

Supresión temprana a los 3 meses del propéptido amino terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) durante el tratamiento con risedronato 150 mg/mensuales en osteoporosis posmenopáusica

Drs. Gregorio Riera-Espinoza*, Sandra Mendoza*, Yamila Cordero*, Yuneci González*, Jenny Ramos*

Unidad Metabólica del Centro Policlínico Valencia y Centro de Atención en Menopausia y Osteoporosis de Valencia (CEAM), Valencia, Venezuela (unidadmetabolica@gmail.com)

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la respuesta temprana del uso de risedronato 150 mg/mensuales sobre el propéptido amino terminal del procolágeno, un marcador óseo altamente específico de la formación ósea y su correlación con otro marcador altamente específico de la resorción ósea, C telopéptido. Estas dos mediciones han sido sugeridas por la IOF y la IFCC como marcadores óseos confiables, específicos y reproducibles.

Métodos: Propéptido amino terminal del procolágeno tipo I y C telopéptido (Beta-CrossLaps. CTx) séricos fueron evaluados en 80 mujeres venezolanas posmenopáusicas con baja masa ósea (T-score menor a -1,5) en columna lumbar o cuello de fémur. Propéptido amino terminal del procolágeno y CTx fueron dosificados en un equipo automatizado cobas e 411 de Roche Diagnóstica (anализador de inmunoensayo por electroquimioluminiscencia).

Resultados: La edad promedio fue $59,8 \pm 8,3$ años, la edad de menopausia fue $46,8 \pm 6,3$, 26 % habían recibido THR durante un promedio de 2,99 años. DMO en la columna lumbar y el cuello de fémur fueron T-scores $-2,34$ y $-1,95$. P1NP disminuyó 46,3 %, de $59,06 \pm 22,3$ a $31,01 \pm 17,8$ ng/mL, $P < 0,000$. El CTx disminuyó 48 %, de $0,45 \pm 0,18$ a $0,21 \pm 0,14$ ng/mL, $P < 0,000$. La correlación entre P1NP y CTx fue altamente significativa antes de la terapia $r=0,638$, $P < 0,000$ y luego de 3 meses, $r=0,538$, $P < 0,000$. Igualmente la correlación entre P1NP inicial y a los 3 meses de terapia fue altamente significativa, $r=0,693$, $P < 0,000$. La supresión del remodelado óseo estimado por una disminución mayor al 10 % de los valores iniciales de P1NP fue alcanzada en 94,7 % de las pacientes

Conclusión: El uso de risedronato 150 mg/mensuales suprime el remodelado óseo alcanzando valores premenopáusicos a los 3 meses de su uso, disminuyendo los valores de P1NP en 46,3 % y los de CTC en 48 %. P1NP disminuyó más del 10 % en 94,7 % de las pacientes. Nuestros datos soportan el uso de P1NP como un buen indicador temprano (3 meses) de eficacia de la terapia con risedronato 150 mg/mensuales en mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea.

SUMMARY

Objective: Evaluate early response of risedronate 150 mg once-a-month on N-terminal propeptide of procollagen, a highly specific marker of bone formation and its correlation with another high specific marker of bone resorption, C telopeptide. This two measurements has been suggested by IOF and IFCC as a reliable, specific and reproducible bone markers.

Methods: N-terminal propeptide of procollagen type I and serum Beta-CrossLaps (CTx) were evaluated in 80 postmenopausal Venezuelan women with low bone mass (T-score below -1.5) either at lumbar spine or femoral neck. N-terminal propeptide of procollagen and CTx were measured on fully automated cobas e411, Roche Diagnóstica (Electro-chemiluminescent immunoassay analyzer).

