

## Sumario

### OSTEOPOROSIS: EVIDENCIAS Y CONTROVERSIAS

#### PARTE I

- EDITORIAL: OSTEOPOROSIS:  
¿"EPIDEMIA SILENCIOSA" O  
MEDICALIZACIÓN DE LA  
VEJEZ?
- INTRODUCCIÓN
- SCREENING DE LA  
OSTEOPOROSIS EN  
MUJERES  
POSTMENOPÁUSICAS
- TRATAMIENTO
  - ¿A QUIÉN HAY QUE TRATAR?
  - INTERVENCIÓN NO  
FARMACOLÓGICA
  - INTERVENCIÓN  
FARMACOLÓGICA
- RECOMENDACIONES
- AGRADECIMIENTOS
- BIBLIOGRAFÍA

#### PARTE II

- Tabla 4. ENSAYOS CLINICOS  
DE MEDICAMENTOS QUE  
HAN REDUCIDO EL RIESGO  
DE FRACTURAS

## OSTEOPOROSIS: EVIDENCIAS Y CONTROVERSIAS

### Parte I

#### EDITORIAL

### Osteoporosis: ¿"Epidemia Silenciosa" o medicalización de la vejez?

**L**a osteoporosis está apareciendo en los medios de comunicación como la epidemia del siglo XXI, pero realmente, ¿no estamos medicalizando la menopausia y la vejez?

En primer lugar, y según un estudio realizado con población española, la prevalencia de mujeres mayores de 50 años con baja Densidad Mineral Ósea (DMO) a nivel de cadera es del orden del 9,1%, cifra mucho menor que la de la población de EEUU (20%) o la de la población de Inglaterra y Gales (22,5%). Esto podría explicar, junto a otros factores, la menor proporción de fracturas de cuello de fémur de la población española respecto a países más septentrionales (1).

En segundo lugar, ¿a quién hay que realizar una densitometría? ¿hasta qué edad hay que realizar densitometrías y con qué frecuencia? Es importante destacar que no está indicada la densitometría rutinaria en mujeres menores de 65 años. ¿En nuestro medio hay que hacer screening a todas las mujeres mayores de 65 años, tal y como recomiendan en EEUU, o únicamente a aquellas con factores de riesgo de fractura?

En tercer lugar, ¿a quién hay que tratar? La evidencia nos dice que las personas que más se beneficiarían del tratamiento farmacológico son aquellas con fractura vertebral previa, ya que en ellas se ha demostrado una reducción de las fracturas de cadera. También se beneficiarían las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis densitométrica, sin fractura previa, y presencia de factores de riesgo de fractura en las que se ha demostrado únicamente una reducción de las fracturas vertebrales. Por último, ¿existe evidencia para tratar a las mujeres perimenopáusicas? No está indicado el screening rutinario en las mujeres menores de 65 años. Además, los ensayos de prevención de fracturas están realizados en población con una edad media de 65 años o más, con osteoporosis establecida o fracturas vertebrales previas. Por ello, no existe evidencia que apoye el tratamiento farmacológico en la prevención primaria de fracturas en mujeres menores de 65 años.

## 1. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea y alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo, que conducen a un incremento de la fragilidad ósea y, consecuentemente, a un riesgo elevado de presentar fracturas (1).

Actualmente se define la osteoporosis como **primaria** o **secundaria**. La **OSTEOPOROSIS PRIMARIA** puede afectar a ambos sexos a todas las edades, pero a menudo sigue a la menopausia en la mujer y afecta más tarde en la vida del hombre (2). Dentro de la osteoporosis primaria, clásicamente se han diferenciado (3):

**1. Osteoporosis tipo I o postmenopáusica:** se observa una pérdida acelerada de hueso trabecular y las principales manifestaciones clínicas son: fractura vertebral y fractura de Colles (a nivel de antebrazo distal).

**2. Osteoporosis tipo II o senil:** Afecta a hombres y mujeres mayores de 70 años. Se observa una pérdida de hueso trabecular y cortical. Las principales fracturas ocurren a nivel de cuello de fémur, pelvis, húmero proximal y tibia proximal.

