



Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico y riesgo de fracturas osteoporóticas en varones de 65 años o más.

Universidad de A Coruña.

Máster Universitario en Gerontología.

Gerontología Clínica.

Tutor: José Carlos Millán Calenti.

Carolina Ramírez Rojas.

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	3
Materiales y Método	7
Resultados	9
Discusión	13
Conclusiones	18
Bibliografía	20

TÍTULO

Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico y riesgo de fracturas osteoporóticas en varones de 65 años o más.

Peggy Carolina Ramírez Rojas.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio es determinar si en los varones de 65 años o más con dolor crónico no oncológico, el tratamiento con opioides o sus derivados modifica el riesgo de fractura mayor osteoporótica.

Material y métodos: Se realizó un estudio analítico longitudinal del tipo casos y controles (sin y con tratamiento opiáceo respectivamente), sobre un total de 40 pacientes varones, de 65 años o más, pertenecientes al área sanitaria de A Coruña. Se determinaron y analizaron los niveles séricos de testosterona total y el riesgo FRAX para ambos grupos.

Resultados: El valor promedio de testosterona sérica total fue de 22,4 nmol/l y de 23,1 nmol/l para el grupo de casos y controles, respectivamente. Los menores niveles de testosterona se relacionaron con la edad y con mayor riesgo de fracturas osteoporóticas. El FRAX mayor o igual al 6%, para fracturas mayores, se relacionó de forma directamente proporcional con la edad e inversamente proporcional con los niveles de testosterona sérica; la relación con el consumo de opiáceos no fue estadísticamente significativa.

Conclusiones: El tratamiento con opioides y sus derivados, trae como consecuencia la disminución de los niveles séricos de testosterona, incrementando el riesgo de fracturas osteoporóticas.

Palabras clave:

Opioides - Dolor crónico - Varones mayores - Fractura osteoporótica

TITLE

Treatment with opioids in chronic non oncological pain and osteoporotic fracture risk in males over 65 years.

Peggy Carolina Ramírez Rojas.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine if the treatment with opioids or their derivatives modifies osteoporotic fracture risk, in males over 65 years with chronic non oncological pain.

Material and Methods: An longitudinal case-control analytical study was conducted (with and without opioid treatment respectively) on a total of 40 male patients, 65 years or more, belonging to the health district of A Coruña. The serum levels of total testosterone and the FRAX risk for both groups were determined.

Results: The average value of total serum testosterone was 22.4 nmol/l and 23.1 nmol/l for the case group and control group respectively. The lower levels of testosterone were associated with age and with increased risk of osteoporotic fractures. The FRAX risk score more than 6% for major fractures was related with age and with lower serum testosterone levels and no statistical significance was encountered with opioid use.

Conclusions: Treatment with opioids and their derivatives, results in decreased serum levels of testosterone, increasing the risk of osteoporotic fractures.

Keywords:

Opioid - Chronic Pain - Older men - Osteoporotic fracture.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se define como una enfermedad sistémica y progresiva del esqueleto, caracterizada por baja densidad y masa ósea, con el consiguiente incremento de la fragilidad ósea y producción de fracturas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define osteoporosis como la densidad mineral ósea (DMO) que se separa 2,5 desviaciones estándares o más (T-score) por debajo de la de un adulto joven. El estudio que permite valorar la DMO se denomina densitometría ósea, se realiza a través de la técnica de absorciometría de rayos X, de energía dual en fémur proximal y columna lumbar.¹

La densitometría ósea es el procedimiento óptimo y la prueba más útil para el diagnóstico de osteoporosis y la valoración del riesgo de fractura. En la actualidad no se considera un método de cribado; se recomienda seleccionar los casos sobre la base de los principales factores de riesgo clínicos.²

La osteoporosis se puede clasificar según su etiología en primaria (asociada al envejecimiento) y secundaria. En el varón de 50 a 69 años con osteoporosis, el 60% de los casos diagnosticados tienen una causa identificable y el 40 % restante corresponde a una osteoporosis primaria; no ocurre lo mismo a partir de los 70 años, ya que en este rango de edad, casi la totalidad de los casos están asociados al envejecimiento.³

Las causas más frecuentes de osteoporosis en el varón suelen ser el hipogonadismo, el consumo crónico y elevado de alcohol y el tratamiento prolongado con glucocorticoides.⁴

Con la disminución de la secreción de hormonas sexuales ocurre un desequilibrio en el remodelado óseo, predominando la reabsorción sobre la formación lo cual produce una pérdida neta de hueso.¹ La función testicular declina con la edad, y es variable de un individuo a otro, se estima que la testosterona plasmática disminuye 0,5 - 2% por año a partir de los 50 años, sin embargo estas son cifras orientativas ya que algunos varones pueden tener un hipogonadismo franco y otros mantener preservada la función gonadal hasta la edad avanzada.^{3,5}

