

Original

Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la osteopatía metabólica en el enfermo con nutrición parenteral domiciliaria

P. Gómez Enterría*, L. Laborda González**, C. Martínez Faedo* y grupo de trabajo NADYA -SENPE

*Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. **Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

Resumen

Los pacientes que presentan una insuficiencia intestinal severa sometidos a un programa de nutrición parenteral domiciliaria tienen un riesgo elevado de presentar alteraciones en el metabolismo óseo. Esta disminución de la calidad del hueso tiene un origen multifactorial y puede estar ya presente en el momento de instaurar el soporte nutricional. Es necesario disponer de protocolos que nos permitan realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad osteometabólica e instaurar el tratamiento oportuno con objeto de evitar fracturas y mejorar la calidad de vida de estos enfermos.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:351-7)

Palabras clave: *Nutrición parenteral domiciliaria. Osteoporosis.*

Introducción

Iniciada a finales de 1960, la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) es una alternativa terapéutica eficaz y segura para conseguir una recuperación nutricional y social de enfermos que, no pudiendo cubrir sus requerimientos nutricionales a través del tracto gastrointestinal, estaban anteriormente abocados a largas estancias hospitalarias o a muerte por desnutrición. Dependiendo de la patología de base y de la capacidad anatómica y funcional del intestino residual, la dura-

Correspondencia: Ceferino Martínez Faedo.
HUCA. Oviedo.
Julián Clavería, s/n.
33006 Oviedo. Asturias.
E-mail: ceferinofaedo@yahoo.es

Recibido: 15-XI-2006.
Aceptado: 10-I-2007.

A PROTOCOL FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF METABOLIC OSTEOPATHY IN PATIENTS WITH HOME-BASED PARENTERAL NUTRITION

Abstract

Patients presenting severe intestinal failure submitted to a home-based parenteral nutrition program have increased risk for bone metabolism impairments. This decrease in bone quality has a multifactorial origin and may be already present when implementing nutritional support. There is the need for having available protocols allowing early diagnosis of osteo-metabolic disease and implementing adequate therapy to prevent fractures and improving the quality of life of these patients.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:351-7)

Key words: *Home-based parenteral nutrition. Osteoporosis.*

ción de la NPD puede ser muy prolongada (se han descrito casos de más de 25 años), lo que puede favorecer la aparición de diversos tipos de complicaciones, entre las que se encuentra la enfermedad ósea metabólica (EOM).

Definición

La EOM se podría definir como una condición de fragilidad esquelética debida a una calidad anormal del hueso, pudiendo ser asintomática o cursar con dolores óseos y/o aparición de fracturas, lo que evidentemente tiene un impacto negativo en la rehabilitación de los pacientes con NPD, disminuyendo su calidad de vida.

La EOM puede ser debida tanto a osteomalacia (menor mineralización del hueso, con aumento de la matriz osteoide) como a osteoporosis (disminución de la cantidad total de hueso, manteniendo una proporción normal entre la matriz y el mineral óseos). Puesto

que la diferencia entre osteomalacia y osteoporosis solo puede confirmarse mediante biopsia ósea, habitualmente se utilizan para el diagnóstico de las alteraciones de la calidad del hueso técnicas incruentas, siendo la de elección la realización de una densitometría ósea, de preferencia la densitometría dual de rayos X (DXA) central, a nivel de cadera y de vértebras lumbares^{1,2}.

En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció por consenso unos criterios de definición de osteopenia y osteoporosis (tabla I) basados en los resultados de la DXA y valorando la desviación estándar respecto a la media de adultos jóvenes normales. Aunque esta clasificación tiene limitaciones, ya que fue establecida para mujeres post-menopáusicas de raza blanca, es la utilizada universalmente, a la espera de disponer de datos referentes a otras edades, al sexo masculino y a diferentes razas^{3a}. Recientemente, la sociedad Internacional de Densitometría Clínica ha publicado una adaptación de la clasificación de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis en mujeres premenopáusicas, varones menores de 50 años y en niños de ambos sexos menores de 20 años. En estos grupos se recomienda utilizar el Z-score en vez del T-score^{3b}.

Epidemiología

No se conoce la incidencia y prevalencia reales de la EOM en pacientes con NPD; dependiendo de las series, se observa una alteración de la densidad ósea en el 40-100% de los casos sin que de manera clara pueda atribuirse este hecho exclusivamente a la NP prolongada^{4,5}.

