

EVOLUCIÓN DE MUJERES CON OSTEOPOROSIS TRATADAS DURANTE MÁS DE TRES AÑOS

J.A. OLMO FERNÁNDEZ-DELGADO^a
Y M. CANTERAS JORDANA^b

^aSERVICIO DE REHABILITACIÓN. HOSPITAL DE TORREVIEJA. ALICANTE. POLICLÍNICA LA FAMA. MURCIA. ESPAÑA.

^bCÁTEDRA DE BIOESTADÍSTICA. UNIVERSIDAD DE MEDICINA. MURCIA. ESPAÑA.

Presentamos la evolución de 41 pacientes con osteoporosis posmenopáusica que han seguido tratamiento durante más de tres años (86 meses de media). Treinta y cinco pacientes (85%) presentaron incrementos de la densidad mineral ósea (DMO) en columna, con una ganancia media del 21%, siendo los cambios estadísticamente significativos ($p < 0,005$); el 63% mostró incrementos en cadera, pero no fueron significativos. Trece pacientes presentaron alguna fractura por fragilidad y 6 de ellas sufrieron más de un evento. Por orden de frecuencia fueron 8 fracturas vertebrales (19,5%), 5 de la extremidad distal de radio (12%), 3 de húmero (7,5%) y 2 de cadera (5%).

El tratamiento más utilizado fue alendronato (71%), seguido de raloxifeno (58%) y risedronato (54%). Utilizando el test de Morisky, el 48% de las pacientes era buena cumplidora.

Hemos encontrado correlación entre los aumentos de la DMO y la aparición de fractura, pero no con otros factores de riesgo analizados.

We are going to show the progress of 41 postmenopausal patients who have followed treatment for more than three years (86 months). Assessing several factors such as: development of the bone mineral density (BMD), adherence to therapeutic treatment, incidence of fractures and risk factors. Thirty five patients (85%) showed increases of the BMD in the spine with an average increase of 21%, and presented statistic changes ($p < 0.005$); 63% presented statistic changes in the hip but with not significant increases. Thirteen patients showed some fracture through fragility and 6 of them suffered more than one episode. By order of frequency: vertebral (spinal) fractures 8 (19.5%), radius 5 (12%), epiphysis of humerus 3 (7, 5%) and hip 2 (5%).

The most used treatment was alendronate (71%), followed by raloxifene (58%) and risedronate (54%). Using the Morisky test, the 48% of the patients were reliable.

We have found correlation between increases of the BMD and risk of fracture, not being found related to other risk factors.

PALABRAS CLAVE: osteoporosis, evolución, tratamiento.

KEY WORDS: osteoporosis, evolution, treatment.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se ha convertido en una patología de gran relevancia para el campo de la rehabilitación médica; esto es debido a su gran prevalencia, hasta un 12,73% de la población femenina española la padece¹, por el importante riesgo de fracturas y las consecuencias que sobre la independencia funcional tienen estos acontecimientos, muy especialmente la fractura de cadera.

En relación a las fracturas de esta localización, en un estudio realizado en la Comunidad de Madrid se observó que el 25% de los pacientes con fractura de cadera quedaba con importantes secuelas funcionales, que le obligaban a abandonar su domicilio e ingresar en alguna residencia²; en definitiva, este acontecimiento se convierte en un punto de inflexión para la independencia de muchos ancianos.

La forma más eficiente de prevenir esta situación incapacitante pasa por un correcto tratamiento de la osteoporosis, siendo ac-

tualmente el tratamiento farmacológico el que ha probado una mayor eficacia en el incremento de la masa ósea (densidad mineral ósea, DMO) y en la prevención de las fracturas, como lo demuestran los estudios pivotaes de los distintos fármacos comercializados e importantes metaanálisis³⁻¹¹. Pero para conseguir este objetivo es necesario un adecuado seguimiento de los programas terapéuticos, lo que presenta serias dificultades en una enfermedad crónica y silente como la osteoporosis, por lo que la adherencia al tratamiento es motivo de preocupación y continuos estudios; actualmente se acepta una etiología multifactorial, influyendo factores relacionados con el nivel sociocultural del enfermo, el régimen de administración del fármaco y la interrelación médico-paciente.

