

El tratamiento de la osteoporosis: ¿heterogéneo, ineficaz y sin evidencia científica?

Treatment of osteoporosis: heterogeneous, inefficient and lacking in scientific evidence?

R. Ibáñez

SR: DIRECTOR:

Al leer detenidamente el artículo titulado "Utilización de fármacos para la osteoporosis" de J. Erviti, publicado en el suplemento 3 volumen 26 de 2003 de la revista que Ud. dirige, he apreciado varios errores en su contenido que, por su gravedad, creo ineludible contestar.

1- En la introducción, menciona las indicaciones del tratamiento de la osteoporosis y afirma que se debe tratar a todas aquellas personas que además, de osteoporosis presenten otros riesgos adicionales de fractura. Según todas las guías y recomendaciones para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, un paciente con osteoporosis debería recibir tratamiento independientemente de la existencia de factores de riesgo adicionales¹⁻⁴. Estos factores de riesgo se utilizan más para la decisión de realizar densitometría o de tratar pacientes con osteopenia.

A continuación crea bastante confusión al enumerar diversos factores de riesgo de osteoporosis, no de fractura como dice, y considerar factores de menor importancia a algunos de los factores que de hecho son los más importantes, como la menopausia precoz, el antecedente fami-

liar de fractura osteoporótica, la baja exposición solar, el hiperparatiroidismo o la artritis reumatoide. Los factores de riesgo de fractura, aparte de la baja densidad mineral ósea, son el antecedente de fracturas previas, las alteraciones neurológicas o del aparato locomotor, que pueden condicionar una inestabilidad de la marcha, o visuales, o ciertos fármacos que puedan alterar el nivel de conciencia y en definitiva cualquier factor que condicione un aumento del riesgo de caída. Todas estas consideraciones clínicas eran innecesarias ya que este aspecto está bien tratado en otros capítulos de la monografía y además lejos de ser aclaratorias son confusas e imprecisas.

2- En la discusión, pone en duda la efectividad de las estrategias de prevención de la osteoporosis argumentando que en los últimos 5 años el número de fracturas de cadera ha permanecido estable pese a haberse duplicado el consumo de fármacos para prevenir la osteoporosis. Este argumento no tiene en cuenta el aumento poblacional de estos años. En efecto, si consideramos dicho aumento, la estabilización de la incidencia de fracturas de cadera representa una disminución de la incidencia. Tampoco tiene en cuenta que

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (1): 113-120.

Sección de Reumatología
Hospital de Navarra

Correspondencia
Rosario Ibáñez Bosch
Sección de Reumatología
Hospital de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848 422649

la mayor incidencia de fractura de cadera se produce por encima de los 80 años y que las estrategias de prevención suponen tratar a los pacientes en riesgo en las dos décadas previas. Por lo tanto, la eficacia de la prevención que realizamos hoy día, si se quiere evaluar en función de la incidencia de fracturas de cadera, habrá que analizarla los próximos 10-15 años. Así pues, la afirmación que hace de que la utilización de estos fármacos “no está produciendo ningún beneficio en la reducción de fracturas de cadera” es fruto del desconocimiento de las estrategias preventivas de osteoporosis.

3- Sobre la falta de criterios homogéneos en la prevención y tratamiento de la osteoporosis según quien sea el especialista que prescriba, y la necesidad de homogeneizarlos, hay que recordar que las decisiones terapéuticas se toman en base a las evidencias científicas disponibles y no por consenso entre especialistas. En todo caso, el tema que el autor plantea debería llevarnos a la cuestión de quién debe tratar las enfermedades médicas del aparato locomotor.

4- Contrariamente a lo indicado en el artículo, tanto el alendronato⁵⁻⁹ como el risedronato¹⁰⁻¹¹ han demostrado disminución del riesgo de fractura de cadera. Diversos ensayos y publicaciones en revistas de reconocido prestigio lo prueban. Poner en duda la legitimidad de dichos estudios, como hace el autor del artículo, por estar financiados por la industria, creo que es poco serio y atrevido. Una medida elemental de prudencia es no acusar sin pruebas. Los ensayos necesarios para la aprobación de un fármaco, siempre los financia la industria investigadora del producto. Dichos ensayos tienen sus auditorías independientes y, en base a sus resultados, los fármacos son o no aprobados por las distintas agencias del medicamento (FDA, AEM, etc.). El rigor con que son analizados los ensayos lo aseguran las diversas agencias.