Por el contrario, la **OSTEOPOROSIS SECUNDARIA** es el resultado del efecto de medicamentos (p.e. glucocorticoides sistémicos), otras condiciones (p.e. hipogonadismo) o enfermedades (p.e. la enfermedad celíaca) (2). La osteoporosis secundaria no se va a abordar en este boletín.

La **Organización Mundial de la Salud (OMS)** ha definido la osteoporosis basándose en la determinación de la DMO, medida mediante la técnica DEXA (Absorciometría Dual de Rayos X) preferiblemente a nivel de cadera o cuello de fémur, aunque también puede medirse a nivel de columna; y utilizando el T-score (valor que compara la DMO con respecto a la media de la población adulta joven del mismo sexo) (2,4,5).

Tabla 1

### DEFINICIÓN DE OSTEOPOROSIS SEGÚN LA OMS

- Osteopenia: DMO entre  $-1DS$  y  $-2,5 DS$
- Osteoporosis densitométrica:  $DMO \leq 2,5 DS$
- Osteoporosis establecida:  $DMO \leq 2,5 DS$  + fractura por fragilidad

DS: desviación standard

## 2. SCREENING DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

De las distintas técnicas de realizar la densitometría, se recomienda la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) midiendo la DMO del cuello femoral ya que es la que mejor predice la fractura de cadera (6). Existen otras técnicas como los ultrasonidos pero no son tan fiables como la DEXA (5).

Existe una gran controversia en cuanto a quién habría que realizar una densitometría. Así, la United States Preventive Task Force (6) recomienda realizar screening rutinario de la osteoporosis a todas las mujeres de 65 años y mayores, así como a las mujeres de 60-64 años con riesgo incrementado de sufrir osteoporosis, mientras que el Royal College of Physicians en el Reino Unido recomienda realizar densitometría a los pacientes con riesgo incrementado de sufrir fractura (7) (Tabla 2). Por otra parte, la "Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura" elaborada por la Agencia de Evaluación de Tecnología Médica de Cataluña en 1999, propone también realizar densitometría ósea a aquellas personas con un alto riesgo de fractura por presentar diversos factores de riesgo para la misma, siendo necesaria la valoración individual del riesgo de fractura (8). En nuestro medio parece más adecuada la indicación de una densitometría a pacientes de alto riesgo que la realización de la misma a toda la población a partir de una edad.

La periodicidad de estas densitometrías no está establecida, pero se sugiere que pasen por lo menos 2 años entre dos densitometrías (6) (incluso 3-5 años en personas sin tratamiento) (5). Tampoco existe evidencia sobre a qué edad hay que dejar de realizar densitometrías (6).

Tabla 2

### ¿A QUIÉN HAY QUE REALIZAR UNA DENSITOMETRÍA? (7)

- Evidencia radiográfica de osteopenia y/o deformidad vertebral.
- Reducción de talla.
- Fracturas previas por traumatismos leves.
- Tratamiento a largo plazo con corticoesteroides (p.e. prednisolona a dosis  $> 7,5$  mg/día durante 6 meses o más).
- Menopausia antes de los 45 años.
- Historia de amenorrea durante más de un año.
- Hipogonadismo primario.
- Enfermedades crónicas asociadas con osteoporosis (p.e. artritis reumatoide).
- Hipertiroidismo.
- Historia materna de fractura de cadera.
- Índice de Masa Corporal  $< 19$  kg/m<sup>2</sup>.

Tabla 3

### ¿CUANDO NO ESTÁ INDICADA UNA DENSITOMETRÍA? (5)

- Cuando no esté indicada una técnica radiológica.
- Problemas técnicos para posicionar al paciente.
- Mala calidad de vida del paciente.
- El resultado no condicione el tipo de actitud terapéutica o control.
- Pacientes que no estén dispuestos a aceptar un tratamiento y control.