Uno de cada ocho varones mayores de 50 años tendrá una fractura osteoporótica. El riesgo de sufrirla, será, según la localización anatómica, de 2,5 % para cúbito o radio, 5 % para vértebras y 6% para tercio proximal del fémur; aunque estos porcentajes son mucho menores que los vistos en mujeres, no dejan de representar altos costes sanitarios, ya que por ejemplo uno de cada cinco pacientes con fractura proximal de fémur necesitará cuidados a largo plazo en una institución,³ además la mortalidad posterior a una fractura de cadera durante el primer año, es 2-3 veces mayor en la población masculina que en la femenina, lo cual está en relación con la mayor edad en la que se produce esta complicación en el varón y el mayor número de enfermedades asociadas.⁶

El dolor crónico es un problema frecuente, que causa disminución de la calidad de vida, discapacidad y pérdidas económicas para el individuo que lo padece y para la sociedad.⁷ Se estima que el 19% de los adultos europeos, padecen dolor crónico de moderada a severa intensidad, siendo las artralgias la causa más frecuente, específicamente, las localizadas en espalda y rodillas,⁸ además se describe como etiología frecuente en los individuos de 60 años o más el herpes zóster (neuralgia posherpética).⁹

Los analgésicos opioides o sus derivados, se han empleado durante décadas para el manejo del dolor en cuidados paliativos, sin embargo actualmente constituyen un eslabón terapéutico para el tratamiento del dolor crónico no oncológico, de intensidad moderada y severa, principalmente para minimizar la discapacidad y mantener la participación del individuo en la sociedad.¹⁰

En Europa, los analgésicos opioides, constituyen la prescripción más frecuente después de los AINES para el control del dolor crónico no oncológico.⁸

El empleo a corto y largo plazo de fármacos opioides, entre los que destacan como de uso más frecuente, la morfina y sus derivados: el fentanilo, la oxycodona, la metadona, la codeína y el tramadol; inducen una serie de efectos secundarios, entre los que se encuentran la inhibición del eje hipotálamo - hipófisis - gónadas, cuya consecuencia final es la disminución de la secreción de testosterona, lo que se denomina un hipogonadismo central.¹¹ Esto se ha demostrado en estudios realizados en pacientes varones, con dolor crónico no oncológico y tratados con opioides o sus derivados,¹¹ al igual que en varones adictos a la heroína en comparación con individuos sanos.¹²

La disminución de la producción de testosterona, tiene varias consecuencias desde el punto de vista clínico, entre las que destacan, disminución de la libido, depresión, ansiedad, fatiga, pérdida de masa muscular y osteoporosis.^{11, 13}

La testosterona juega un papel fundamental en la formación y mantenimiento de la densidad mineral ósea durante toda la vida, así lo demostraron Slemenda et al., al encontrar una relación inversamente proporcional entre la densidad mineral ósea en cadera y columna y los niveles séricos de testosterona total.¹⁴

Por todo ello, se recomienda la detección precoz de síntomas relacionados con hipogonadismo central, en todos aquellos pacientes con dolor crónico y tratamiento con opioides o sus derivados, incluyendo la determinación analítica de testosterona total y fracción libre. Sin embargo la monitorización de la densidad mineral ósea sólo se acepta en pacientes considerados de riesgo para osteoporosis.¹⁵

La Organización Mundial de la Salud ha diseñado una herramienta informática, Evaluación de Riesgos de Fracturas (FRAX) de las palabras en inglés Fracture Risk Assessment Tool, que utiliza datos clínicos para calcular la probabilidad de fracturas osteoporóticas a 10 años de grandes articulaciones y cuya base de datos está compuesta de cohortes de varios estudios de Europa, Asia, Australia y Norteamérica.¹⁶

La guía clínica para la prevención y tratamiento de la Fundación Nacional de osteoporosis (NOF) de las palabras en inglés National Osteoporosis Foundation, incluye en su actualización de 2008 y 2009, el cálculo (FRAX) como herramienta para las decisiones terapéuticas en hombres y mujeres mayores de 50 años.¹⁷

El objetivo de este estudio es determinar si en los varones de 65 años o más con dolor crónico no oncológico, el tratamiento con opioides o sus derivados modifica el riesgo de fractura mayor osteoporótica (FRAX), como consecuencia directa del consumo de este tipo de medicación.