Results: Mean age was 59.8 ± 8.3 , age of menopause 46.8 ± 6.3 , 26 % had received HRT for a mean of 2.99 years. BMD at lumbar spine and femoral neck were T-scores -2.34 and -1.95 . P1NP decreased 46.3 %, from 59.06 ± 22.3 to 31.01 ± 17.8 ng/mL, $P < 0.000$. CTx decreased 48 %, from 0.45 ± 0.18 to 0.21 ± 0.14 ng/mL, $P < 0.000$. Correlation between P1NP and CTx were highly significant before therapy $r=0.638$, $P < 0.000$ and after 3 months $r=0.538$, $P < 0.000$, Initial and 3 months P1NP were also highly correlated $r=0.693$, $P < 0.000$. Suppression of bone remodeling (more than 10 % decrease in serum P1NP) was achieved in 94.7 % of the patients.

Conclusion: Risedronate 150 mg once-a-month suppressed bone remodeling into normal premenopausal reference range at 3 months, measured by 46.3 % reduction on P1NP and 48 % on serum CTx. P1NP decreased more than 10 % in 94.7 % of patients. Our data support the use of changes in P1NP as a good indicator of effectiveness during early (3 months) treatment of postmenopausal women with low bone mass with risedronate 150 mg once-a-month.

INTRODUCCIÓN

El risedronato es un aminobifosfonato empleado en el tratamiento de la osteoporosis con comprobada eficacia en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera (1-3). El medicamento ha sido empleado en diferentes dosis para el tratamiento de osteoporosis posmenopáusica. Inicialmente se utilizó la dosis diaria de 5 mg (1-3), luego la de 35 mg semanales que mostró la misma eficacia y seguridad que la dosis diaria (4,5). Igualmente la dosis de 150 mg mensuales no mostró ser diferente o inferior en eficacia y tolerabilidad a la dosis de 5 mg diarios evaluada por cambios en la densidad mineral ósea (DMO) al año (6) y más recientemente a los dos años de tratamiento (7). Esta nueva dosis mensual es más fácilmente administrada y favorece el cumplimiento del tratamiento en osteoporosis, cuyos esquemas terapéuticos son prolongados.

La eficacia del uso de los bifosfonatos en la práctica clínica se evalúa mediante la dosificación de los marcadores óseos del remodelado, los cuales estiman la función de osteoblastos relacionada con la fase formativa y de osteoclastos relacionada a la fase resortiva del ciclo de remodelado óseo. Los bifosfonatos y en nuestro caso risedronato inhibe al osteoclasto y por ende a la fase resortiva la cual subsecuentemente inhibe a la fase formativa.

El propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) se libera durante el proceso de formación del colágeno maduro una vez fragmentada la molécula de tropocolágeno liberada por el osteoblasto. De esta manera el marcador PINP estima la formación ósea, la cual está suprimida durante el uso de risedronato y otros agentes antirresortivos, ya que como consecuencia de la actividad de la droga se suprime inicialmente la función del osteoclasto, y esta supresión de la fase resortiva conlleva a una subsecuente disminución de la fase formativa ósea. Este marcador óseo PINP, es altamente específico del colágeno tipo I, y está aumentado en la mayoría de las pacientes con osteoporosis posmenopáusica debido al incremento del remodelado óseo característico de dicha patología.

Otros marcadores óseos del remodelado como el C o el N-telopéptido (CTx o NTx respectivamente), así como la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (BAP) han sido empleados en publicaciones anteriores (8,9) para evaluar la eficacia de la dosis de risedronato 150 mg/mensual. Nosotros empleamos propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) para

estimar la eficacia temprana del uso de risedronato 150 mg/mensual en osteoporosis posmenopáusica en Venezuela durante los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento.

MÉTODOS

Este estudio es prospectivo, experimental, observacional del efecto de risedronato 150 mg mensuales sobre las fases formativa/resortiva del remodelado óseo estimándolo mediante las mediciones del marcador de resorción ósea C-telopéptido sérico (β CrossLaps) y el marcador de formación ósea propéptido aminoterminal del procolágeno I (PINP), a los 3 meses de tratamiento con risedronato 150 mg/mensuales en pacientes posmenopáusicas con baja masa ósea.

