



Revisión

Osteoporosis en individuos jóvenes

Pilar Peris Bernal

Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de enero de 2009

Aceptado el 2 de febrero de 2009

Palabras clave:

Osteoporosis
Joven
Fracturas
Osteoporosis premenopáusica
Osteopenia

Keywords:

Osteoporosis
Young adults
Fractures
Premenopausal osteoporosis
Osteopenia

RESUMEN

Aunque existen aspectos diferenciales relacionados con la adquisición del pico de masa ósea y la pérdida ósea que se produce a lo largo de la vida entre ambos sexos, la frecuencia de osteoporosis en individuos jóvenes es similar en ambos sexos. Sin embargo, en este grupo de población el desarrollo de osteoporosis suele asociarse a causas secundarias; de hecho, se ha descrito que alrededor del 50% de los individuos jóvenes con osteoporosis, tanto hombres como mujeres, presentan enfermedades o fármacos relacionados con su desarrollo, siendo el tratamiento prolongado con glucocorticoides una de las causas más frecuentes. Existen otros procesos que también han sido implicados en su desarrollo y que varían según el sexo del individuo. Por otro lado, la osteoporosis idiopática es otra causa frecuente de disminución de la masa ósea en estos pacientes, en donde la historia familiar de osteoporosis y la presencia de hipercalcemia son hallazgos habituales. Por esto, la valoración de estos pacientes precisa de un estudio minucioso para descartar causas secundarias de osteoporosis. Aunque existen pocos estudios sobre el tratamiento de este proceso en este grupo de población, son aconsejables una serie de normas básicas que incluyan ejercicio físico, ingesta adecuada de calcio y vitamina D, y evitar el consumo de tabaco y alcohol. El tratamiento farmacológico dependerá de la etiología de la osteoporosis y del sexo del paciente. Debe recordarse que la mayoría de las mujeres jóvenes se encuentran en edad fértil, por lo que el tratamiento farmacológico en este grupo de población siempre deberá valorarse con cautela.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Osteoporosis in young individuals

ABSTRACT

Although there are some differential aspects related to peak bone mass acquisition and later bone loss throughout life between genders, the frequency of osteoporosis in young individuals is similar for both genders. In addition, in this population group, the development of osteoporosis is frequently associated with secondary causes. Indeed, nearly 50% of young individuals with osteoporosis have diseases or therapies related to the development of this disorder, with glucocorticoid therapy being one of the most frequently associated conditions. There are several other processes, which have also been associated with such a disorder in these individuals, but the causes differ between genders. In addition, idiopathic osteoporosis is also a frequent condition in these patients. In this subgroup of patients, a family history of osteoporosis or hypercalcaemia is also a frequently associated finding. Because of that, in order to rule out secondary causes of osteoporosis, the laboratory studies performed to these patients should be extensive. Although there is few data on the treatment of these patients, basic rules such as exercise, correct calcium and vitamin D consumption, and avoiding alcohol and tobacco consumption should be advised. Drug therapy will depend on the cause of osteoporosis. However, it should be taken into account that most young women are of childbearing age, so drug therapy in these patients should be evaluated cautiously.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción e incidencia

Existen aspectos diferenciales relacionados con la adquisición del pico de masa ósea y la pérdida ósea que se produce a lo largo de la vida entre ambos sexos. Así, los hombres tienen una pubertad más tardía y son más altos que las mujeres, por lo que tienen unos huesos de mayor tamaño y un mayor pico de masa ósea^{1,2}; este

hecho, unido a la mayor aposición perióstica y a la menor resorción endostal que presentan los huesos en el hombre, contribuye a las ventajas biomecánicas que conducen a una mayor resistencia ósea y a una menor incidencia de fracturas en este sexo en la edad adulta³. Sin embargo, si bien la incidencia de osteoporosis en la población adulta es más alta en la mujer, en la población joven la frecuencia de este proceso es similar en ambos sexos.

Los estudios que analizan la incidencia de osteoporosis en la población joven son escasos. Sin embargo, si asumimos una distribución gaussiana de la densidad mineral ósea (DMO) en la

Correo electrónico: 22848ppb@comb.es

población general, alrededor de un 0,5% de los adultos jóvenes pueden tener una disminución de la DMO según los criterios de la OMS⁴. Así, en nuestra población se ha indicado una prevalencia de osteoporosis densitométrica en mujeres jóvenes (con edades comprendidas entre los 20-44 años) del 0,34-0,17% en la columna lumbar y en el cuello del fémur, respectivamente. La prevalencia de osteoporosis en varones para el mismo grupo de edad es del 1,39-0,17%, respectivamente; la prevalencia aumenta al 4,3-3,45% cuando se incluyen mujeres y varones con más de 45 años^{5,6}. En otros grupos de población, como la norteamericana, la prevalencia de osteoporosis en mujeres jóvenes es más baja⁷ y, aunque apenas existen datos sobre la incidencia de este proceso en la población joven, se ha estimado una incidencia de 4,1 por 100.000 personas/año de esta patología⁸, con una relación mujer/hombre de 1,2/1⁸.

Aunque los estudios que analizan la incidencia de fracturas en este grupo de población son escasos, se ha estimado una incidencia de fracturas vertebrales en individuos jóvenes (< 35 años) de 3 por 100.000 personas/año, que asciende a 21 por 100.000 personas/año en la población de 35-44 años⁹. En estos individuos, especialmente en los más jóvenes, las fracturas vertebrales con frecuencia son de origen traumático. A pesar de esto, es importante resaltar que la presencia de fracturas en este grupo de población, especialmente las de radio distal, se asocian a una disminución de la masa ósea^{10,11} y que además constituyen un factor de riesgo para sufrir futuras fracturas en la edad adulta¹².