MATERIALES Y MÉTODO:

Se realizó un estudio analítico longitudinal del tipo de casos y controles sobre un total de 40 pacientes (20 en el grupo de casos y 20 en el grupo de control) varones, de 65 años o más, pertenecientes al área sanitaria de A Coruña.

Todos los pacientes debían tener 65 años o más y no padecer enfermedades, catalogadas como posibles causas de hipogonadismo primario o secundario, tales como:

- Enfermedad hepática y/o renal.
- Hipo e hipertiroidismo.
- Insuficiencia renal.
- Diabetes Mellitus.
- Antecedente de irradiación prostática o prostatectomía
- Tratamiento con glucocorticoides, testosterona o inhibidores de la 5 alfa reductasa.

Los individuos pertenecientes al grupo casos, debían además estar a tratamiento con opioides o sus derivados, un tiempo mínimo de 3 meses, para control de dolor crónico de origen no oncológico.

Para el cálculo del riesgo FRAX en ambos grupos, se determinó como fumador activo a el consumo de más de un paquete día. El resto de las variables incluidas en la herramienta informática FRAX (edad, sexo, peso, talla, fractura previa, padres con fractura de cadera, tratamiento con glucocorticoides, artritis reumatoide, alcohol y osteoporosis secundaria), fueron recogidos según las indicaciones de esta herramienta.

Las variables sometidas a estudio fueron la edad, los valores de testosterona sérica total, la administración de tratamiento con opioides o sus derivados y la duración del tratamiento, el riesgo de fractura mayor osteoporótica y el riesgo de fractura de cadera, calculados según la herramienta FRAX (OMS 2008 disponible en <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>), el índice de masa corporal (IMC) y la presencia de otros factores de riesgo asociados.

Los datos obtenidos previo consentimiento informado se incluyeron en una base de datos realizada en una hoja de cálculo del programa Numbers 2009 (Apple Inc. - California, Estados Unidos), se utilizó la prueba de T de comparación de medias y el análisis de regresión bivariante y multivariante con un intervalo de confianza del 95%, el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 20.0 para MacOS (IBM Corp. - Nueva York, Estados Unidos).

RESULTADOS:

En ambos grupos la edad osciló entre los 65 y 84 años, con una media de 71,9 años. En los pacientes sometidos a tratamiento con opioides el valor promedio de testosterona sérica total fue de 22,4 nmol/l, mientras que en el grupo control fue de 23,1 nmol/l. Los resultados de ambos grupos se exponen en las tablas 1 y 2.

Tabla 1: Grupo de casos.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	65	84	71,85	6,467
Testosterona Total nmol/l	17,6	26,9	22,390	2,7353
Riesgo de fractura mayor osteoporótica %	4	8	5,15	1,170
Riesgo de fractura de cadera %	0,5	4,0	1,540	1,1170
IMC Kg/m2	2,6	34,9	29,265	6,6089

Tabla 2: Grupo de controles.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Testosterona Total nmol/l	19,2	28,2	23,140	2,6818
Riesgo de fractura mayor osteoporótica %	4	8	5,09	1,113
Riesgo de fractura de cadera %	0,5	3,7	1,495	0,9417
IMC Kg/m2	25,9	34,6	30,510	2,0966

Existe una relación entre el descenso de las cifras de testosterona, en relación con la prolongación de la edad y el aumento del riesgo de fractura osteoporótica (mayor y de cadera), (Gráficos 1 - 2), sin embargo la diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa.

Gráfico 1: Relación testosterona total - edad.