Muestra: 80 mujeres posmenopáusicas, atendidas en el Centro de Atención en Menopausia y Osteoporosis (CEAM) y la Unidad Metabólica del Centro Policlínico Valencia (CPV), todas instituciones ubicadas en Valencia, Venezuela y que reúnan los criterios de inclusión.

Historia médica y exámenes complementarios se realizaron para identificar cualquier causa secundaria de la disminución de masa ósea. Informe de consentimiento fue indispensable para la inclusión en el estudio. Menopausia es definida como amenorrea mayor a un año. Baja masa ósea se consideró cuando la lectura de la densidad mineral ósea (DMO) se ubicó por debajo de T-score -1.5 DE en L1-L4 y/o cuello de fémur. La tasa de abandono máxima estimada fue 30 %.

Todos los sujetos recibieron risedronato 150 mg mensuales (Oxidren® 150. Única presentación disponible en el país Oct. 2012), según indicaciones del fabricante, y soportes de citrato de calcio 1 500 mg (315 de ion calcio) día y 200 UI de Vitamina D. El medicamento Oxidren® 150 fue proporcionado por el fabricante y entregado a los pacientes mensualmente por el equipo de investigación.

Criterios de inclusión:

1. Mujeres menopáusicas con T-score (DMO) en columna lumbar (L1-L4) y/o cuello de fémur igual o menor a $-1,5$.
2. Pacientes que no planificaron cambiar significativamente sus dietas y peso durante el estudio.
3. Pacientes que no planificaron cambiar significativamente su actividad física durante el estudio.

4. Estar de acuerdo con su participación en el estudio y firmar el informe de consentimiento.

Los criterios de exclusión fueron: 1. Osteoporosis secundaria. 2. Fractura durante los 6 meses previos al estudio. 3. Uso de medicamentos tales como: TH, insulina, esteroides, diuréticos, bifosfonatos, calcitonina, raloxifeno, ranelato de estróncio, alfacalcidol o calcitriol, hormonas tiroideas, anticonvulsivantes durante 6 meses previos al inicio del estudio. 4. Insuficiencia renal, litiasis renal por hipercalcemia, insuficiencia hepática u otras enfermedades debilitantes que limiten la participación en el estudio. 5. Alergia a risedronato. 6. Pacientes que no desearon participar en el estudio.

Procedimiento

- Se realizaron mediciones de DMO en columna lumbar (L1-L4) y cadera (cuello de fémur) por la técnica DXA en densitómetro Prodigy Advance, coeficiente de variación 1,5 %
- Marcadores óseos y metabolismo mineral: Muestra sanguínea en ayunas fue tomada para: medición de C-telopéptido sérico (β CrossLaps) y propéptido aminoterminal del procolágeno 1 (P1NP) (Electroquimioluminiscencia. Cobas e 411. Roche Diagnostica), fosfatasa alcalina total (Roy modificado), calcio sérico, fósforo sérico y creatinina sérica. La segunda muestra de orina de la mañana en ayunas fue recolectada para realizar las mediciones de calcio urinario, fósforo urinario, relación calcio/creatinina urinaria y reabsorción tubular de fosfato.
- *Análisis estadístico:* Se emplearon estadísticas descriptivas, de frecuencias, comparación de medias mediante t-Student pareada y estadísticas no paramétricas según fuese necesario, utilizando el programa estadístico SPSS

El seguimiento clínico se realizó en el CEAM y la Unidad Metabólica del CPV

RESULTADOS

El promedio de edad de nuestra población fue $59,8 \pm 8,3$ y su peso $62,3$ kg. La edad promedio de menopausia natural fue $48,3 \pm 0,6$ años y $42,7 \pm 1,8$ años para menopausia quirúrgica. Terapia de reemplazo hormonal fue usada en un promedio de 3,95 años en el 26 % de mujeres que la emplearon. La densidad mineral ósea en unidades de T score promedio fue $-2,34 \pm 1,1$ y $-1,95 \pm 0,5$ para columna lumbar y cuello de fémur respectivamente (Cuadro 1).

