

## Congresos

Medwave. Año IX, No. 4, Abril 2009. Open Access, Creative Commons.

# Aspectos clínicos de la osteoporosis: actualización

**Autor:** Steven Cummings<sup>(1)</sup>

**Filiación:**

<sup>(1)</sup>University of California (UCLA), Los Angeles, Estados Unidos

**doi:** <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2009.04.3854>

## Ficha del Artículo

**Citación:** Cummings S. Aspectos clínicos de la osteoporosis: actualización. *Medwave* 2009 Abr;9(4) doi: 10.5867/medwave.2009.04.3854

**Fecha de publicación:** 1/4/2009

## Resumen

Este texto completo es una transcripción editada y revisada de una conferencia que se dictó en el XVI Congreso Chileno de Osteología y Metabolismo Mineral realizado en Santiago el 18 y el 19 de abril de 2008. El congreso fue organizado por la Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral presidida por la Dra. Claudia Campusano.

## Introducción

En esta conferencia se hablará sobre dos aspectos de la osteoporosis (OP) que actualmente son motivo de controversia: qué pacientes deben ser tratados y por cuánto tiempo se debe prolongar el tratamiento con bifosfonatos.

La mejor manera de enfocar el análisis es pensar en dos casos clínicos. El primero corresponde a la Sra. R., 56 años de edad, portadora de OP, densitometría -2,8. El segundo caso es la Sra. O, 76 años de edad, densitometría ósea de -1,5. La pregunta es ¿Se debe tratar a estas dos pacientes en forma diferente? ¿Por qué?

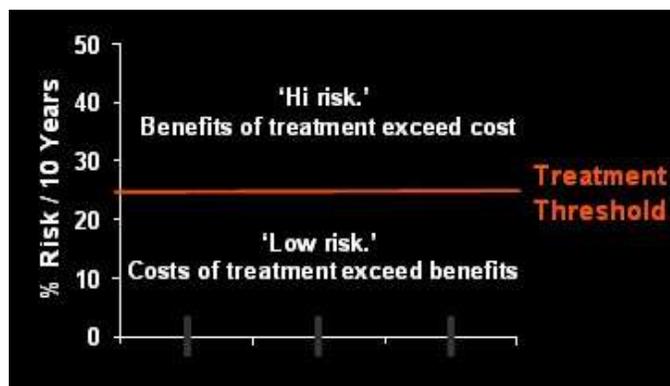
## Osteoporosis: ¿a quién tratar?

Para determinar qué paciente se debe tratar es importante manejar el concepto de umbral de tratamiento, que será fundamental en las nuevas guías clínicas para el tratamiento de la OP. Se define como *umbral de tratamiento* el nivel en el cual el beneficio del tratamiento comienza a superar los costos del mismo. En la imagen se observa el umbral de tratamiento y la flecha es el riesgo: simplemente, a mayor riesgo de fractura se debería tratar y a menor riesgo de fractura no se debería tratar, considerando que el umbral de tratamiento es una probabilidad de fractura dada por un balance entre los beneficios y los riesgos (Fig. 1).

En la siguiente imagen se aplica este concepto a los fármacos que se utilizan para prevenir las fracturas; si el umbral de tratamiento se sitúa en forma arbitraria en 25% de riesgo en los próximos diez años, eso significa que por encima del umbral los beneficios del tratamiento son mayores que los costos y por debajo de éste, los costos del tratamiento exceden a sus beneficios (Fig. 2).



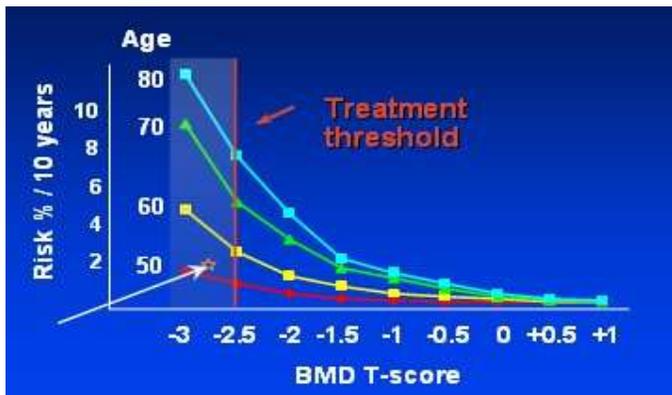
**Figura 1.** Umbral de tratamiento.



