

# NUEVOS ENFOQUES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS.

Conferencia presentada en el VII Curso de Actualización en Endocrinología, Mérida, Noviembre 2003.

**Lilia R Uzcátegui de Saughi**

Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes - Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes; Mérida - Venezuela.

El campo de la endocrinología se ha ampliado dramáticamente en los últimos 40 años, debido al conocimiento creciente sobre la etiología, el diagnóstico y la terapéutica de las enfermedades endocrinas. La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por la disminución de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura, lo cual se traduce en fragilidad ósea, con aumento del riesgo a sufrir fracturas<sup>1,2</sup>. Recientemente, el Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos convocó a una reunión de consenso para aclarar factores asociados con la prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis; se definió la osteoporosis como una enfermedad esquelética caracterizada por el compromiso de la fortaleza que predispone a las personas al aumento del riesgo de fracturas. La fortaleza ósea primariamente esta reflejada por la integridad de la densidad ósea y la calidad ósea. La densidad ósea se expresa en gramos de mineral por área o volumen y se determina en cada individuo por el pico de masa ósea y la cantidad de pérdida de la misma. La calidad ósea se refiere a la arquitectura del hueso, al recambio óseo, al daño acumulado o micro fracturas y a la mineralización.<sup>3,4</sup>

La masa ósea aumenta durante la infancia y adolescencia hasta lograr un máximo en la tercera década. A partir de entonces se mantiene relativamente constante hasta los 40 años y luego comienza a declinar en ambos sexos. La pérdida ósea es más rápida en las mujeres que en los hombres y se acelera en los años posteriores a la menopausia<sup>4,6</sup>.

## REMODELADO ÓSEO

El tejido óseo es un sistema dinámico sometido a una serie de procesos fisiológicos, como son crecimiento, modelado, remodelado y reparación. En el remodelado óseo el tejido más antiguo es sustituido

por otro nuevo. En condiciones normales existe un equilibrio entre la formación y la resorción ósea, este fenómeno se denomina acoplamiento óseo, hecho que hace que la misma cantidad de tejido óseo que se ha destruido se deposite de nuevo durante la posterior formación<sup>7</sup>. El remodelado óseo es un proceso complejo en el que se involucran un gran número de funciones celulares que coordinan la formación y resorción, está regulado por la acción de hormonas sistémicas y factores locales que afectan a las células de la línea osteoblástica y osteoclástica, ejerciendo sus acciones sobre la replicación de células indiferenciadas, reclutamiento y sobre la diferenciación celular<sup>7,8</sup>, lo que hace posible que el hueso se adapte a las necesidades metabólicas y mecánicas del organismo. El ciclo de remodelado óseo consta de 5 fases con una duración aproximada de 3 meses<sup>9</sup>.

- 1) Quiescencia: las células están en reposo.
- 2) Activación: se inicia la diferenciación y maduración del osteoclasto que es atraído hacia la superficie expuesta del hueso.
- 3) Resorción: los osteoclastos en contacto con el hueso inician la erosión generando la formación de una cavidad.
- 4) Inversión o cementación: fase que separa el final de la resorción y el inicio de la formación para una zona determinada en la que los osteoclastos son sustituidos por los osteoblastos.
- 5) Formación: los osteoblastos emigran hasta la superficie resorbida y producen un nuevo tejido no mineralizado que sustituye al que se perdió por la resorción. Finalmente toda la matriz sintetizada sufre el proceso de mineralización.

En los pacientes osteoporóticos la cavidad generada durante la resorción no es totalmente rellenada por la acción de los osteoblastos, lo que conduce a un adelgazamiento intenso de las trabéculas. Diversos

Recibido: Julio 2003; Aceptado: Octubre 2003

**Dirigir correspondencia a:** Dra. Lilia R Uzcátegui de S. Jefe Unidad de Endocrinología, ULA-IAHULA. Mérida- Venezuela. e-mail: uzcateguilr@hotmail.com.

estudios sugieren algún tipo de defecto osteoblástico en los pacientes con osteoporosis.

Según Parfitt<sup>9,10</sup> la pérdida de la masa ósea se puede explicar a través de dos mecanismos: por un lado, si los osteoclastos trabajan en exceso, los osteoblastos no llegan a compensar la rápida pérdida ósea, a pesar de actuar normalmente; esto se conoce como osteoporosis de alto remodelado y su ejemplo es la osteoporosis posmenopausica. Por otro parte, si los osteoblastos trabajan pobremente, no llegan a reponer el hueso que los osteoclastos han destruido. Este es un proceso lento, siendo la osteoporosis senil el ejemplo típico. Ambos mecanismos suponen un balance óseo negativo<sup>9,10</sup>.