Cuadro 1
Variables clínicas y DMO

n	80
Edad	$59,8 \pm 8,3$
Peso kg	$62,3 \pm 11,2$
Talla m	$1,54 \pm 0,06$
Edad menopausia natural (72 %)	$48,3 \pm 0,6$
Edad menopausia quirúrgica (28 %)	$42,7 \pm 1,8$
No embarazos	$2,99 \pm 2,3$
TH años/% usuarias	$3,95/26$ %
DMO CL g/cm^2	$0,89 \pm 0,1$
DMO CL T-score	$-2,34 \pm 1,1$
DMO CF g/cm^2	$0,77 \pm 0,08$
DMO CF T-score	$-1,95 \pm 0,5$

En el Cuadro 2 se muestran las variables de laboratorio. No hubo cambios significativos en los valores de calcio y fósforo séricos. La creatinina sérica disminuyó de manera significativa aunque dentro de rangos de normalidad. Todos los marcadores óseos tanto de formación como de resorción ósea disminuyeron de manera altamente significativa. El marcador específico de formación ósea, propéptido amino terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) disminuyó de $59,06 \pm 22,3$ ng/mL a $31,01 \pm 17,8$, $P < 0,000$ luego de tres meses de tratamiento con risedronato 150 mg/mes. Igualmente el marcador de resorción ósea telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (CTX) disminuyó de $0,45 \pm 0,18$ a $0,21 \pm 0,14$ ng/mL, $P < 0,000$.

Los valores promedio de P1NP disminuyeron 46,3 % y los de CTx 48,0 % luego de la terapia con risedronato 150 mg/mes, durante los primeros 3 meses. El promedio de P1NP: $31,01 \pm 17,8$ ng/mL es muy similar e indistinguible del promedio obtenido en mujeres premenopáusicas en Venezuela: $30,5 \pm 14$ ng/mL (8). Igualmente ocurrió con los valores de supresión del CTx que disminuyeron a $0,21 \pm 0,14$ ng/mL siendo los valores de referencia en mujeres premenopáusicas sanas de Venezuela: $0,281 \pm 0,134$ ng/mL (9) Figura 1. Las modificaciones individuales de los marcadores P1NP y CTx se muestran en el Figura 2 que demuestra la uniformidad de la respuesta de supresión del remodelado en la mayoría de las

TRATAMIENTO CON RISEDRONATO EN OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

Cuadro 2
Variables de laboratorio

	Inicial	3 meses	P
Ca sérico (mg-dL)	9,66 ± 0,37	9,72 ± 0,38	ns
P sérico (mg-dL)	3,82 ± 0,46	3,78 ± 0,41	ns
Creat. sérica (mg/dL)	0,93 ± 0,1	0,86 ± 0,1	< 0,000
Fosfatasas alcalinas (UI)	49,8 ± 13,4	42,6 ± 11,5	< 0,000
P1NP (ng/mL)	59,06 ± 22,3	31,01 ± 17,8	< 0,000
CTx (ng/mL)	0,45 ± 0,18	0,21 ± 0,14	< 0,000
Ca/creat urinaria	0,19 ± 0,1	0,17 ± 0,1	ns
RTP (%)	88,3 ± 3,2	88,0 ± 3,5	ns