En un estudio multicéntrico, publicado en 2002, se estudiaron retrospectivamente mediante DXA, 165 pacientes con NPD superior a 6 meses: el 84% tenían un T-score <-1 DS, cumpliendo el 41% de ellos criterios de osteoporosis; referían dolores óseos el 35% (58 pacientes), y el 10% (17 pacientes) tenían fracturas. Es de destacar que 15 de los pacientes con fracturas eran del sexo femenino (14, post-menopáusicas) y que los pacientes con dolores óseos y fracturas eran los que tenían densitometría más alterada⁶.

Otro estudio más reciente, publicado en 2004, estudia la evolución de la densidad ósea en 75 pacientes

Tabla I
Densitometría ósea. Clasificación de la OMS

Normal: entre +2,5 y -1 DS respecto a la población de referencia
Osteopenia: T-score* entre -1 DS y -2,5 DS**
Osteoporosis: T-score ≤ -2,5 DS
Osteoporosis establecida: T-score ≤ -2,5 DS + fractura por fragilidad

* T-score: media de valores en adultos jóvenes.

** DS: desviación estándar.

que recibieron NPD durante una media de 4 años. Se aprecia una disminución estadísticamente significativa de la masa ósea tanto a nivel vertebral como en fémur (pérdida anual del 1%) aunque, comparado con sujetos sanos del mismo sexo y edad esa pérdida de densidad no difiere significativamente. Los pacientes con enfermedad de Crohn ya tenían en el momento de iniciar la NPD una masa ósea menor que la de los que no estaban diagnosticados de esta enfermedad intestinal inflamatoria, lo que sugiere que una parte considerable de la alteración ósea está en relación con el proceso de base⁷.

Patogenia

Aunque se desconoce la patogenia de la EOM, son varios los factores que podrían estar involucrados en su aparición (tabla II).

Entre las causas no relacionadas con la NPD, cabe destacar que predomina claramente en el sexo femenino, especialmente a partir de la menopausia y es más frecuente cuanto más avanzada sea la edad y en aquellos pacientes que presentan historia familiar de osteoporosis. Además de estos factores no modificables, ciertos hábitos de vida se relacionan también con una mayor predisposición a presentar EOM: baja exposición solar, escasa actividad física, consumo excesivo de alcohol y caféina, hábito tabáquico. Puede existir además una alteración del hueso antes del inicio de la NPD debido a la enfermedad de base que puede producir, entre otras complicaciones, una malabsorción de calcio y de vitamina D, una acidosis metabólica por pérdida de bicarbonatos o una acidosis D-láctica por sobrecrecimiento bacteriano. Asimismo, los procesos inflamatorios recidivantes, a través de la liberación de ci-

Tabla II
EOM. Patogenia

FACTORES NO RELACIONADOS CON LA NPD

- Antecedentes familiares de osteoporosis
- Edad ≥ 65 años.
- Sexo femenino
- Baja exposición solar
- Hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, caféina)
- Síndromes de malabsorción de cualquier etiología
- Alteración ósea preexistente (enfermedad de base, patología asociada)
- Medicación concomitante

FACTORES RELACIONADOS CON LA NPD

- Hipercalcemia
- Relación Ca/P
- Contaminación por Al
- Toxicidad por vitamina D
- Administración cíclica de la NPD
- Déficit de micronutrientes

toquinas, pueden disminuir la actividad de los osteoblastos a la vez que evitan la apoptosis de los osteoclastos^{1,2}. Por último, la administración crónica de fármacos, especialmente los corticoides, contribuye también de manera significativa a la pérdida de hueso^{1,2,8}.

Respecto a los *factores directamente relacionados con la NPD*, la hipercalcemia inducida por la perfusión de nutrientes parece jugar un papel relevante, ya que se ha observado una correlación positiva entre la cantidad de aminoácidos, glucosa, Na y Ca administrados por vía venosa y la eliminación de Ca por la orina. En cambio, esta relación es inversamente proporcional a la cantidad de fosfatos perfundidos, al facilitar éstos la reabsorción tubular del Ca. Por ello se ha recomendado que la relación óptima de Ca/P de la bolsa de nutrición sea de 1:2, habitualmente 15 meq de Ca por 30 mmol de P. La administración cíclica de la NPD también influye en la calciuria, produciéndose durante las horas de perfusión el 80% de la eliminación total de Ca^{1,9}.