Los factores de riesgo, que acompañan a la pérdida de masa ósea en la aparición de fracturas, son motivo de un interés creciente; posiblemente el Frax, nueva herramienta promovida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), pueda ser un arma decisiva para ajustar la intervención terapéutica.

Los pacientes de nuestro estudio corresponden a una consulta privada de rehabilitación, en una policlínica ubicada en un centro urbano; de manera habitual los en-

fermos acudían directamente por estar preocupados por dicha patología o eran derivados por médicos generalistas; la mayoría de ellos tenía una póliza con una compañía de asistencia sanitaria.

El diagnóstico se establecía mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), utilizándose en todos los pacientes el mismo sistema Norland y un estudio analítico para descartar osteoporosis secundarias.

El tratamiento constaba en todos los casos de suplementos de calcio y vitamina D, ejercicio físico aeróbico (marcha durante 30-60 minutos diarios) y fármacos anti-reabsortivos/osteoformadores; la selección de estos se hizo siguiendo la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM), aprobada en 2001 en el Congreso de Ciudadela¹².

Los pacientes eran citados a los tres meses de iniciar el tratamiento farmacológico para una revisión analítica general y anualmente para una nueva DEXA.

Los cambios de fármaco los motivaron la mala evolución de la DMO, la aparición de nuevas fracturas por fragilidad o efectos adversos achacables al fármaco.

El objetivo de este trabajo es comprobar la evolución de un grupo de mujeres con os-

Correspondencia: J.A. Olmo Fernández-Delgado. Servicio de Rehabilitación. Hospital de Torrevieja. Carretera Torrevieja - San Miguel de Salinas. 03186 Torrevieja (Alicante). España. Correo electrónico: juanolmofernandez@hotmail.com

teoporosis posmenopáusicas, tratadas en una consulta de rehabilitación del sector privado, comprobando la evolución de la masa ósea, los factores de riesgo, la adherencia al tratamiento y la tasa de fracturas relacionadas con la disminución de resistencia.

PACIENTES Y MÉTODO

PACIENTES

Se han revisado todas las historias de pacientes con osteoporosis, atendidas en la consulta de rehabilitación de la Policlínica de La Fama, durante un periodo de 12 años. Las pacientes se seleccionaron siguiendo los siguientes criterios:

- Mujeres con osteoporosis posmenopáusicas de cualquier localización (columna o cuello femoral), según los criterios de la OMS ($T < 2,5$).

- Más de tres años de evolución y seguimiento en nuestra consulta.

- Fecha de finalización de la revisión: diciembre de 2007.

Se rechazaron las pacientes con osteoporosis secundarias y aquellas que no hubiesen pasado al menos una revisión durante 2007.

MÉTODO

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de las historias clínicas, de donde se obtuvo:

- Edad al diagnóstico.

- Masa ósea en columna y cadera al inicio y al finalizar la recogida de datos.

- Fracturas relacionadas con fragilidad ósea: columna, cadera, extremidad distal del radio, extremidad superior del húmero, costilla y rama pélvica.

- Fármacos utilizados y número de meses de utilización.

- Motivo para cambiar de fármaco.

Los datos de la historia clínica se han completado con una encuesta, realizada por el personal auxiliar de la consulta; dicha entrevista se aprovechó para la firma de un consentimiento informado.

Las variables que se registraron se basaron en el estudio DEREAL¹³:

- Nivel de estudios.

- Factores de riesgo: cualquier fractura antes de los 50 años, tabaquismo, antece-

Tabla 1
Edad, seguimiento y evolución de la densidad mineral ósea de columna y cadera

	Edad	Meses de evolución	DMO columna inicio	DMO cadera inicio	DMO columna final	DMO cadera final
Número	41		41	33	41	33
Media	63,11	84,66	0,627	0,624	0,763	0,622
Desviación típica	8,21	34,94	0,143	0,115	0,128	0,134

DMO: densidad mineral ósea.

dentales maternos de fractura de cadera y necesidad de utilizar las manos para levantarse de una silla.