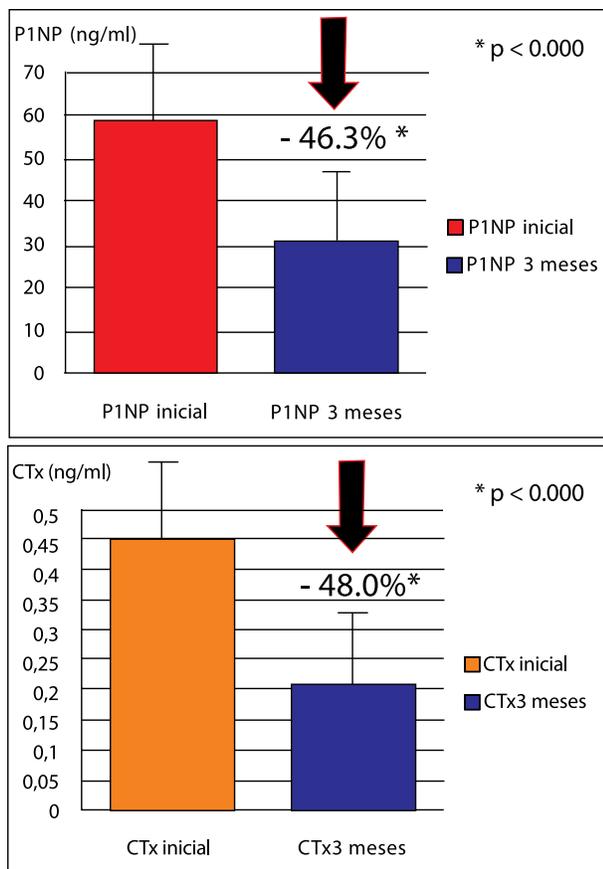


Figura 1. P1NP y CTx luego de tratamiento con risedronato 150 mg/mes durante 3 meses.

pacientes y que los valores obtenidos a los tres meses de tratamiento se ubican preferentemente dentro del rango de los valores normales de la premenopausia.

La supresión de P1NP considerada significativa (10% o más de disminución) fue obtenida en 94,7 %

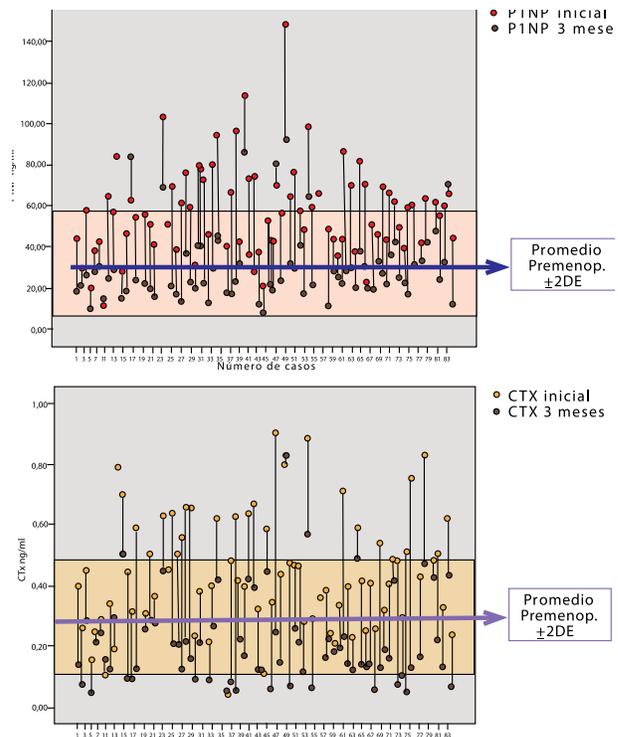


Figura 2. Modificaciones individuales de P1NP y CTx luego de 3 meses de tratamiento con risedronato 150 mg/mes.

de los pacientes luego de recibir risedronato 150 mg/mes durante 3 meses. Cuando se emplea CTx encontramos que 91,9 % de los pacientes mostraron una supresión significativa de los valores basales pretratamiento (Cuadro 3).

Cuadro 3

Porcentaje de pacientes que recibieron risedronato 150 mg/mes y disminuyeron significativamente sus valores de marcadores óseos luego de 3 meses de tratamiento

Marcador óseo	Pacientes con disminución absoluta	Pacientes con disminución mayor al 10 %
Propéptido aminoterminal del procolágeno Tipo 1 (P1NP)	94,7 %	94,7 %
Telopéptido C terminal del colágeno Tipo 1 (CTx)	93,2	91,9

En la Figura 3 se muestran las correlaciones entre los valores basales y los obtenidos a los 3 meses de tratamiento con risedronato 150 mg/mes de los marcadores P1NP y CTx. En ambos casos

la correlación fue positiva y altamente significativa, demostrando que la supresión del marcador a los 3 meses fue proporcional al valor basal.