Aunque, a diferencia de los hidrolizados de proteína que se utilizaban en los inicios de la NP, las soluciones de aminoácidos actuales no contienen aluminio (Al), la contaminación por este oligoelemento sigue valorándose como causa de aparición de EOM. Se encuentra en pequeñas cantidades en las sales de calcio y de fosfato así como en los preparados de vitaminas y de elementos traza. El mecanismo sería por acumulación del Al tanto en el hueso como en las glándulas paratiroides, inhibiendo en el primer caso la proliferación de los osteoblastos y, en el segundo, disminuyendo la secreción de PTH¹⁰⁻¹².

Se han descrito casos de EOM que cursan con valores plasmáticos disminuidos tanto de 1-25 OH vitamina D como de PTH, atribuyéndose la afectación ósea a una toxicidad producida por la vitamina D que se administra en las soluciones de NP. Al suspenderla se objetivó un aumento significativo de la densidad ósea en controles posteriores¹³.

Se ha barajado también el posible papel del aporte insuficiente de flúor, cobre, magnesio y boro, sin ser suficientes los datos disponibles hasta la actualidad para confirmar o descartar esta hipótesis¹.

Diagnóstico

Es importante detectar lo más precozmente posible la existencia de EOM y los factores de riesgo que pueden precipitarla (tabla III). Por ello se recomienda que, en el mismo momento de indicar este tipo de soporte nutricional, se realice una valoración clínica y analítica que oriente al respecto (fig. 1).

No se debe olvidar tampoco realizar los estudios necesarios para descartar la presencia de otra patología concurrente que pueda ser la causa de alteración de la calidad del hueso, entre las cuales las más frecuentes son el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo o el síndrome de Cushing.

Tabla III
Detección de EOM en NPD

HISTORIA CLÍNICA

- Historia familiar de osteoporosis
- Historia de dolores óseos o presencia de fracturas espontáneas
- Consumo de alcohol, cafeína. Hábito tabáquico
- Nivel de actividad física
- Nivel de exposición solar
- Tratamiento concomitante (glucocorticoides, antiepilépticos, heparina, otros)

ANALÍTICA

- Determinaciones plasmáticas: Ca, P, Mg, vitamina D, PTH
- Calciuria en orina de 24 h

DENSITOMETRÍA ÓSEA

- DXA basal

Prevención

Las medidas de prevención (tabla IV) van encaminadas a evitar la aparición de osteopenia/osteoporosis y por tanto disminuir el riesgo de fracturas o, si ya existe alteración ósea, evitar su progresión^{14,15}.

Estas medidas contemplan por un lado recomendaciones generales de estilo de vida y que son las mis-

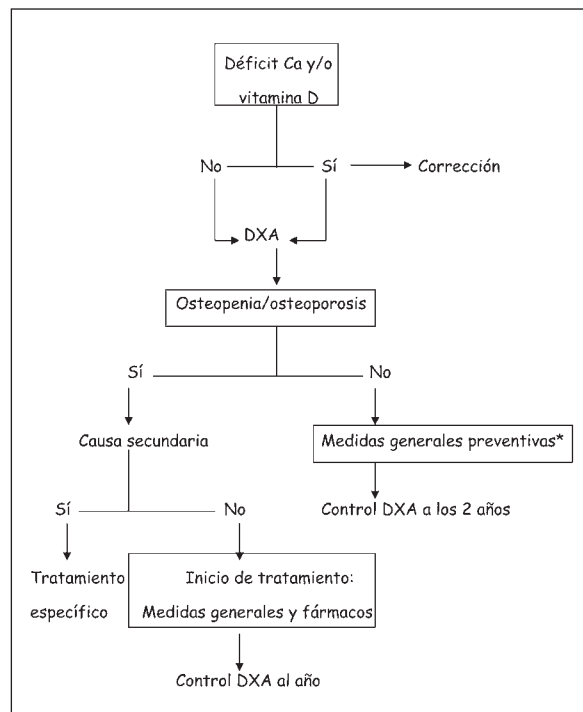


Fig. 1.—Algoritmo diagnóstico y terapéutico de EOM en NPD
* En mujeres post-menopáusicas ≤ 60 años, valorar tratamiento hormonal sustitutivo.