5- No se ha probado que el calcio reduzca el riesgo de fractura. Sin embargo, el suplemento de calcio más vitamina D, es útil como tratamiento coadyuvante de los tratamientos con antirreabsortivos. El déficit

de vitamina D tiene un papel importante en la patogenia de la osteoporosis tipo II, por lo que no se entiende la afirmación que el autor del artículo hace cuando dice “su utilización sistemática no está justificada”, refiriéndose a los suplementos de calcio más vitamina D. Que la prescripción de dichos suplementos se deba a la presión de la industria farmacéutica, como sugiere J. Erviti, es como mínimo ridículo.

6- La consideración de que “la utilización de calcio podría ser más eficaz que el resto de las opciones” contradice todas las evidencias científicas disponibles. Aunque existe alguna publicación bastante antigua en el sentido de que podría reducir el riesgo de fractura en grupos de pacientes institucionalizados, ninguna de las guías de recomendación de tratamiento de la osteoporosis lo recomienda como opción única^{4,12-21}.

Finalmente, el artículo de J. Erviti pone en duda las evidencias existentes a favor de todos los fármacos usados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, dando por válidos otros estudios más antiguos y menos demostrativos, a favor de opciones como el calcio para la prevención de fracturas (sic.). Todo ello sugiere que la óptica economicista está sesgando los comentarios del autor. Organismos de reconocido prestigio como la *International Osteoporosis Foundation*, el *American College of Rheumatology*, el *Royal College of Physicians* del Reino Unido, la *Osteoporosis Society of Canada*, el *Osteoporosis Australia Group* o la Sociedad Española de Reumatología, todos ellos en sus recomendaciones para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, incluyen los “ineficaces” fármacos antirreabsortivos y ninguno considera el calcio como opción única, aunque sí asociado a los anteriores^{4,12-21}. Pues bien, al parecer, todos están equivocados. O tal vez presionados por la industria. Solo hay que leer el artículo “Utilización de fármacos para la osteoporosis” para tenerlo todo claro.

BIBLIOGRAFÍA

1. HAUSSELMANN HJ, RIZZOLI R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 2-12.

2. Pharmacological interventions for postmenopausal osteoporosis: an evidence based approach. *Rheumatology* 2000; 39: 1309-1315.
3. EASTEL R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 1998; 338: 736-746.
4. Documento de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis postmenopausica. Abril 2002. <http://www.ser.es/publicaciones/profesional/osteoporosis-08042002.html>
5. TONINO RP, MEUNIER PJ, EMKEY R, RODRIGUEZ-PORTALES JA, MENKES CJ, WASNICH RD et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109-3115.
6. BALCK DM, CUMMINGS SR, KARPFB 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. *Lancet* 1996; 348: 1535-1542.
7. LIBERMAN UA, WEISS SR, BROLL 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. *N Eng J Med* 1995; 333: 1437-1444.
8. HOSKING D, CHILVERS CE, CHRISTIANSEN C, RAUN P, WASAICH R, ROSS P et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Eng J Med* 1998; 338: 485-492.
9. CUMMINGS SR, BLACK DM, THOMPSON DE, APPLEGATE WB, BARRET-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; 280:2077-2082.
10. HARRIS ST, WATTS NB, GENANT 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. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
11. 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. Hip Intervention Program Study Group. *N Eng J Med* 2001; 344: 333-340.
12. American College of Rheumatology task force on osteoporosis guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791-1801.
13. American College of Rheumatology ad hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-1503.
14. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. (Cochrane Review). From The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK.
15. National Osteoporosis Foundation. 2000. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington DC: National Osteoporosis Foundation.
16. KANIS JA, BLACK D, COOPER C, DARGENT P, DAWSON-HUGHES B, DE LAET C et al. International Osteoporosis Foundation; National Osteoporosis Foundation. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 527-536.
17. JACQUES P, BROWN R, JOSSE G. For the Scientific Advisory Council of the osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167: S1-S34.
18. JACQUES P, BROWN R. Osteoporosis guidelines. *CMAJ* 2003 June 24; 168: 1645-1646.
19. PIERRE DELMAS. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359: 2018-2025.
20. KHAN A. Advances in osteoporosis therapy. 2003 update of practical guidelines. *Can Fam Physician* 2003; 49: 441-447.
21. NEILLS O, SAMBROOK P, DIAMOND T, EBELING P, FERRIS L, FINDLAY D et al. Guidelines for the treatment for postmenopausal osteoporosis for general practitioners. *Osteoporosis Australia. Aust Fam Physicians* 2002; 131: 921-928.