**Figura 2.** Umbral de tratamiento de las drogas que se utilizan para prevenir fracturas.

En la siguiente imagen, el gráfico muestra la fuerte relación que existe entre la disminución de la densidad ósea a densitometrías óseas inferiores a -3 y el incremento del riesgo de sufrir fracturas, y cómo este riesgo se incrementa con la edad. En el mismo gráfico se

dibuja el umbral de tratamiento según las guías clínicas que actualmente se usan en todo el mundo, que se basan principalmente en la densidad ósea y establecen que toda mujer con densitometría ósea baja, menor de -2,5, debe recibir tratamiento. En este caso, este valor se comporta como el umbral de tratamiento porque indica claramente: *trate a todos los pacientes bajo este valor*.



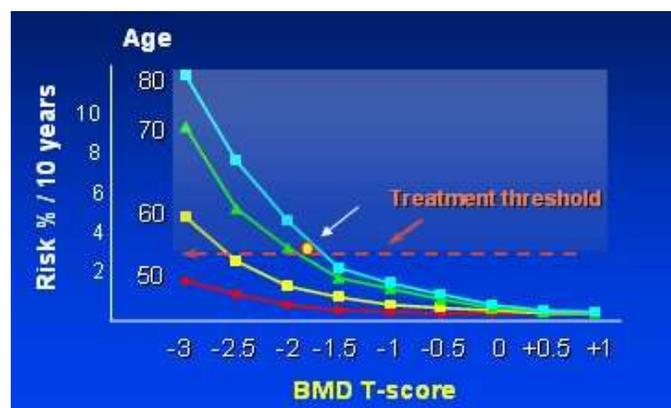
**Figura 3.** Tratamiento basado en la densidad mineral ósea (BMD).

El problema que surge al utilizar este criterio es que las mujeres mayores que tienen buena densidad ósea, por ejemplo una mujer de 70 años con -2, no reciben tratamiento a pesar de que su riesgo es mucho mayor que el de una mujer más joven con la misma densidad. Ése es el problema de basar el umbral de tratamiento en valores de densitometría ósea y es el problema que radica en las actuales guías clínicas. Si se aplica esto a los casos clínicos enunciados, la Sra. R tiene una densitometría ósea de -2,8, por lo tanto tiene bajo riesgo de sufrir fracturas, pero debido a que su densitometría ósea es baja se le indica tratamiento, mientras que a la Sra. O, que es veinte años mayor, pero tiene una densitometría ósea de -1,5, no recibe tratamiento pese a que su riesgo podría ser mayor. Si el umbral de tratamiento se basara en el riesgo de sufrir fracturas en el transcurso de los próximos diez años, las mujeres mayores, que tienen alto riesgo, podrían recibir tratamiento; y por otro lado se evitaría que pacientes con bajo riesgo de sufrir fracturas, como la Sra. R, recibieran tratamiento sin necesidad. Esta es la tendencia que siguen las nuevas guías clínicas: abandonar los esquemas terapéuticos basados en la densitometría ósea y reemplazarlos por umbral de tratamiento basado en el riesgo de sufrir fracturas de cada mujer.