Tabla IV
EOM y NPD. Medidas preventivas

MEDIDAS GENERALES

- Estilo de vida sano

COMPOSICIÓN EQUILIBRADA DE LA NP

- Proteínas: 0,8-1 g/kg/d una vez estabilizado el balance nitrogenado
- Glucosa: evitar administrar más de 4-5 g/kg/d
- Ca: 15 mEq/d
- Fosfato: 30 mmol/d
- Mg: 12-15 mEq/d
- Na, Acetato: según necesidades
- Vitamina D: 200-400 UI/d

mas que se indican para la población en general: abandono de hábitos tóxicos, realizar ejercicio físico de modo habitual, buena exposición solar, dieta equilibrada con consumo de alimentos ricos en Ca. Dado que, por definición, estos pacientes tienen comprometida la función de su tracto digestivo, el aporte de Ca de la dieta suele ser, en la inmensa mayoría de los casos, insuficiente y deberá cubrirse a través de la NP.

Por otro lado y puesto que el aporte parenteral de macro y micronutrientes puede favorecer la aparición de la EOM en estos pacientes, se debe controlar la composición de la bolsa de NP, procurando no facilitar la aparición de hipercalcemia con la administración de cantidades excesivas de proteínas o de glucosa. Para mantener cifras plasmáticas de Ca dentro de la normalidad y calciurias entre 100-300 mg/d es suficiente, en la mayoría de los casos, un aporte de 15 mEq/d en forma de gluconato cálcico, que se debe incrementar si la calciuria es < 100 mg/d. La administración diaria de Mg suele oscilar entre 12-15 mEq, que se aumentará en presencia de diarrea importante, ajustándose la dosis según los valores en sangre y orina; una eliminación urinaria < 50 mg/d sugiere depleción de Mg. Respecto al Na, la cantidad será la adecuada para no exceder las pérdidas totales diarias, ya que un aporte excesivo aumenta la filtración glomerular y por tanto, las pérdidas de Ca. En cuanto a la vitamina D, suelen ser suficientes dosis de 200 a 400 UI/d, de manera que se mantengan niveles plasmáticos superiores a 30 ng/ml¹.

En mujeres post-menopáusicas menores de 60 años, se puede valorar la conveniencia de iniciar tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos, ya que su administración ha demostrado prevenir la pérdida de hueso y la reducción de fracturas en mujeres entre 50-60 años. Se debe considerar cada caso individualmente ya que en la actualidad no se aconseja su uso generalizado tras los resultados del estudio Women's Health Initiative (WHI), al objetivarse un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama (a partir de 5 años de tratamiento) y eventos vasculares, tanto cardíacos como cerebrales¹⁶.

Tratamiento

Caso de objetivarse una alteración de la densidad ósea, se debe plantear, además de las medidas generales, iniciar tratamiento farmacológico con la finalidad de evitar la aparición de fracturas y, en aquellos pacientes que ya hubieran presentado alguna, reducir la incidencia de nuevos episodios, independientemente de la densidad ósea que presenten¹⁴⁻¹⁹.

Existen pocos estudios que hagan referencia al tratamiento medicamentoso de la EOM asociada a la NPD, aplicándose por tanto los mismos criterios que se utilizan en la osteoporosis por otras causas, especialmente en mujeres post-menopáusicas (tabla V). Este tratamiento no deberá iniciarse hasta haber corregido los posibles déficits de Ca o vitamina D y haber ajustado la composición de la NP, excepto en el caso de presencia de fracturas, en que será simultáneo. Es necesario, además, descartar previamente otras causas secundarias de osteoporosis.

Los *Bifosfonatos* son, en estos momentos, los fármacos de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis, al haberse demostrado su alto grado de eficacia para disminuir el riesgo de fracturas tanto vertebrales como periféricas, con incremento significativo de la densidad ósea en columna y en cadera. Son inhibidores de la actividad de los osteoclastos, disminuyendo el recambio óseo, con escasa o nula acción sobre la formación del hueso; se acumulan en la matriz ósea, por lo que su efecto persiste después de suspender su administración^{20,21}.

Existen dos grandes grupos, los no aminados (Etidronato y Clodronato) y los que contienen nitrógeno (Alendronato, Risedronato, Pamidronato, Ibandronato y Zoledronato), más potentes que los anteriores (tabla VI).