RÉPLICA DEL AUTOR

Sr. Director:

Agradezco el interés que muestra la Dra. Ibáñez por mi artículo sobre la utilización de fármacos en la osteoporosis¹, a la vez que me gustaría comentar aquellos aspectos que juzga más controvertidos del mismo.

En primer lugar quisiera hacer constar que en mi artículo se hace referencia preferentemente a ensayos clínicos aleatorizados y controlados o a metaanálisis. No se consideran las evidencias desprendidas de "guías y recomendaciones", a las que alude la Dra. Ibáñez, ni de opiniones de expertos, ya que la evidencia científica que se deriva de ellas está considerada de bajo nivel, muy inferior a la desprendida de los tipos de estudios antes mencionados y de otros diseños como estudios de cohortes, casos-control, transversales, epidemiológicos, series de casos, notificaciones de casos aislados, etc².

Respecto a la indicación de fármacos en la osteoporosis en pacientes sin otros factores de riesgo, no existe ninguna evidencia desprendida de estudios correctamente diseñados que apoye la prevención primaria de fracturas en estos casos. (La Dra. Ibáñez no cita ningún trabajo original que justifique su pronunciamiento sobre este punto). Las personas que más se beneficiarían del tratamiento de la osteoporosis son aquéllas con fractura vertebral previa, ya que en ellas se ha demostrado una reducción, si bien discreta, de las fracturas de cadera. También se beneficiarían las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (DMO $\leq 2,5$ DE) sin fractura previa y con presencia de factores de riesgo de fractura, en las que únicamente se ha demostrado una reducción de fracturas vertebrales pero no de cadera.

Este artículo se encuadra en el contexto de un monográfico sobre osteoporosis y no tiene por objeto la descripción detallada de los factores de riesgo de fracturas. Este aspecto ha sido reservado para otros capítulos del mismo número de la revista, como advierte la Dra. Ibáñez, donde, por cierto, también se insiste en que los factores de riesgo "han de ser tenidos en cuen-

ta para poder abordar adecuadamente la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis"³.

Comprendo que el hecho de plantear dudas sobre la efectividad de las estrategias de prevención de la osteoporosis puede sorprender a más de uno. Sin embargo, todavía no se ha demostrado que la farmacoterapia contribuya a una disminución de fracturas en la práctica clínica habitual. Comparto con la Dra. Ibáñez el razonamiento de que el envejecimiento de la población es un sesgo que debe ser tenido en cuenta a la hora de hacer valoraciones en este sentido. En el año 1998, el número de personas mayores de 65 años en Navarra era de 95.322, cifra que aumentó hasta 97.921 en 2.002. Con objeto de minimizar el sesgo de la edad, podríamos considerar la proporción de fracturas de cadera respecto a la población de más riesgo (mayores de 65 años). En este caso, tampoco se encuentran diferencias significativas entre 1998 y 2002 (0,63% frente a 0,62%, $p=0,789$), cuando la cantidad de fármacos utilizados para la osteoporosis se duplicó durante ese periodo. Por tanto, la hipótesis de que la farmacoterapia actual de la osteoporosis es poco o nada efectiva en la prevención de fracturas de cadera es razonable. Evidentemente, tal como se apunta en el artículo, deberían realizarse estudios adecuadamente diseñados para confirmar o descartar dicha hipótesis.