- Fracturas sufridas durante el periodo de tratamiento y localización.

- Adherencia al tratamiento utilizando el test de Morisky-Green.

MÉTODO ESTADÍSTICO

- Estadística descriptiva de cada variable, obteniendo la distribución de frecuencia en las variables cuantitativas. Se calcularon parámetros característicos: media, desviación típica, máximo y mínimo.

- Contraste de igualdad de medias para datos apareados: prueba de la t de Student apareada.

- Contraste de igualdad de medias para datos independientes, con la prueba de la t de Student.

- Contraste de igualdad de proporciones, con la prueba de la ji cuadrado de Pearson.

- Contraste de independencia de variables cualitativas, con la prueba de la ji cuadrado complementada con el análisis de residuos.

RESULTADOS

Cuarenta y un pacientes cumplieron los criterios establecidos. Treinta y cinco acudieron a la entrevista para completar el estudio DEREAL. Todas las pacientes fueron tratadas con algún fármaco activo antirreabsortivo/osteofórmador, suplementos de calcio y vitamina D y consejos para la realización de ejercicios aeróbicos. En todas las pacientes se realizaron estudios de DEXA en columna; 33 tenían estudios en cuello de fémur y en columna.

ESTUDIO DESCRIPTIVO

Edad

La edad media de las pacientes fue de 63 años (46-77), con una desviación típica de 8,26.

Nivel de estudios

Dieciséis (39%) pacientes tenían estudios universitarios, siendo el grupo más numeroso, 6 tenían estudios secundarios (14,6%), 7 estudios primarios (17%) y las mujeres sin estudios fueron 6 (14,6%).

Factores de riesgo

Diecisiete pacientes (41,5%) tenían un solo factor de riesgo, 4 dos factores (10%), una tres factores (2,4%) y 12 no presentaban ningún factor (29,3%); ninguna de las mujeres de nuestro estudio acumulaba los 4 factores de riesgo.

Años de seguimiento

La media de seguimiento fue de 85 meses (36-158), con una desviación típica de 34,94 (tabla 1).

Fármacos utilizados

El alendronato fue el principio activo más utilizado, concretamente en 29 pacientes (70,7%), seguido de raloxifeno en 24 (58,5%) y risedronato en 22 (53,7%). El compuesto menos utilizado fue la teriparatide, prescrito en tres ocasiones.

Contabilizado en número de meses de tratamiento, el alendronato ha sido también

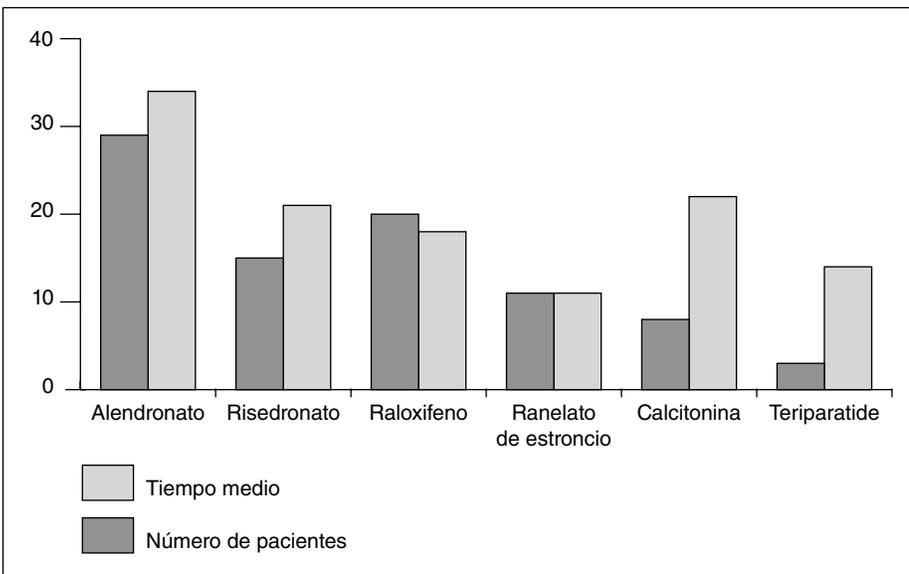


Fig. 1. Fármacos y tiempo de utilización.

el fármaco más utilizado: 1.022 meses, con una media de 35 meses por paciente, risedronato 577: 26 meses, raloxifeno 523: 22 meses, calcitonina 236: 26 meses, ranelato 171: 14 meses y teriparatide 48 meses: 16 meses por paciente (fig. 1).