### MODALIDADES DE TRATAMIENTO

Varios fármacos, disponibles en las últimas décadas, han probado su eficacia en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis; evidenciado por la reducción de la tasa de fracturas y el aumento de la masa ósea. Idealmente estas drogas deberían aumentar la fortaleza y la calidad ósea., pero la evaluación de los efectos de estos fármacos en la masa ósea y en el riesgo de fractura toma años esto ha conducido a la realización de estudios controlados, con diferentes fármacos anti-osteoporóticos, en los que se toma como punto final la reducción en la tasa de fractura en un período determinado de tiempo (1 a 3 años). En la elección terapéutica es necesario considerar otros factores de riesgo asociados tales como: el riesgo cardiovascular, el oncológico -en especial el riesgo de cáncer de mama- y el cumplimiento del paciente, los cuales pueden actuar como condicionantes en la elección del tratamiento<sup>11,12</sup>.

Los nuevos enfoques incluyen el perfeccionamiento de los fármacos existentes, sobre todo en lo que se refiere a su tolerancia y a la posología, y a medida que se avanza en el entendimiento de los mecanismos reguladores de la remodelación ósea, se encontrarán nuevos blancos terapéuticos de la enfermedad; a largo plazo, la información aportada por la genética ósea podrá utilizarse para adaptar mejor los tratamientos farmacológicos a cada individuo<sup>12,13</sup>.

### CALCIO Y VITAMINA D

La administración de suplementos de calcio constituye una de las intervenciones farmacológicas de mayor importancia en el manejo de la osteoporosis. Se han publicado varios estudios controlados que han demostrado que las dosis farmacológicas de calcio disminuyen la pérdida ósea trabecular y cortical. Esto se debe probablemente al incremento de

calcio sérico y a la consecuente disminución en los niveles de hormona paratiroidea (PTH) y por ende de la resorción ósea.<sup>12,13</sup>.

Estudios clínicos aleatorios han demostrado que la ingesta adecuada de calcio en la dieta o en suplementos, aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la tasa de fracturas<sup>12-14</sup>.

La evaluación de biopsias óseas en pacientes que recibieron calcio es escasa; un estudio realizado en sujetos osteoporóticos, que recibieron calcio con vitamina D, mostró una disminución de la resorción ósea luego de 4 meses de tratamiento. Nuevas biopsias practicadas al año, demostraron aumento del remodelado y mineralización en los que adicionalmente recibieron vitamina D<sup>15,16</sup>.

Al hablar de la vitamina D no podemos referirnos a un único compuesto sino a toda una familia, siendo los más importantes la vitamina D<sub>2</sub> ergocalciferol (origen vegetal) y la colecalciferol (origen animal). La vitamina D juega un papel importante en la absorción de calcio y en la mineralización normal del hueso: aumenta la absorción intestinal del calcio, mejora la reabsorción tubular renal de calcio y estimula la síntesis de osteocalcina por parte del osteoblasto. Debido a la absorción disminuida de calcio y a los bajos niveles de 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamina D<sub>3</sub> en pacientes con osteoporosis, la hormona ha sido usada en el tratamiento de la enfermedad. El tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D es controversial, algunos de los estudios han reportado aumento de la masa ósea y reducción en la tasa de fracturas. Un metaanálisis reciente evidenció cambios en la DMO siendo mayores los aportados por la forma hidroxilada de la vitamina D<sup>15</sup>. La vitamina D también tiene efectos adicionales en pacientes ancianos ya que incrementa la fuerza muscular lo cual puede disminuir el número de caídas y por ende la posibilidad de fracturas<sup>3,13,15</sup>. La vitamina D y el calcio en combinación están aceptados como tratamiento de base en la osteoporosis y particularmente en pacientes ancianos. Las dosis recomendadas son 400 a 1000 IU/día de vitamina D y un suplemento de calcio de 1000 a 1500 mg/día<sup>15,17</sup>.

