



Tratamiento de la osteoporosis

M. Sosa Henríquez y D. Hernández Hernández

Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea.
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Hospital Universitario Insular. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria.

Introducción

El principal objetivo en el tratamiento de la osteoporosis es el de evitar la aparición de las fracturas, que constituyen su principal complicación clínica¹. Todas las demás cuestiones, como el aumento de la densidad mineral ósea o la modificación de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo, son secundarias.

Debe evitarse la idea de que el tratamiento de la osteoporosis consiste únicamente en la administración a largo plazo de un fármaco que reduzca el riesgo de fracturas. El tratamiento correctamente indicado requiere una serie de actuaciones, algunas de ellas no farmacológicas, pero igualmente importantes.

Medidas no farmacológicas

La primera medida a tomar en el tratamiento de la osteoporosis es la prevención de las caídas, dado que éstas constituyen uno de los factores directamente relacionados con la producción de las fracturas². Para ello, en los pacientes afectados de osteoporosis debe atenderse una serie de factores claramente vinculados con las caídas, y aplicar algún tipo de solución cuando es posible. Un resumen de todo ello se muestra en la **tabla 1**.

Es aconsejable que los pacientes afectados de osteoporosis realicen ejercicio físico, adecuando la intensidad del mismo a su estado de salud. Es aconsejable que realicen ejercicios de carga aeróbicos, siendo el ideal por su sencillez el caminar, al menos durante una hora diaria y en llano. Cuando sea posible, los pacientes deberían realizar ejercicios de extensión y evitar

PUNTOS CLAVE

El objetivo fundamental en el tratamiento de la osteoporosis es evitar la aparición de fracturas.

Existen una serie de medidas no farmacológicas que son muy importantes en el tratamiento de la osteoporosis y que deben indicarse conjuntamente con el tratamiento farmacológico de fondo siempre que sea posible.

Deben administrarse medidas para prevenir en lo posible las caídas, que es un factor etiológico muy importante en la aparición de las fracturas.

En la fase aguda de una fractura debe indicarse tratamiento analgésico, combinado con otras medidas (reposo, relajantes musculares), si están indicadas.

Existe una amplia variedad de fármacos para el tratamiento de fondo de la osteoporosis, cuya elección debe individualizarse en función de las características de cada paciente. Todos los tratamientos deben ir suplementados con calcio y vitamina D.

los de flexión, especialmente si éstos se realizan con cargas, por el riesgo de fracturas vertebrales³.

En la fase aguda de una fractura el paciente es posible que requiera reposo durante unos días y el uso de analgésicos. Puede utilizarse paracetamol a dosis de 600-1.000 mg cada 8 horas durante unos pocos días, asociado a un relajante muscular cuando exista una contractura muscular asociada, como ocurre en las fracturas vertebrales. No es necesario el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya

TABLA 1

Algunas posibles causas de caídas y medidas aplicables para evitar las mismas

Causa	Medida aplicable
Alteraciones en la visión	Valoración preferente por oftalmólogo. Corrección de las alteraciones cuando sea posible: cataratas, graduación de la visión...
Mareos	Valoración por neurólogo. Detección y tratamiento de posibles causas
Uso de hipnóticos	Evitar el mismo cuando sea posible. Reducir al máximo las dosis. Utilizar hipnóticos de acción rápida. Vigilar potenciación con otros fármacos
Barreras arquitectónicas en el cuarto de baño	Acondicionamiento del mismo. Asideras en la ducha. Piso antideslizante. Timbre de alarma
Obstáculos en la casa	Buena iluminación. Evitar juguetes de niños, cables, alfombras. Evitar ceras.
Problemas en la deambulación: neurológicos, reumáticos...	Considerar bastones, andador o caminar ayudado de alguien, si es posible
Fracaso de todas las medidas anteriores	Valorar posibilidad de protectores de cadera

TABLA 2

Fármacos utilizados en el tratamiento de fondo de la osteoporosis. Principio activo, vía de administración, dosis y algunas peculiaridades