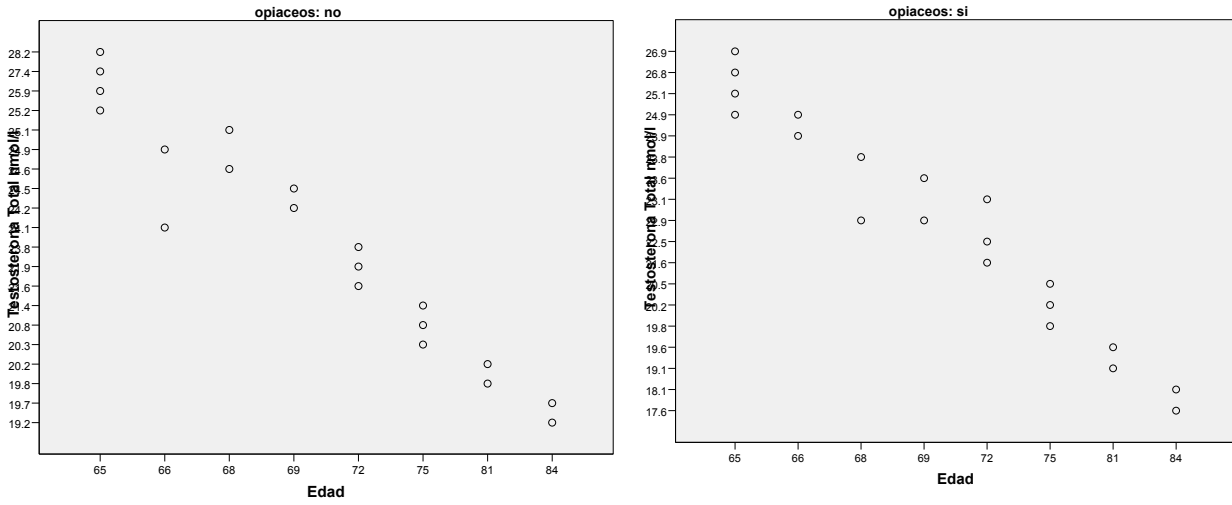
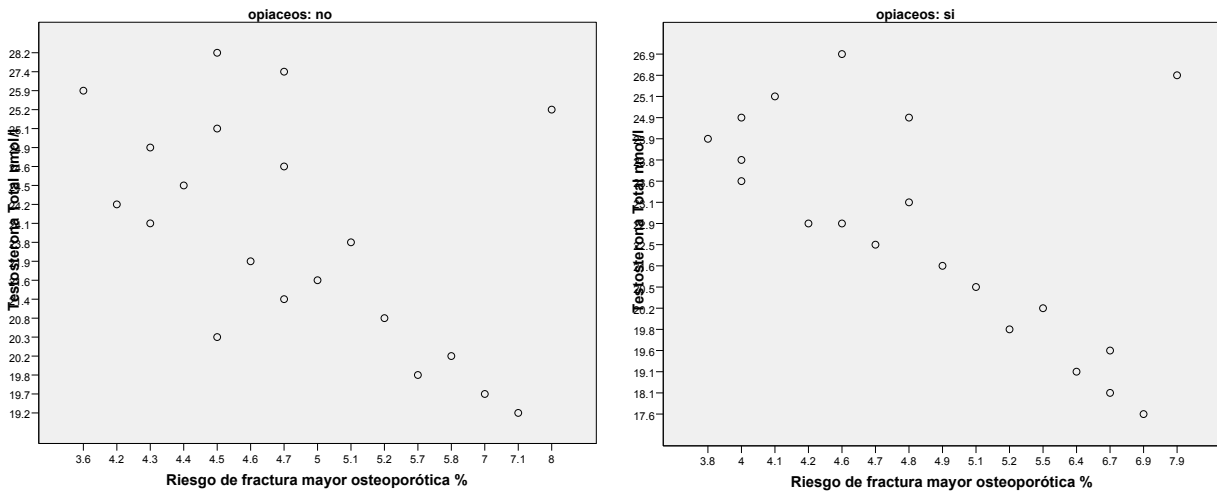
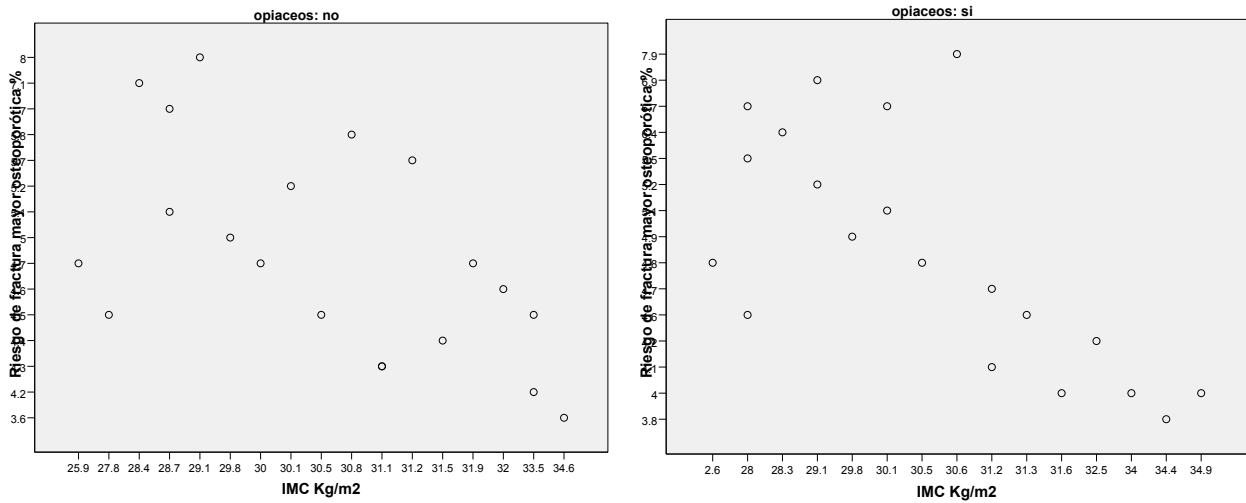


Gráfico 2: Relación testosterona total - Riesgo de fractura mayor osteoporótica.