### BISFOSFONATOS

Son una clase de compuestos sintéticos, no hormonales, análogos del pirofosfato, caracterizados por la gran avidéz por los cristales de hidroxiapatita y por inhibir tanto la formación, agregación y disolución de estos cristales. Su afinidad al tejido mineral óseo es la base de su utilidad como antiresortivo<sup>18</sup>. El principal sitio de acción son los osteoclastos. Ejercen un efecto celular inhibiendo la

formación y el reclutamiento de los osteoclastos ya que impiden su diferenciación, disminuyen la adhesión de los mismos a la matriz ósea y aumentan la apoptosis. También se ha descrito una reducción de la resorción ósea debido a la inhibición del factor activador de osteoclastos.

Los bifosfonatos inhiben la liberación de interleukina 6, proteína con propiedades osteoclastogénicas y estimuladoras de la resorción ósea. Actúan a nivel de los macrófagos inhibiendo su proliferación y función<sup>18</sup>. En las células tumorales los bifosfonatos, particularmente el clodronato, reducen la incidencia de metástasis óseas y viscerales, pero se desconoce el mecanismo intrínseco<sup>18,19</sup>. La potencia en la inhibición de la resorción ósea varía de unos a otros compuestos aunque todos los bifosfonatos tienen propiedades farmacológicas semejantes<sup>18,19</sup>.

**Alendronato:** es un bifosfonato de 2° generación; se ha demostrado su efectividad en la osteoporosis en virtud de su capacidad de disminuir la resorción ósea y aumentar la densidad mineral ósea. En ancianas, con fracturas previas de columna, el tratamiento con alendronato (estudio FIT) mostró una reducción (47 % a 57 %) del índice de todas las nuevas fracturas<sup>12,14,20</sup>. En relación a la cadera, se demostró en el FIT 1 y FIT 2, una reducción de la tasa de fracturas del 51 al 56 %. El alendronato administrado en dosis diarias de 10 mg o una dosis semanal de 70 mg ha demostrado aumento de la densidad mineral ósea del 8.8 % en columna y 5.9 % en cuello de fémur en tres años<sup>21</sup>. Resultados a siete años con alendronato sugieren efectividad y seguridad de su uso en relación a prevención del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales<sup>22,23</sup>.

**Residronato:** es un bifosfonato de 3° generación, es uno de los bifosfonatos disponible recomendado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica; 11 estudios en fase III, incluyendo 16 mil pacientes con osteoporosis han demostrado que a dosis de 5 mg/día aumenta la DMO y reduce la tasa de fracturas en columna vertebral y cadera. El estudio VERT en pacientes osteoporóticas con fractura vertebral prevalente, demuestra la eficacia del residronato en la reducción de riesgo de fracturas: 41 y 49 %. A largo plazo (7 años) se reporta una recuperación ósea sostenida con un aumento significativo en la DMO: de 5.4 % en columna, de 1.6 % en cuello femoral y de 3.3 % en trocante femoral. El residronato es un medicamento efectivo y bien tolerado para el tratamiento de la osteoporosis<sup>15,24,25</sup>.

## CALCITONINA

Es una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos que se produce en las células C parafoliculares de la

tiroides. La calcitonina reduce la actividad osteoclástica in vitro actuando directamente sobre los receptores específicos de superficie de los osteoclastos. Como resultado de su efecto antiresortivo la calcitonina produce aumento de la DMO, efecto menor que el inducido por los estrógenos o los bifosfonatos<sup>11,13,15</sup>.

Con la introducción de la calcitonina intranasal (Miacalcin, Sandoz), los pacientes disponen de una alternativa con respecto al producto inyectable tradicional. Varios estudios han demostrado que la administración de calcitonina nasal o parenteral reduce la velocidad de la pérdida ósea en pacientes con osteoporosis establecida; los mayores cambios ocurren sobre la DMO de columna vertebral. Existen pocos estudios que evalúen los efectos de la calcitonina sobre el riesgo de fractura. Un estudio reciente prospectivo, multicéntrico, doble ciego, controlado: el estudio PROF, mostró una reducción del 37 % en nuevas fracturas vertebrales a las dosis de 200 UI de calcitonina nasal<sup>25</sup>.

## MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO (SERM)

Existe una nueva clase de fármacos conocidos como Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógeno (SERMs), son compuestos con efecto agonista estrógeno en uno o más tejidos y antagonista en otros. Interactúan con el receptor estrogénico por una vía diferente a los estrógenos resultando en efectos mixtos en diferentes tejidos.