Once pacientes (27%) fueron tratadas con un solo fármaco antiosteoporótico u osteoformador; en el resto (30 mujeres) se utilizó más de un producto de forma sucesiva a lo largo del proceso.

Motivos para el cambio terapéutico

La causa que obligó con más frecuencia al cambio de terapia fue el empeoramiento de

la DMO en 13 casos (31,7%), seguido por intolerancia en 8 pacientes (19,5%); en el resto el cambio farmacológico se decidió por la aparición de nuevas fracturas o buscando preferencias posológicas de la paciente.

Nivel de cumplimiento

Siguiendo el test de Morisky-Green, 16 de nuestras pacientes fueron buenas cumplidoras, constituyendo cerca del 45,7% de nuestra serie. El 45,7% se podía considerar cumplidora media al contestar dos o tres cuestiones de forma correcta y tres pacientes (8,6%) presentaban baja adherencia terapéutica.

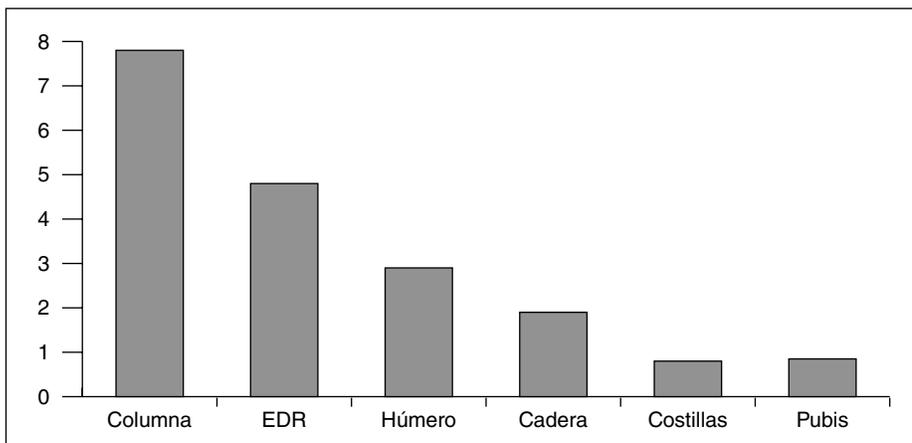


Fig. 2. Localización de las fracturas. EDR: extremidad distal de radio.

Fracturas

Trece pacientes (31,7%) presentaron alguna fractura relacionada con fragilidad ósea; 6 de ellas sufrirían más de una fractura a lo largo del tiempo de seguimiento.

En cuanto a la localización, las fracturas vertebrales clínicas fueron las más frecuentes, apareciendo en 8 mujeres (19,5%), seguidas de la extremidad distal de radio en 5 (12,2%), la epífisis proximal de húmero en 3 (7,5%), la cadera en 2 (4,9%), las costillas en una (2,4%) y la rama púbica en otra (2,4%); en total se produjeron 20 eventos (fig. 2).

Evolución de la densidad mineral ósea

En la columna, al finalizar el seguimiento 35 pacientes (85%) mejoraron la DMO de columna, siendo la ganancia media de 0,1356 g de masa por cm², lo que representa un porcentaje de incremento global del 21%. Estas variaciones, utilizando una prueba de muestras relacionadas, indica unos cambios significativos ($p < 0,005$).

Quince pacientes (36,58%) pasaron de la situación de osteoporosis a un estadio de osteopenia: T-score -1-2,5.

En la cadera, 21 pacientes (63%) mejoraron la masa ósea en cuello femoral, pero los incrementos fueron muy reducidos, siendo los cambios no significativos (tabla 2).