### 3. TRATAMIENTO

#### 3.1. ¿A QUIÉN HAY QUE TRATAR?

Ésta es la pregunta más difícil de responder a la hora de abordar la osteoporosis. No existe acuerdo entre las diferentes sociedades y organizaciones. Según la "North American Menopause Society" habría que tratar a (4):

- Todas las mujeres postmenopáusicas con DMO a nivel de cadera  $< -2,5$  DS del valor del pico de masa ósea.
- Todas las mujeres postmenopáusicas con DMO a nivel de cadera entre  $-2$  y  $-2,5$  DS con al menos un factor de riesgo adicional de fractura.
- Todas las mujeres postmenopáusicas con una fractura vertebral.

Estas recomendaciones parecen muy intervencionistas en nuestro medio, donde la prevalencia de fracturas de cadera es menor que en EEUU.

**En opinión del consejo de redacción existe evidencia para recomendar el tratamiento a las personas que presentan un riesgo absoluto elevado de sufrir fracturas, es decir, a:**

- Personas con osteoporosis ( $DMO \leq 2,5$  DS) y fractura vertebral previa.
- Personas con osteoporosis ( $DMO \leq 2,5$  DS) y **factores de riesgo de fractura adicionales:**
  - Edad avanzada.
  - Riesgo elevado de caídas.
  - Antecedentes personales de fractura previa por traumatismo leve.
  - Antecedentes familiares de osteoporosis y/o fractura por traumatismo leve.
  - Pacientes institucionalizados.

El hecho de indicar tratamiento para la osteoporosis y prevenir sus consecuencias en aquellos pacientes sin fracturas es un delicado ejercicio de cálculo que precisa de una individualización en la que se tengan en cuenta: la edad, los hábitos del paciente (ejercicio, tabaquismo, dieta), la predisposición genética (historia familiar de osteoporosis), las patologías y tratamientos concomitantes (corticoesteroides, existencia de hipertiroidismo, diabetes, alcoholismo...), el riesgo de caídas y los resultados de la densitometría ósea.

#### 3.2. INTERVENCIÓN NO FARMACOLÓGICA

- **EJERCICIO FÍSICO:** existe una fuerte evidencia de que la actividad física en edades tempranas de la vida contribuye a alcanzar un mayor pico de masa ósea. Además en las personas mayores el ejercicio físico mejora la funcionalidad y retrasa la pérdida de independencia mejorando así la calidad de vida (2). Una revisión sistemática sobre la efectividad del ejercicio para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, realizada por la colaboración Cochrane, ha concluido que tanto el ejercicio de resistencia, ejercicios como correr, subir escaleras, caminar rápido y el ejercicio aeróbico son efectivos en el incremento de la DMO vertebral, mientras que pasear es efectivo también sobre la DMO de cadera (9). Por último, un estudio prospectivo ha mostrado que niveles moderados de actividad, incluyendo pasear, se asocian con un menor riesgo de fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas (10).
- **TABAQUISMO:** la pérdida ósea postmenopáusica es mayor en mujeres fumadoras que en no fumadoras, estimándose en un 0,2% adicional de pérdida de masa ósea cada año, siendo la diferencia del 6% a la edad de 80 años. Además el riesgo de fractura de cadera es mayor entre las mujeres fumadoras en relación a las no fumadoras, siendo el riesgo acumulado de fractura de cadera en mujeres de 85 años de edad de 19% en fumadoras y de 12% en no fumadoras; a la edad de 90 años es de 37% y 22% respectivamente. Para el total de las mujeres, una fractura de cadera de cada ocho es atribuible al tabaquismo. Los datos para los varones son limitados, pero se sugiere un efecto similar al de las mujeres (11).
- **DIETA:** el **CALCIO** es el nutriente más importante para la obtención del pico de masa ósea y para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. En la edad adulta la ingesta dietética de calcio debe mantenerse entre 1000-1500 mg/día. La **VITAMINA D** se requiere para la absorción óptima del calcio por lo que también es importante para la salud ósea. La ingesta recomendada de vitamina D para los adultos es de 400 a 600 UI/día (2).
- **PREVENCIÓN DE CAÍDAS:** para la prevención de caídas se recomiendan una serie de actuaciones en el paciente y en su entorno más cercano (hogar o residencia). Así respecto al paciente se recomienda la corrección del déficit visual y/o auditivo, el control de patologías que afecten al equilibrio y la marcha, el control del uso de fármacos que disminuyan la capacidad de reacción y la agilidad,

evitar la hipotensión postural, y caminar con calzado adecuado; respecto al entorno se recomiendan actuaciones que impidan o limiten las caídas, tales como garantizar una buena iluminación, suelos no deslizantes, escaleras adecuadas, mobiliario adecuado, cuartos de baño adaptados, etc (12).