**Raloxifeno:** es el primer SERMs aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, tiene un perfil de selectividad único, que lo hace adecuado para la prevención y el tratamiento de complicaciones de la menopausia, como la osteoporosis, sin generar estímulo en el tejido mamario ni útero. El estudio multicéntrico, The Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation, (MORE), controlado, doble ciego, realizado en 7705 mujeres posmenopáusicas con edad promedio de 66 años, con osteoporosis, tratadas con raloxifeno en dosis de 60 y 120 mg/d, demostró un incremento de la DMO del 2,6 % en columna y una reducción en la tasa de fracturas vertebrales del 30 % a 50 % en mujeres con o sin fracturas, después de 3 años de tratamiento comparadas con el placebo. En mujeres sin fractura vertebral preexistente la tasa de fractura disminuyó en 2.3 %, no demostró efectos en fracturas no vertebrales<sup>27</sup>. El raloxifeno puede ser una opción ideal para aquellas mujeres posmenopáusicas a riesgo de osteoporosis o con riesgo familiar de cáncer de mama y que no deseen o no puedan recibir terapia de reemplazo hormonal.

### TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)

Es un hecho ampliamente aceptado que el tratamiento sustitutivo con estrógenos después de la menopausia evita en forma eficaz la pérdida rápida de la masa ósea que aparece después de la supresión de la función ovárica<sup>28</sup>. La TRH puede prevenir la pérdida de masa ósea en columna y en cuello de fémur, reducir en un 34 % la tasa de fracturas vertebrales y aumentar el contenido mineral óseo<sup>12,14</sup>. Uno de los estudios que le ha dado más fortaleza a los efectos de la TRH sobre la DMO y el riesgo de fracturas es el Women Health Initiative (WHI)<sup>29</sup> el cual también mostró la asociación de la TRH con el incremento global del riesgo para eventos coronarios, enfermedad cardiovascular total, enfermedad tromboembólica y cáncer invasivo de mama. Estos hallazgos condujeron a modificar los criterios para indicar la TRH; se aconsejan dosis más bajas que también tienen efectos sobre el hueso y se limita el tiempo de cumplimiento de la misma a menos de 5 años en pacientes bien seleccionadas.

### FLÚOR

Desde hace más de 30 años el flúor se utiliza para el manejo de la osteoporosis tipo I, su uso está aprobado en 8 países europeos, pero no ha sido aprobado por la FDA. El 50% del flúor ingerido se deposita en el hueso donde sustituye al fosfato formando un hueso más denso compuesto de fluoroapatita. El flúor induce la proliferación celular con estímulo de la formación ósea probablemente debido a que en las células osteoblásticas, el flúor forma un complejo con el aluminio, fluoroaluminato, que tiene la misma estructura tetraédrica que el fosfato. Este compuesto aumenta la proliferación celular<sup>30,31</sup>. Su utilidad en el tratamiento de la osteoporosis se deriva de estudios que demuestran una relación entre la fluoridación del agua y la prevención de fracturas óseas<sup>32</sup>. Se recomiendan dosis entre 10 y 20 mg de fluoruro por día. Dosis inferiores a 20 mg/día no alteran la mineralización; dosis hasta de 40 mg/día retrasan la mineralización ósea, lo que se puede contrarrestar con calcio. Dosis altas (>60 mg/día) inducen osteomalacia, aun con suplementos de calcio y vitamina D<sup>30,32</sup>. En nuestro país no disponemos de este fármaco. Existe consenso en que el flúor aumenta la masa ósea de la columna vertebral entre un 5%-10% por año, siendo lineal durante al menos cuatro años, en todo tipo de pacientes con osteoporosis (jóvenes, ancianos, hombres y mujeres). Un 20% de los pacientes no responden, sin que se conozca la razón y sin poder predecir antes de un año del tratamiento

<sup>31,33</sup>.

### RANELATO DE ESTRONCIO (RS)

Es una sal ácida, bivalente que estimula la formación osteoblástica e inhibe la resorción. Un estudio reciente<sup>33</sup> en fase II, evaluó la seguridad y el efecto dosis dependiente del SR (500, 1000 o 2000 mg/día por dos años) en 353 mujeres con osteoporosis, con al menos una fractura vertebral y un T score mayor de -2,4; se observó un aumento dosis dependiente en la DMO, con aumentos anuales del 2.9 % en el grupo con 500 mg y del 7.3 % en el grupo de 2000 mg. Todas las dosis probadas fueron bien toleradas y la dosis de 2000 mg presentó la mejor relación riesgo/beneficio<sup>12,33,34</sup>. El RS tiene un efecto dual sobre el hueso: aumentando la formación (estimula la proliferación osteoblástica) y disminuyendo la resorción (inhibe la diferenciación osteoclástica), resultando en un rebalance del recambio óseo a favor de la formación. El nuevo hueso formado es normal, de buena calidad y mineralización, mejorando las propiedades biomecánicas y su fortaleza<sup>15, 34-36</sup>.