La Dra. Ibáñez afirma que "si se quiere evaluar la eficacia de la prevención que realizamos hoy día en función de la incidencia de fracturas de cadera, habrá que analizarla en los próximos 10-15 años". Evidentemente la eficacia de las estrategias preventivas hay que evaluarla en términos de reducción de incidencia de fracturas, ya que éste es el objetivo real de la prevención. No se entiende bien la afirmación de que haya que esperar 10-15 años para poder evaluar la efectividad de estas intervenciones. En primer lugar, los ensayos clínicos que miden incidencia de fracturas tienen una duración del orden de 3 años en algunos casos y, en este tiempo, se puede observar si hay o no diferencias significativas en la variable principal del estudio. Por otro lado, dudo seriamente que haya muchos pacientes que consigan tomar fár-

macos para la osteoporosis durante 10 ó 15 años de forma ininterrumpida ya que hay una alta tasa de abandonos entre ellos, tal como se detalla más adelante.

Respecto a la heterogeneidad de criterios de prescripción en la osteoporosis según los distintos especialistas, en ningún momento se apunta la sugerencia de que deba realizarse un "consenso entre especialistas" tal como interpreta la Dra. Ibáñez. Ya hemos mencionado que los documentos de consenso suelen ser considerados como el nivel más bajo de evidencia científica. Está claro que existe gran presión por parte de la Industria Farmacéutica para manipular Sociedades Científicas y condicionar el resultado de este tipo de "consensos". Recientemente se publicó un artículo que recogía estos hechos en relación con el intento de realizar un consenso en España sobre el abordaje de la osteoporosis precisamente⁴ La mejor forma de homogeneizar el tratamiento de cualquier patología es que los prescriptores fundamenten sus prácticas en una medicina basada en la evidencia y adopten una actitud crítica en la lectura de la literatura científica.

La Dra. Ibáñez afirma textualmente: "contrariamente a lo indicado en el artículo, tanto el alendronato como el risedronato han demostrado disminución del riesgo de fractura de cadera". Para justificar esta aseveración aporta 5 referencias bibliográficas para el caso del alendronato y 2 para el risedronato. Pues bien, por lo que respecta al alendronato, de los 5 trabajos científicos aportados, dos de ellos se refieren a ensayos que ni siquiera evalúan la incidencia de fracturas de cadera^{5,6}; otros dos, son ensayos que concluyen que no existen diferencias significativas entre el placebo y alendronato en la reducción de la incidencia de fracturas de cadera^{7,8} y, tan solo en uno de ellos, se obtienen diferencias significativas a favor del alendronato, si bien en el límite de la significación estadística⁹. Podríamos decir que, con la bibliografía que la propia Dra Ibáñez aporta, habría que concluir precisamente lo contrario de lo que afirma. Además, se olvida referenciar un metaanálisis que recoge los tres ensayos en los que hay datos de incidencia de fracturas de cadera

y que concluye que no hay diferencias significativas entre el alendronato y el placebo¹⁰.

En uno de los dos artículos que se citan sobre el risedronato¹¹ se incluyeron mujeres con DMO ≤ -3.4 DE y edad >70 años, o bien mujeres >80 años con un factor de riesgo añadido de fractura de cadera. A pesar de seleccionar un grupo de tan alto riesgo (muy distinto al perfil habitual de usuarias de estos medicamentos), sólo se observan diferencias significativas a favor del fármaco en el subgrupo de pacientes con fractura vertebral previa. También se cita otro trabajo en el que se encontraron diferencias significativas a favor del risedronato en pacientes con fractura vertebral previa¹². Este ensayo clínico se realizó en EEUU y también en otros países fuera de EEUU. Los datos que cita la Dra. Ibáñez corresponden al estudio realizado en EEUU y omite la existencia de un artículo que se refiere a los resultados obtenidos fuera de EEUU, según los cuales, no se encontraron diferencias significativas entre el risedronato y el placebo en la reducción de la incidencia de fracturas de cadera¹³.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis sobre la eficacia del risedronato en la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica¹⁴. En lo referente a la prevención de fracturas no vertebrales, no se observó eficacia hasta alcanzar los tres años de tratamiento. Las pacientes tratadas durante 3 ó 4 años registraron una ligera disminución del riesgo de fracturas no vertebrales, si bien ello se observó exclusivamente en el grupo de mujeres con fractura vertebral previa (NNT = 63). Por tanto, se puede decir que para prevenir una fractura de cadera en mujeres con fractura vertebral previa es necesario tratar ininterrumpidamente a unas 60 pacientes durante, al menos, 3 años.