### Cómo se obtiene un umbral de tratamiento

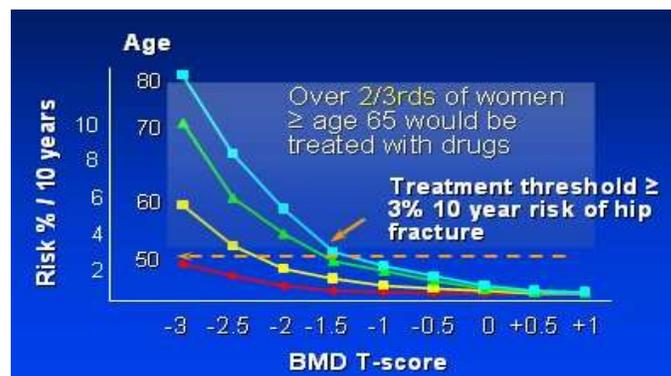
El umbral de tratamiento depende de los costos y beneficios. Dentro de los costos se incluye el gasto en fármacos y los potenciales efectos adversos; dentro de los beneficios del tratamiento se incluye la reducción de la mortalidad, la discapacidad y eventos nocivos, en este caso, las fracturas, además de los gastos ocasionados por la patología. Para hacer un análisis de costo/beneficio se

debe definir los costos del tratamiento y luego dividir ese valor por la suma de costos más beneficios (costos / (costos + beneficios). De esta forma se obtiene un valor útil como umbral de tratamiento. Si el costo total del tratamiento es muy bajo, el umbral de tratamiento será más bajo; si hay mayor reducción de las fracturas, también el umbral será menor. Si los costos del tratamiento son muy elevados y los beneficios son escasos, se evitará administrar el tratamiento a menos que el riesgo sea muy elevado; en cambio, si el tratamiento ofrece grandes beneficios a muy bajo costo se comenzará a tratar con muy bajo riesgo, en este caso, de fractura. El alendronato genérico es un ejemplo de tratamiento de bajo costo y alta eficacia, lo que permite tratar a pacientes con menor probabilidad de fractura.



**Figura 4.** Tratamiento basado en el riesgo de fracturas.

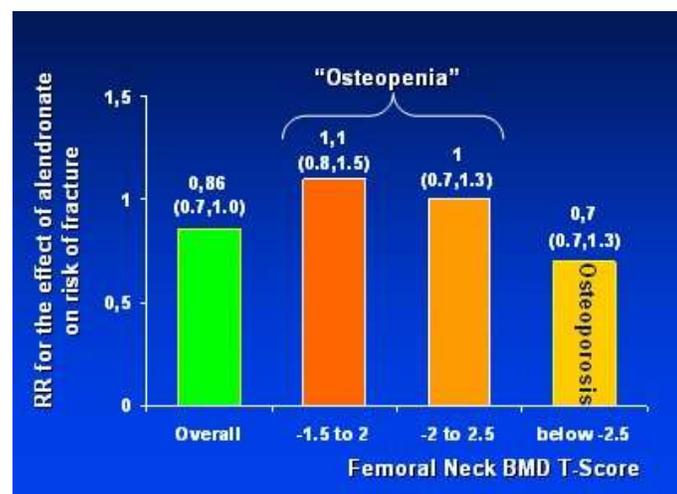
Por lo tanto, los tratamientos de menor costo son eficaces en mujeres que tienen baja probabilidad de fractura, mientras que los tratamientos de alto costo y que no son tan beneficiosos sólo se deben usar en mujeres con alto riesgo de sufrir fracturas. En Europa y en Estados Unidos estos cambios ya se están aplicando: actualmente, el umbral de tratamiento establecido por la Fundación Nacional de Osteoporosis de los Estados Unidos recomienda tratar a hombres y mujeres si su riesgo de sufrir fractura de cadera en el transcurso de los próximos 10 años es mayor de 3% (Fig. 5).