### PARATOHORMONA (PTH)

La PTH es un péptido cuya función fisiológica es mantener los niveles de calcio. Sus efectos los ejerce directamente en las células blanco o través de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>. La PTH tiene una acción dual sobre el hueso. Sus efectos sobre la resorción predominan en estados que cursan con altas dosis de PTH en forma continua, pero el efecto anabólico se presenta cuando la administración es pulsátil<sup>37</sup>. La PTH produce aumento del hueso trabecular y esponjoso, sus mayores efectos se han visto en columna vertebral. Pequeños pero claros efectos se han notado en la superficie endostal del hueso cortical. En mujeres posmenopáusicas, con fractura vertebral, la PTH recombinante, subcutánea en dosis de 20 ug a 40 ug/día produjeron una reducción en la incidencia de una nueva fractura vertebral de 53 a 54 % y del 65 a 69 % en fracturas no vertebrales, en 21 meses de tratamiento<sup>15,37,38</sup>. Otros estudios también han demostrado un aumento significativo de DMO predominantemente en columna y una reducción de la incidencia de fracturas vertebrales, particularmente cuando se ha combinado la terapia de PTH con otros agentes que reducen la resorción ósea. El tratamiento con PTH requiere un seguimiento estricto por el riesgo de hipercalcemia. La PTH es una buena opción para los casos severos de osteoporosis que no responden a otros agentes o en aquellos pacientes que no toleran los efectos colaterales de estos fármacos. Es importante considerar la posible combinación con bifosfonatos como alternativa futura en el manejo de la osteoporosis

<sup>15,39</sup>.

## TRATAMIENTO FUTURO

Los esteroides ováricos sintéticos son agentes que mimetizan las hormonas naturales estrogénicas, androgénicas y progestacionales; son prometedores en su capacidad de prevenir la pérdida ósea posmenopáusica, aumentar la masa ósea y mejorar los síntomas psicológicos y vasomotores (ej, humor, deseo sexual) asociados a la menopausia y al climaterio. Aunque estos agentes sintéticos poseen alguna actividad androgénica, el grado de virilización es mínima. No se ha reportado hiperplasia endometrial por lo que no se necesita la administración concomitante de progestágenos. El sangrado vaginal rara vez ocurre en mujeres con menos de un año de menopausia.