ESTUDIO ANALÍTICO

Hemos encontrado una correlación negativa entre años de seguimiento y DMO de columna y de cadera: las menores masas óseas se observan en pacientes de más años de evolución (tabla 3).

La masa ósea de la cadera está relacionada con la edad de la paciente: a mayor edad, menor masa ósea.

Hay una relación positiva entre años de evolución y fracturas: las pacientes con más tiempo de evolución tienden a tener más fracturas.

Existe una relación estadística entre la DMO que la paciente presenta al final del estudio y el riesgo de cualquier fractura: las pacientes que alcanzaban el estadio de osteopenia presentaron menos riesgo de fracturas por fragilidad (tabla 4).

Tabla 2
Evolución de la densidad mineral ósea (prueba de la t de Student apareada)

	DMO inicial	DMO final	Diferencia %	p
DMO columna	Media: 0,627 DT: 0,143	Media: 0,763 DT: 0,128	0,136 (21,6%)	0,0005
DMO cadera	Media: 0,624 DT: 0,116	Media: 0,622 DT: 0,135	-0,015 (0,33%)	0,943

DMO: densidad mineral ósea; DT: desviación típica.

Tabla 3
Edad, años de evolución y densidad mineral ósea (correlación de Pearson)

	Edad	DMO columna inicial	DMO cadera inicial	DMO columna final	DMO cadera final	Años evolución
Edad	1	-0,060	-0,367*	-0,144	-0,263	-0,088
DMO columna inicial	-0,060	1	0,057	0,396*	0,081	-0,606**
DMO cadera inicial	-0,367*	0,057	1	0,056	0,549**	0,33
DMO columna final	-0,144	0,396*	0,056	1	0,167	-0,358*
DMO cadera final	-0,263	0,081	0,549**	0,167	1	-0,36
Años evolución	-0,088	-0,606**	0,033	-0,385**	-0,36	1

DMO: densidad mineral ósea. *Grado de correlación.

Tabla 4
Osteopenia y fracturas (prueba unilateral P)

Osteopenia	Fracturas		
	No	Sí	Total
No	16	10*	26
Sí	13*	2	15
	29	12	41

X = 2,901 (p = 0,045).

*Osteopenia se asocia a no padecer fracturas.

No se observan relaciones estadísticas entre factores de riesgo o adherencia al tratamiento y fracturas.

El grado de cumplimiento terapéutico no está influido por los niveles de estudios de las pacientes.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Presentamos los resultados de lo que suele ser una práctica clínica habitual en pacientes con osteoporosis, es decir, pacientes que mantienen tratamientos durante años, a pesar de lo cual no hemos encontrado publicaciones con este diseño realizados en población española, y muy especialmente en una consul-

ta de medicina de ámbito privado, a pesar de que este tipo de asistencia, habitualmente respaldada por una compañía de seguros de asistencia sanitaria, tiene un peso creciente en la sanidad española.

Este régimen de consulta puede provocar un sesgo en aspectos socioculturales, de hecho el índice de mujeres con estudios universitarios (39%) no se ajusta a la realidad de la Región de Murcia, que está en torno al 10% en ese grupo de edad.

Aunque no existe ningún método validado para la adherencia terapéutica en osteoporosis, el test de Morinsky, por su sencillez y ser un método indirecto frecuentemente utilizado en otras patologías, está siendo adoptado para valorar el seguimiento en esta patología^{14,16}.

El número de buenos cumplidores, es decir, pacientes que contestaban de forma correcta las 4 preguntas del test, es en nuestra serie del 45%, discretamente inferior a lo comunicado por otros autores^{13,14}, que sitúan la cifra de cumplidores óptimos en el 55,4%, si bien, si sumamos los de adherencia alta y media nuestra serie presentaría mayor grado de cumplimiento¹⁵.