Factores determinantes de la masa ósea

Existen varios factores que influyen en la adquisición del «pico» de masa ósea y en su evolución a lo largo de la vida. Así, los factores genéticos junto a factores ambientales, como el ejercicio y la dieta, y factores hormonales son los principales determinantes en la adquisición del pico de masa ósea. Aunque el factor genético es el que contribuye en mayor medida en su adquisición, los factores ambientales, como el ejercicio y la ingesta de calcio, también pueden ser determinantes. Así, la práctica de ejercicio que implica carga mecánica, especialmente cuando se realiza en edades tempranas de la vida, puede asociarse a un marcado aumento de la masa ósea que parece mantenerse a largo plazo¹³⁻¹⁵. Además, el ejercicio produce cambios estructurales positivos en la geometría ósea que condicionan un aumento del grosor cortical con el consiguiente incremento adicional de la resistencia ósea¹⁶. Habitualmente, el nivel máximo de masa ósea suele alcanzarse entre los 25-35 años de edad, siendo muy similar en ambos sexos hasta los 40 años^{17,18}. A partir de esta edad la evolución es diferente, ya que el déficit estrogénico influencia de forma importante la pérdida ósea en las mujeres; este déficit se produce de forma gradual, de modo que unos años antes de la menopausia (alrededor de 3 años) en la mujer suele iniciarse un aumento de la pérdida de masa ósea que con frecuencia se asocia a un incremento de los valores de gonadotrofinas séricas y a una disminución del estradiol¹⁹⁻²¹. De hecho, el aumento de los valores de gonadotrofinas séricas por encima de 20 mUI/l se ha asociado a un aumento del recambio óseo y a una pérdida de masa ósea en la perimenopausia²⁰.

Existen varios factores que se han relacionado con una disminución de la masa ósea en la mujer premenopáusica adulta. Así, un índice de masa corporal bajo en la menarquia se ha asociado a una disminución de la masa ósea en mujeres adultas de 40-45 años²¹, mientras que el bajo peso, una edad de menarquia superior a los 15 años y la inactividad física durante la adolescencia son factores que se han asociado a una disminución de la masa ósea en mujeres jóvenes de menos de 35 años²². Además, la edad tardía de menarquia no sólo se asocia a una menor masa ósea, sino también a cambios estructurales deletéreos del tejido óseo²³.

Debe recordarse que la adolescencia es un período crítico en el crecimiento y la adquisición de la masa ósea, ya que aproximadamente el 86% del pico de masa ósea se alcanza antes de los 14 años o a los dos años de la menarquia²⁴. Por ello, la exposición a factores deletéreos o la presencia de enfermedades que puedan afectar al metabolismo óseo durante este período podrán influir en gran medida la masa ósea en la edad adulta. En este sentido, se ha estimado que el «pico» de masa ósea posee una influencia relativa mayor en el desarrollo de osteoporosis en la edad adulta que la pérdida de masa ósea que posteriormente se produce con la edad²⁵.

Causas de osteoporosis en la población joven

En la población joven la presencia de uno o más factores asociados al desarrollo de osteoporosis es frecuente. Así, se ha descrito que alrededor del 50% de los pacientes presentan enfermedades o fármacos relacionados con el desarrollo de esta patología ósea^{26,27}, siendo el tratamiento con glucocorticoides (GCC) una de las causas más frecuentes⁴. La mayoría de los estudios que analizan el impacto de los GCC en el tejido esquelético incluyen pacientes de ambos sexos y coinciden en demostrar que todos los pacientes, jóvenes y ancianos, varones y mujeres, son susceptibles al efecto de los GCC sobre la masa ósea²⁸. Así, aunque las mujeres posmenopáusicas tienen un mayor riesgo para fracturarse, los individuos jóvenes también pueden perder masa ósea de forma acelerada. De hecho, entre un 18-22% de mujeres jóvenes premenopáusicas que siguen un tratamiento prolongado con dosis altas de prednisona desarrollan una osteoporosis^{29,30}.

Es interesante resaltar que si bien la presencia de una causa asociada a la pérdida de masa ósea en individuos jóvenes con osteoporosis es frecuente, el origen de ésta suele diferir con el sexo. Así, mientras que en los hombres el alcohol, el hipogonadismo y el tratamiento con GCC son las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria^{31,32}, en las mujeres jóvenes la enfermedad de Cushing, la osteoporosis asociada al embarazo y la osteogénesis imperfecta son algunas de las causas secundarias más frecuentes²⁶. Sin embargo, existen otros procesos que también han sido implicados en el desarrollo de osteoporosis en estos pacientes, entre los que destacan la malabsorción intestinal (especialmente la asociada a celiaquía), la hemocromatosis, las enfermedades endocrinas (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipopituitarismo), la anorexia nerviosa, la artritis reumatoide, la mastocitosis sistémica, ciertos fármacos (anticonvulsivantes o heparina) e, incluso, algunos anovulatorios, como el acetato de medroxiprogesterona^{20,26,27,33,34} (tabla 1). Las mujeres jóvenes que siguen un tratamiento para el cáncer de mama, los pacientes sometidos a un trasplante de órgano y aquellos con infección por VIH también pueden presentar esta complicación^{32,35-37}.