- PROTECTORES DE CADERA: los protectores de cadera son fajas almohadilladas en la zona de los trocánteres, cuyo objetivo es reducir el riesgo de fractura en la población con alto riesgo de caídas. Una revisión realizada por la colaboración Cochrane ha concluido que los protectores de cadera parecen reducir el riesgo de fractura de cadera en personas mayores con riesgo elevado de sufrir fractura de cadera (13).

### 3.3. INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA

En la tabla 4 se resumen los principales ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha demostrado una reducción de las fracturas. Se indica la reducción de riesgo de sufrir fracturas vertebrales y no vertebrales obtenida con cada medicamento con respecto al placebo. No se han tenido en cuenta los ensayos en los que se demuestra un aumento de la DMO por considerarla una variable intermedia de respuesta.

Por otra parte, es importante tener en cuenta que mientras gran parte de las fracturas vertebrales son asintomáticas, las fracturas de cadera suponen una gran pérdida de calidad de vida para las persona que las sufren, constituyendo un gran problema de salud. De hecho, 1 de cada 5 personas que ha sufrido una fractura de cadera no vive más de 1 año tras la fractura. Además únicamente 1/3 de los pacientes que han sufrido fractura de cadera vuelve a recobrar el estado de salud previo a la misma (2). **Por ello, el resultado principal a valorar en los ensayos clínicos es la reducción de las fracturas de cadera, debido a su importancia en la morbi-mortalidad de los pacientes.**

- TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS): hasta hace unos meses la THS era considerada uno de los tratamientos farmacológicos de elección en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Con la publicación del ensayo WHI (14), queda patente que a pesar de que la THS reduce el riesgo absoluto de sufrir fracturas de cadera (5 fracturas de cadera prevenidas por cada 10.000 mujeres en tratamiento con THS durante un año), el aumento del riesgo absoluto de sufrir eventos coronarios, ictus, cáncer de mama y embolismo pulmonar, no compensa los beneficios de prevención de fracturas; por lo tanto actualmente **no está justificado**

**el uso de THS en la prevención y tratamiento de la osteoporosis** (Ver INFAC Vol 10 Nº7).

- BIFOSFONATOS (15-22): actúan inhibiendo la resorción ósea. En este momento, **alendronato** y **risedronato** son los medicamentos sobre los que existe mayor evidencia en cuanto a que **reducen el riesgo de fractura de cadera (en un 30-60%)** con respecto a placebo, en mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral previa y edad >65 años.

Por otra parte, también **reducen la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (en un 41-55%)** en mujeres con osteoporosis con o sin fractura vertebral previa.

No existen ensayos comparativos de alendronato vs risedronato; a partir de los ensayos de cada uno de ellos frente a placebo parece que tienen una eficacia similar, sin embargo existe menor experiencia de uso con risedronato.

- RALOXIFENO: es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos que tiene efectos similares a éstos. En un ensayo clínico ha mostrado **reducir el riesgo de fracturas vertebrales (en un 30-50%)** con respecto a placebo, en mujeres postmenopáusicas de 67 años de media con osteoporosis densitométrica, **pero NO REDUJO EL RIESGO DE FRACTURA DE CADERA**. Por otra parte, la incidencia de eventos tromboembólicos fue tres veces superior en las mujeres que recibieron raloxifeno que en las que recibieron placebo (23).

- CALCITONINA: actúa inhibiendo la resorción ósea. En el ensayo clínico PROOF (24) calcitonina 200 UI/día ha mostrado **reducir el riesgo de fracturas vertebrales (en un 33%)** con respecto a placebo, **pero NO REDUJO EL RIESGO DE FRACTURA DE CADERA**. Además este ensayo ha sido muy criticado debido a que no se observaron diferencias significativas con respecto a placebo en cuanto a las fracturas vertebrales, en los pacientes a los que se administró 400 UI de calcitonina. Por otra parte, el 59% de los pacientes abandonaron el ensayo y tampoco se realizó un seguimiento de los mismos (25).