**Figura 5.** Umbral de tratamiento establecido por la Fundación Nacional de Osteoporosis de los Estados Unidos.

Este umbral se obtuvo calculando los eventuales beneficios del tratamiento con alendronato genérico y comparándolo con todos los costos de este tratamiento más la reducción del riesgo de sufrir fracturas. Por lo tanto, 3% en el transcurso de diez años es el umbral de tratamiento para los Estados Unidos, que corresponde al riesgo promedio para el 65% de las mujeres blancas; con este criterio se tratará la osteoporosis en más de 65% de las mujeres mayores de 65 años, gracias a que el umbral de tratamiento es bajo debido a que el costo del fármaco es bajo y los beneficios esperados son mayores. En suma, la Fundación Nacional de Osteoporosis y las Guías Clínicas Europeas asumen que cualquier mujer que inicia su tratamiento obtiene una reducción de 35% en el riesgo de sufrir una fractura clínica en todo momento. Este 35% de reducción hace una gran diferencia en el momento de elegir el umbral de tratamiento, ya que la relación costo/QALY (*quality-adjusted life year*) puede variar desde 10.000 dólares con esa cifra, hasta 100.000 dólares si la eficacia fuera sólo 5%.

El hecho de que el tratamiento reduce todas las fracturas clínicas con una eficacia de 35% es cierto en el caso de mujeres con osteoporosis, con T-score bajo -2,5 para fractura vertebral o de cadera. Tres revisiones sistemáticas han demostrado que no hay datos que respalden el beneficio del tratamiento con alendronato u otros bifosfonatos en el gran grupo de mujeres con "osteopenia", con T-score sobre -2,5 para fractura vertebral o de cadera. Esto significa que el umbral de tratamiento para este grupo de mujeres debería ser mucho más alto que 3%, que corresponde al nivel de riesgo en el que actualmente se inicia el tratamiento (Figura 6).



**Figura 6.** El tratamiento con alendronato durante cuatro años reduce las fracturas clínicas en mujeres con osteoporosis, pero no en mujeres con osteopenia.

El primer estudio que se realizó sobre este tema fue el Estudio de Intervención en Fracturas (FIT II), en el cual no hubo reducción del riesgo de sufrir fracturas clínicas con el tratamiento en mujeres que tenían baja densidad

ósea; sin embargo, en aquellas que padecían osteoporosis con densitometrías óseas inferiores a -2,5 la reducción fue significativa (1). En el estudio FOSIT, realizado en Europa, se utilizó como punto de corte  $T > -2,0$  y se encontró un leve incremento del riesgo, aunque no fue significativo; y en un estudio con ibandronato en el que el punto de corte fue  $T > -3,0$  tampoco se encontró un beneficio significativo. Hay un estudio con clodronato que sugiere que este fármaco podría reducir el riesgo de fracturas en este grupo de mujeres en 22%, pero en general se puede decir que existe escasa evidencia significativa para afirmar que el tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de fracturas en mujeres que no tienen osteoporosis.

A la luz de lo expuesto, el umbral de tratamiento debería ser mayor que el que se recomienda en las actuales guías clínicas. Además se necesita acumular más evidencia científica: el ideal sería un estudio que incorpore a las mujeres con valores de densitometría ósea entre -1,0 y -2,4. Mientras esto se lleva a cabo, se puede decir que las guías clínicas que se utilizan en todo el mundo son muy sólidas en cuanto al tratamiento de mujeres con osteoporosis, pero no establecen claramente el momento en que se debe iniciar tratamiento farmacológico en mujeres que sólo tienen baja densidad ósea. En el caso de Chile las nuevas guías clínicas no se deberían basar solamente en lo que se diga en Europa y los Estados Unidos, ya que las tasas de fractura en Chile son inferiores, de modo que el umbral de tratamiento debería ser mayor de 3%; pero mientras se desarrollan guías clínicas específicas para Chile se debe continuar el tratamiento de pacientes con osteoporosis.