Existen pocos estudios que analicen la osteoporosis idiopática en estos pacientes. En líneas generales, la osteoporosis idiopática puede observarse hasta en un 50% de los individuos jóvenes con osteoporosis y se considera que esta patología tiene una incidencia similar en ambos sexos^{8,26,32}. Aunque se desconoce la causa exacta de esta entidad, es probable que se trate de un proceso heterogéneo en cuanto a sus mecanismos etiopatogénicos. Así, algunos pacientes presentan antecedentes familiares de osteoporosis, mientras que en otros se ha descrito la existencia de una hipercalcemia asociada^{26,31,32}; esta última oscila alrededor del 36-50% de los casos y con relativa frecuencia se asocia a litiasis renal^{26,31,32,38}. De hecho, tanto la litiasis renal recidivante como la hipercalcemia idiopática se han asociado a una pérdida de la masa ósea en varios estudios³⁹ y, aunque la causa de la pérdida ósea relacionada con esta entidad no está totalmente aclarada, se supone que el balance negativo de calcio, y posiblemente el

Tabla 1

Causas de osteoporosis en individuos jóvenes

- Hipogonadismo (primario o secundario)
- Malabsorción (celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal o resección intestinal)
- Hipertiroidismo
- Enfermedad de Cushing
- Osteoporosis del embarazo
- Déficit de hormona de crecimiento
- Hiperparatiroidismo primario
- Panhipopituitarismo
- Anorexia nerviosa
- Hepatopatía (cirrosis biliar primaria)
- Hemocromatosis
- Osteoporosis idiopática
- Hipercalciuria
- Osteogénesis imperfecta
- Infección por VIH
- Síndrome de Marfan
- Trasplante de órgano
- Mastocitosis sistémica
- Tratamientos farmacológicos
 - Glucocorticoides
 - Antiepilépticos
 - Heparina
 - Inhibidores de la aromatasas
 - Análogos de la LH-RH
 - Acetato de medroxiprogesterona

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

LH-RH: hormona liberadora de la hormona luteizante;

aumento de los valores de 1-25-dihidroxivitamina D que se han observado en algunos pacientes, podría favorecer la pérdida de masa ósea mediante un incremento de la reabsorción ósea^{31,40}. En los pacientes con osteoporosis idiopática también se han descrito otros hallazgos de forma aislada, como una alteración en la dinámica de secreción de la hormona paratiroidea⁴¹, disminución de los valores de la hormona de crecimiento (IGF-I)⁴² o de los valores de estradiol sérico en algunos de estos pacientes⁴³ y alteraciones en la expresión del receptor α -estrogénico de los osteoblastos⁴⁴. Otros hallazgos incluyen un aumento de la producción de interleucina-1, que estimularía la resorción ósea⁴⁵, y una disminución de la formación ósea asociada a una alteración de la capacidad proliferativa de los osteoblastos⁴⁶.

La existencia de antecedentes familiares de osteoporosis en estos pacientes confirma la relevancia que tienen los factores genéticos en la adquisición del «pico» de masa ósea. De hecho, la historia familiar de fracturas por fragilidad constituye un conocido factor de riesgo relacionado con la presencia de osteoporosis. En este sentido, un estudio previo evidenció que alrededor del 50% de las hijas de mujeres adultas con osteoporosis tenían una disminución de la DMO⁴⁷. Estos hallazgos coinciden con los aportados por Cohen-Solal et al⁴⁸ en varones con osteoporosis idiopática, en los que observan una disminución de la masa ósea en los familiares de primer grado.

Aunque no existen unas características específicas que identifiquen a los pacientes con osteoporosis idiopática, éstos suelen tener un menor índice de masa corporal y una mayor escala Z en el fémur cuando se comparan con aquellos que tienen una osteoporosis secundaria²⁶. Algunos autores atribuyen este hallazgo a un predominio de afectación en el hueso trabecular en la osteoporosis idiopática⁴⁹.

Diagnóstico

El diagnóstico de osteoporosis en la población joven debe establecerse con cautela y no debe basarse únicamente en la

determinación de la DMO. Así, deben existir otros factores adicionales, como la presencia de procesos asociados al desarrollo de osteoporosis, o bien, antecedentes de fracturas por fragilidad. Es de todos conocido que en 1994 la OMS estableció unos criterios de diagnóstico⁵⁰. Sin embargo, dichos criterios se establecieron para las mujeres posmenopáusicas y no deben aplicarse a la población joven. Recientemente, la Sociedad Internacional para Densitometría Clínica aconseja utilizar la escala Z en la población joven⁵¹. Así, una escala Z < -2 en la columna lumbar y/o el fémur proximal (cuello o fémur total) en individuos jóvenes (LH-RH: hormona liberadora de la hormona luteizante; < 50 años) indicaría que existe una DMO por debajo del valor normal para la edad y sexo del individuo y, si bien el diagnóstico de osteoporosis en este grupo de población no debe establecerse únicamente sobre la base de este criterio densitométrico, la presencia adicional de otros factores de riesgo, como el tratamiento con GCC, el hipogonadismo, las fracturas por fragilidad o las enfermedades asociadas a pérdida ósea, confirmarían este diagnóstico⁵¹. Ello es debido a que la disminución de la DMO en un individuo joven puede no estar relacionada con un aumento del riesgo de fractura y reflejar únicamente una adquisición deficiente del «pico» de masa ósea, por lo que la cuantificación de la DMO en individuos jóvenes únicamente deberá realizarse en determinadas situaciones de riesgo, como el tratamiento con GCC, el déficit gonadal, las fracturas por fragilidad o la presencia de enfermedades asociadas a una pérdida ósea^{20,51}.

En estos pacientes deberán valorarse los antecedentes familiares de osteoporosis, el peso, la talla y excluir la existencia de una osteogénesis imperfecta, asimismo es aconsejable realizar un estudio minucioso para descartar una osteoporosis secundaria que inicialmente incluya: hemograma, sideremia, ionograma, proteínas, función hepática y renal, y calcio en orina de 24 h. También es aconsejable estudiar el eje gonadal en todos los casos y la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D. Otras determinaciones hormonales, como la hormona paratiroidea, las hormonas tiroideas, la prolactina, la IGF-I o el cortisol, se realizarán en función del grado de sospecha clínica. La determinación de triptasa sérica y de anticuerpos antiendomisio, anti-transglutaminasa o anti gliadina se realizará cuando exista una sospecha de mastocitosis o celiacía, respectivamente (tabla 2). El diagnóstico de osteoporosis idiopática se establecerá sólo cuando se hayan excluido otras causas secundarias.

En las pacientes con osteoporosis idiopática e hipercalciuria se deberán descartar otras enfermedades que induzcan un aumento de la excreción urinaria de calcio, especialmente la enfermedad de Cushing, el hipertiroidismo y el hiperparatiroidismo.

La determinación de marcadores bioquímicos del remodelado óseo, si bien no es obligatoria, puede aportar información adicional sobre el recambio óseo en estos pacientes y sobre la respuesta terapéutica³⁸.

Ocasionalmente puede ser necesaria la práctica de una biopsia ósea para el estudio de hueso metabólico, especialmente para descartar una osteomalacia.

Tratamiento

Son aconsejables una serie de normas básicas en todos los pacientes, que deben incluir un estilo de vida que comporte ejercicio físico y una ingesta adecuada de calcio⁵², además de evitar el consumo de tabaco y alcohol. De hecho, un estudio observacional reciente muestra que este abordaje terapéutico puede ser eficaz en el tratamiento de mujeres jóvenes con osteoporosis idiopática⁵³. Del mismo modo, la deshabitación alcohólica también se ha asociado a un aumento de DMO en individuos con osteoporosis asociada a alcoholismo⁵⁴.

Tabla 2
Estudio de laboratorio en individuos jóvenes con osteoporosis

<p><i>Estudio general de laboratorio</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hemograma completo con VSG ● Función renal ● Función hepática ● Ionograma ● Calcemia ● Fosfatemia ● Fosfatasa alcalina total ● Proteínas totales y proteinograma ● Colesterol y triglicéridos ● Ferritina ● Sedimento de orina ● Calcio en orina de 24 horas (valorar hipercalciuria [> 4 mg/kg] e hipocalciuria [< 50 mg/24 h]) <p><i>Estudio hormonal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 25-hidroxivitamina D ● Estradiol/testosterona y gonadotrofinas ● PTH (si hay sospecha clínica) ● Hormonas tiroideas (si hay sospecha clínica) ● Cortisol (si hay sospecha clínica) ● Prolactina (si hay sospecha clínica) ● IGF-I (si hay sospecha clínica) <p><i>Estudios adicionales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Estudio de celiaquía (si hay sospecha clínica): anticuerpos antitransglutaminasa, anticuerpos antiendomiso, anticuerpos antigliadina ● Estudio de mastocitosis (si hay sospecha clínica): triptasa sérica y/o metilhistamina urinaria ● Estudio de hipofosfatasa (si hay sospecha clínica): piridoxal 5 fosfato, fosfoetanolamina en orina de 24 h <p><i>Estudio del recambio óseo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Estudio de marcadores del remodelado óseo (no es obligatorio, pero puede resultar útil para valorar el recambio óseo basal y la respuesta al tratamiento)

IGF-I: hormona del crecimiento; PTH: hormona paratiroidea o parathormona; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Existen muy pocos estudios sobre el tratamiento farmacológico en este grupo de población. Dicho tratamiento dependerá de la etiología de la osteoporosis. Así, se valorará el tratamiento hormonal sustitutivo o anovulatorio en aquellas pacientes en las que existan alteraciones menstruales, o bien una amenorrea asociada, siempre que no existan contraindicaciones²⁰. Este hecho es especialmente frecuente en la anorexia nerviosa, en el que además del tratamiento estrogénico⁵⁵, se han ensayado otros tratamientos como la dihidroepiandrosterona y los bisfosfonatos, como el alendronato y el risedronato, que también se han mostrado eficaces en la prevención de la pérdida de masa ósea en este proceso^{56,57}. Sin embargo, en esta entidad la recuperación del peso y de la función gonadal son los factores más importantes en relación con el incremento de la DMO, por lo que constituye el principal tipo de abordaje terapéutico en estas pacientes^{33,52,53,58}. Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, como el raloxifeno, no deben utilizarse en la mujer premenopáusica para el tratamiento de la osteoporosis; sólo pueden indicarse en mujeres jóvenes si éstas son menopáusicas. Un estudio realizado en mujeres jóvenes con amenorrea secundaria a tratamiento con análogos de las gonadotrofinas evidenció que el tratamiento con raloxifeno prevenía la pérdida ósea en este grupo de población⁵⁹; de igual modo, el tratamiento con PTH¹⁻³⁴ también ha mostrado un efecto protector tras seis meses de tratamiento en este último grupo de pacientes⁶⁰.