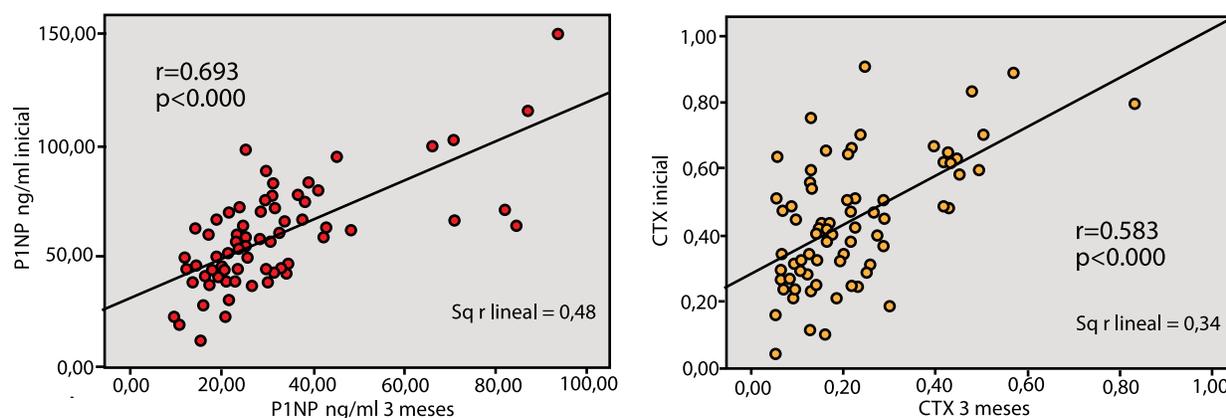


Figura 3. Correlación entre valores basales de P1NP y CTx luego de 3 meses de tratamiento con risedronato 150 mg/mes.

DISCUSIÓN

Risedronato es un bifosfonatos que ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con osteoporosis previniendo fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera (1-3). Su efecto ha sido comprobado con las dosis de 5 mg/día, 35 mg semanales y 150 mg/mensuales. Esta última dosis fue aprobada por la Food and Drug Administration de Estados Unidos en el año 2008 (10) y por la EMEA (11).

El efecto del risedronato sobre el remodelado óseo ha sido evaluado con los marcadores de formación y resorción ósea como lo son C-telopéptido sérico, N telopéptido urinario y la isoenzima ósea de la fosfata

alcalina (1,2,3,12). Recientemente la International Osteoporosis Foundation y la International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine han recomendado el uso de los marcadores propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1, P1NP y C-telopéptido como marcadores de formación y resorción ósea respectivamente, más confiables y seguros en el control del tratamiento de osteoporosis con bifosfonatos (13).

La dosis de 150 mg mensual de risedronato implica una posible mejoría en el cumplimiento del tratamiento y según nuestra revisión de la literatura, aun no ha sido reportado el efecto del risedronato a dicha dosis en los valores del marcador óseo específico del tejido

óseo P1NP. Nuestro objetivo fue evaluar el efecto temprano a los 3 meses del uso de risedronato 150/mensual, sobre los valores de P1NP en el tratamiento de pacientes con baja masa ósea en Venezuela. El grupo de estudio lo constituyeron 80 mujeres en período posmenopáusico con baja masa ósea (T-score $-2,34 \pm 1,1$ en columna lumbar y $-1,95 \pm 0,5$ en cuello de fémur). La edad promedio fue $59,8 \pm 80,3$ años.