### Estimando el riesgo de fractura según factores de riesgo y densidad ósea

El riesgo de fractura se puede estimar mediante el FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), una excelente herramienta que desarrolló con este objetivo Jhon Kanis, Profesor Emérito de la Universidad de Sheffield para la Organización Mundial de la Salud. Se basa en modelos individuales que combinan e integran factores clínicos de riesgo con la densidad mineral ósea del cuello femoral (2). Los factores de riesgo que se incluyeron en este modelo son: edad, género, historia de fracturas desde los 50 años, historia de fractura de cadera en los padres, hábito de fumar actual, haber usado corticosteroides, ingesta de alcohol mayor de dos tragos por día, osteoporosis secundaria, peso o índice de masa corporal y densidad mineral ósea de cuello femoral (opcional). Esta particular herramienta, que permite estimar el riesgo de sufrir fracturas con sólo introducir los factores de riesgo enumerados, se encuentra disponible en la red buscando por la palabra FRAX. En la siguiente imagen se muestra el formulario, en el cual se introdujeron los datos de una mujer del Reino Unido de 56 años de edad, con una densitometría ósea de -2,8, es decir, como la Sra. R; tiene antecedente de caída y fractura de su antebrazo, sin otros factores de riesgo. El resultado final indica que el riesgo de fractura de cadera a diez años es 5,5%. Los resultados varían según el país; por ejemplo, una mujer de China con los mismos datos tiene un riesgo de 8% (Fig. 7).

**FRAX™ WHO Fracture Risk Assessment Tool**

HOME CALCULATION TOOL PAPER CHARTS FAQ REFERENCES

**Calculation Tool**

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: UK Name / ID: About the risk factors

**Questionnaire:**

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth  
Age: 56 y. Date of birth: M D

2. Sex:  Male  Female

3. Weight (kg): 50

4. Height (cm): 160

5. Previous fracture:  No  Yes

6. Parent fractured hip:  No  Yes

7. Current smoking:  No  Yes

8. Glucocorticoids:  No  Yes

9. Rheumatoid arthritis:  No  Yes

10. Secondary osteoporosis:  No  Yes

11. Alcohol 3 more units per day:  No  Yes

12. Femoral neck BMD: T-score: -2.8

Clear Calculate

**BMI 19.5**  
The ten year probability of fracture (%)  
with BMD

Major osteoporotic	15
Hip fracture	5.5

Figura 7. FRAX (Fracture Risk Assessment Tool).

## Osteoporosis: por cuánto tiempo tratar con alendronato

Volviendo al caso clínico, la Sra. R recibió tratamiento durante seis años con base en las guías clínicas vigentes en ese entonces, según su densitometría ósea. Entonces ocurre que ella lee en la prensa que el alendronato podría ser nocivo para las articulaciones y los dientes y le pregunta a su médico si no sería mejor suspender el tratamiento. Luego de seis años de tratamiento la paciente ha mejorado su densidad ósea, su densitometría ósea actual es -2,1 y no ha tenido fracturas. En esta paciente ¿se debería detener el tratamiento?

Para contestar esta pregunta, en primer lugar se debe considerar que el uso prolongado de bifosfonatos tiene algunos efectos secundarios. Primero, produce acumulación de daño microscópico debido a que se altera la capacidad de recambio óseo; segundo, se asocia a hipermineralización ósea debido a que los bifosfonatos permiten al hueso capturar mayor cantidad de calcio y disminuir la tasa de recambio óseo, por lo tanto el calcio se concentra en áreas de alta densidad, mucho más consistentes y mineralizadas que las áreas de menor calcificación, las que por lo tanto quedan propensas a sufrir trizaduras frente a cualquier estrés mecánico; finalmente, la inhibición del proceso de recambio (*turnover*) óseo se traduce en una mineralización ósea más pasiva y por lo tanto, mucho más homogénea (Fig. 8).

Las trizaduras se detienen en el límite entre zonas de alta densidad y de baja densidad; pero en las pacientes que usan alendronato, la mineralización más uniforme permite que la trizadura se propague (3). Por ello, mientras más

hipermineralizado se encuentre el hueso más propenso queda a sufrir fracturas (Fig. 9).