Principio activo	Vía de administración	Dosis	Peculiaridades
Etidronato	Oral	400 mg/día durante 14 días	Necesidad de toma en ayunas. Administración cíclica: 2 semanas con el fármaco y 74 días sin él
Alendronato	Oral	10 mg/día o 70 mg/semana	Necesidad de ingestión en ayunas
Risedronato	Oral	5 mg/día o 35 mg/semana	Necesidad de ingestión en ayunas
Raloxifeno	Oral	60 mg/día	No precisa ayunas
Estroncio	Oral	2 g/día	Se aconseja tomarlo dos horas después de la cena
Parathormona	Parenteral	20 µg/día	Limitada su administración a 18 meses
THS	Oral, transdérmica (crema, parches), vaginal, implantes subcutáneos	Variable	Combinado con progestágenos en presencia de útero.
Calcitonina (CT)	Nasal	200 UI/día	Sólo CT de salmón

que, aunque se trata de analgésicos también, suelen ser peor tolerados por sus efectos sobre el tracto gastrointestinal. Los analgésicos narcóticos o derivados de los opiáceos deben emplearse con precaución, dado el riesgo de producir sueño, mareos y caídas. En cuanto a los esteroides, están contraindicados en el tratamiento de la osteoporosis⁴.

También en la fase aguda de una fractura está indicada la rehabilitación. Dada la gran cantidad de recursos existentes: calor, fisioterapia, hidroterapia, estimulación eléctrica (TENTS), corsés, etc., se deben individualizar las medidas a utilizar en cada paciente. De igual forma, se debe evaluar la ingestión aproximada de calcio por la dieta y calcular su exposición solar. Pese al mito de las horas de sol de nuestro país, desde un punto de vista práctico es aconsejable administrar a todos los pacientes entre 600 y 1.200 mg diarios de calcio y entre 400 y 800 UI de vitamina D, cantidades que permitirán alcanzar los mínimos recomendados por consenso⁵.

Tratamiento farmacológico de fondo

Véanse tablas 2, 3 y 4.

Fármacos anabolizantes

Estroncio (ranelato de estroncio)

El ranelato de estroncio actúa por un mecanismo aún desconocido, incrementando la formación e inhibiendo la resorción ósea. Se emplea en dosis de 2 g/día en administración única nocturna antes de acostarse. Varios estudios han demostrado que produce una reducción de riesgo de nuevas fracturas tanto vertebrales como de cadera^{6,7}.

Parathormona

La parathormona (PTH) es el fármaco más genuinamente anabolizante, ya que actúa directamente sobre los receptores que para ella poseen los osteoblastos. En dosis

de 20 µg/día en administración subcutánea durante 18 meses, produce un incremento de la densidad mineral ósea y una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales^{8,9}. Este fármaco debe reservarse para aquellos pacientes ya fracturados, debido, por una parte, a la necesidad de inyección diaria, y, por otra, a su elevado coste.

Fármacos antirresortivos

Bifosfonatos

Los bifosfonatos se absorben pobremente por vía oral. Tomados por la mañana, después de ayunar toda la noche, su biodisponibilidad es inferior al 1%¹⁰. Su mecanismo de acción es inhibir la actividad osteoclástica. Son, por lo tanto, potentes antirresortivos.

El primer bifosfonato utilizado en el tratamiento de la osteoporosis fue el etidronato, que es un bifosfonato no aminado que se administra en ciclos quincenales cada tres meses¹¹. El alendronato es un aminobifosfonato que

TABLA 3

Clasificación de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis

Fármacos de primera línea

Bifosfonatos: alendronato, risedronato, ibandronato
Raloxifeno
Ranelato de estroncio

Fármacos de segunda elección

Calcitonina
Etidronato
Parathormona

Fármacos abandonados

Flúor
Esteroides anabolizantes
Calcitriol (1,25 dihidroxicolecalciferol)
Hormona de crecimiento

TABLA 4

Aumento de la densidad mineral ósea, reducción del riesgo de fractura y proporción de esa reducción atribuida al aumento de la densidad mineral ósea

Fármaco	Estudio (cita)	Aumento de la DMO		Reducción riesgo de fractura (%)		% atribuible al aumento de la DMO
		CL	CF	VERT	NO-VERT	
Calcitonina	PROOF ¹⁹	1,2		-33	-12	< 2%
Raloxifeno	MORE ²⁴	2,6	2,1	-36	-10	4
Alendronato	FIT ¹²	6,2	4,1	-45	-28	17
Risedronato	VERT ¹³	4,4	2,8	-41	-39	28
Ibandronato	BONE ¹⁴	6,5		-62	NR*	
Estrógenos	WHI ¹⁶	5,6	1,2	-39	-24	30
Estroncio	TROPOS ⁶	14,4	8,2	-45	-16	(i)
PTH 20 µg		9	3	-65	-53	
PTH 40 µg		13	6	-69	-54	

DMO: densidad mineral ósea; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; VERT: fractura vertebral; NO-VERT: fracturas no vertebrales.

