

¿Cuándo es aconsejable tratar la osteoporosis posmenopáusica con raloxifeno?

E. Salas Heredia

Hospital de San Juan. Alicante.

Desde que Albright describió la asociación entre la privación hormonal producida por la menopausia y la pérdida de masa ósea que conduce a la osteoporosis, la terapia estrogénica sustitutiva ha sido y es una de las principales armas para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Desde entonces, los esfuerzos de la investigación se han dirigido no solamente a establecer las pautas apropiadas para este tratamiento sino también a descubrir otros fármacos con igual o más eficacia, con menos efectos secundarios, y un mejor seguimiento del tratamiento por parte del paciente. La calcitonina, en la década de los ochenta, y los bifosfonatos, en la década posterior, han confirmado esas expectativas y han permitido ampliar de forma efectiva el arsenal terapéutico frente a la osteoporosis. En 1997 aparecieron los primeros grandes ensayos clínicos que demostraban el efecto positivo de un nuevo fármaco, el raloxifeno, no sólo sobre la masa ósea y la reducción de fracturas sino también sobre el aparato cardiovascular y el tejido mamario. En este escenario de incremento de las posibles alternativas terapéuticas, el médico debe compartir el optimismo con el dilema de elegir el fármaco más adecuado para su paciente.

Los moduladores selectivos del receptor estrogénico

Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM) constituyen un grupo de sustancias heterogéneas que, mediante su unión al receptor estrogénico (RE), desencadenan una serie de acciones biológicas específicas del tejido. Así, inducen efectos agonistas estrogénicos en el tejido óseo, sistema cardiovascular e hígado, mientras que en el aparato reproductor femenino y el tejido glandular mamario pueden comportarse como agonistas o antagonistas, dependiendo de su estructura química¹. En la actualidad, se consideran tres grupos

TABLA 1. Moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM)

Grupo	Fármaco
Derivados del trifenil-etileno	Tamoxifeno
	Toremifeno
	Cloroxifeno
	Idoxifeno
	Clamifeno
	Niproxifeno
Derivados del benzo-tiofeno	Raloxifeno y otros
Antiestrógenos puros	ICI-182780 o RI 164384

principales de SERM: los derivados del trifenil-etileno, los derivados del benzotiofeno y los antiestrógenos puros (tabla 1). El tamoxifeno, el más conocido de ellos, se usa ampliamente, desde hace unos 30 años, en el tratamiento del carcinoma de mama con receptores estrogénicos positivos², y en la prevención del carcinoma de mama invasivo en las pacientes con carcinoma ductal in situ³. También se ha demostrado su eficacia en la prevención primaria del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, así como un efecto positivo sobre la masa ósea, con una modesta reducción del riesgo de fracturas en las mujeres posmenopáusicas. Por desgracia, su uso a largo plazo conlleva un aumento del riesgo de aparición de la tasa de cáncer de endometrio (RR = 2,5) en las mujeres tratadas, y un incremento del riesgo de trombosis venosa profunda, de magnitud idéntica a la que acontece con la terapia hormonal sustitutiva (THS) (RR = 2-4)^{4,5}. El toremifeno ha demostrado similar eficacia antineoplásica que el tamoxifeno, aunque con un menor efecto sobre los marcadores de recambio óseo⁶. Diversos estudios clínicos están evaluando otros derivados trifenil-etilénicos: droloxifeno, miproxifeno e idoxifeno. El raloxifeno pertenece al grupo de los benzotiofenos, y la diferencia fundamental respecto a los anteriores estriba en su mejor comportamiento en el tejido óseo y aparato cardiovascular.

Mecanismo de acción

La distribución tisular de los dos subtipos de RE, alfa y beta, se ha conocido recientemente. El receptor alfa se expresa en mama, hígado y útero. El

Correspondencia: Dr. E. Salas Heredia.
Hospital de San Juan. Campus de San Juan.
03550 San Juan. Alicante.

beta predomina en vasos sanguíneos, hueso, pulmones y aparato urogenital. El sistema nervioso central y los ovarios comparten los dos tipos de receptores. El raloxifeno se une a ambos con la misma afinidad que los estrógenos, pero induce un cambio estructural en el complejo ligando-receptor, de modo que éste no se fija al elemento de respuesta a los estrógenos (ERE) del ADN, sino a un elemento de respuesta alternativo, el elemento de respuesta al raloxifeno (ERR), que activa o inactiva la transcripción genética según los diferentes tejidos. En el hueso, el ERR es un activador del gen que codifica la formación del factor transformador del crecimiento TGF- β_3 (inhibidor de la reabsorción ósea), e inactiva el de la transcripción de la interleucina-6 (IL-6) (estimuladora de la reabsorción)⁷⁻⁹.