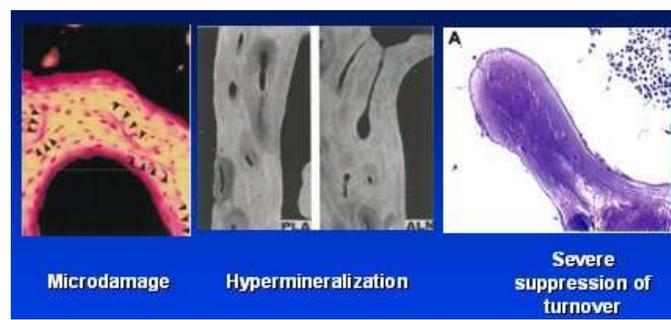


Figura 8. Efectos adversos de los bifosfonatos a largo plazo.



Figura 9. El lento recambio da lugar a una mineralización más "pasiva" y homogénea.

El uso prolongado de bifosfonatos se asocia a aparición de fracturas en lugares no habituales. En una comunicación de una serie de casos de supresión grave del recambio óseo se describe a 9 pacientes remitidos a dos grandes centros especializados, que habían recibido alendronato por 3 a 8 años y presentaron fracturas atraumáticas en sitios inusuales, a nivel subtrocantérico (3) o sacro, isquion y ramas púbicas (3), con retraso o falta de consolidación (4). Asimismo Goh y Kwek, en Singapur, reportaron 17 pacientes que a la fecha llevaban 4,4 años de tratamiento con alendronato y presentaron "fracturas subtrocantéreas simples con adelgazamiento cortical". Estas fracturas tenían características atípicas, ya que se produjeron en línea recta a través del hueso y no en forma espiral, aunque lo más interesante de esta serie de casos es que la corteza ósea estaba inusualmente adelgazada y que las fracturas se produjeron como consecuencia de un impacto traumático mínimo (5). Finalmente, en 2008 se publicó una serie de 15 casos de pacientes que presentaron cortezas patológicamente adelgazadas luego de 7,3 años de tratamiento con alendronato (6).

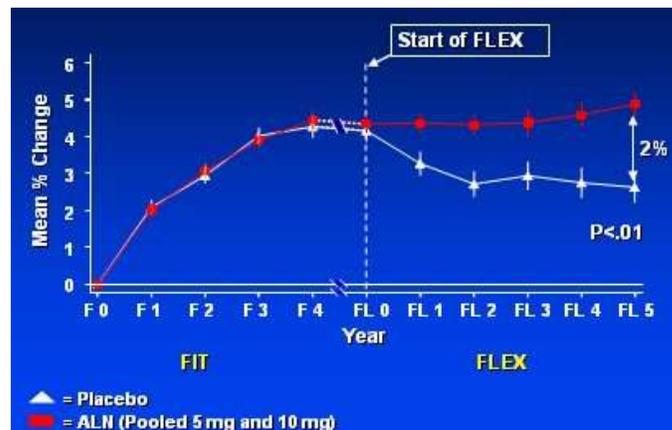
Los datos entregados por estas publicaciones parecen indicar que se debe evitar el tratamiento con bifosfonatos a largo plazo debido al riesgo de que se produzcan fracturas atípicas; sin embargo en muchos de estos casos no queda claro qué bifosfonato se utilizó, por lo tanto no

queda tan claro si existe realmente una relación o se trata simplemente de coincidencias. De hecho, si se analiza con detalle los estudios FIT, con alendronato y HORIZON, con zolendronato, se encuentra que no hubo exceso de fracturas subtrocantéreas atípicas, si bien los pacientes se trataron por menos de cuatro años. Si estos datos son ciertos, la ocurrencia de este tipo de fracturas es rara y no constituye una razón para dejar de prescribir alendronato a los pacientes con osteoporosis.