En ambos grupos se observa una disminución del riesgo de fractura en relación al aumento del índice de masa corporal (IMC); en relación a esta variable los datos son similares en ambos grupos (Gráfico 3) y la diferencia no es significativa.

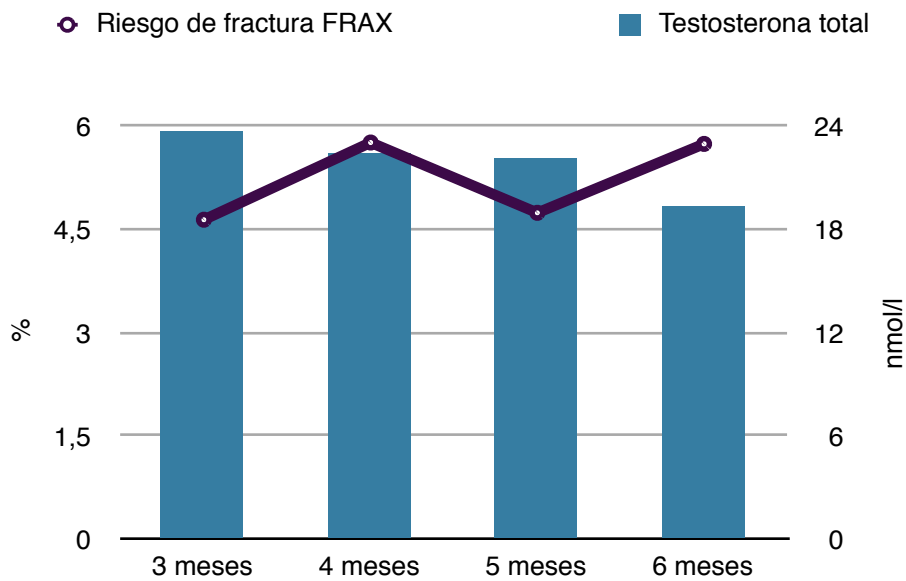
Gráfico 3: Relación IMC - Riesgo de fractura mayor osteoporótica.



Al relacionar mediante el análisis de regresión logística bivalente los niveles de testosterona total sérica, el uso de opioides y la edad con el riesgo de fractura mayor osteoporótica (FRAX) mayor o igual al 6%, se encuentra que existe una relación estadísticamente significativa ($p=0,004$ OR=1,250 IC=1,072 -1,458) entre la edad y el riesgo de fractura mayor osteoporótica (FRAX) mayor o igual al 6%, por lo que consideramos la edad como un factor de riesgo; así mismo, la relación entre los niveles de testosterona sérica y el riesgo de fractura mayor osteoporótica (FRAX) mayor o igual al 6%, es estadísticamente significativa ($p=0,023$ OR=0,640 IC=0,435 -0,941) y le consideramos como un factor protector para el desarrollo de la fractura mayor osteoporótica. El uso de opioides no muestra una relación estadísticamente significativa, en el análisis bivalente, en relación con el riesgo de fractura mayor osteoporótica (FRAX) mayor o igual al 6%, sin embargo este nivel de significancia aumenta cuando el análisis es multivariante y toma en cuenta el resto de variables.

Si se relacionan los valores medios de los niveles de testosterona total sérica y del tratamiento opioide se observa una relación directamente proporcional entre la prolongación en el tiempo del tratamiento opioide y el descenso de las cifras de testosterona total sérica (Gráfico 4), sin embargo esta relación solo es estadísticamente significativa ($p=0,020$) a partir de los 6 meses de tratamiento.

Gráfico 4: Valores medios de testosterona total, duración de tratamiento opioide y riesgo de fractura mayor osteoporótica (FRAX) en el grupo de casos.