En varones jóvenes con hipogonadismo se valorará el tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona si no existen contraindicaciones. Así, en los niños con retraso puberal la

administración de esta hormona incrementa la masa ósea; sin embargo, se desconoce la eficacia de este tratamiento en la adquisición del pico de masa ósea en la edad adulta⁶¹. De hecho, en los pacientes con síndrome de Klinefelter y osteoporosis, el tratamiento con testosterona no consigue normalizar los valores de masa ósea⁶² y en pacientes con hipogonadismo de diversas causas el tratamiento hormonal suele asociarse a un aumento de la DMO durante el primer año de tratamiento, mientras que posteriormente se observa una estabilización⁶³. En aquellos pacientes en los que esté contraindicado o no deseen seguir tratamiento hormonal, o en los que presentan un elevado riesgo de fractura, puede utilizarse y/o asociarse un tratamiento anti-resortivo con bisfosfonatos u osteoformador con PTH⁶⁴. Así, el tratamiento con alendronato en pacientes con osteoporosis y valores bajos de testosterona se asocia a un aumento progresivo de la masa ósea⁶⁵, y el tratamiento con calcitonina nasal en pacientes sometidos a castración produce una disminución de los marcadores bioquímicos del recambio óseo⁶⁶.

En pacientes con osteoporosis idiopática asociada a hipercalciuria se recomendará una restricción del sodio de la dieta con el fin de disminuir la excreción de calcio en la orina. En estos pacientes se debe evitar la reducción de la ingesta de calcio en la dieta, para evitar un balance negativo de calcio (405). De hecho, se ha descrito que la ingesta baja de calcio (< 500 mg/d) puede aumentar el riesgo de presentar litiasis renal, en individuos sin historia previa de litiasis⁶⁷; mientras que la ingesta de 1.200 mg de calcio al día mediante la dieta, junto a una restricción del sodio y de las proteínas de origen animal, disminuye la calciuria y previene nuevos episodios de litiasis en pacientes con litiasis hipercalciúrica⁶⁸. Los diuréticos tiazídicos, la clortalidona, la indapamida y el amiloride son anticalciúricos. Así, las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio alrededor de un 50%, aumentando la reabsorción tubular de calcio⁶⁹, aunque en la hipercalciuria absorbtiva su efecto disminuye con el tiempo⁷⁰. Su utilización en pacientes con osteoporosis asociada a hipercalciuria se ha asociado a un aumento de la DMO y a una disminución de la calciuria^{71,72}. Además, el uso prolongado de este fármaco se ha asociado a un aumento de la DMO y con una reducción del riesgo de fractura de fémur en la población de edad avanzada^{73,74}. Los bisfosfonatos, como el alendronato y el risedronato, se han mostrado eficaces en el tratamiento de varones con osteoporosis idiopática, al igual que la teriparatida (PTH 1-34) y la PTH 1-84⁶⁴. Sin embargo, apenas existen datos de seguridad y eficacia de estos tipos de tratamiento en mujeres jóvenes con esta patología.

También se ha propuesto el tratamiento con GH o IGF-I, aunque con resultados controvertidos, ya que mientras algunos autores demuestran un aumento de masa ósea⁷⁵, otros no confirman estos resultados⁷⁶. De hecho, un estudio multicéntrico en pacientes adultos con deficiencia de la GH no evidenció variaciones en la DMO tras 1 año de tratamiento⁷⁷. Si bien estas discrepancias pueden estar relacionadas con la duración y con las dosis utilizadas, también se ha indicado que la respuesta a este tipo de tratamiento puede depender de la edad y del sexo del paciente; siendo los pacientes más jóvenes y los varones los que parecen obtener la mejor respuesta a esta terapia^{75,78}.

El tratamiento de la osteoporosis secundaria a otras enfermedades y/o fármacos debe abordarse dependiendo de la causa asociada. Así, el tratamiento de la propia enfermedad puede asociarse a un marcado aumento de la masa ósea en algunos pacientes. Este hecho es especialmente frecuente en los pacientes con enfermedad de Cushing, en los que se ha descrito un aumento de la masa ósea superior al 15% al año de la intervención⁷⁹, y también en pacientes con hiperparatiroidismo primario e hipertirodismo^{80,81}. Del mismo modo, las mujeres con osteoporosis asociada al embarazo presentan un aumento espontáneo y progresivo de la masa ósea tras el embarazo⁸². Sin embargo, a

pesar de este aumento, estas pacientes no suelen presentar una normalización de los valores de masa ósea tras el embarazo, lo que sugiere que es probable que muchas de ellas tengan una masa ósea baja antes del embarazo⁸³. En estas pacientes se desaconseja la lactancia, debido a la pérdida ósea que se produce durante este período, si bien no se contraindican nuevos embarazos⁸⁴.

Existen varias opciones en el tratamiento de la osteoporosis corticoidea. Así, el tratamiento con bisfosfonatos, como el etidronato⁸⁵, alendronato⁸⁶ y risedronato⁸⁷, se ha mostrado eficaz en la prevención de la pérdida de masa ósea y en el desarrollo de fracturas vertebrales en este grupo de pacientes. Sin embargo, debe recordarse que el número de mujeres premenopáusicas que se incluyen en estas series es muy pequeño, por lo que la información sobre el tratamiento y la prevención de la osteoporosis por GCC con bisfosfonatos en este grupo de pacientes es escasa. A pesar de esto, se recomienda el tratamiento anti-resortivo en pacientes de riesgo, aconsejando dosis de 5 mg/día de alendronato, o bien 5 mg/día de risedronato⁸⁸. Un estudio reciente en pacientes con osteoporosis inducida por GCC que también incluía mujeres premenopáusicas ha mostrado que el tratamiento con PTH (teriparatida [20 µcg/día]) es eficaz en la prevención de la pérdida ósea y en el desarrollo de fracturas vertebrales, con resultados superiores al tratamiento con alendronato⁸⁹. La calcitonina se considera un agente de segunda línea en esta patología y puede utilizarse en aquellos pacientes que presenten contraindicaciones o que no toleren los bisfosfonatos o la PTH^{88,90}.