Tabla V
Tratamiento de la EOM

ESTILO DE VIDA SANO

- Suprimir hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, cafeína)
- Actividad física regular
- Buena exposición a la luz solar

CORRECCIÓN DE DÉFICIT DE CA Y VITAMINA D

TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO*

- Bifosfonatos
- Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos
- Estrógenos en mujeres post-menopáusicas
- Calcitonina
- PTH humana recombinante (Teriparatida)
- Ranelato de Estroncio
- Bloqueadores del RANKL**
- Combinado

*Debe individualizarse, sopesando riesgos/beneficios.

**Ligando del receptor activador del factor nuclear kB. En fase de ensayo.

Tabla VI
Bifosfonatos. Vía de administración y dosis

Bifosfonato	Dosis		Potencia*
	Vía oral	Vía intravenosa	
Alendronato	10 mg/día 70 mg/semana		100-1.000
Risedronato	5 mg/día 35 mg/semana		1.000-10.000
Clodronato		1.500 mg/3 mes	10
Pamidronato		30 mg/3 meses	100
Ibandronato**	2,5 mg/día 150 mg/mes	2 mg/2 meses 3 mg/3 meses	1.000-10.000
Zoledronato		4 mg/año	> 10.000

* En relación al Etidronato, potencia 1²⁰.

** No comercializado en España.

Su administración habitual es por vía oral y, dada su escasa biodisponibilidad, para facilitar su absorción se deben tomar en ayunas, disueltos en al menos 100 ml de agua y esperar 30 minutos antes de ingerir alimentos. Para evitar lesiones esofágicas por un posible reflujo gastroesofágico, el paciente debe permanecer en bipedestación 30 minutos después de la toma del medicamento.

Actualmente existe suficiente evidencia científica que demuestra la misma eficacia terapéutica de los bifosfonatos administrados semanalmente en vez de diariamente, lo que mejora la tolerancia y la adherencia al tratamiento a largo plazo.

Dado que el colectivo de pacientes con NPD tiene una capacidad de absorción disminuida y un mayor riesgo de presentar intolerancia digestiva con los Bifosfonatos, su administración intravenosa puede ser de gran utilidad²². Estudios realizados con Clodronato, Pamidronato, Ibandronato y Zoledronato por vía intravenosa han demostrado un aumento significativo de la densidad ósea, aunque no hay datos suficientes respecto a la prevención de fracturas, dado el escaso número de casos incluidos en la mayoría de las series²³⁻²⁵. Las pautas de administración varían entre dosis mensuales, trimestrales e incluso anuales, como el estudio publicado recientemente con 4 mg de Zoledronato cada 12 meses²⁶.

Solo hemos encontrado un estudio en NPD, en el que se compara la evolución de la densidad ósea y de los marcadores biológicos de resorción del hueso en 10 pacientes con DXA compatible con osteopenia sometidos a NPD durante al menos 1 año. Comparado con placebo, la administración intravenosa de 1.500 mg de Clodronato cada 3 meses durante un año disminuye la resorción ósea medida por los marcadores bio-

químicos sin que se aprecien diferencias significativas de la densidad ósea²⁷.

En el grupo de los *moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE)* el Raloxifeno es el único fármaco aprobado hasta ahora para su uso en el tratamiento de la osteoporosis^{14,15,17}. Se fija de manera selectiva en los receptores de estrógenos, actuando como agonista en el metabolismo lipídico y en el hueso, disminuyendo la resorción ósea y aumentando la densidad ósea. En cambio se comporta como antagonista estrogénico a nivel del útero y del tejido mamario. Se ha demostrado su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales, no así de las no vertebrales. Se administra por vía oral, a la dosis diaria de 60 mg, con buena tolerancia digestiva. A la hora de sentar su indicación hay que tener en cuenta que aumenta significativamente el riesgo de tromboembolismo venoso. Actualmente se encuentra en fase de ensayo el Lasofexifeno, un MSRE de tercera generación que sería eficaz a dosis mucho menores (0,25 mg/d).

El *tratamiento hormonal sustitutivo (THS)* en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis ha demostrado disminuir significativamente el riesgo de fracturas sobre todo a nivel de cadera. Sin embargo y como ya se comentaba en el apartado de Prevención, su uso debe individualizarse teniendo en cuenta los resultados de dos grandes estudios, el ya mencionado WHI¹⁶ y el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)²⁸, ante el riesgo incrementado de cáncer de mama y de enfermedad vascular (coronaria y cerebral). Para evitar la aparición de neoplasias de endometrio se deben asociar progestágenos.