*NR: no reduce. p < 0,05 en todos los casos.

tiene efecto positivo sobre la densidad mineral ósea lumbar y femoral, y disminuye el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de fémur¹². La administración de una dosis única semanal tiene una eficacia análoga sobre la densidad mineral ósea. Deben seguirse estrictamente las normas de administración para evitar lesiones esofágicas, y porque su baja absorción intestinal hace relevante su administración en ayunas¹⁰. El risedronato es un aminobifosfonato que también tiene efecto positivo sobre la densidad mineral ósea lumbar y femoral. Asimismo, disminuye el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de fémur¹³. También debe administrarse en ayunas¹⁰. La eficacia terapéutica de ambos fármacos es similar.

Existen otros bifosfonatos en fase de desarrollo. De entre ellos destaca el ibandronato que, además de reducir la aparición de fracturas vertebrales, tiene la posibilidad de su administración mensual¹⁴, lo cual podría aumentar la adherencia al tratamiento por parte del paciente. De clodronato, pamidronato y zoledronato no disponemos de datos sobre reducción de fracturas.

Estrógenos

La deficiencia estrogénica es un importante factor de riesgo para la osteoporosis, y por ello durante muchos años los expertos han recomendado la utilización de la terapia hormonal sustitutiva (THS), con estrógenos solos o asociados a gestágenos, como un tratamiento de primera línea para prevenir la pérdida de hueso en la mujer posmenopáusica. Sin embargo, la reciente publicación de varios artículos provenientes de los estudios HERS II¹⁵ y WHI¹⁶, que cuestionan la seguridad de la THS, ha cambiado radicalmente su perfil de prescripción. Precisamente en el estudio WHI se observó que la THS produce una reducción del riesgo de fracturas (cuando se analizaban éstas en su totalidad, no así la vertebral o la de cadera por separado), pero en el mismo artículo se indicaba que los riesgos para la salud de la THS superaban con creces los beneficios de este tratamiento. Por ello, en la actualidad no es aconsejable prolongar la THS más de tres años después de la menopausia, y su indicación fundamental sería el control del síndrome climatérico y no el tratamiento de la osteoporosis. Después de la publicación de estos estudios se ha observado una importante reducción en la prescripción de la THS en los países occidentales¹⁷.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

Son fármacos que actúan sobre los receptores estrogénicos de dos formas contrarias: en los localizados en útero y mama el efecto es antagonista de los estrógenos (protegiendo, pues, del cáncer de mama y endometrio); mientras que en los receptores del hueso tienen un efecto agonista (y, por tanto, antirresortivo), así como en el perfil lipídico, siendo protector cardiovascular. En la actualidad disponemos únicamente del raloxifeno, aunque muchos otros se encuentran en fase de estudio. El raloxifeno tiene efectos positivos sobre la masa ósea lumbar y femoral, y disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral¹⁸, aunque no ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas de cadera.

Calcitonina

Es una hormona polipeptídica que inhibe reversiblemente la actividad del osteoclasto. En la actualidad sólo disponemos de estudios con calcitonina de salmón que hayan demostrado eficacia en la reducción del riesgo de nuevas fracturas. Se aconseja su administración intranasal en dosis de 200 UI/día. En el estudio PROOF, realizado en mujeres posmenopáusicas, se comprobó la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, pero no se ha demostrado que reduzca el riesgo de fracturas periféricas¹⁹. Es el único estudio que fue diseñado con un seguimiento de 5 años. La calcitonina de salmón tiene un efecto analgésico que es muy útil en el tratamiento del dolor agudo de la fractura vertebral. En pacientes con imposibilidad de recibir otros tratamientos antirresortivos y en ancianos que reciben polifarmacia sería el tratamiento de elección.