Aunque el nivel educacional (nivel de estudios) es un predictor importante para el

seguimiento de otras patologías, como la hipertensión arterial, no hemos encontrado esta correlación en el mundo de la osteoporosis, lo que coincide con otras publicaciones^{15,16} y hace pensar que los factores que determinan el seguimiento terapéutico son verdaderamente complejos, pudiendo influir hasta la especialidad del médico prescriptor; de esta manera, los pacientes tratados por médicos generales o traumatólogos tienden a ser peores cumplidores que los tratados por otros especialistas (rehabilitadores, internistas, reumatólogos, etc.)^{17,18}.

Lo que parece probado es que la adherencia terapéutica va ligada a la comodidad de la posología, así las tomas semanales se cumplimentan mejor que las diarias¹⁹ y posiblemente los tratamientos mensuales o anuales lograrán mejores niveles de seguimiento.

Al contrario de lo comunicado por otros autores¹³, no hemos encontrado en nuestra serie relación entre los niveles de seguimiento del tratamiento y la aparición de fracturas.

Los fármacos utilizados en un mayor número de pacientes fueron el alendronato (también fue el de más meses de prescripción), seguido por el raloxifeno, ya que eran los principios activos recomendados por la guía clínica de la SEIOMM, como de primera elección para las edades más habituales en nuestras muestras¹².

Solo en 8 de las pacientes en las que se modificó el tratamiento fue por intolerancia farmacológica de cualquier tipo, lo que indica un nivel de tolerancia muy aceptable para un tratamiento, como es el de la osteoporosis, que se mantiene durante años, situación que coincide con otros estudios y con los ensayos pivotaes de los distintos fármacos.

En cuanto a la evolución de la DMO, debemos comentar la importancia de las ganancias de la masa ósea de columna que obtuvieron nuestras pacientes: el 85% consiguió una masa ósea mayor que al iniciar el seguimiento y más del 36% superó el grado densitométrico de osteoporosis, pasando al de osteopenia.

La media de ganancia también ha sido muy alta: el 21%. Al no encontrar publicaciones de tanto tiempo de seguimiento no podemos comparar con otros estudios, ya que las grandes series sobre evolución de

pacientes con osteoporosis en tratamiento, como FIT, MORE, VERT, TROPOS, PROF, FOSIT, etc., no superan los 5 años de evolución^{3-8,20-22}.

De los trabajos revisados, nuestra serie solo podría tener como referencia, salvando las distancias del tamaño de la muestra, el estudio FLEX²³, continuación del *Fractures Intervention Trial*²², ensayo clínico que demostró la eficacia del alendronato.

El estudio FLEX fue diseñado para evaluar los resultados de este fármaco tras 10 años de tratamiento y en él se observó un incremento medio de la DMO lumbar del 5,26%²³, muy por debajo de los incrementos que comunicamos; es posible que los sucesivos cambios de fármacos, cuando observamos una mala evolución de la masa ósea, de nuestra práctica clínica, haya podido influir en la mayor ganancia en nuestros pacientes.

No hemos observado una evolución semejante en la DMO de cadera, ya que si bien en el 63% de nuestros enfermos mejoraba la masa ósea, los incrementos no eran significativos, e incluso a nivel global se observaba un decrecimiento del 0,3%; como referencia en el estudio FLEX se constataba un incremento del 0,86% en cuello femoral, pero con una disminución de la masa ósea en cadera total.

No se ha encontrado relación estadística entre los factores de riesgo: fracturas previas, hábito tabáquico, antecedentes maternos de fractura de cadera y necesidad de utilizar los brazos para levantarse de una silla, y el evento de fractura; ciertamente el número de casos que presentamos no es lo suficientemente alto como para establecer estas relaciones, pero sí observamos una relación estadísticamente significativa entre la DMO final de columna y la aparición de fracturas, lo que refuerza que en la actualidad la masa ósea se siga considerando el principal predictor de riesgo de fracturas; así lo confirman estudios como el EVOS, EPOS, NORA, etc.²⁴⁻²⁷, tal vez la potencia de este factor es tan grande que se manifiesta incluso en estudios con un número reducido de pacientes.

Las pacientes con más años de evolución tienen más fracturas, ya que el riesgo de esta complicación es acumulativo.