La *Calcitonina* es una hormona polipeptídica que, a dosis farmacológicas, inhibe la actividad osteoclástica y por tanto tiene un efecto antiresortivo. Su eficacia en la prevención de fractura es menor que la de los fármacos anteriores, habiéndose demostrado su efecto sobre fracturas vertebrales pero no de otras localizaciones, por lo que sería una opción terapéutica de segunda línea. En cambio es muy eficaz para aliviar el dolor producido por la osteoporosis. Su administración se realiza por vía nasal siendo la dosis de elección 200 UI/día con pautas variadas (a días alternos o 15 días de cada mes)^{14,15}.

Entre los fármacos osteoformadores cabe destacar la *Teriparatide*, que es el fragmento recombinante 1-34 de la hormona paratiroidea humana. Todavía sin comercializar, los ensayos clínicos realizados han demostrado su eficacia en la reducción de las fracturas vertebrales y no vertebrales de mujeres post-menopáusicas con osteoporosis severa y el aumento de masa ósea tanto en mujeres tratadas con altas dosis de corticoides como en varones con osteoporosis. Su administración es subcutánea, con dosis diaria de 20-40 µg²⁹⁻³¹.

Recientemente aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, el *Ranelato de Estroncio* parece poseer la misma eficacia que los Bifosfonatos en la prevención de fracturas tanto vertebrales como periféri-

cas, según se deduce de dos estudios publicados en 2004, el Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI)³² y el Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS)³³. Su mecanismo de acción es doble: estimula la replicación de los preosteoblastos (mayor síntesis de matriz ósea) y disminuye la diferenciación y actividad de los osteoclastos (menor resorción ósea). Su administración es por vía oral, a la dosis de 2 g/día; se recomienda ingesta nocturna 2 horas después de la cena. Como efectos secundarios se han descrito náuseas, diarrea y cefalea^{30,32-34}.

Actualmente están en fase de investigación dos nuevos fármacos (la Osteoprotegerina y el Denosumab) cuyo mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la unión del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) con dicho receptor (RANK), con lo que se frena la diferenciación y activación de los osteoclastos y por tanto se disminuye la resorción ósea. La Osteoprotegerina es una citoquina perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), mientras que el Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano. De este último fármaco se han publicado recientemente los resultados de un ensayo clínico fase 2 en mujeres postmenopáusicas en el que la administración subcutánea cada tres meses (30 mg) o cada seis meses (60 mg) produce un aumento significativo de la densidad ósea tanto a nivel lumbar como femoral³⁵.

El *tratamiento combinado* (Bifosfonatos y THS, Raloxifeno y Bifosfonatos principalmente) encarece el tratamiento y aumenta el riesgo de efectos secundarios, sin haberse comprobado claramente mejores resultados. Se debe valorar únicamente en pacientes con alto riesgo de fracturas cuando la monoterapia se haya demostrado ineficaz³⁶.

Respecto a la duración que debe tener el tratamiento de la osteoporosis, la tendencia actual recomienda el uso de Bifosfonatos durante 3-4 años, suspendiendo su administración durante 1-2 años y reanudar otro ciclo al cabo de ese tiempo. En los casos en los que se haya indicado THS se aconseja no mantenerlo más de 5 años. El tiempo máximo de tratamiento con Teriparatida no debe sobrepasar los 18 meses. No hemos encontrado datos referentes a la duración del tratamiento con Raloxifeno.

Dado que en la mayoría de las series publicadas el abandono de la medicación es superior al 75%, es importante realizar un seguimiento estrecho con objeto de implementar lo más posible la adherencia al tratamiento y, caso de que aparezcan intolerancias, plantear cambio de fármacos³⁷.