Criterios de elección, sustitución y combinación de fármacos

Criterios de elección

El tratamiento de la osteoporosis debe individualizarse en cada caso. Algunas guías clínicas y protocolos terapéuticos pueden ayudarnos a realizar la elección del fármaco adecuado en cada caso^{4,20,21}. Hay una serie de medidas que podríamos considerar como válidas para casi todos los pacientes, pero adaptándolas a sus propias necesidades: así, debe tratarse la causa secundaria de osteoporosis cuando ésta existe, eliminar los estilos de vida nocivos, como el tabaco o el abuso de alcohol, recomendar una ingestión adecuada de calcio y vitamina D, y elaborar un programa de prevención de las caídas^{22,23}.

A la hora de elegir un fármaco, debe tenerse en cuenta:

1. ¿Cuál es la fractura más prevalente en ese paciente, de acuerdo con su edad y sus factores de riesgo (entre los que podemos incluir la densitometría, si se dispone de ella)?
2. ¿Qué efectos beneficiosos/perjudiciales puede ofrecer esa medicación?
3. ¿Cuál es su situación clínica: dolor, encamamiento, otras enfermedades?

La THS sólo debe utilizarse en mujeres en los años posteriores a la menopausia y durante un máximo de 3-4, sabiendo que lo empleamos para el control de la sintomatología climatérica y que existen fármacos más eficaces en la reducción de fracturas.

El raloxifeno, el ibandronato y la calcitonina son eficaces cuando el riesgo de fractura es fundamentalmente vertebral, no reduciendo el riesgo de fractura de cadera. El raloxifeno tiene la ventaja añadida de disminuir el riesgo de cáncer de mama²⁴ y de mejorar el perfil lipídico, mientras que la calcitonina tiene el efecto beneficioso de la analgesia y la práctica ausencia de efectos secundarios, por lo que se indicaría en aquellas pacientes que tienen dolor por fracturas vertebrales o que recibe muchos fármacos a causa de otras enfermedades.

Alendronato y risedronato son los fármacos que tienen una mayor eficacia en la reducción de fracturas, tanto vertebrales como de cadera, y debemos considerarlos como de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis. La administración semanal es más cómoda que la diaria y parece mejorar la adhesión al tratamiento.

El estroncio, de muy reciente introducción en el arsenal terapéutico de nuestro país, es un fármaco de primera línea, que produce reducción de riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera. Su administración antes de acostarse es muy cómoda.

La PTH tiene su indicación, sobre todo, en pacientes con osteoporosis complicada, es decir, con fracturas vertebrales ya establecidas. Su utilización debe reducirse a 18 meses. Por último, en determinados pacientes, como, por ejemplo, aquéllos muy mayores y con escasa esperanza de vida, sería prudente administrar sólo calcio y vitamina D y prevenir las fracturas por todos los medios posibles, incluyendo, cuando fuesen necesarios, los protectores de cadera²⁵.

Criterios de sustitución

El tratamiento de fondo debería cambiarse cuando el paciente nos haya indicado la aparición de efectos secundarios que le impidan su toma adecuadamente, o cuando tengamos evidencia clínica de que el mismo no está siendo efectivo, lo que, desde un punto de vista clínico, implicaría la aparición de nuevas fracturas. Sin embargo, esto no es tan sencillo. Por una parte, porque en el caso de que aparecieran nuevas fracturas debemos valorar la intensidad del traumatismo causante, si ha sido importante o mínimo. Por otra, porque los tratamientos actuales reducen, pero no anulan, el riesgo de sufrir nuevas fracturas. Por lo tanto, un tratamiento puede estar siendo eficaz aun cuando el paciente presente nuevas fracturas.

El tratamiento de la osteoporosis debería prolongarse durante muchos años, con la única excepción de la PTH, que debe administrarse durante o un máximo de 18 meses^{8,9}, y de la THS, que no debería mantenerse más de 3-4 años. Sin embargo, al cabo de un año, casi el 50% de los pacientes han abandonado el tratamiento indicado o no lo siguen correctamente²⁶. Cuando el paciente ha abandonado un tratamiento sin razones objetivas que lo justifiquen debemos consensuar con el mismo si reiniciar el mismo fármaco o comenzar con otro que tenga un espectro de acción similar.