Desgraciadamente, el papel de los bifosfonatos en la prevención de fracturas de cadera es muy pobre y desesperanzador. Además, las tasas de abandono por parte de los pacientes son muy altas (en los principales ensayos con risedronato se situaron sobre el 40%)¹¹⁻¹³, lo cual nos hace pensar que en la práctica diaria podrían

ser aun mayores, por lo que, sumado a la limitada eficacia demostrada en los ensayos clínicos, hace razonable cuestionar su efectividad.

La Dra. Ibáñez afirma que plantearse la influencia de la financiación del estudio en sus resultados es “poco serio y atrevido”. Sin embargo, este aspecto es algo tan obvio y aceptado que las publicaciones que cumplen el código ético de editores de revistas biomédicas exigen la aclaración del conflicto de intereses de los firmantes del artículo, pues hay claras evidencias documentadas de su importancia¹⁵. El hecho de que los fármacos sean autorizados en base a los informes de las agencias reguladoras como la FDA, EMEA o la AEM no significa que con su dictamen se haya acabado el trabajo de evaluación y selección de medicamentos. Debe aclararse que dichos organismos se limitan a evaluar la eficacia de un fármaco en una indicación concreta. A partir de ahí, nos queda un largo trabajo para determinar la relevancia clínica de los hallazgos de los ensayos, situar el papel del fármaco dentro de la terapéutica, considerando otras alternativas de tratamiento, valorar la efectividad y eficiencia de su uso, etc.

Respecto al papel del calcio, la Dra Ibáñez afirma que “no se ha probado que el calcio reduzca el riesgo de fractura”. Sin embargo, hay dos ensayos clínicos que demuestran que la asociación de calcio y vitamina D reduce la incidencia de fracturas de cadera^{16,17}. Estoy de acuerdo con la Dra. Ibáñez que la suplementación con vitamina D se hace imprescindible en aquellas personas con déficit de dicha vitamina para prevenir la aparición de osteoporosis tipo II. Sin embargo, esta situación patológica no es tan frecuente como para justificar el empleo generalizado de vitamina D. Se calcula que bastaría con la exposición al sol de cara y brazos durante 15 minutos diarios para obtener vitamina D suficiente, por lo que es dudoso que se necesite aportar esta sustancia de forma exógena en personas con una mínima exposición al sol y que no tengan insuficiencia de hidroxilación hepatorrenal¹⁸.

La consideración de que la utilización de calcio podría ser más eficaz que el resto de las opciones no contradice las evidencias científicas, como dice la Dra. Ibáñez, sino que se deduce de la observación de que la disminución de riesgo de fractura de cadera observada en los ensayos clínicos mencionados^{16,17} es superior a la obtenida con otras opciones farmacológicas. Para afirmar este aspecto con seguridad sería necesario realizar algún ensayo comparativo entre calcio y otros fármacos que valorasen la eficacia de ambas opciones en la reducción de fracturas de cadera.

La Dra. Ibáñez hace una valoración de la bibliografía empleada en mi artículo en lo referente al calcio, adjetivando a los estudios como “antiguos y menos demostrativos”. En primer lugar debemos considerar que la validez interna y externa de los ensayos está en relación con la calidad del diseño y la implementación de los mismos. El año en que fueron realizados no puede ser un argumento que sirva para aceptar o rechazar las conclusiones de un trabajo. Desgraciadamente hay muchos trabajos recientes de mala calidad y, por otro lado, hay estudios que fueron realizados hace bastantes años y que presentan sólidas evidencias en las cuales se fundamentan prácticas clínicas habituales, como el empleo de penicilina en la faringoamigdalitis estreptocócica, el papel de los beta-bloqueantes y diuréticos como antihipertensivos o la relación entre la presencia de *H. pylori* y la aparición de úlcera gastroduodenal, por poner algunos ejemplos. El comentario de que en mi artículo se utilizan las evidencias de estudios “menos demostrativos” es grave y debería justificarse en términos de diseño y calidad, y no atribuir una afirmación gratuita de ese calibre para luego no ser capaz de demostrarla.