Efectos sobre el tejido óseo

Estudios preclínicos realizados fundamentalmente en ratas ooforectomizadas han demostrado que el raloxifeno es capaz de reducir los parámetros bioquímicos e histomorfométricos de reabsorción, preservando la masa ósea, y mejorando las propiedades biomecánicas del hueso¹⁰⁻¹².

En 1997 apareció el primer ensayo clínico controlado de prevención de la osteoporosis con raloxifeno¹³. En él se incluyeron 610 mujeres, de 45 a 60 años, 2 a 8 años de menopausia, con osteopenia o masa ósea normal. Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a un tratamiento con 30, 60, o 50 mg/día de raloxifeno o placebo. Todas las mujeres recibieron un suplemento diario de calcio, equivalente a 400-600 mg de calcio elemento. A los 24 meses de tratamiento se observó una disminución respecto al grupo placebo de un 15% en los valores de osteocalcina, un 23% en los de fosfatasa alcalina ósea y un 34% en los de telopéptido C-terminal, con la dosis de 60 mg de raloxifeno. La densidad mineral ósea de cadera, cuello femoral y cuerpo entero aumentó modestamente a los 2 años de tratamiento, aunque de manera significativa frente al grupo placebo. Todos esos datos se corroboraron al tercer año de seguimiento¹⁴. En 1999 se publicaron los primeros resultados de la eficacia del raloxifeno en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica del estudio MORE (Multiples Outcomes of Raloxifene Evaluation)¹⁵. Se trata de un estudio multicéntrico doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyó a 7.705 mujeres posmenopáusicas de 31 a 80 años de edad, procedentes de 180 centros de todo el mundo. Todas las pacientes tenían una densidad mineral ósea en columna lumbar o fémur menor de -2,5 desviaciones estándar (DE). Entre ellas, 2.600 tenían además una o más fracturas vertebrales. Todas recibieron suplementos diarios de 500 mg de calcio elemento y 400 a 600 unidades de colecalciferol. A los 3 años de seguimiento, las concentraciones séricas de la oste-

ocalcina y la excreción urinaria de telopéptido C-terminal se redujeron de forma significativa en un 26,3 y un 34%, respectivamente, en el grupo tratado con 60 mg/día de raloxifeno. Asimismo, se produjo un aumento significativo de la densidad mineral ósea en la columna lumbar (2,6%) y en el cuello femoral (2,1%). Estos moderados aumentos de la masa ósea se tradujeron, sin embargo, en una importante disminución del riesgo de fracturas vertebrales: un 30% en las mujeres con osteoporosis grave (RR = 0,7) y un 50% en las mujeres con osteoporosis sin fracturas vertebrales previas (RR = 0,5). Como en otros estudios realizados con diferentes antirresortivos, el efecto antifracturario parece no depender únicamente de la ganancia neta de mineral, sino quizá de otros factores que contribuyen a la prevención de fracturas, probablemente ligados a la calidad ósea. En este estudio no se evidenció una reducción significativa, a los 3 años de tratamiento, de las fracturas no vertebrales, excepto de la fractura de tobillo (RR = 0,6). El hecho de que el grupo placebo también recibiera calcio y vitamina D, y el aumento de abandonos en este mismo grupo, con la reducción consiguiente del poder para demostrar diferencias estadísticamente significativas, podrían explicar este hecho. Basándose en el estudio MORE, el número de pacientes necesario a tratar (NNT) para evitar la presentación de una nueva fractura vertebral con raloxifeno 60 mg/día durante 36 meses sería de 46 para las pacientes sin fractura vertebral previa, y 16 para las pacientes con fractura vertebral.

Efectos sobre el sistema cardiovascular

El raloxifeno ejerce un efecto estrógeno-agonista sobre los marcadores subrogados de riesgo cardiovascular, tanto en los modelos experimentales como en los ensayos clínicos realizados. Los resultados positivos sobre los valores de colesterol y triglicéridos observados durante el estudio europeo de prevención de osteoporosis se han visto confirmados por los resultados del estudio MORE, y por otros. Walsh et al publicaron en 1998 los resultados de un ensayo paralelo, doble ciego, realizado en 8 centros de EE.UU., con 390 mujeres posmenopáusicas sanas, a las que se les asignó aleatoriamente un tratamiento con 60 o 120 mg/día de raloxifeno, 0,625 mg/día de estrógenos conjugados equinos más 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona o placebo¹⁶. El raloxifeno y la THS combinada continuaron igualmente eficaces para disminuir el colesterol total y el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad. Sin embargo, el raloxifeno no incrementó los triglicéridos y disminuyó significativamente el fibrinógeno. Descubrimientos más recientes de este mismo estudio¹⁷ han demostrado que el raloxifeno, a diferencia de la THS, no incrementa los valores de proteína C reactiva (PCR),