Combinación de fármacos

La práctica totalidad de estudios de que disponemos han utilizado un solo fármaco, combinado únicamente con calcio y vitamina D. La combinación de dos fármacos antirresortivos no se aconseja en líneas generales, y tampoco existen estudios prospectivos correctamente realizados que indiquen un beneficio adicional a la monoterapia. Sin embargo, al disponer en la actualidad de fármacos anabolizantes, concretamente la PTH, se puede plantear la posibilidad de una administración conjunta, tratando de obtener el máximo efecto

beneficioso para el hueso, frenando la resorción y estimulando la formación.

Aún no disponemos de estudios que hayan aclarado de manera definitiva esta cuestión. Sin embargo, parece ser que la administración simultánea de un antirresortivo con un osteoformador no ofrece mejores resultados que los obtenidos por separado con cada uno de ellos^{27,28}. Por lo tanto, no está indicada en la actualidad la combinación simultánea de fármacos y, en aquellos casos en los que exista la indicación de PTH, es aconsejable administrar ésta primero durante 18 meses, para continuar, en una segunda fase, con un fármaco antirresortivo durante un tiempo más prolongado.

De cualquier manera, debe tenerse en cuenta que el principal problema con que nos encontramos a la hora de tratar la osteoporosis es que los pacientes suelen abandonar los tratamientos. En el mejor de los casos, varios estudios han demostrado que al cabo de un año toman la medicación aproximadamente la mitad de los pacientes, incluso con formulaciones semanales.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis
 ✓ Ensayo clínico controlado
 ✓ Epidemiología

1. Sosa Henríquez M. Concepto, Clasificación factores de riesgo y clínica de la osteoporosis. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, editores. Manual práctico de Osteoporosis en Atención Primaria. Madrid: Fundación Española de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas; 1996. p. 35-44.
2. ● Geusens P, Milisen K, Dejaeger E, Boonen S. Falls and fractures in postmenopausal women: a review. *J Br Menopause Soc.* 2003;9:101-6.
3. Peña Arébola A. Ejercicio y hueso. Revisión bibliográfica. *Rev Esp Enf Metab Óseas.* 2001;10:119-31.
4. Blanch J, Jódar E, Sosa M. Osteoporosis. Guía de fácil manejo. Barcelona: Profármaco; 2003. p. 2.
5. ●● NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285:785-95.
6. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459-68.
7. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, et al. Strontium Ranelate: Dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral -A 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2060-6.
8. 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;344:1434-41.
9. Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1150-6.
10. Sosa Henríquez H, Jódar Gimeno E. Bifosfonatos: principios básicos, farmacocinética y tolerancia gastrointestinal. En: Calaf i Alsina J, editor. Bifosfonatos y osteoporosis posmenopáusica. Barcelona: Scientific Communications Management S.L.; 2003. p. 113-21.
11. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990;322:1265-71.
12. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteo-

- porosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4118-24.
13. Reginster J, 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. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11:83-91.
 14. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:391-401.
 15. ●● **American College of Obstetricians and Gynecologists. Statement on results of the HERS II trial on hormone replacement therapy. *Ginecol Obstet Mex.* 2002;70:406-8.**
 16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's 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;288:321-33.
 17. Austin PC, Mamdani MM, Tu K, Jaakkimainen L. Prescriptions for estrogen replacement therapy in Ontario before and after publication of the Women's Health Initiative Study. *JAMA.* 2003;289:3241-2.
 18. Siris E, Adachi JD, Lu Y, Fuerst T, Crans GG, Wong M, et al. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Osteoporos Int.* 2002;13:907-13.
 19. 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.
 20. ●● **Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis posmenopáusicas. Guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp.* 2003;203:496-506.**
 21. Sosa Henríquez M, editor. *Protocolos osteoporosis.* Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid: Scientific Communications Management S.L.; 2004.
 22. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in White Women. *N Engl J Med.* 1995;332:767-74.
 23. Gardner MJ, Brophy RH, Demetrakopoulos D, Koob J, Hong R, Rana A, et al. Interventions to improve osteoporosis treatment following hip fracture. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:3-7.
 24. Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA.* 2002;287:216-20.
 25. ● **van Schoor NM, Smit JH, Twisk JW, Bouter LM, Lips P. Prevention of hip fractures by external hip protectors: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:1957-62.**
 26. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1117-23.
 27. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1207-15.
 28. ● **Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate a combination that does not add up. *N Engl J Med.* 2003;349:1277-9.**