El marcador de formación ósea P1NP disminuyó 46,3 % a los 3 meses de uso del risedronato a la dosis de 150 mg/mensual. Una supresión menor fue reportada con el uso de risedronato 35 mg/semana, la cual alcanzó 35 % en un estudio comparativo del efecto de risedronato y teriparatide (14). Igualmente los valores de P1NP han sido reportado con el uso de otros bifosfonatos como alendronato o clodronato (6,13,15) alcanzando hasta 46 % de disminución al año de tratamiento

C-telopéptido (CTx) sérico, un marcador muy específico de resorción ósea, disminuyó igualmente en nuestras pacientes 48 % durante los primeros 3 meses de tratamiento con risedronato 150 mg/mensuales. Estos resultados son similares a los reportados en otros estudios que emplearon la misma dosis de risedronato (6,7). Otro estudio donde también se empleó risedronato 150 mg mes pero dividido en 50 mg/día por 3 días consecutivos al mes igualmente reportó una disminución de 49,5 % a los 6 meses de su uso (16). Otra publicación donde se emplearon dosis de 100, 150 y 200 mg/mes de risedronato mostraron 45,7 %, 60,9 % y 68,6 % de supresión del CTx a los 6 meses de iniciada la terapia (17).

El promedio de P1NP obtenido en nuestro estudio a los 3 meses de uso de risedronato 150 mg/mes fue de $31,01 \pm 17,8$ ng/mL, lo cual resultó indistinguible del promedio de P1NP obtenido en el grupo control de venezolanas premenopáusicas sanas $30,5 \pm 14$ ng/mL, reportado por nosotros (8). La gran mayoría de las pacientes alcanzaron valores de P1NP que se superpusieron al rango obtenido en el grupo de mujeres venezolanas sanas premenopáusicas como lo muestra la Figura 2. Esto supone que la supresión de la fase formativa del remodelado óseo obtenida en las pacientes tratadas con risedronato a la dosis de 150 mg al mes no sobrepasa los límites premenopáusicos sugiriendo que el remodelado óseo sigue activo favoreciendo la reposición de hueso nuevo luego de la supresión que causa el uso del bifosfonato.

Igualmente ocurrió con los valores de CTx, los cuales disminuyeron a $0,21 \pm 0,14$ ng/mL, similar al promedio de las venezolanas premenopáusicas sanas $0,28 \pm 0,13$ ng/mL. La Figura 2 muestra las

modificaciones individuales de cada paciente, resaltando la uniformidad de la respuesta supresiva mayor al 10 % del valor inicial del marcador sérico P1NP en 94,7 % de las pacientes y en 91,9 % en el caso de CTx. Esto demuestra la alta eficacia del risedronato a la dosis de 150 mg mensuales en lograr una supresión significativa del remodelado pero a la vez dicha supresión no sobrepasa los valores normales obtenidos en mujeres premenopáusicas sanas.

Nuestro estudio demuestra además una correlación positiva altamente significativa entre los valores de P1NP o CTx inicial y a los 3 meses del uso del risedronato 150 mg/mes ($P < 0,001$, Figura 3) para ambos marcadores. Esto demuestra que la supresión en cifras absolutas será mayor en quienes tienen un valor basal más elevado, pero se mantiene proporcionalmente similar en todos, alcanzándose el rango normal premenopáusico, pero no por debajo de este.

El medicamento fue muy bien tolerado y no hubo abandono de tratamiento por efectos secundarios adscritos a la droga. Fueron excluidos de estudio 6 pacientes, 5 por violación del protocolo y 1 por enfermedad intercurrente no causada por el medicamento.

En conclusión, el uso de risedronato 150 mg/mes en pacientes venezolanas con baja masa ósea suprime el remodelado óseo, evaluado mediante el marcador óseo P1NP en más del 90 % de las pacientes que lo reciben al cabo de 3 meses de su uso, alcanzando el rango del remodelado de las mujeres venezolanas sanas premenopáusicas.

REFERENCIAS

1. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA*. 1999;282:1344-1352.
2. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11:83-91.
3. 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;344:333-340.
4. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2002;71:103.