Otro punto sobre el cual se ha mantenido la polémica por mucho tiempo es la osteonecrosis de la mandíbula, que es la aparición de hueso necrótico en la cavidad oral. Se ha descrito la ocurrencia de este fenómeno en 20% de los pacientes sometidos a altas dosis de bifosfonatos por vía endovenosa como parte del tratamiento de cáncer metastásico o mieloma durante tres años (7), y en 1 a 10% de todos los pacientes cada año (8). La incidencia de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis es muy baja, pero la publicidad que se le ha dado a estos datos y las advertencias por parte de los dentistas han significado una notable reducción del uso de bifosfonatos en mujeres en los Estados Unidos. Es probable que muchas mujeres que necesitan el tratamiento lo estén discontinuando por temor a la osteonecrosis de la mandíbula, cuya incidencia en pacientes con osteoporosis tratadas con bifosfonatos fluctúa entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes al año.

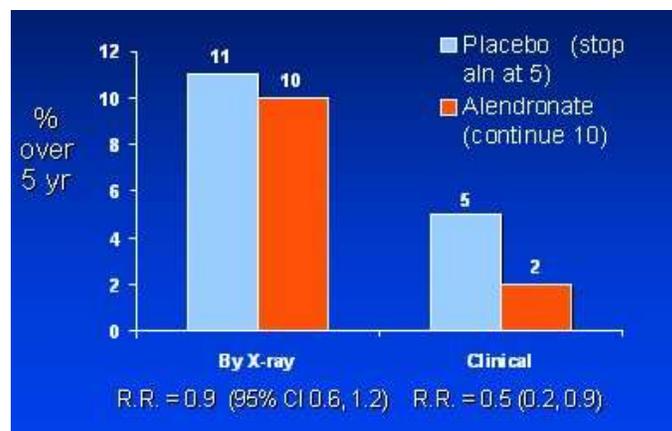
Recientemente la ASBMR (*American Society for Bone and Mineral Research*, Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral) llegó a la conclusión que en las mujeres que presentaron osteonecrosis habiendo iniciado su tratamiento con bifosfonatos, esto se debió únicamente a una pobre higiene bucal, de modo que las mujeres deben continuar su tratamiento y cuidar su higiene bucal acudiendo regularmente a su dentista, pero no es necesario hacer nada especial antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos. Se recomienda que luego de tres años de tratamiento con bifosfonatos se privilegien los procedimientos no invasivos para manejar los problemas dentales; y algunos dentistas prefieren detener el tratamiento con bifosfonatos antes de someter a las pacientes a una cirugía. Por lo tanto el problema no es decirle a la paciente cuándo debe dejar su tratamiento, porque estos efectos secundarios son síndromes muy raros y no constituyen una razón para indicar a la Sra. R que deje de usar el fármaco, aunque lleve cinco años de tratamiento, ya que éste le otorga claros beneficios en términos de reducir su riesgo de sufrir fracturas.

En el estudio FLEX (*FIT Extension*), que es la continuación del estudio de intervención de fracturas, 1.099 pacientes que habían completado cinco años de tratamiento con alendronato se asignaron nuevamente en forma aleatoria a cinco años más de placebo o alendronato, y se encontró que la densidad ósea de aquellas mujeres que continuaron con el fármaco continuó aumentando durante los siguientes cinco años de tratamiento, mientras que en el grupo placebo la densidad ósea disminuyó y llegó a ser 2% menor que la del grupo de tratamiento al cabo de los diez años (Fig. 10).



**Figura 10.** Estudio FLEX. La densidad mineral ósea del cuello femoral disminuyó después de que se detuvo el tratamiento con alendronato.

En el estudio con el marcador de resorción ósea sCTX se encontró que continuar el tratamiento en lugar de detenerlo no marcó una diferencia en la recuperación de este parámetro, pero a pesar de esto hubo una reducción de 50% de las fracturas vertebrales, dolorosas y clínicamente evidentes en las mujeres que continuaron su tratamiento en comparación con aquellas que lo detuvieron.



**Figura 11.** Riesgo de fracturas vertebrales: comparación entre detener tratamiento a los 5 años y continuar hasta 10 años.

El riesgo de sufrir fracturas no vertebrales, por ejemplo fractura de cadera fue idéntico en ambos grupos, por lo tanto el continuar con el tratamiento no parece reducir el riesgo de sufrir fracturas atípicas. Sin embargo, en este momento se están revisando minuciosamente estos datos para determinar si realmente no existe beneficio.