Referencias

- Buchman AL, Moukarzal A: Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2000; 19(4):217-31.
- Seidner DI, Licata A: Parenteral nutrition-associated metabolic bone disease: pathophysiology, evaluation and treatment. *N C P* 2000; 15:163-70.
- WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, 1994.
- Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G y cols.: Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal caucasian women: the ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2006; 9(1):22-30.
- Haderslev KV, Tjellesen L, Halderslev PH y cols.: Assessment of the longitudinal changes in bone mineral density in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN* 2004; 28:289-9415.
- Cohen-Solal M, Baudoin C, Joly F, Vahed K, Daoust L, Vernejoul MC, Messing B: Osteoporosis in patients on long-term home parenteral nutrition: a longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1989-94.
- Pironi L, Morselli Labate A, Pertkiewicz M y cols.: Prevalence of bone disease in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21:289-96.
- Pironi L, Tjellesen L, Francesco A y cols.: Bone mineral density in patients on home parenteral nutrition: a follow-up study. *Clin Nutr* 2004; 23:1288-302.
- Shaker J, Lukert B: Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34:341-53.
- Wood RJ, Bengoa JM, Sitrin MD, Rosemberg IM: Calciuretic effect of cyclic versus continuous total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1985; 41:614-913.
- Charney P: ASPEN Statement on aluminium parenteral nutrition solutions. *NCP* 2004; 19:416-7.
- Advenier E, Landry C, Colomb V y cols.: Aluminium contamination of parenteral nutrition and aluminium loading in children on long-term parenteral nutrition. *Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition* 2003; 36:448-53.
- Gura KM, Puder M: Recent developments in aluminium contamination of products used in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:239-46.
- Seligman JV, Basl SS, Deitel M, Bayley TA, Khanna RK: Metabolic bone disease in a patient on long term total parenteral nutrition: a case report with review of the literature. *JPEN* 1984; 8:722-7.
- Guañabens N: Osteoporosis 2003. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:625-30.
- Orozco P: Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2001; 25(5):117-141. http://www.msc.es/estadEstudios/publicaciones/docs/osteoporosis25_5.pdf.
- Rossow JE, Anderson GL, Prentice RL y cols.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
- Sosa M, Hernández D: Tratamiento de la osteoporosis. *Medicine* 2006; 9(60):3880-4.
- Roig Escofet D: Tratamiento de la osteoporosis. Del empirismo a la evidencia. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(1):1-5.
- Epstein S: Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006; 28(2):151-73.
- McCluge MR: Biphosphonates. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32:253-71.
- Díaz Curiel M, Santana Zapatero H: Bifosfonatos. *Medicine* 2002; 84(8):4529-34.
- Hernández JL, Riancho JA, González Macías J: Bifosfonatos intravenosos. *Med Clin (Bar)* 2005; 124(9):348-54.
- Miller RG, Chretien KC, Leoni LA y cols.: Comparison of intravenous pamidronate to standard therapy for osteoporosis: use in patients unable to take oral bisphosphonates. *J Clin Rheumatol* 2005 Feb; 11(1):2-7.
- Delmas PD, Adamis S, Strugala C: Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006 Jun; 54(6):1838-46.
- Reginster JY: Oral and intravenous ibandronate in the management of postmenopausal osteoporosis: a comprehensive review. *Curr Pharm Des* 2005; 11(28):3711-28.

26. Reid IR, Brown JP, Burckhart P, Horowitz Z: Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346(9):653-61.
27. Hadersley KV, Tjellesen L, Sorensen HD, Staun M: Effect of cyclical intravenous clodronate therapy on bone mineral density and markers of bone turnover in patients receiving home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:482-812.
28. Grady D, Herrington D, Bittner V y cols.: Cardiovascular disease outcome during 6,8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288:49-57.
29. González Macías J: Tratamiento de la osteoporosis con PTH. En: Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. *Jarpyo Editores* 2004; 211-218.
30. Rubin MR, Bilezikian JF: New anabolic therapies in osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32:285-307.
31. Geusens P, Reid D: Newer drug treatments: Their effects on fracture prevention. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005; 19(6):983-9.
32. Meunier P, Roux C, Seeman E y cols.: The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
33. Reginster JY, Seeman E, Veinejoul MC y cols.: Strontium ranelate reduces the risk of non vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis: TROPOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2816-22.
34. O'Donnell S, Craney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY: Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *The Cochrane Database of Syst Rev* 2006; Oct 18;(4):CD 005326.
35. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB y cols.: Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354:821-31.
36. Torrijos A: Terapia combinada de la osteoporosis. *Rev Esp Reumatol* 2004; 3(1):24-30.
37. Emkey RD, Ettinger M: Improving Compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Am J Med* 2006; 119(4 Supl):S18-24.