DISCUSIÓN

En los pacientes sometidos a tratamiento con opioides, el valor promedio de testosterona sérica total fue de 22,4 nmol/l, mientras que en el grupo control fue de 23,1 nmol/l. El hecho de que los fármacos opioides o sus derivados modifican la función del eje hipotálamo – hipófisis- gónada es una evidencia documentada en estudios con animales¹¹ y ha sido investigado; así por ejemplo Rhodin et al. en un estudio que incluyó a 59 pacientes de ambos sexos en edades comprendidas entre los 18 y 70 años, que padecían dolor crónico en tratamiento con opioides débiles y potentes durante más de un año; encontraron que los bajos niveles de testosterona sérica en el grupo tratado con opioide, fueron significativamente menores en comparación con el grupo control, y tomando en cuenta la edad, también los resultados fueron significativamente menores en el grupo que consumía opioides.⁷ Esto también ha sido demostrado en estudios realizados en varones adictos a la heroína en comparación con individuos sanos.¹²

En este estudio se evidenció la relación entre el descenso de las cifras de testosterona, mayor edad y aumento del riesgo de fractura osteoporótica (mayor y de cadera), aunque la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa.

En el varón existe una pérdida de masa ósea en relación con la llamada andropausia masculina, que se inicia alrededor de los 50 años, y que es paulatina y progresiva; este fenómeno en parte se explica por la disminución de la estimulación osteoblástica en el hueso, que determina su formación y que entre otras cosas depende de la interacción entre la testosterona y su receptor.^{1,3}

La disminución de la producción de hormonas sexuales hace que ocurra una alteración del ciclo de remodelado óseo, predominando la reabsorción (actividad osteoclástica), sobre la formación (actividad osteoblástica), lo que se traduce en una pérdida neta de hueso y en un mayor riesgo de padecer una fractura osteoporótica.¹⁸

Así entonces la testosterona juega un papel fundamental en la formación y mantenimiento de la densidad mineral ósea durante toda la vida, como lo demostraron Slemenda et al., al encontrar una relación inversamente proporcional entre la densidad mineral ósea en cadera y columna y los niveles séricos de testosterona total.¹⁹

Así mismo los varones con fracturas vertebrales asintomáticas, tienen una menor densidad mineral ósea y menores niveles de testosterona que aquellos sin fracturas vertebrales asintomáticas, lo cual apoya la evidencia de que el déficit de testosterona se relaciona con un incremento de la reabsorción ósea.²⁰

Kim et al., encontraron una alta prevalencia de osteopenia y osteoporosis (48% y 35% respectivamente) en pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con metadona, más acentuado en hombres, en relación al déficit de testosterona inducido por este derivado opioide.²¹ Anderson et al., comprobaron los beneficios de la terapia con testosterona en varones con fracturas vertebrales osteoporóticas y función gonadal conservada (osteoporosis primaria). Específicamente emplearon un preparado intramuscular (Sustanon 250) cada 2 semanas durante 6 meses, obteniendo un incremento de la DMO en columna lumbar de 5%.²²

En ambos grupos se observa una disminución del riesgo de fractura en relación al mayor IMC, estos resultados fueron similares en los dos grupos y la diferencia no fue significativa. La pérdida de peso en varones mayores se asocia con pérdida de densidad mineral ósea en cadera, así lo demuestra Ensrud et al. en un estudio realizado en 1342 hombres mayores, al que se les realizó un seguimiento durante 2 años, en el cual la pérdida de densidad mineral ósea en cadera fue de 0,1% año en los varones con ganancia de peso; de 0,3% año en los varones con peso estable y de 1,4 % año en aquellos con pérdida de peso. Además se encontró que es una variable independiente, al compararla con otros factores de riesgo para pérdida de masa ósea en varones mayores, como: edad avanzada, sedentarismo, fumar, beber alcohol, comorbilidad y polimedicación.²³

Igualmente la obesidad y los valores altos de IMC, se relacionan con una mayor masa ósea, probablemente por el mayor efecto mecánico que produce el peso corporal en las superficies óseas. Otra teoría que explica este hecho, es que los individuos obesos tienen mayores niveles circulantes de insulina, lo cual determina una mayor producción de testosterona que incrementa la masa ósea al reducir la actividad osteoclástica y aumentar la actividad osteoblástica.²⁴

La disminución de los niveles de testosterona se relaciona con la pérdida de masa ósea en el varón mayor, no está claro por qué los bajos niveles de testosterona acentúan la relación entre peso y pérdida de densidad mineral ósea en cadera, así Ennsrud et al. concluyen que los hombres mayores con pérdida de peso y bajos niveles de testosterona tienen una mayor disminución de la DMO en cadera, en comparación con los hombres mayores con ganancia de peso o peso estable y niveles bajos de testosterona total; una hipótesis que explica esto es que la pérdida de peso se acompaña de pérdida de masa muscular, que a su vez incrementa la pérdida de masa ósea, y esto es amplificado por la insuficiencia de testosterona.²⁵

Otras evidencias científicas descartan el papel osteoprotector del mayor IMC, como la encontrada por Puntus et al., en la que los individuos varones con mayor IMC, presentaron bajos niveles de testosterona, de la 25 (OH) D (forma activa de la vitamina D) y altos niveles de paratormona (PTH). Todo ello se traduce en un incremento de la pérdida de masa ósea.²⁶

En nuestro estudio, se pudo determinar que, para un valor de FRAX de fractura mayor osteoporótica por encima de 6%, la edad es un factor de riesgo y la testosterona es un factor protector. En este sentido, Couris et al. en un estudio que incluyó a hombres y mujeres franceses de 50 años o más, a los que se les determinó el riesgo FRAX tanto para fractura de cadera como para fractura mayor osteoporótica, concluyeron que ambas probabilidades de fractura a 10 años se incrementan con la disminución del T – score en la DMO y con el incremento de la edad, siendo más evidente el aumento del riesgo de fractura de cadera.²⁷

La edad por sí misma representó un factor de riesgo independiente predictor de riesgo de fractura, ya que mantuvo esta misma tendencia tanto en los pacientes que tenían hecha la DMO como en los que no.²⁷

En relación a la herramienta FRAX, cada vez más las organizaciones de salud a nivel mundial, recomiendan el uso de estimaciones de riesgo personalizadas a 10 años, que permitan identificar a los pacientes con riesgos de fractura y optimizar el tratamiento.²⁸ De hecho la guía clínica para la prevención y tratamiento de la Fundación Nacional de osteoporosis (NOF) de las palabras en inglés National Osteoporosis Foundation, postula por ejemplo, que el tratamiento con bifosfonatos debe ser considerado en hombres con edad mayor o igual a 50 años que presenten: T-score menor o igual a - 2.5 en el cuello femoral, cadera o columna vertebral y una probabilidad a 10 años de fractura de cadera mayor o igual a 3% o probabilidad de cualquier fractura relacionada con osteoporosis mayor o igual al 20%.¹⁷

El uso de opioides no muestra una relación estadísticamente significativa en el análisis bivalente en relación con el riesgo de fractura mayor osteoporótica (FRAX) mayor o igual al 6%, sin embargo este nivel de significancia aumenta cuando el análisis es multivariante y toma en cuenta el resto de variables. Una de las probables causas de este resultado, es que el uso de opioides no está incluido como factor de riesgo en el cálculo del FRAX. No existe evidencia científica en relación a este tema, ya que la herramienta FRAX es de reciente uso y queda entonces una puerta abierta para la investigación.

Si se relacionan los valores medios de los niveles de testosterona total sérica y del tratamiento opioide se observa una relación directamente proporcional entre la prolongación en el tiempo del tratamiento opioide y el descenso de las cifras de testosterona total sérica, sin embargo esta relación solo es estadísticamente significativa ($p=0,020$) a partir de los 6 meses de tratamiento, en este sentido la evidencia científica en torno a la efectividad del tratamiento prolongado con opiodes más allá de las 16 semanas, es incierta, por ello, los investigadores encuentran serias dificultades para reunir muestras significativas de pacientes con tratamiento con opioides o sus derivados a largo plazo, sin embargo no parece tener relación el tiempo de tratamiento con la modificación de los niveles séricos de testosterona, ya que la acción de los opiáceos en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada es inmediata y totalmente reversible al retirar el tratamiento.²⁹

Fraser et al., encontraron una alta prevalencia de hipogonadismo en hombres que padecían dolor crónico y que estaban a tratamiento con opiodes orales a largo plazo; sin encontrar diferencias significativas en cuanto a dosis de opioide, tipo de opioide y duración del tratamiento.³⁰

CONCLUSIONES

Los niveles de testosterona sérica disminuyen de forma fisiológica en relación con el envejecimiento, y es por tanto una de las causas de la pérdida de masa muscular, y de densidad mineral ósea en el varón mayor.

El tratamiento a largo plazo, con opioides y sus derivados, en los pacientes con dolor crónico no oncológico, es cada vez más frecuente, por lo que merece especial atención el estudio y diagnóstico precoz de las consecuencias orgánicas que este tipo de medicaciones pueden tener, ya que las complicaciones médicas y quirúrgicas que puede suponer una osteoporosis instaurada no son despreciables.

No podemos concluir que todos los pacientes que estén en tratamiento a largo plazo con opioides o sus derivados deban realizar de forma rutinaria una densitometría ósea, ya que en las guías de actuación sobre osteoporosis, ni siquiera se contempla para los individuos sanos, pero si podemos afirmar que los opioides y sus derivados representan un factor de riesgo para pérdida de masa ósea y por tanto para el padecimiento de osteoporosis.