También se comparó el riesgo de sufrir fracturas vertebrales en ambos grupos después de cinco años más de tratamiento y se encontró que en las pacientes tratadas el riesgo de sufrir una fractura vertebral típica fue la mitad que en el grupo placebo. En virtud de esto se

concluyó que el número necesario a tratar (NNT) es de 25 durante 5 años para prevenir una fractura vertebral típica (Tabla I).

Women	5 yr risk		
	Pbo	Aln	Benefit
• with vertebral fracture	8%	4%	4%*
• no vertebral fracture	3.8%	1.6%	2.1%

\*NNT = 25 for 5 years to prevent 1 clinical vertebral fracture

**Tabla I.** Efecto de cinco años más de tratamiento con alendronato sobre el riesgo de fractura vertebral clínica.

En cuanto a la densitometría ósea como parámetro para tomar la decisión, si se compara a las mujeres cuya densitometría ósea se encuentra por sobre -2,0 luego de 5 años de tratamiento con las mujeres que se mantuvieron en el rango osteoporótico, se observa una gran diferencia en las tasas de fractura entre ambos grupos. La reducción del riesgo de fracturas alcanza a 50% en el grupo de mujeres con densitometría ósea menor de -2,5, mientras que en las mujeres con densitometría ósea mayor no hubo mayores diferencias. Entonces, los beneficios del tratamiento continuo para la osteoporosis son mucho mayores si se trata a las mujeres durante por lo menos 5 años, en términos de prevenir fracturas vertebrales.

	Pbo - Aln	Relative Risk
FN T-score	(95% CI)	(95% CI)
<-2.5	13%* (1 - 25%)	0.50 (0.26 - 0.96)
> -2.0	-4% (-3, 11%)	1.41 (0.8, 2.7)

\*NNT = 8 for 5 years to prevent 1 nonvertebral fracture

**Tabla II.** Con 5 años más de tratamiento se reduce el riesgo de fracturas no vertebrales si FN T es igual o menor de -2,5.

Por lo tanto, hay un modesto beneficio en mujeres que tienen una fractura vertebral y en mujeres que aún se mantienen con densitometría ósea femoral menor de -2,5; las demás podrían tomar un descanso farmacológico o bien detener el tratamiento, sin olvidar que se debe controlar a las pacientes cada dos o tres años y reiniciar el tratamiento si la densitometría ósea femoral es inferior a -2,5.

## Resumen

- Las guías clínicas están cambiando y actualmente las decisiones terapéuticas se están tomando en función del riesgo más que en los valores de la densitometría ósea.

- Si se utilizan las nuevas guías clínicas se debe tener precaución con las hipótesis y las evidencias.
- La osteonecrosis de la mandíbula y las fracturas son poco frecuentes con el tratamiento estándar para la osteoporosis. No se aconseja cambiar la práctica.
- En Chile se deberá elegir el nivel de riesgo de acuerdo a un estudio chileno diseñado con este objetivo, no imitando lo que se hace en otros países.
- Sólo en aquellas pacientes que llevan 5 años de tratamiento con alendronato se podría reconsiderar el tratamiento, pero es recomendable continuar tratando a las que tienen una fractura vertebral y a las que tienen una densitometría ósea inferior a -2,5. A las demás se les puede ofrecer un descanso farmacológico o simplemente, detener el tratamiento.

## Referencias

1. Cummings SR, Black D, Barrett-Connor E, Scott J, Wallace RB. Alendronate and fracture prevention. *JAMA*. 1999 Jul 28;282(4):324-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007 Aug;18(8):1033-46. Epub 2007 Feb 24. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone*. 2000 Nov;27(5):687-94. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1294-301. Epub 2004 Dec 14. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury*. 2008 Feb;39(2):224-31. Epub 2008 Jan 28. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1304-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753-61. ↑ | [PubMed](#) |
8. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007 Oct;22(10):1479-91. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.