Las fracturas que hemos encontrado presentan la localización previsible en pacientes con osteoporosis, siendo más frecuentes

las de columna, seguidas por las de muñeca, húmero y cadera; el hecho de que la incidencia de fractura de epífisis proximal de húmero supere a la de cadera, coincide con el estudio EPOS²⁷.

Ni por el tamaño de la muestra, ni por los años de seguimiento tenemos trabajos de referencia con los que comparar la incidencia de fracturas; volviendo al estudio FLEX²³, encontramos unas tasas discretamente más altas en nuestra serie, tal vez porque nuestros pacientes partían de una DMO más baja o bien porque el alendronato tenga un valor añadido en la prevención de fracturas, al margen de las variaciones de la DMO.

Otra situación a destacar es que el 65% de las fracturas se concentró en 6 pacientes, que presentaron 2 o 3 fracturas por fragilidad, lo que refuerza el hecho del riesgo de sufrir nuevas fracturas tras el primer evento²⁸.

En conclusión, hemos encontrado que en pacientes con osteoporosis posmenopáusicas, que siguen tratamiento durante un tiempo superior a tres años, se pueden lograr incrementos muy significativos de la DMO en la columna, siendo muy limitado este ascenso en la cadera.

La DMO de la columna, junto con los años de evolución, influye en la incidencia de fracturas por fragilidad.

AGRADECIMIENTOS

A Carmen, Monse y Javier, por su ayuda en la realización de las encuestas.

BIBLIOGRAFÍA

- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:86-8.
- Tena-Dávila Mata C, Hernández García MA, Rodríguez Salvanés F, Alcántara Bumbiedro S, Ortega Montero E. Destino de los pacientes con fractura de cadera. *Rehabilitación (Madr)*. 2001;35:74-82.
- Lieberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.

- Harris ST, Wats NB, Genat HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of Risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:1344-52.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegy A, Anderson PW, Cox DA, Hossowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*. 2002;287:847-57.
- Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med*. 2000;109:267-76.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami J, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2816-22.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434-40.
- Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH 3rd, Schimmer RC, Mahoney P, Hughes C, et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004;15:231-7.
- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002;23(4):570-8.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak B, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997;337:1641-7.
- Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis posmenopáusicas. Guía de práctica clínica. Versión resumida. REEMO. 2002;11:67-78.
- Pacheco G, Cortés X, Ramírez E. Determinación del riesgo de fracturas óseas en las pacientes posmenopáusicas en tratamiento para la osteoporosis. REEMO. 2008;17:140.
- Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KB, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int*. 2004;15:1003-8.

15. Guañabens N. Factores que influyen en el cumplimiento terapéutico en la osteoporosis. REEMO. 2006;15:44-6.
16. Ros I, Guañabens N, Codina C. Análisis preliminar de la adherencia al tratamiento de la osteoporosis. Comparación de distintos métodos de evaluación. REEMO. 2002;11:92-6.
17. Turbi C, Casillas M, Leal Muro MA. Factores predictivos del cumplimiento del tratamiento diario con Raloxifeno y Alendronato. REEMO. 2008;17:87-93.
18. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. Osteoporos Int. 2006;17:914-21.
19. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. Mayo Clin Proc. 2005;80:856-61.
20. Harris ST, Wats NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA. 1999;282:1344-52.
21. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. Osteoporos Int. 1999;9:461-8.
22. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, 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;280:2077-82.
23. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006;296:2927-38.
24. Solan X, Velat M, Oriols M, Díez A. Densimetría ósea y ultrasonidos en la valoración de fracturas no vertebrales. En: Díaz Curiel M. Las fracturas no vertebrales en la práctica clínica. Madrid: Monografía del Fondo Editorial de FHOEMO;2007. p. 49-56.
25. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). Osteoporos Int. 2006;17:565-74.
26. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2001;12:519-28.
27. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, et al. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporos Int. 2002;13:565-71.
28. Peiteado D, Torrijos A. Epidemiología de otras fracturas no vertebrales. En: Las fracturas no vertebrales en la práctica clínica. Madrid: Monografía del Fondo Editorial de la FHOEMO;2007. p. 11-9.