En mujeres jóvenes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia y/o tratamiento antihormonal el tratamiento con bisfosfonatos, concretamente con zoledronato por vía e.v., previene la pérdida de masa ósea^{36,91}.

En otros procesos, como en la osteogénesis imperfecta, especialmente en aquellas formas severas asociadas a múltiples fracturas, el tratamiento con bisfosfonatos, concretamente con pamidronato por vía e.v., ha evidenciado un aumento de masa ósea y disminución de las fracturas⁹² y datos recientes indican una eficacia similar con preparados de administración oral, como el alendronato⁹³. En individuos adultos con osteogénesis imperfecta también se ha observado un aumento de la masa ósea y una disminución de las fracturas tras tratamiento con bisfosfonatos, en este caso con el neridronato por vía e.v.⁹⁴. Sin embargo, debe recordarse que los bisfosfonatos se incorporan en el tejido óseo donde permanecen durante varios años y son liberados lentamente mediante la resorción ósea. De hecho, un estudio reciente ha detectado la presencia de pamidronato en orina hasta siete años después de su administración en niños que habían seguido un tratamiento e.v.⁹⁵. Los principales aspectos que deben considerarse cuando se utiliza este tipo de tratamiento en la población joven son su efecto sobre la consolidación de las fracturas y la teratogenidad. El hallazgo de un retardo en la consolidación de las osteotomías en pacientes con osteogénesis imperfecta sometidos a este tratamiento ha ocasionado que algunos cirujanos, de forma empírica, aconsejen retirar el tratamiento 6 meses antes de la intervención y no reintroducirlo hasta que se haya formado el callo de fractura^{96,97}. Además, los bisfosfonatos son teratógenos en estudios de experimentación animal⁹⁸, por lo que el depósito de bisfosfonatos en el tejido óseo de mujeres jóvenes podría teóricamente causar efectos teratógenos tras su movilización ósea. Aunque hasta la fecha no se han descrito anomalías congénitas en los niños de casos aislados de mujeres que han sido tratadas con bisfosfonatos orales, deben aconsejarse medidas anticonceptivas preventivas en las mujeres premenopáusicas que siguen este tipo de tratamiento.

Por todo ello, la Sociedad Canadiense de Metabolismo Mineral⁹⁹ indica que el tratamiento de la osteoporosis en la mujer premenopáusica debe abordarse con cautela y aconseja la

utilización de bisfosfonatos sólo en las causas secundarias de osteoporosis, como en la osteoporosis corticoidea y en casos aislados de osteoporosis (probablemente en aquéllos en que las pacientes presentan una disminución de la DMO asociada al desarrollo de fracturas). Contraindican la utilización de este preparado durante el embarazo. Asimismo, sugieren que la calcitonina puede ser un fármaco útil en este grupo de población debido a la seguridad de este fármaco, aunque indican la falta de estudios que confirmen la utilidad de este fármaco en este grupo de población. De hecho, el tratamiento con calcitonina por vía nasal en dosis de 100 UI/día se ha mostrado insuficiente en la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres jóvenes¹⁰⁰. Por último, comentar que el empleo de PTH intermitente puede ser una opción terapéutica prometedora en estos pacientes, aunque es recomendable un mayor número de estudios que confirmen esta hipótesis. Además, debe recordarse que el uso de este preparado está contraindicado en individuos jóvenes con fisas de crecimiento y en aquellos que hayan seguido un tratamiento previo con radioterapia¹⁰¹.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Seeman E. Osteoporosis in men: Epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. *Am J Med.* 1993;95:225-85.
- Kelly PJ, Twomey L, Sambrook PN, Eisman JA. Sex differences in peak adult bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 1990;5:1169-75.
- Seeman E. Advances in the study of osteoporosis in men. En: Meunier PJ, editor. *Osteoporosis: Diagnosis and management.* London: Martin Dunitz; 1998. p. 211-32.
- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002;359:1929-36.
- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2001;116:86-8.
- Díaz Curiel M. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. En: Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, editores. *Nuevas fronteras en el estudio de la densidad ósea en la población española.* Madrid: Edimsa; 1996. p. 95-117.
- Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.* 2000;11:192-202.
- Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton III LJ. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone.* 1994;15:551-555.
- Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton III LJ. Incidence of clinical diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res.* 1992;7:221-7.
- Wigderowitz CA, Cunningham T, Rowley DI, Mole PA, Paterson CR. Peripheral bone mineral density in patients with distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85:423-5.
- Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res.* 1998;13:143-8.
- Fiorano-Charlier C, Ostertag A, Aquino JP, De Vernejoul MC, Baudoin C. Reduced bone mineral density in postmenopausal women self-reporting premenopausal wrist fractures. *Bone.* 2002;31:102-6.
- Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M, Sievanen H, Pasanen M, Heinonen A, et al. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Intern Med.* 1995;123:27-31.
- Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PRE, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The University of Saskatchewan Bone Mineral Accrual Study. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1672-9.
- Bass S, Pearce G, Bradney M, Hendrich E, Delmas PD, Harding A, et al. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: Studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res.* 1998;13:500-7.
- Nilsson M, Ohlsson C, Mellström D, Lorentzon M. Previous sport activity during childhood and adolescence is associated with increased cortical bone size in young adult men. *J Bone Miner Res.* 2009;24:125-33.
- Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazzeo RB, Offord KP, Melton LJ. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. *J Clin Invest.* 1981;67:328-35.

18. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: A prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1965-73.
19. Sowers MR, Greendale GA, Bondarenko I, Finkelstein JS, Cauley JA, Neer RM, et al. Endogenous hormones and bone turnover markers in pre- and perimenopausal women: SWAN. *Osteoporos Int.* 2003;14:191-7.
20. Khan A. Premenopausal women and low bone density. *Can Fam Physician.* 2006;52:743-7.
21. Blum M, Harris SS, Must A, Phillips SM, Rand WM, Dawson-Hughes B. Weight and body mass index at menarche are associated with premenopausal bone mass. *Osteoporos Int.* 2001;12:588-94.
22. Hawker GA, Jamal SA, Ridout R, Chase C. A clinical prediction rule to identify premenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int.* 2002;13:400-6.
23. Chevalley T, Bonjour JP, Ferreri S, Rizzoli R. Deleterious effect of late menarche on distal tibia microstructure in healthy 20-year-old and premenopausal middle-aged women. *J Bone Miner Res.* 2009;24:144-52.
24. Sabatier JP, Guaydier-Souquière G, Laroche D, Benmalek A, Fournier L, Guillon-Metz F, et al. Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: A study in 574 healthy females 10-24 years of age. *Osteoporos Int.* 1996;6:141-8.
25. Hernández CJ, Beupré GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003;14:843-7.
26. Peris P, Guañabens N, Martínez de Osaba MJ, Monegal A, Álvarez L, Pons F, et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:64-70.
27. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285:785-95.
28. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
29. Pons F, Peris P, Guañabens N, Font J, Huguet M, Espinosa G, et al. The effect of lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in premenopausal women. *Br J Rheumatol.* 1995;34:742-6.
30. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, Zucchi F, Ghiringhella D, Gallazzi M. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: A cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol.* 1999;26:1280-4.
31. Peris P, Guañabens N, Monegal A, Suris X, Álvarez L, Martínez de Osaba MJ, et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol.* 1995;34:936-41.
32. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Álvarez L, Ros I, et al. Aetiology and clinical characteristics of male osteoporosis. Have they changed in the last few years? *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:582-8.
33. Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Mickley D, Miller K, et al. Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med.* 2000;133:790-4.
34. Berenson AB, Radecki-Breitkopf C, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. *Obstet Gynecol.* 2004;103:899-906.
35. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: A long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int.* 2001;12:484-92.
36. Gnant MFX, Mlinerisch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, Kaessmann H, Schmid M, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: A report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:820-8.
37. Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoni C, Guyen TN, Lajeunie E, et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res.* 2004;19:402-9.
38. Peris P, Ruiz-Esquivé V, Monegal A, Álvarez L, Martínez de Osaba MJ, Martínez-Ferrer A, et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. Clinical characteristics and bone remodeling abnormalities. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:986-91.
39. Jaeger P, Lippuner K, Casez JP, Hess B, Ackermann D, Hug C. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: Magnitude and significance. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1525-32.
40. Coe FL, Favus MJ, Crockett T, Strauss AL, Parks JH, Porat A, et al. Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25 OH₂ D₃ levels in patients with idiopathic hypercalcaemia and in normal subjects. *Am J Med.* 1982;72:25-32.
41. Prank K, Nowlan SJ, Harms HM, Kloppstech M, Brabant G, Hesch RD, et al. Time series prediction of plasma hormone concentration. Evidence for differences in predictability of parathyroid hormone secretion between osteoporotic patients and normal controls. *J Clin Invest.* 1995;95:2910-9.
42. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kämpe O, Lindh E, Karlsson FA. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med.* 1992;232:59-64.
43. Gillberg P, Johansson AG, Ljunghall S. Decrease estradiol levels and free androgen index and elevated sex hormone-binding globulin levels in male idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1999;46:209-13.
44. Braidman I, Baris C, Wood L, Baird P, Selby PL, Freemont AJ, et al. Preliminary evidence for impaired estrogen receptor-alpha protein expression in osteoblasts and osteocytes from men with idiopathic osteoporosis. *Bone.* 2000;26:423-7.
45. Pacifici R, Rifas L, Teitelbaum S, Slatopolsky E, McCracken R, Bergfeld M, et al. Spontaneous release of interleukin 1 from human blood monocytes reflects bone formation in idiopathic osteoporosis. *Proc Natl Acad Sci.* 1987;84:4616-20.
46. Marie PJ, De Vernejoul NC, Connes D, Hott M. Decreased DNA synthesis by cultured osteoblastic cells in eugonadal osteoporotic men with defective bone formation. *J Clin Invest.* 1991;88:1167-72.
47. Danielson ME, Cauley JA, Baker CE, Newman AB, Dorman JS, Towers JD, et al. Familiar resemblance of bone mineral density (BMD) and calcaneal ultrasound attenuation: the BMD in mothers and daughters study. *J Bone Miner Res.* 1999;14:102-10.
48. Cohen-Solal ME, Baudoin C, Omouri M, Kuntz D, De Vernejoul MC. Bone mass in middle-aged osteoporotic men and their relatives: Familial effect. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1909-14.
49. Evans SF, Davie MW. Vertebral fractures and bone mineral density in idiopathic, secondary and corticosteroid associated osteoporosis in men. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:269-75.
50. World Health Organization Study Group: Osteoporosis. En Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis, WHO Technical report series 843. Ginebra: WHO;1994:2-25.
51. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry: updated [consultado 2/1/2009]. Disponible en: <http://WWW.iscd.org/visitors/positions/official.cfm>
52. Uusi-Rasi K, Sievänen H, Pasanen M, Oja P, Pons F, Guañabens N. Association of physical activity and calcium intake with the maintenance of bone mass in premenopausal women. *Osteoporos Int.* 2002;13:211-7.
53. Peris P, Monegal A, Martínez MA, Moll C, Pons F, Guañabens N. Bone mineral density evolution in young premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:958-61.
54. Peris P, Parés A, Guañabens N, Del Río L, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Bone mass improves in alcoholics after 2 years of abstinence. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1607-12.
55. Seaman E, Szmukler GI, Formica C, Tslamandris C, Mestrovic R. Osteoporosis in anorexia nervosa: The influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise. *J Bone Miner Res.* 1992;7:1467-74.
56. Gordon CM, Grace E, Emans SJ, Feldman HA, Goodman E, Becker KA, et al. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: A randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4935-41.
57. Mehler PS, MacKenzie TD. Treatment of osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa: A systematic review of the literature. *Int J Eat Disord.* En prensa.
58. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK, et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2931-7.
59. Palomba S, Orio F, Morelli M, Russo T, Pellicano A, Nappi C, et al. Raloxifene administration in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for uterine leiomyomas: Effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4476-81.
60. Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, Hornstein MD, Schiff I, Neer RM. Parathyroid hormone for prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Eng J Med.* 1994;331:1618-23.
61. Bertelloni S, Baroncelli GI, Battini R, Perri G, Saggese G. Short-term effect of testosterone treatment on reduced bone density in boys with constitutional delay of puberty. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1488-95.
62. Wong FHW, Pun KK, Wang C. Loss of bone mass in patients with Klinefelter's syndrome despite sufficient testosterone replacement. *Osteoporos Int.* 1993;3:3-7.
63. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2386-90.
64. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, Del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoides y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp.* 2008;208:1-24.
65. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;343:604-10.
66. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink D. Castrated men exhibit bone loss: Effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:523-7.
67. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* 1993;328:833-8.
68. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalcaemia. *N Engl J Med.* 2002;346:84-90.
69. Lemman J. Pathogenesis of idiopathic hypercalcaemia and nephrolithiasis. En: Coe FL, Favus MJ, editores. Disorders of bone and mineral metabolism. New York: Raven Press; 1992. p. 685-706.
70. Preminger GM, Pak CYC. Eventual attenuation of hypocalcaemic response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalcaemia. *J Urology.* 1987;137:1104-9.
71. Adams JS, Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalcaemic, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med.* 1999;130:658-60.
72. Peris P, Guañabens N, Monegal A, Álvarez L, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Osteoporosis asociada a hipercalcemia. Efecto del tratamiento

