2009;29(5):349-57.
24. Shin DY, Ku CR, Kim KM, Choi HS, Rhee Y, Lee EJ, et al. Spontaneous non-traumatic stress fractures in bilateral femoral shafts in a patient treated with bisphosphonates. *Korean J Intern Med.* 2012 Mar;27(1):98-102.
25. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Devogelaer JP, Gielen E, Goemaere S, et al. Extraskeletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporos Int.* 2012 Feb;23 Suppl 1:S1-23.
26. Kuzmanova SI, Solakov PC, Geneva-Popova MG. Adherence to bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporotic women. *Folia Med (Plovdiv).* 2011 Jul-Sep;53(3):25-31.
27. Pazianas M, Epstein S, Zaidi M. Evaluating the antifracture efficacy of bisphosphonates. *Rev Recent Clin Trials.* 2009 May;4(2):122-30.
28. Geusens P. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: determining duration of treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2009 Mar;7(1):12-7.
29. Ringe JD, Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int.* 2009 Dec;30(2):213-21.
30. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *N Engl J Med.* 2012 May 31;366(22):2051-3.