mientras que ambos tratamientos disminuyen de un modo similar los valores de homocisteína sérica. La elevación de estos dos marcadores parece tener importancia como valor predictivo positivo de enfermedad vascular isquémica. La trascendencia clínica de estos hallazgos está por dilucidar. El estudio RUTH (Raloxifene Use in the Heart) iniciado en 1998, analizará los efectos del raloxifeno sobre varios accidentes cardiovasculares en 10.000 mujeres.

Efecto sobre mama y útero

En 1999 se publicaron los datos provenientes del estudio MORE¹⁸ sobre la incidencia acumulada de nuevos cánceres de mama, tras una mediana de 40 meses, mostrándose una incidencia de 0,9 casos/1.000 mujeres tratadas al año en el grupo de raloxifeno, y 3,6 casos/1.000 mujeres tratadas al año en el grupo placebo. Ello supone una reducción del 76% en el riesgo de carcinoma de mama invasivo (RR = 0,24). Si se considera el número total de cánceres de mama aparecidos, tanto invasivos como no invasivos, la reducción del riesgo es del 65%. El NNT con raloxifeno durante 40 meses para prevenir un caso de carcinoma de mama invasivo es de 126. Este NNT es inferior al de 300 con el tamoxifeno, según el estudio de prevención de cáncer de mama realizado en 13.388 mujeres norteamericanas con alto riesgo⁴. En el estudio MORE también se evidencia que, cuando los tumores expresan receptores estrógenos positivos, la disminución del riesgo observada es de un 90%, mientras que no tiene efecto en la reducción del riesgo de los cánceres con receptor estrogénico negativo. En la actualidad está en marcha el estudio STAR (Study of Raloxifene and Tamoxifen), patrocinado por el Instituto Nacional para la Salud norteamericano, que incluirá a 22.000 mujeres con alto riesgo de desarrollar carcinoma de mama, en el que se compararán la eficacia y seguridad del raloxifeno y del tamoxifeno para prevenir el desarrollo de este tipo de tumor.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el tamoxifeno aumenta la incidencia de fenómenos hiperplásicos o neoplásicos endometriales, durante su uso prolongado. Sin embargo, diversos estudios con el raloxifeno demuestran que éste no induce sangrado vaginal, no aumenta el grosor de endometrio, ni induce cáncer de endometrio¹⁹. Davies et al¹⁹ analizaron los datos acumulados de varios ensayos clínicos con placebo, THS y raloxifeno, encontrando que la incidencia de sangrado endometrial en pacientes tratadas con raloxifeno es indistinguible de la que se observó en las tratadas con placebo (el 2,9 frente al 4,4%), e inferior a las que recibieron THS (50%), THS combinada continua (64%) o THS cíclica (89%). En el estudio MORE la incidencia de sangrado vaginal con 60 y 120 mg/día de raloxifeno y placebo fue del 3,4, el

2,8 y el 3,1%, respectivamente. Por otra parte, se diagnosticó cáncer de endometrio al 0,20% de las pacientes asignadas al placebo y al 0,25% de las asignadas a los grupos combinados de raloxifeno (RR = 0,8). Por último, un estudio²⁰ de 415 mujeres posmenopáusicas, seguidas mediante ecografía transvaginal, histerosonografía y biopsia endometrial, tratadas con placebo, 60 o 150 mg/día de raloxifeno o 0,625 mg/día de estrógenos conjugados, evidenció una hiperplasia endometrial en el 2, el 1, el 0, y el 26,1%, de las biopsias, respectivamente, tras un año de tratamiento, sin observarse un incremento del grosor endometrial. Este efecto neutro del raloxifeno sobre el endometrio explica la baja tasa de hemorragia vaginal y la escasa cuantía de ésta (spotting), en las pacientes incluidas en todos los ensayos clínicos, similar a la del placebo. Por tanto, según estos datos, no parece necesaria la monitorización endometrial periódica de las mujeres que reciben raloxifeno.