5. Delmas PD, Benhamou CL, Man Z, Tlustochowicz W, Matzkin E, Eusebio R, et al. Monthly dosing of 75-mg risedronate on 2 consecutive days a month: Efficacy and safety results. *Osteoporos Int.* 2008;19:1039-1045.
6. Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL, et al. Efficacy and safety of risedronate 150-mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2008;42:36-42.
7. McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL, Man Z, et al. Efficacy and safety of risedronate 150-mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis: Two-year data. *Osteoporos Int.* 2013;24:293-299.
8. Riera-Espinoza G. Osteoporosis en Venezuela: Realidad Actual. Experiencia de 20 años, 1992-2012. *Boletín Academia Nacional de Medicina.* Volumen 4, Número 45, Sección X, Sept 2012. 2012-4-45-X-06, Disponible en: http://www.anm.org.ve/FTPANM/on_line/2012/boletin
9. Marcano L, Ramos J, González A, Riera-Espinoza G. Serum C Telopeptide (Crosslaps) values in normal densitometric premenopausal women in Venezuela. *Osteoporosis International.* 2004;15(Suppl 1):137.
10. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
11. EMEA (2008) Evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis [homepage on the Internet]. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, London, England; c1995-2010 [updated 2008 Nov 25; cited 2010 Jan 25]. At: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/55295enfin.pdf>
12. Velasquez G, Pérez Angulo Y, Riera-Espinoza G, Ramos J. Bone turnover response and bone mineral density changes after one year treatment with Risedronate 35 mg weekly in Venezuelan Type I postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporosis International.* 2004;15(Suppl 1):100.
13. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris H, Trenti T, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(8):1271-1274.
14. Anastasilakis A, Goulis D, Polyzos A, Gerou S, Koukoulis G, Efstathiadou A, et al. Head-to-head comparison of risedronate vs. teriparatide on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis: A randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2008;62(6):919-924.
15. McClung M, San Martin J, Miller P, Civitelli R, Bandeira F, Omizo M, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med.* 2005;165:1762-1768.
16. Racewicz AJ, Schofield PJ, Cahall DL, Cline GA, Burgio DE. Monthly dosing with risedronate 50 mg on three consecutive days a month compared with daily dosing with risedronate 5 mg: A 6-month pilot study. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):3079-3089.
17. Ste-Marie L, Brown J, Beary J, Matzkin E, Darbie L, Burgio D, et al. Comparison of the Effects of Once-Monthly Versus Once-Daily Risedronate in Postmenopausal Osteoporosis: A Phase II, 6-Month, Multicenter, Randomized, DoubleBlind, Active-Controlled, Dose-Ranging Study. *Clinical Therapeutics.* 2009;31(2):272-285.

Viene de pág. 39

- Apoyo a la ciudad y el departamento de salud del estado los esfuerzos para ampliar la recopilación de datos y mejorar la vigilancia de las tendencias de la obesidad y otras enfermedades crónicas.
- Anime a su administración del hospital para asociarse con nutricionistas, trabajadores sociales y clubes de ejercicio basados en la comunidad (por ejemplo, YMCA) para proporcionar un enfoque multifacético para el cambio de comportamiento de estilo de vida.
- Colaborar con otros médicos para alentar a los propietarios de tiendas de comestibles locales para ampliar la selección de frutas y verduras, y fomentar el desarrollo de los mercados de agricultores. Algunos hospitales apoyan los mercados de los agricultores locales para la creación de tienda directamente en los hospitales, donde los médicos y los pacientes pueden obtener acceso a productos sanos.
- Folletos de pantalla, cuando sea posible, en salas de examen o de la zona de recepción con las recomendaciones para la ingesta diaria de calorías y la actividad física. Una lista de los documentos educativos, libros y sitios web de confianza se pueden encontrar en el ACOG "Guía de recursos - Nutrición y Actividad Física para abordar el sobrepeso y la obesidad", disponible en [www.acog.org / About_ACOG / ACOG_Departments / Health_Care_for_Underserved_Women](http://www.acog.org/About_ACOG/ACOG_Departments/Health_Care_for_Underserved_Women) (31).

Continúa en pág. 71