Es evidente que más investigaciones sobre el tema deben ser llevadas a cabo, y es posible que en un futuro próximo el consumo de opioides y sus derivados figure como factor de riesgo demostrado para osteoporosis, y que sea necesario incluirlo dentro de las variables del FRAX y como un requisito válido para solicitar una densitometría ósea, luego de realizar estudios de mayor amplitud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Impallomeni M, Santodirocco A. Osteoporosis en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2003;38:54-9.
2. Khosla S. Update in Male Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):3-10.
3. Ponce Vargas A. Osteoporosis del varón. *Rev Esp Reumatol* 2004;31:59-65.
4. 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.
5. Vandepuut L, Ohlsson C. Sex steroid metabolism in the regulation of bone health in men. *J. Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:582-8
6. Center JR, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878-82.
7. Rhodin A, Stridsberg M, Gordh T. Opioid Endocrinopathy: A Clinical Problem in patients with chronic and long - term oral opioid treatment. *Clin J Pain* 2010;26(5):374-80.
8. Breivik H, Collet B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
9. Pergolizzi J, Boger R, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G et al. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287-313.
10. Trescot AM, Standiford H, Hansen H, Ramsin B, Glaser SE, Adlaka R et al. Opioids in the Management of Chronic Non -Cancer Pain: An Update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2008;11:S5-S62.

- 11.Katz N, Mazer NA. The Impact of Opioids on the Endocrine System. Clin J Pain 2009;25(2):170-5.
- 12.Daniell HW. Narcotic-induced hypogonadism during therapy for heroin adiction. J Addict Dis 2002;21(4):47-53.
- 13.Peris P, Guañabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martínez de Osaba MJ et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. Br J Rheumatol 1995;34:936-41.
- 14.Mellstrom D, Vandenput L, Mallmin H, Holmberg H, Lorentzon M, Oden A et al. Older men with low serum estradioland high serum SHBG have an increased risk of fracture. J Bone Miner Res 2008;23:1552-60.
- 15.Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(6):1802-22.
- 16.FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool). Sheffield, United Kingdom: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield. (accedido 22 may 2012); Disponible en: [http:// www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)
- 17.National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2008. (accedido 22 may 2012); Disponible en: <http://www.nof.org/professionals/>
- 18.Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barret-Connor E, Taylor BC, Cauley JA et al. Association of Testosterone and Estradiol Deficiency with Osteoporosis and Rapid Bone Loss in Older Men. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(10):3908-15.

19. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest* 1997;100:1755-9.
20. El Maghraoui A, Ouzzi Z, Mounach A, Ben-Ghabrit A, Achemlal L, Bezza A et al. The relationship between sex steroids, bone turnover and vertebral fracture prevalence in asymptomatic men. *Bone* 2011;49(4):853-7.
21. Trescot A, Glaser SE, Hansen H, Benyamin R, Patel S, Manchikanti L. Effectiveness of Opioids in the Treatment of Chronic Non-cancer. *Pain Physician* 2008;11:S181-S200.
22. Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six months' treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 1997;3:472-8.
23. Ensrud KE, Fullman RL, Barret-Connor E, Cauley JA, Stefanick ML, Fink HA et al. Voluntary Weight Reduction in Older Men Increases Hip Bone Loss: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):1998-2004.
24. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Den HW. Relationship of Obesity with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1640-6.
25. Ensrud KE, Lewis CE, Lambert LC, Taylor BC, Fink HA, Barret-Connor E et al. Endogenous sex steroids, weight change and rates of hip bone loss in older men: MrOS study. *Osteoporos Int* 2006;17:1329-36.
26. Puntus T, Schneider B, Meran J, Peterlik M, Kudlacek S. Influence of age and gender on associations of body mass index with mineral density, bone turnover markers and circulating calcium-regulating and bone-active sex hormones. *Bone* 2011;49(4):824-9.

27. Couris CM, Chapurlat RD, Kanis JA, Johansson H, Burlet N, Delmas PD et al. FRAX probabilities and risk of major osteoporotic fracture in France. *Osteoporos Int* 2011, DOI: 10.1007/s00198-011-1883-8.
28. Leslie W, Morin S, Lix L. Before-and-After study of fracture risk reporting and osteoporosis treatment initiation. *Ann Intern Med* 2010;153:580-6.
29. Kim TW, Alford DP, Malabanan A, Holick MF, Samet JH. Low bone density in patients receiving methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2006;85:258–262.
30. Fraser LA, Morrison D, Morley-Forster P, Paul LT, Tokmakejian S, Nicholson RL et al. Oral Opioids for Chronic Non-cancer Pain: Higher Prevalence of Hypogonadism in Men than in Women. *Endocrinol Diabetes* 2009;117:38-43.