Efectos secundarios

En el estudio MORE los efectos adversos con mayor incidencia en el grupo tratado con raloxifeno que en el grupo placebo fueron: síndrome gripal (13,5/11,4%), sofocos (9,7/6,4%), calambres en las piernas (7/3,7%), edema periférico (5,2/4,4%), fluido cavidad endometrial (8,1/5,7%) y diabetes (1,2/0,5%). Los datos acumulados sobre la incidencia de sofocos en los estudios de tratamiento y de prevención de la osteoporosis ponen de manifiesto que la incidencia de este fenómeno es más frecuente en la posmenopausia temprana, durante los primeros 6 meses de tratamiento, y disminuye con la edad de las pacientes. Sólo de un 1 a un 2% de estas pacientes consideraron los sofocos como intensos, por lo que el porcentaje de discontinuación del tratamiento por este motivo es inferior al 2%. La incidencia de calambres en las piernas es aproximadamente del 4 al 7%, más frecuentemente en mujeres ancianas, aunque raramente constituyen una causa de abandono^{18,21}. La patogenia de estos calambres, también descrita en mujeres tratadas con estrógenos, es actualmente desconocida.

El acontecimiento adverso más grave observado en mujeres que reciben raloxifeno es un incremento del riesgo de accidentes de trombosis venosa profunda (TVP) (RR= 3,1)¹⁸. Este incremento de riesgo es similar al detectado en mujeres posmenopáusicas tratadas con THS y tamoxifeno. Dado que la TVP es una enfermedad poco frecuente, se traduciría en una incidencia del 0,7% en las mujeres tratadas con raloxifeno durante 3 años.

Por último, hay que destacar la excelente tolerancia digestiva del raloxifeno oral y su comodidad en la administración, ya que no requiere ninguna medida especial para favorecer su absorción, deduciéndose de todo ello una probable buena adherencia al tratamiento.

TABLA 2. Factores a considerar al elegir el tratamiento en la osteoporosis posmenopáusica

Estrategias
Elegir el fármaco con mayor capacidad de reducción de fracturas
Considerar la adherencia al tratamiento
Valorar la patología extraesquelética
Prevención
Tratamiento

TABLA 3. Reducción de fracturas

Fármaco	Reducción de fracturas vertebrales (%)	Reducción de fracturas de cadera (%)
Calcitonina (200 U/día)	33	No demostrado
Raloxifeno	30-60	No demostrado
Alendronato	47	51
Risedronato	49	40

Datos obtenidos de los estudios PROOF, MORE, FIT, VERT y HIPSG.

¿En qué casos es aconsejable administrar el raloxifeno?

Una vez establecido que el raloxifeno es un fármaco con eficacia en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, potencialmente protector de la enfermedad cardiovascular y del cáncer de mama, con escasos efectos secundarios, y con una posología cómoda, ¿qué papel desempeña en la posmenopausia? En ella al menos un tercio de las mujeres sufrirán alguna fractura vertebral, el riesgo de enfermedad cardiovascular se iguala al de los varones, y una décima parte de las mujeres sufrirá un cáncer de mama. Hoy día, solamente deberían recibir éste fármaco las mujeres en las que se diagnostique la osteoporosis o un aumento del riesgo de padecerla, ya que aún no se ha aprobado la indicación del raloxifeno en la prevención o tratamiento de otras afecciones. Por otra parte, numerosos ensayos clínicos corroboran que la THS, los bifosfonatos y la calcitonina son también modalidades terapéuticas útiles, tanto para la prevención como para el tratamiento de la osteoporosis.

Una posible estrategia puede ser la de considerar diferente la actitud ante la prevención del tratamiento de la osteoporosis, teniendo en cuenta la probable diferencia de edad, y los factores personales extraesqueléticos (tabla 2).

En la mujer con una posmenopausia no muy lejana, la THS permite tratar todos los síntomas del síndrome perimenopáusico, además de mejorar el perfil lipídico. El tratamiento estrogénico previene la pérdida de masa ósea, y la aumenta, reduciendo el riesgo de fractura vertebral y de fractura de cadera. Sin embargo, hay determinados inconvenientes de la THS bien conocidos desde hace tiempo:

el tratamiento debe ser prolongado (más de 7 años) para efectuar una efectiva prevención de la pérdida de masa ósea, existe un cierto aumento del riesgo de cáncer de mama y, sobre todo, la adherencia al tratamiento es muy baja (un 40% de abandonos al primer año). Por otra parte, exige un seguimiento clínico riguroso, con controles ginecológicos adecuados, que no todas las mujeres tratadas pueden o quieren realizar. De hecho, dependiendo del estrato sociocultural, puede existir una predisposición en contra a iniciar dicho tratamiento. Por tanto, es posible encontrar a mujeres que se pueden beneficiar de los estrógenos pero que los rechacen, no los toleren, o en las que estén contraindicados. En estos casos es donde el raloxifeno puede desempeñar un importante papel, especialmente para la prevención de la osteoporosis, que podría reforzarse si la paciente tiene un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama o enfermedad cardiovascular. Si todavía presenta un síndrome menopáusico muy florido, que pueda empeorar con el raloxifeno, podría iniciarse la prevención con otro fármaco antirresortivo, teniendo en cuenta la adherencia al tratamiento (tolerabilidad gástrica, polimedicación, etc.). En el caso de una osteoporosis, sobre todo si es grave, se deben tener en cuenta los datos publicados sobre la eficacia para la reducción de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales de los fármacos disponibles (tabla 3). En este sentido, tanto el alendronato como el risedronato parecen demostrar una acción más potente sobre los marcadores de remodelado óseo, y una mayor reducción de las tasas de fractura tanto vertebral como de cadera²²⁻²⁵. Algunas de las pacientes rechazarán la forma de administración de esos tratamientos o los abandonarán por intolerancia digestiva. En estos casos, de nuevo el raloxifeno puede usarse eficazmente en el tratamiento de la osteoporosis, aunque la calcitonina también tendría un papel importante en la reducción de fracturas vertebrales²⁶, especialmente en los pacientes que no toleran ninguna medicación oral.

En conclusión, el raloxifeno es una excelente alternativa en el tratamiento y prevención de las fracturas vertebrales. Aunque no se ha probado su eficacia en la prevención de la fractura de cadera, ofrece la ventaja respecto a otros fármacos de la mejoría de los marcadores subrogados de riesgo cardiovascular, la reducción de la incidencia de cáncer de mama, y la facilidad y seguridad de su administración.

Bibliografía

- Hol T, Cox MB, Bryant HU, Draper MW. Selective Estrogen Receptor Modulators and of posmenopausal women's health. Rev J Women's Health 1997; 6: 1-10.

2. Wood AJJ. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1609-18.
3. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E et al. Tamoxifen in the treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
4. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
5. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecological effects of tamoxifen and the association with endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 49: 241-57.
6. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, Roth H-J, Viinikka L, Ylikorkla O. Effects of tamoxifen and toremifene on urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline and bone density in postmenopausal patients with breast cancer. *Calcif Tissue Intern* 1999; 65: 365-8.
7. Bryant HU, Glasebrook AL, Yang N, Sato M. An estrogen receptor basis for raloxifene action in bone. *J Steroid Biochemistry Molecular Biol* 1999; 69: 37-44.
8. Paech K, Webb P, Kuiper GGJM, Nilsson S, Gustafsson JA, Kushner PJ et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ER alpha and ER beta at AP1 sites. *Science* 1997; 277: 1508-10.
9. Yang NN, Bryant HU, Hardikar S, Sato M, Galvin RJ, Glasebrook A et al. Estrogen and raloxifene stimulate transforming growth factor-beta 3 gene expression in rat bone: a potential mechanism for estrogen -or raloxifene- mediated bone maintenance. *Endocrinology* 1996; 137: 2075-84.
10. Frolik CA, Bryant HU, Black EC, Magee DE, Chandrasekhar S. Time-dependent changes in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats: effects of raloxifene HCL, tamoxifen, estrogen, and alendronate. *Bone* 1996; 18: 621-7.
11. Sato M, McClintock C, Kim J, Turner CH, Bryant HU, Magee D et al. Dual-energy x-ray absorptiometry of raloxifene effects on the lumbar vertebrae and femora of ovariectomized rats. *J Bone Min Res* 1994; 9: 715-24.
12. Turner CH, Sato M, Bryant HU. Raloxifene preserves bone strength and bone mass in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1994; 135: 2001-5.
13. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster W 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.
14. Bjarnason NH, Delmas PD, Mitlak BH, Shaah AS, Huster WJ, Draper M et al. Raloxifen maintains favorable effects on bone mineral density, bone turnover and serum lipids without endometrial stimulation in postmenopausal women. 3-year study results. *Osteoporosis Int* 1998; 8 (Supl 3): 11.
15. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbrocker 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. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
16. Walsh DW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445-51.
17. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 214-8.
18. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ et al. The effect of raloxifene on risk breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-97.
19. Davies GH, Huster WJ, Shen W, Plouffe L, Shah A et al. Endometrial response to raloxifene compared with placebo, cyclical hormone replacement therapy, and unopposed estrogen in postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 188-95.
20. Goldstein SR, Schele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 95-103.
21. Davies GC, Mrcog, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558-65.
22. 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; 348: 1535-41.
23. Harris ST, Watts 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. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
24. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91.
25. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
26. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.