- con hidroclorotiazidas o etidronato cíclico. *Rev Esp Reumatol.* 2001;28:408–12.
73. Wasnich RD, Davis J, Ross P, Vogel J. Effect of thiazide on rates of bone mineral loss: A longitudinal study. *BMJ.* 1990;301:1303–5.
74. La Croix AZ, Wienpahl J, White LR, Wallace RB, Scherr PA, George LK, et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med.* 1990;322:286–90.
75. Biermasz NR, Hamdy NAT, Pereira AMP, Romijn A, Roelfsema F. Long-term skeletal effects of recombinant human growth hormone (rhGH) alone and rhGH combined with alendronate in GH-deficient adults: A seven-year follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2004;60:568–75.
76. Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1671–6.
77. Cuneo RC, Judd S, Wallace JD, Perry-Knee D, Burger H, Lim-Tio S, et al. The Australian multicenter trial of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:107–16.
78. Johannsson G, Bjarnason R, Brammert M, Carlsson LMS, Degerblad M, Manhem P, et al. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1575–81.
79. Hermus ADR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep F, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2859–65.
80. Siddiqi A, Burring JM, Noonana K, James I, Wood DF, Price CP, et al. A longitudinal study of markers of bone turnover in Grave's disease and their value in predicting bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:753–9.
81. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341:1249–55.
82. Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: Does the skeleton recover? *Osteoporos Int.* 2000;11:449–54.
83. Peris P, Guañabens N, Monegal A, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Ros I, et al. Pregnancy associated osteoporosis: The familial effect. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:697–700.
84. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporos Int.* 1996;6:345–54.
85. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodzman A, Josser R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1997;337:382–7.
86. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey R, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum.* 2001;44:202–211.
87. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000;67:277–85.
88. American College of Rheumatology. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1496–503.
89. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2028–39.
90. Luengo M, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: A two year follow up study. *Thorax.* 1994;49:1099–1102.
91. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, Cremens S, Irani D, Cucchiara G, et al. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4739–45.
92. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanque G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998;339:947–52.
93. Di Meglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006;21:132–40.
94. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2003;18:126–30.
95. Papapoulos SE, Cremers SCLM. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med.* 2007;356:1075–6.
96. Munns CFJ, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1779–86.
97. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle. *N Engl J Med.* 2003;349:423–6.
98. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf.* 1996;14:158–70.
99. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2002;167:S1–34.
100. Arnala I, Saastamoinene J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. *Bone.* 1996;18:629–32.
101. Peris P. Toxicidad de la teriparatida. *Rev Esp Reumatol.* 2004;3:19–23.