## CONCLUSIÓN

Aunque muchos progresos se han hecho en el tratamiento, la osteoporosis sigue siendo un problema de salud. Las investigaciones se han dirigido a mejorar las medidas para evaluar el riesgo, así como actuar en la prevención de las fracturas. Nuevos fármacos, el papel del ejercicio o bien métodos menos costosos para el diagnóstico son necesarios. Así como también se requiere el mejor entendimiento de la enfermedad a nivel celular y examinar las ventajas de la combinación de fármacos y sus efectos futuros en la calidad ósea.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650.
2. Cooper C, Melton LJ III. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:224-229.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;285:785-796.
4. Chesnut Charles H. Osteoporosis and underdiagnosed disease. *JAMA* 2001; 286:2865-2866.
5. Stevenson JC. Pathogenesis, prevention and treatment osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990;75:36S-41S.
6. Simon LS. Osteoporosis In :Rubistein E, Dale DC, Federman DD, (eds). *Scientific American Medicine*. New York: Scientific American, INC. 1997.
7. Bonuci E. The basic multicellular unit of bone. *Mineral Electrolyte Metab* 1990;4:115-125.
8. Skjot H, Russel G. Bone cell biology and the regulation of bone turnover. Ed. Maxine Gowen, CRC, Boca Raton Ann Arbor, 1992; Cap. 1:14-28.
9. Parfitt AM. Bone remodeling: relationship to the amount and structure of bone and the pathogenesis and prevention of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ III (Eds) *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. Raven Press, New York, 1988;45-93.
10. Partif AM. Morphologic basis of Bone mineral measurements: transient and steady state effects of treatment in osteoporosis. *Mineral Electrolyte Metab* 1980;4:273-287.
11. Lidsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:801-805.
12. Tapiador C y Herrero BG. Definición de Osteoporosis. En Rapado EA, Díaz CM, Galindo TP (Eds). *Osteoporosis: una guía para profesionales de la salud*. Monografía del Fondo Editorial de FHOEMO. Gil de Santibáñez, Madrid 1997; 1-10.
13. Akesson K. New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. *Boletin of The World Health Organization* 2003; 81:657-663.
14. Dawson HB, Dallai Ge, Krall EA. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;237:670-676.
15. Cranney A, Guyatt G, Griddith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. *End Rev* 2002; 23: 570-578.
16. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and Cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BJM* 1994; 308:1081-1082.
17. Peacock M. Bone effects of calcium and vitamin D insufficiency on the skeleton. *Osteoporosis Int* 1998; suppl 8:S45-S51.
18. RogerMJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J and Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of biphosphonates. *Cancer* 2000;88:2961-2974.
19. Ross J R, Saunders PM, Edmonds A, Spatel K, Broadley , Johnston S. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327-329.
20. Cooper C, Enkey RD, McDonald RH, Hawker MG, Bianchi G, Wilson K, Schimmer RC. Efficacy and safety of oral weekly alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis . *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4609-4615.
21. Liberman UA, Weiss SR, Broll J. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fracture in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J M* 1995;333:1437-1441.
22. Black DM, Cumming SR, Karpf DB, Cauley JA. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-1541.
23. Tonino RP. Skeletal benefits of alendronate 7 years treatment of postmenopausal osteoporosis women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:3109-3115.
24. RengisterJY, Minne HW, Sorenses OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S,

- Roumagnac I, Eastell R. Randomized Trial of the effects of residronate on vertebral fractures (VERT) in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11: 83-91.
25. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I and Chines A. Effects of long-term residronate on bone quality and bone turnover with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002;32:620-625.
  26. Silverman SL. Chesnut CIII, Andriano C. For the PROOF Study Group Salmon Calcitonin reduces risk of vertebral fractures in established osteoporosis and has continuous efficacy with prolonged treatment. Accrued 5 years worldwide data of the PROOF Study. *Bone* 1998; (suppl):S 174.1108.
  27. Ettinger B, Black DM, Mitla BH. For The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treatment with raloxifene: results from a 3-years randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-645.
  28. Sing PN. Hormone replacement therapy in postmenopausal U.S. women. *Ann Intern Med* 1999;131:791-806.
  29. Writing Group for Women Health Initiative Investigators Risk and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:231-238.
  30. Caverzasio J, Palmer G, Bonjour J. Fluoride: mode of action. *Bone* 1998; 22:585-589.
  31. Marie P, De Vernejoul M, Lomri A. Stimulation of bone formation in osteoporosis in patients treated with fluoride associated with increased DNA synthesis by osteoblastic cell in vitro. *J Bone Min Res* 1992;7:103-117.
  32. Gordon SL, Corbin SB. Influencia de la fluoridación del agua potable sobre las fracturas de cadera y la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1992;1:105-110.
  33. Uzcátegui LR. Nutrición y Osteoporosis (i). Elementos Traza. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1999;8:18-24.
  34. Reginster JY. Strontium ranelate in osteoporosis: *Curr Pharm Des* 2002;8:1907-1916.
  35. Reginster JY, deroisy R, Dougados M. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized two year, double masked, dose-ranging placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporosis Int* 2002;13:925-931.
  36. Meunier PJ, Rouz C, Ortolani S. Strontium ranelate reduces the vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis (abstract): *Osteoporosis Int* 2002;13:520-522.
  37. Parfitt AM. Parathyroid hormone and periosteal bone expansion. *J Bone Miner Res*; 2002; 17:1741-1744.
  38. Hodsmann AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bologneses MA, Fox J, Metcalfe AJ, Lindsay R. Efficacy and Safety of Human parathyroid Hormone-(1-81) in Increased Bone Mineral Density in postmenopausal Osteoporosis. *J Clin End Metab* 2003;88:5212-5220.
  39. Rittmaster RJ, Bolognese M, Ettinger MP, Hodsmann AB, Kendler DL, Rosen CJ. Enhanced of Bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129-2134.



Congreso Venezolano  
de Endocrinología  
y Metabolismo  
12 al 15 de Mayo de 2004  
Hotel Tamanaco Intercontinental