La Dra. Ibáñez afirma que en mi artículo “se pone en duda las evidencias existentes”. Pero ¿qué entendemos por “evidencia”? Me asombra este comentario ya que en mi trabajo todas las afirmaciones se respaldan con datos de riesgo relativo, riesgo absoluto, intervalos de confianza, significación estadística y NNT, mientras que ninguno de los comentarios de la Dra. Ibáñez los ha podido demostrar con números y

tan solo ha referenciado "guías, opiniones y consensos".

Por último, la Dra. Ibáñez sugiere que mi artículo está sesgado por una "óptica economicista". Realmente es desconcertante el comentario cuando, como acabo de señalar, el trabajo se basa exclusivamente en el análisis de los datos de eficacia desprendidos de ensayos clínicos y metaanálisis. No obstante, los aspectos económicos son importantes en todos los ámbitos de nuestra sociedad y no podemos pensar que la sanidad sea una excepción. Todos tenemos un deber moral de trabajar con criterios de eficiencia y un buen profesional no puede eludir su responsabilidad de realizar un uso adecuado de los recursos. Y si introduyésemos valoraciones de tipo económico, aún deberíamos cuestionarnos más el abordaje actual que se está haciendo de la osteoporosis.

Juan Erviti López

Sº Prestaciones Farmacéuticas
Servicio Navarra de Salud-Osasunbidea
Plaza de la Paz s/n 4ª planta
31002 Pamplona

BIBLIOGRAFÍA

1. ERVITI J. Utilización de fármacos para la osteoporosis. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26 (Suppl. 3): 107-121.
2. JOVELL AJ, AYMERICH M. Evidencia científica y toma de decisiones en sanidad. Barcelona: Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears, 1999.
3. HERMOSO DE MENDOZA MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26 (Suppl 3): 29-52.
4. BAILÓN E, DEL CURA I, GUTIÉRREZ B, LANDA J, LÓPEZ A, BLASCO A. El consenso que no pudo ser. *Aten Prim* 2002; 30: 341-342.
5. TONINO RP, MEUNIER PJ, EMKEY R, RODRÍGUEZ-PORTALES JA, MENKES CJ, WASNICH RD et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III. Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109-3115.
6. HOSKING D, CHILVERS CE, CHRISTIANSEN C, RAUN P, WASAICH R, ROSS P et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Eng J Med* 1998; 338: 485-492.
7. LIBERMAN UA, WEISS SR, BROLL 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. *N Eng J Med* 1995; 333: 1437-1444.
8. CUMMINGS SR, BLACK DM, THOMPSON DE, APPLIGATE WB, BARRET-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: 2077-2082.
9. 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. *Lancet* 1996; 348: 1535-1542.
10. ARBOLEYA LR, MORALES A, FITER J. Efecto del alendronato sobre la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Un metaanálisis de los estudios publicados. *Med Clin (Barc)* 2000; 114 (Supl 2): 79-84.
11. 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. Hip Intervention Program Study Group. *N Eng J Med* 2001; 344: 333-340.
12. HARRIS ST, WATTS NB, GENANT 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. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
13. REGINSTER JY, MINNE HW, SORENSEN OH, HOOPER M, ROUX C, BRANDI ML et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91.
14. CRANNEY A, WALDEGGER L, ZYTARUK N, SHEA B, WEAVER B, PAPAIOANNOU A et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
15. COLLIER J, IHEANACHO I. The pharmaceutical industry as an informant. *Lancet* 2002; 360: 1405-1409.
16. CHAPUY MC, ARLOT ME, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in

- elderly women. *Br Med J* 1994; 308: 1081-1082.
17. DAWSON-HUGHES B, HARRIS SS, KRALL EA, DALLAL GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-676.
18. ORIA E. Factores preventivos y nutricionales de la osteoporosis. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26 (Suppl. 3): 81-90.