- SUPLEMENTOS DE CALCIO + VITAMINA D: en un ensayo clínico los suplementos de calcio y vitamina D han demostrado **reducir el riesgo de fracturas de cadera en un 27%** en mujeres con una media de edad de 84 años e ingresadas en residencias de ancianos (26). En otro ensayo con un

reducido número de pacientes no institucionalizados mayores de 65 años, se observó una **reducción del riesgo de fracturas no vertebrales en un 50%** (27).

OTROS MEDICAMENTOS como tibolona, fluoruros y fitoestrógenos no han demostrado reducir las frac-

turas, y no están indicados en el tratamiento de la osteoporosis.

En todos los ensayos clínicos excepto en el WHI (Terapia Hormonal Sustitutiva), además del medicamento en cuestión, todos los pacientes de los grupos tratamiento y placebo recibieron suplementos de calcio y vitamina D.

#### 4. RECOMENDACIONES

■ **¿A QUIÉN TRATAR?** Según la evidencia, las personas que más se beneficiarían del tratamiento son aquellas con fractura vertebral previa ya que en ellas se ha demostrado una reducción de las fracturas de cadera. También se beneficiarían las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis ( $DMO \leq 2,5$  DS), sin fractura previa y presencia de factores de riesgo de fractura, en las que se ha demostrado únicamente una reducción de las fracturas vertebrales. Sin embargo no existe evidencia que apoye la prevención primaria de fracturas en mujeres en edad perimenopáusicas.

■ Es importante indicar **LAS MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS DURANTE TODA LA VIDA:** realización de ejercicio físico adapta-

do, evitar el tabaquismo, y asegurar el aporte adecuado de calcio-vitamina D. En personas mayores de 65 años es importante prevenir las caídas.

■ **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: Los fármacos que han demostrado reducir las fracturas de cadera son los bifosfonatos. En pacientes de edad avanzada los suplementos de calcio y vitamina D han demostrado también reducir las fracturas de cadera.**

Raloxifeno únicamente ha demostrado reducir el riesgo de sufrir fracturas vertebrales, por lo que sería un fármaco de 2ª elección para utilizar en pacientes que no toleren los bifosfonatos. La evidencia para calcitonina es todavía menor, por lo que sería un medicamento de 3ª elección.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Eduardo Cuende del Servicio de Reumatología del Hospital de Txagorritxu, la revisión del texto así como sus acertados comentarios y sugerencias.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. 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* 2001;116:86-8.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA* 2001;285:785-95.
3. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-86.
4. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2002;9(2):84-101.
5. Orozco López P. Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis 2001. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001;25:117-41.
6. United States Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:526-8.
7. Common issues in osteoporosis. *MEREC Bulletin* 2002;12:5-8.
8. Agencia d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura. Barcelona;1999.
9. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.*

10. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 2300-2306.
11. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315: 841-846.
12. Grupo Osteoporosis semFYC. Osteoporosis guía de abordaje. Barcelona: SemFYC;2000.
13. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.*
14. Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
15. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
16. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised Trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
17. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
18. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.
19. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282: 1344-1352.
20. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
21. 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. *New Engl J Med* 1990;322:1265-71.
22. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P et al. Four year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: Three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993;95:557-67.
23. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3 year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
24. Chesnut CH, 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. *Am J Med* 2000;109:267-76.
25. Cummings SR, Chapurlat RD. What PROOF proves about Calcitonin and Clinical Trials. *Am J Med* 2000;109:330-1.
26. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-2.
27. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and Vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.

Fecha revisión bibliográfica: Noviembre 2003

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazilaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - Tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Iciar Alfonso, Izaskun Aranzegi, María Armendáriz, Maitte Callén, Arriku Etxebarria, Julia Fernández, Susana Fernández, Iñaki García, Josune Iribar, Juan José Iglesias, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Javier Urraca.

ISSN: 1575054-X  
D.L.: BI-587-99



Osakidetza  
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD