OSTEOPOROSIS

Guía práctica de actuación en Atención Primaria

Versión actualizada, 2004

AUTORES

Vicente Giner Ruiz
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
Reumatólogo. Centro de Salud "Ciudad Jardín". Alicante

José Sanfélix Genovés
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
Reumatólogo. Centro de Salud de Nazaret. Valencia

ASESORES

Juan José García Borrás
Reumatólogo. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Javier Calvo Catalá
Reumatólogo. Hospital General Universitario de Valencia

La actualización de la presente *Guía práctica de actuación en Atención Primaria: Osteoporosis* ha sido consensuada por la COMISIÓN TÉCNICA ASESORA DEL PLAN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA OSTEOPOROSIS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA, formada por:

Francisco Aparisi Rodríguez
Jefe de la Sección de Radiología del Hospital Universitario La Fe, Valencia.
Miembro de la International Osteoporosis Foundation (IOF).

Rafael Belenguer Prieto
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Reumatólogo.
Centro de Salud "Algemesí", Valencia.

José María Climent Barberá
Jefe del Servicio de Rehabilitación y Medicina Física. Hospital General Universitario de Alicante.

Javier Calvo Catalá
Jefe de la Sección de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital General Universitario de Valencia.

Manuel Escolano Puig
Director General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana.

Ana Fullana Montoro
Jefa de Servicio de Salud Infantil y de la Mujer. Dirección General de Salud Pública.

Juan José García Borrás
Jefe de la Unidad de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital Universitario La Fe, Valencia.
Miembro de la International Osteoporosis Foundation (IOF).

Vicente Giner Ruiz
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Reumatólogo.
Centro de Salud "Ciudad Jardín", Alicante.

Ignacio Muñoz Criado
Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Casa de la Salud, Valencia

Francisco J Nohales Alfonso
Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Sant Francesc de Borja de Gandía; Valencia.
Vocal de Menopausia de la Sociedad Valenciana de Ginecología y Obstetricia.

Manuel Pascual De la Torre
Servicio de Protocolización e Integración Asistencial. Dirección General de Asistencia Sanitaria.

José Francisco Pastor Oliver
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Reumatólogo.
Centro de Salud "Xàbia", Alicante.

Joan Quiles Izquierdo
Técnico de Salud Pública. Servicio de Salud Infantil y de la Mujer. Dirección General de Salud Pública.

Elías Ruiz Rojo
Técnico de Salud Pública. Servicio de Promoción de la Salud. Dirección General de Salud Pública.

José Sanfélix Genovés
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Reumatólogo.
Centro de Salud "Nazaret". Valencia.

Miguel Sanz Valero
Jefe de Area de Coordinación de Centros y Actuación en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública.

ÍNDICE GENERAL

Consideraciones generales..... 7

I. Cómo sospechar quién tiene o puede tener baja masa ósea patológica..... 10

II. Cómo diagnosticar la baja masa ósea patológica..... 14
1. Densitometría ósea..... 14
2. Marcadores bioquímicos..... 18
3. Radiología..... 19

III. Una vez diagnosticada: cómo la estudio,qué le pido..... 21

IV. A quién trato, con qué y cómo la trato..... 26
1. ¿A quien trato?..... 26
2. ¿Con qué y cómo lo trato?..... 28
   2.1. Medidas preventivas no farmacológicas..... 28
   2.2. Medidas farmacológicas..... 28
      2.2.1. Calcio y vitamina D..... 29
      2.2.2. Bifosfonatos..... 30
      2.2.3. Raloxifeno..... 32
      2.2.4.Calcitonina..... 33
      2.2.5. Terapia Hormonal Sustitutoria..... 34
      2.2.6. PTH..... 36
   2.3. Esquema general de tratamiento..... 37

V. Cuando lo derivo..... 43

Bibliografía..... 48

Índice de Tablas

Tabla 1. Prevalencia de osteoporosis en la población femenina española..... 8

Tabla 2. Factores de riesgo de baja masa ósea patológica..... 12

Tabla 3. Factores de riesgo de fractura osteoporótica..... 13

Tabla 4. Factores de riesgo de caídas..... 13

Tabla 5. Definición densitométrica de la Osteoporosis según la OMS..... 16

Tabla 6. Características de las osteoporosis primarias involutivas..... 21

Tabla 7. Enfermedades relacionadas con baja masa ósea patológica..... 22

Tabla 8. Analítica a solicitar en la baja masa ósea patológica para descartar secundarismos 23

Tabla 9. Alteraciones de la analítica hemática y posible enfermedad asociada a baja masa ósea patológica..... 24

Tabla 10. Valores de calcio en orina de 24 horas y significado patológico de sus alteraciones..... 25

Tabla 11. A quien tratar según el resultado de la densitometría ósea medida con el sistema DEXA..... 27

Tabla 12. A quien tratar según factores de riesgo (no se dispone de densitometría ósea)..... 27

Tabla 13. Controles periódicos de la THS 36

Tabla 14. Grados de recomendación y nivel de evidencia de los tratamientos farmacológicos en la eficacia para reducir la aparición de fracturas osteoporóticas en mujeres menopáusicas..... 38

Tabla 15. Relación de los fármacos utilizados en el tratamiento de la baja masa ósea patológica (excluida la THS)..... 39

Índice de Figuras

Figura 1. Representación gráfica de la densidad mineral ósea..... 17

Figura 2. Puntos de referencia para calcular la altura vertebral 20

Algoritmo 1.Algoritmo de decisión terapéutica de la osteoporosis..... 42

Algoritmo 2. Criterios de derivación en un paciente con sospecha de fractura por fragilidad 45

Algoritmo 3. Criterios de derivación en un paciente con sospecha de baja masa ósea (no se dispone de densitometría)..... 46

Algoritmo 4. Criterios de derivación en un paciente con sospecha de baja masa ósea (se dispone de densitometría)..... 47

CONSIDERACIONES GENERALES

La osteoporosis (OP) es una enfermedad del esqueleto caracterizada por la disminución de la resistencia ósea que predispone a un aumento del riesgo de fractura. La resistencia ósea refleja fundamentalmente la integración de la densidad y calidad del hueso. La densidad ósea se expresa en gramos de mineral por área o volumen, y en cualquier individuo está determinada por el pico de masa ósea y la cantidad de pérdida ósea. La calidad ósea se refiere a la macro y microarquitectura,recambio óseo,tamaño,daño acumulado (ej.microfracturas) y mineralización(1).

La definición-clasificación de osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es densitométrica y no clínica y se basa en la medida de la masa ósea con el método DEXA en la columna o cadera. Establece cuatro categorías: normalidad, osteopenia, osteoporosis y osteoporosis establecida. La presencia de una baja masa ósea patológica (BMOP), osteopenia u osteoporosis, es el mejor indicador de riesgo de fractura para la región donde se ha medido la masa ósea; de ahí su interés, ya que la pérdida de masa ósea es asintomática excepto hasta que se produce su consecuencia natural: la fractura osteoporótica (FO).

La OP constituye un problema de salud con importantes repercusiones individuales, familiares y en la comunidad. La OP no tratada trae como resultado un innecesario dolor, restricción de la función (discapacidad), disminución de la calidad de vida,alteraciones en la imagen corporal con disminución de la autoestima,un incremento de la mortalidad y severas consecuencias económicas.

Es una enfermedad de alta prevalencia, pero es difícil estimarla exactamente porque, como ya se ha dicho, es asintomática hasta que no se produce la fractura,

y los estudios poblacionales son caros, costosos y arrojan datos desiguales. En general, se hacen extrapolaciones de datos de otros países y los propios disponibles dependen de las series. En un estudio (2) realizado en nuestro ámbito en población femenina, la prevalencia global de osteoporosis de columna lumbar fue del 11% y de cuello de fémur del 4%, existiendo grandes diferencias por grupos de edad (tabla 1).

Se estima que en España la osteoporosis causa 500.000 fracturas al año y es responsable de 80.000 estancias hospitalarias(3). La incidencia anual de la fractura de cadera en mayores de 50 años oscila entre el 2 y 3 por 1000, con una relación varón/mujer de 2 o 3:5. Son las que más repercusión sociosanitaria tienen; su mortalidad en fase aguda en pacientes hospitalizados se sitúa entre el 5 y 8%(4), llegando a ser en el primer año del 20-30%(5). Se estima que de los supervivientes sólo un tercio de los pacientes volverán a su situación de independencia previa a la fractura; otro tercio precisarán cuidados domiciliarios y la otra tercera parte dependerán de un centro de crónicos(1;6)

Tabla 1. Prevalencia de osteoporosis en la población femenina española

EDAD	Cadera	Lumbar
50-59 años	1%	9%
60-69 años	5%	24%
70-79 años	24%	40%

Datos extraídos de Diaz Curiel M Garcia-Borrás JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R,Rapado A,Alvarez Sanz G.Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Mec clin (Barn) 2001.

Por otra parte, una de cada cinco mujeres mayores de 50 años tiene una fractura vertebral y aunque algunas son asintomáticas y la mortalidad relacionada con la misma es baja, pueden llegar a producir dolor crónico, perdida de estatura, alteraciones respiratorias, estreñimiento y dolor abdominal, que limitan la actividad y calidad de vida de las personas que las sufren(1;7).

La alta prevalencia, el fácil manejo del arsenal terapéutico disponible y las características de la atención primaria (AP), que facilitan hechos tan importantes como la accesibilidad del paciente, el diagnóstico precoz y el cumplimiento terapéutico, hacen de la AP el nivel asistencial óptimo para prevenir, diagnosticar y tratar al paciente osteoporótico. Hecho ya señalado por organismos de gran prestigio, como la NOF(6). Existen unos criterios de derivación para los casos en que se precise remitir al paciente a otros niveles asistenciales,criterios que se abordarán también en esta guía.

Una forma práctica de abordar la OP es responder adecuadamente, según la evidencia científica disponible, a las siguientes preguntas:

I. Como sospechar quién tiene o puede tener BMOP.
II. Cómo diagnosticar la BMOP
III. Una vez diagnosticada: cómo lo estudio, qué le pido.
IV. A quién trato, con qué y cómo lo trato.
V. Cuándo lo derivo.

- La Osteoporosis no tratada trae como resultado un innecesario dolor, restricción funcional, disminución de la calidad de vida, un incremento de la mortalidad y severas consecuencias económicas.
- La Atención Primaria es el nivel asistencial óptimo para prevenir, diagnosticar y tratar al paciente osteoporótico

I. Cómo sospechar quién tiene o puede tener baja masa ósea patológica

1. CLÍNIC A

La osteoporosis es asintomática, por tanto la clínica solo es útil para hacernos sospechar que se ha producido una fractura; incluso algunos aplastamientos vertebrales cursan sin dolor.

En pacientes con factores de riesgo de BMOP la aparición de dolor en columna dorsal y lumbar, o el cambio de la intensidad o características en un dolor ya establecido, deben hacernos pensar en la posibilidad de que se haya producido una fractura.

2. EXPLORACIÓN

La disminución de la talla y el aumento de la cifosis dorsal son signos tardíos.

3. RADIOLOGÍA

La radiología simple de la columna puede ser de gran utilidad para detectar fracturas óseas localizadas, pero su valor es limitado para estimar la masa ósea, pues no es patente hasta que la pérdida de la misma es del 20-30%. La denominada osteopenia radiológica es escasamente sensible; está sujeta a las condiciones técnicas en que se realizan las radiografías (Rx) y a la subjetividad del observador. Igual ocurre con el resalte de las plataformas y el aumento de la trabeculación vertical en los cuerpos vertebrales y la disminución del grosor de la diáfisis de huesos largos.

4. FACTORES DE RIESGO (FR) DE DESARROLLAR BAJA MASA ÓSEA PATOLÓGIC A

Son enfermedades, situaciones clínicas,hábitos de vida, fármacos cuya presencia o uso implica que el riesgo de desarrollar BMOP es alto. Son muy numerosos y plantean la dificultad de cuantificar el riesgo relativo de cada uno y decidir su valor en la práctica clínica. Tienen la ventaja de alertarnos, si los detectamos en sus inicios, sobre el desarrollo de una BMOP posterior y, si ya llevan actuando años en un paciente, de que el riesgo de que tenga una BMOP en la actualidad es alto.

Son los elementos de presunción diagnóstica que tiene más sentido utilizar en AP. En la actualidad disponemos de estudios que establecen el riesgo relativo de los diferentes factores de riesgo (FR) implicados en el desarrollo de la BMOP. Recientemente, la Agencia de Evaluación Tecnológica del Servicio Catalán de la Salud(8) y la SEIOMM(7) han clasificado los FR de fractura, relacionados con la

BMOP, de acuerdo con la magnitud del riesgo asociado de producirla. No obstante, no hay unanimidad ni consenso en las propuestas para su uso en la práctica clínica.

En la tabla 2 se enumeran los FR para desarrollar BMOP clasificados en duros (riesgo alto) y blandos (riesgo moderado). Esta clasificación se basa en la puesta en común de las propuestas más relevantes de la literatura revisada(1;6-13). Es útil para facilitar el trabajo del médico de AP: pacientes con FR duros, en general, requieren una densitometría ósea e intervenciones más enérgicas; pacientes con FR blandos no precisan inicialmente la densitometría, y las intervenciones son fundamentalmente preventivas y de seguimiento. Los antecedentes familiares (de primer grado) de FO y el bajo peso se consideran ya en algunas guías como factores de riesgo elevado(6;12).

5. FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA

Son situaciones que favorecen que se produzca la fractura en aquellos pacientes con BMOP(6;7) (tabla 3). Entre ellas destacan las caídas.

6.- FACTORES DE RIESGO DE CAIDAS

La clave de los efectos desfavorables de la osteoporosis está en la aparición de fracturas. Las fracturas se producen por la interacción de tres factores: la fragilidad ósea, la caída y la dirección y fuerza de la caída.

Aunque es posible que se produzcan fracturas espontáneas ante un movimiento intempestivo, la mayoría de las fracturas osteoporóticas se producen tras una caída. Las caídas se convierten, en consecuencia, en un factor determinante en los efectos desfavorables de la osteoporosis: dolor, restricción funcional, disminución de la calidad de vida, pérdida de autoestima por el cambio progresivo en al imagen corporal y mortalidad.

Se ha defendido la caída como el "cambio de posición repentino, no intencionado, por el cual un individuo alcanza un nivel más bajo que el que tenía, hasta llegar a un objeto, al suelo o a tierra, siempre que no sea como consecuencia de un comienzo súbito de una parálisis, una crisis convulsiva o una fuerza externa incontenible"(14).

Las caídas se producen en el contexto de factores de riesgo conocidos y previsibles. Generalmente se clasifican en factores intrínsecos, extrínsecos y ambientales (15) (Tabla 4). Los factores asociados a mayor riesgo de caídas son (16): debilidad muscular, historia previa de caídas, trastorno de la marcha, déficit del equilibrio, uso de ayudas técnicas y déficit visual.

Tabla 2. Factores de riesgo de baja masa ósea patológica

FACTORES DE RIESGO DUROS O DE RIESGO ELEVADO
- Edad avanzada (mayor de 65 años) - Déficit de estrógenos: Menopausia por debajo de los 45 años Menopausia quirúrgica antes de los 45 años Amenorrea primaria o secundaria superior al año (anorexia,deportistas) - Otras circunstancias: Fractura osteoporótica previa o fractura por trauma mínimo Disminución de la altura vertebral Tratamiento con corticoides (5 mg/día durante 3 o más meses de prednisona o equivalente) Hipertiroidismo e hiperparatiroidismo Hipogonadismo en el varón
FACTORES DE RIESGO BLANDOS O DE RIESGO MODERADO
- Menopausia fisiológica - Historia de fractura osteoporótica en familiar de primer grado - Baja ingesta de calcio (< 500-850 mg/día) en periodos prolongados de tiempo - Bajo peso (< 57´5 Kg o IMC < 19 Kg/m2) - Tabaquismo (> 20 cigarrillos/ día) - Enfermedades: Gastrointestinales: Gastrectomía Resección intestinal Enfermedad inflamatoria Síndromes de malabsorción Tiroidectomía Diabetes mellitus tipo 1 Hepatopatía crónica Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Artritis reumatoide Transplantados Alcoholismo Insuficiencia renal crónica - Fármacos: Litio Anticonvulsivos Tiroxina a altas dosis Heparina Inmunosupresores

IMC:Índice de Masa Corporal

Tabla 3. Factores de riesgo de fractura osteoporótica

Baja masa ósea patológica: osteopenia y osteoporosis
Edad: mayor de 65 años
Fractura osteoporótica previa
Osteoporosis en familiar de primer grado
Bajo peso
Riesgo aumentado de caídas

Tabla 4. Factores de riesgo de caídas

FACTORES INTRINSECOS
Tener más de 65 años (en mujeres)
Deterioro relacionado con el envejecimiento
Pobre control postural
Propiocepción defectuosa
Debilidad de MMII
Trastornos de la marcha, equilibrio y la movilidad secundarios a enfermedades
Déficit visual
Déficit cognitivo o depresión
Pérdida de conocimiento súbita
FACTORES EXTRINSECOS
Riesgos personalizados
Calzado inapropiado
Vestido inapropiado
Multiterapia
Sedantes
Antihipertensivos
FACTORES AMBIENTALES
Riesgos en el interior de la casa
Iluminación
Desniveles y escaleras
Suelos
Cables
Mascotas
Riesgos exteriores
Clima
Tráfico y transporte público
Obstáculos urbanos

Extraido de: Woolf AD,Akesson A.Preventing fractures in elderly people.BMJ 2003:89-95

II. Cómo diagnosticar la baja masa ósea patológica

El objetivo al diagnosticar la BMOP es identificar a los pacientes que van a tener más probabilidad de sufrir una FO para evitar que se produzca, y si ya se ha producido (osteoporosis establecida), evitar que se vuelva a fracturar.

1. DENSITOMETRÍA ÓSEA (DO)

1.1 Utilidad diagnóstica o de predicción de riesgo de fractura

La FO tiene un origen multifactorial. La densidad mineral ósea (DMO) es un factor de predicción importante para la predicción de fracturas antes de la intervención terapéutica. Sin embargo, el incremento en la DMO como resultado de los tratamientos explica menos del 50% de las reducciones observadas en el porcentaje de fracturas(11). Incluso en algunos casos los FR no densitométricos pueden ser más importantes que los densitométricos(17-19). Pese a todo es indudable el papel actual que juega el conocimiento de la DMO de un paciente concreto en el diagnóstico y, por tanto, en la toma de decisiones terapéuticas.

La medición de la DMO puede hacerse con diferentes técnicas. La Tomografía Axial Computorizada (TAC) y la Resonancia Magnetica (RM) han sido utilizadas,pero la técnica consensuada y aceptada internacionalmente es la densitometría, que utiliza el sistema de absorciometría radiográfica de doble energía (DEXA). Como valor normal de referencia se utiliza el promedio de la DMO de la mujer adulta joven sana (escala T, puntuación T o T-score en inglés-). La diferencia entre el paciente y el valor normal se da habitualmente en desviaciones estándar (DE).

Un descenso de 1 DS en columna o cadera aumenta en más del doble la probabilidad de fractura, convirtiéndose así en el mejor predictor de riesgo de fractura para el lugar donde se mide. Esta capacidad predictiva es similar a la de un incremento de 1 DS en la tensión arterial respecto a ictus y mayor que un incremento de 1 DS en el colesterol sérico para las enfermedades cardiovasculares (17).

Actualmente también disponemos de otros sistemas para evaluar la DMO en el esqueleto periférico: DEXA en radio, falange y sobre todo de calcáneo, así como los ultrasonidos cuantitativos (QUS) que aunque no miden concretamente masa ósea, son predictores del riesgo de fractura.

1.2 Utilidad en la monitorización o seguimiento de los pacientes

No hay resultados consistentes referentes al peso que tienen los cambios en la DMO para explicar el efecto antifractura de los fármacos antirresortivos. Algunos metaanálisis(18;19) asocian incrementos en la DMO con grandes reducciones en

fracturas óseas; sin embargo análisis basados en datos individuales de pacientes (DIP) parecen indicar que solo entre el 4 y el 28% de la reducción del riesgo de fractura podría ser explicada por un incremento de la DMO(20-22).

Comunicaciones muy recientes(23;24) parecen confirmar que el análisis basado en DIP puede ser el más apropiado para calcular la proporción con la que cada uno de las variables implicadas en el origen de las fracturas participa en la reducción de las mismas. Con este análisis los cambios de la DMO explican solo una pequeña proporción de la reducción del riesgo de fractura (4-28%). Otros factores como el efecto en el recambio óseo y la microarquitectura parecen estar también implicados.

Por tanto, la utilidad de la DO en la monitorización del tratamiento está muy cuestionada. La decisión de mantener el tratamiento farmacológico, deberá estar basada en el correcto diagnóstico, en la valoración adecuada de los factores de riesgo, en la tolerancia del mismo y en la evidencia disponible sobre el efecto antifractura de los distintos fármacos, pero no en la respuesta exclusiva de la mejora (y menos de la cantidad) en la DMO. De realizar una DO de control no estaría justificado realizarla hasta pasados dos años de la primera.

Todo lo referido es válido para DEXAs centrales y mujeres caucásicas posmenopáusicas; para hombres,mujeres premenopáusicas y otras razas, la evidencia es menor.

Se han realizado estudios prospectivos, sobre todo en mujeres de edad avanzada(25-29) que demuestran que el QUS de calcáneo predice el riesgo de fractura en cadera y columna lumbar. Sin embargo, su utilidad en la práctica clínica en individuos concretos está todavía cuestionada por no conocerse con exactitud el punto de corte para evaluar el riesgo (T-score entre < -1.5 y < -2.5 según aparatos) sobre todo en individuos jóvenes, por la falta de estandarización entre los diversos aparatos, por las variaciones entre individuos (posición del pie, pie edematizado, temperatura ambiente, etc), por alteraciones regionales, etc. Su evidencia como predictor de fracturas osteoporóticas en mujeres jóvenes y en hombres es más limitada.

Por otra parte, el QUS no es útil para el seguimiento del paciente(19;28;30;31);aunque su precisión es alta, el coeficiente de variación también es muy alto (3-10%) lo que no permite detectar cambios en la mineralización ósea en periodos de 1-3 años (12)

En el caso de los DEXA periféricos su valor predictivo del riesgo de fractura no está del todo bien clarificado y menos su utilidad para monitorizar los tratamientos. La justificación de su uso sería en lugares donde no hay acceso a DEXA centrales. La más utilizada es la de calcáneo.

1.3¿Qué DO solicitar?

Dado que las fracturas con mayor morbimortalidad son las de cadera y columna, es en estos dos lugares donde se realiza habitualmente la medición de la DMO, es recomendable efectuar ambas determinaciones, a pesar de algunas opiniones que basándose en la antigua clasificación de la osteoporosis y la localización más frecuente de fracturas (tabla 6), recomiendan efectuar solo la determinación lumbar o de fémur.

En la cadera se ha recomendado siempre la determinación de la masa ósea en el cuello del fémur; hoy la tendencia es a la valoración conjunta de la extremidad proximal del fémur para mejorar la precisión. En la columna lumbar se realiza la medición en L1-L4 o L2-L4 según los modelos; se debe calcular el valor global L2-L4 o L1-L4 y no debemos observar diferencias importantes en ninguna vértebra. En esta localización la probabilidad de artefactos es muy alta (osteofitos, calcificaciones, partes blandas, etc.), lo que nos puede dar falsos negativos o diferencias de densidad en alguna vértebra, especialmente en edades avanzadas. No obstante su realización es de gran importancia en especial en menores de 60-65 años.

En un 20-25 % de los casos no hay una adecuada correlación entre la DO de columna y la de cadera; en estos casos para el diagnóstico debemos utilizar la de valores más bajos. En mujeres posmenopáusicas menores de 65 años los cambios en la DMO son generalmente mejor detectados en la DO de columna lumbar; no es así en las más mayores, donde los cambios degenerativos de la columna lumbar y otros factores (calcificación de la aorta, etc.) pueden alterar los resultados; en estos casos, la DMO de la cadera será de elección(32).

Previamente, o al mismo tiempo que la DO, pediremos una Rx simple, anteroposterior y lateral, de columna dorsal (centrada en D7), de columna lumbar (centrada en L2). Son útiles para: comprobar si hay fracturas vertebrales, medir la altura de la vértebras sospechosas de acuñamientos y constatar la presencia o no de osteofitos, calcificaciones u otros artefactos que puedan aumentar la DMO.

1.4 Definición densitométrica

La OMS ha establecido(33), en función de los resultados de la DMO obtenidos con el sistema DEXA, las categorías que se encuentra reflejada en la tabla 5. En la figura 1 se ve la representación gráfica de esta definición-clasificación.

Tabla 5. Definición densitométrica de la Osteoporosis según la OMS

Normalidad:	DMO superior a -1 DE
Osteopenia:	DMO entre -1 y –2´5 DE
Osteoporosis:	DMO inferior a –2´5 DE
Osteoporosis establecida:	Osteoporosis y fractura por fragilidad

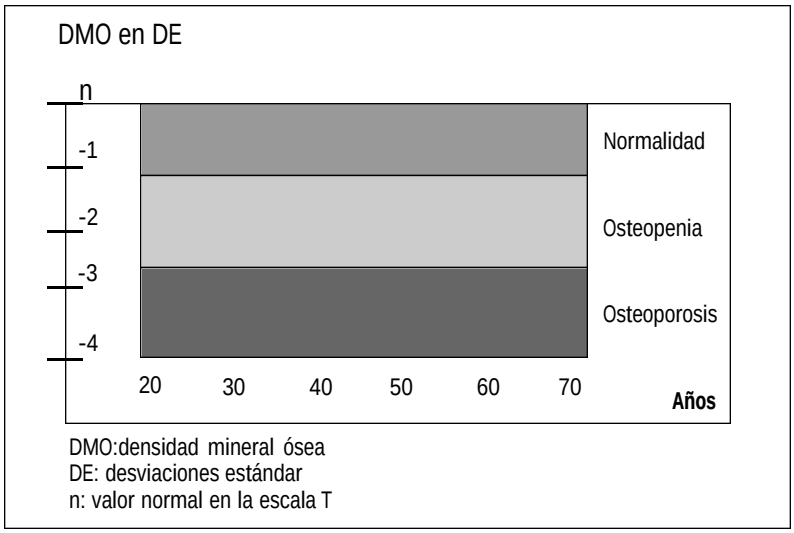


Figura 1. Representación de la clasificación densitométrica de la Densidad Mineral Ósea

1.5 Indicaciones de la DO

La baja sensibilidad de la técnica para cualquier valor de riesgo, su pobre valor predictivo positivo, los errores de exactitud (mediciones en el mismo sujeto y con el mismo aparato), los de precisión de los diferentes aparatos, los diferentes métodos de medición y la variabilidad de los aparatos utilizados, hacen que la DO no sea recomendada como método de cribado sistemático en la población general (17;34;35), especialmente en menores de 50 años. Sin embargo, mediciones en poblaciones de hombres y mujeres mayores de 65 años donde la prevalencia de osteoporosis es mayor, podría estar justificado (6;12)

Es pues, una técnica con limitaciones y se debe manejar en el contexto de cada paciente con una situación clínica determinada para poder discriminar quién precisará tratamiento y quién no (36). Se debe solicitar la DO a aquellas personas con riesgo de presentar BMOP; no obstante, no existen unas normas claras consensuadas por no existir evidencias suficientes.

Se puede asumir, basándonos en las recomendaciones nacionales e internacionales (1;6-13;37;38) que se debería solicitar una DO en caso de que la mujer presente cualquier factor de riesgo duro,o menopausia fisiológica y además algún otro factor de riesgo blando (tabla 2). Una indicación aceptada (aunque controvertida) es realizarla en mujeres preocupadas por la posibilidad de padecer una osteoporosis y que acepten llevar el tratamiento recomendado, en caso de que fuera necesario. Otras posibles indicaciones podrían ser: disminución de la altura vertebral superior o igual al 15%, mujer fértil o varón con dos o más factores de riesgo blandos.

Si el resultado de la DO no va a influir en la decisión de tratar o no, o si el método y/o procedimientos de realización son imprecisos,no debe practicarse. Por tanto, la oferta para realizar indiscriminadamente DO gratuitas en centros sanitarios a mujeres postmenopausicas no es aconsejable.

- Pese a sus limitaciones es indudable el papel actual que juega el conocimiento de la DMO de un paciente concreto en el diagnóstico y en la toma de decisiones terapéuticas.
- La utilidad de la DO en la monitorización del tratamiento está muy cuestionada. De realizar una DO de control no estaría justificado realizarla hasta pasados dos años de la primera.
- La DMO que mejor predice el riesgo de fractura en determinado lugar del esqueleto es aquella que se realiza en esa localización anatómica.
- La DO no se recomienda como método de cribado sistemático en la población general, especialmente en menores de 50 años.

2. MARCADORES BIOQUÍMICOS (MB)

2.1 Utilidad diagnóstica o de predicción de riesgo de fractura

La perdida estrogénica de la mujer aumenta el remodelado óseo y disminuye la DMO. Sabemos que la DMO es un predictor de riesgo de fracturas; si los MB de resorción y/o de formación ósea, de forma independiente o a través de la disminución de la masa ósea, nos permitieran predecir el riesgo de fractura serían de gran utilidad en la práctica clínica.

Se ha analizado la relación entre los MB y el riesgo de fractura, tanto los de reabsorción como los de formación, y se ha encontrado por algunos autores(39;42) que niveles altos de estos están asociados al riesgo de fractura, independientemente de la DMO. También mostraron que la valoración conjunta de los marcadores y valores de DMO iguales o por debajo de -2.5 DS predecían mejor el riesgo de fractura que cualquiera de ellos sólo(39). No obstante, estos estudios no siempre coinciden con los marcadores con los que encuentran asociación e incluso los resultados son,a veces,contradictorios; la asociación es pues controvertida.Ningún marcador o grupo de marcadores cuenta con la suficiente evidencia para predecir el riesgo de fractura de forma consistente en individuos concretos (gran variabilidad entre individuos). No obstante, pueden ser útiles en la práctica clínica, junto a otros factores de riesgo, para decidirnos a tomar una decisión terapéutica.

2.2 Utilidad en la monitorización de los tratamientos

La utilidad en la monitorización de los tratamientos, vendría dada si a través de los marcadores bioquímicos se pudiera discriminar de forma precoz a los pacientes a los que sería recomendable un cambio de tratamiento (por falta de eficacia) y que estos cambios de tratamiento en pacientes concretos supusieran una mejora

de los resultados antifractura comparados con otro grupo de pacientes a los que de forma aleatoria y ciega se le hubiera asignado una monitorización estándar (ej. densitometría cada 2 años).No se ha encontrado ninguna evidencia, ni estudios con este diseño, en la literatura revisada.

No obstante, si se confirmara que en pacientes de forma individual, algunos MB de remodelado predijeran de forma temprana los cambios en la DMO, o predijeran qué pacientes tienen menos probabilidad de fracturarse (porque han disminuido los MB) y quienes no después de una intervención terapéutica, nos podrían proporcionar una herramienta útil en el seguimiento post-tratamiento.

Diversos marcadores óseos se han analizado para ver su capacidad de predecir fracturas en pacientes en tratamiento con calcitonina, bifosfonatos, THS y raloxifeno(43-59).Algunos autores(45-49) encuentran correlación con la ganancia en DMO, pero con gran variabilidad en los marcadores analizados y en la significación de los resultados; aunque la asociación sea fuerte, parece insuficiente para predecir ganancia en masa ósea en pacientes concretos y solo parece válida para grupos de pacientes. No obstante, Overgaard et al(43) encuentran disminución significativa de marcadores en los que no se habían fracturado; incluso Bjarnason et al(59) señalan que el valor predictivo en la aparición de fracturas de los cambios en algunos marcadores es de la misma magnitud que los cambios en la DMO de la que parten al inicio del tratamiento. Tampoco parece claro su papel en identificar a los no respondedores por su valor predictivo negativo bajo(45).

En definitiva los datos no son concluyentes y no existe suficiente evidencia que refrende que el descenso de ningún marcador ni grupo de marcadores sea útil en la práctica clínica para monitorizar el tratamiento antirresortivo. Esencialmente porque no está demostrado que la monitorización con ellos disminuya la incidencia de fracturas en relación a la monitorización clásica con DO y porque su correlación con los cambios de masa ósea es pequeña y heterogénea en los ensayos analizados, no quedando clara su utilidad en individuos concretos. No obstante, es una línea de investigación interesante que puede tener resultados prometedores.

- Ningún marcador o grupo de marcadores cuenta con la suficiente evidencia para predecir el riesgo de fractura de forma consistente en individuos concretos.
- No existe suficiente evidencia que refrende que el descenso de ningún marcador ni grupo de marcadores sea útil en la práctica clínica para monitorizar el tratamiento antirresortivo.

3. RADIOLOGÍA

La existencia de FO previa es el mejor predictor de riesgo de sufrir nuevas fracturas(60;61); el riesgo es independiente de la DMO de quien ha sufrido la fractura. Así pues el diagnóstico de pacientes con fracturas vertebrales es esencial para

identificar a un grupo de riesgo elevado de sufrir nuevas fracturas en cualquier lugar del esqueleto. La radiología simple de la columna dorsal y lumbar es el mejor método para identificar las fracturas vertebrales.

La expresión radiológica de la fractura vertebral es la disminución de su altura. La fractura se clasifica en tres grupos: en cuña, cóncava o bicóncava y por compresión. La primera es la más típica de la enfermedad osteoporótica y se produce por colapso de la parte anterior del cuerpo vertebral; en el segundo caso el colapso afecta a una o a las dos partes centrales del cuerpo vertebral; cuando el colapso afecta a la totalidad del cuerpo hablamos de fractura por compresión.

Disminuciones de la altura vertebral (anterior, media o posterior)del 20% o más nos indican que estamos ya en presencia de una fractura.(62;63) Valores de disminución del 15 al 19 %, grado 0´5 de deformidad en el método semicuantitativo de Genant et al.(62), en pacientes mayores de 65 años y con FR de BMOP, deben alertarnos del inicio de una futura fractura. Las fracturas osteoporóticas más frecuentes se localizan en D7 a D9 y D11 a L1.

En la figura 2 se explica el procedimiento para el cálculo de la disminución de la altura vertebral. En el diagnóstico y seguimiento de las fracturas vertebrales la radiología simple y los métodos semicuantitativos como el de Genant et al., van a adquirir cada vez mas protagonismo; especialmente en atención primaria.Se deben solicitar radiografías antero-posterior y perfil de columna dorsal centrada en D7 y de columna lumbar en L2.

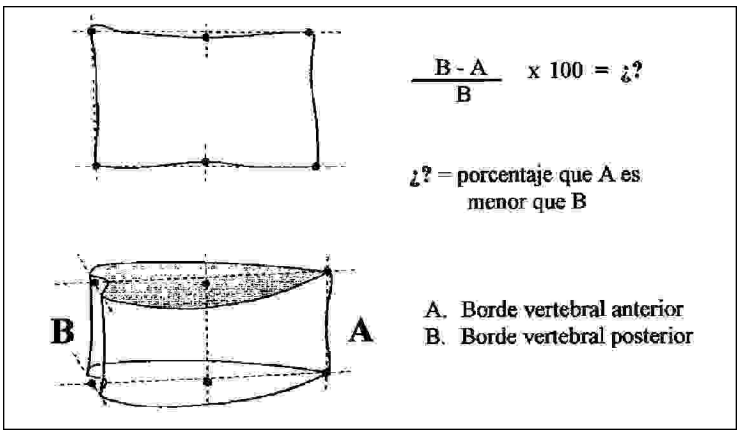


Figura 2. Puntos de referencia para calcular la altura vertebral

- La radiología no es pues útil para el diagnóstico de osteoporosis, salvo en el caso de fractura.
- La radiología de columna también es útil para valorar nuevas fracturas vertebrales y para valorar “artefactos” que puedan influir en la lectura de la DM.
- Valores de disminución del 20 %,de la altura vertebral, o mayores indican una fractura vertebral.

III. Una vez diagnosticada: cómo la estudio, qué le pido

Una vez diagnosticada la BMOP, la siguiente actuación debe ir dirigida a establecer si es primaria o secundaria a alguna enfermedad sistémica.

1. CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

1.1 Primaria: Sus formas de presentación son:

- Osteoporosis juvenil idiopática
- Osteoporosis idiopática en adultos jóvenes
- Osteoporosis involutiva: posmenopáusica y senil. Son las que habitualmente va a tratar el médico de atención primaria. Sus características se encuentran en la tabla 6.

2.2 Secundaria: En la tabla 7 están reflejadas las enfermedades y fármacos más frecuentes con los que habría que hacer el diagnóstico diferencial antes de etiquetar a una osteoporosis como involutiva (6).

Tabla 6. Características de las osteoporosis primarias involutivas

CARACTERÍSTICAS	OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA	OSTEOPOROSIS SENIL
Edad (en años)	50 - 75	>70
Predominio femenino	Alto	Medio
Velocidad de pérdida ósea	Alta	Baja
Localización de la fractura	Vértebras y muñeca	Cadera y vértebras

Tabla 7: Enfermedades relacionadas con baja masa ósea patológica

ENDOCRINAS
- Hipogonadismo
- Hipertiroidismo
- Hiperparatiroidismo
- Síndrome de Cushing
- Diabetes mellitus tipo 1
- Hiperprolactinemia

FÁRMACOS
- Corticosteroides
- Litio
- Anticonvulsivantes
- Tiroxina a altas dosis
- Heparina
- Citostáticos

AMENORREA (superior al año)
- Deportistas
- Anorexia nerviosa

NEOPLASIAS
- Mieloma múltiple
- Metástasis (pulmón, próstata, mama, riñón, tiroides)

OTRAS
- Gastrointestinales:
  - Gastrectomía
  - Resección intestinal
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - Síndromes de malabsorción
- Tiroidectomía
- Hepatopatía crónica
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Artritis reumatoide
- Transplantados
- Alcoholismo
- Insuficiencia renal crónica
- Osteomalacia

Extraído de: National Osteoporosis Foundation. Physician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis 2003.

2. PROPUESTA PRÁCTIC A

Ante la sospecha de un paciente con BMOP por la presencia de FR o ante la evidencia de una fractura patológica, se realizará una anamnésis general y una exploración general por aparatos buscando síntomas y signos de procesos secundarios. Posteriormente se realizará una analítica para completar el estudio (tabla 8). La anomalía en cualquiera de los parámetros sugiere la presencia de una osteoporosis secundaria (tabla 9).

Tabla 8. Analítica a solicitar en la baja masa ósea patológica para descartar secundarismo

EN SANGRE
Hemograma
Velocidad de sedimentación globular
Proteína C reactiva
Creatinina
Calcio y fósforo
Transaminasa glutámico-oxalacético (GOT)
Transaminasa glutámico-pirúvico (GPT)
Gammaglutamil-transpeptidasa (GGT)
Fosfatasa alcalina
Proteinograma
Tirotrofina (TSH), T4 libre
Otras opciones según sospecha diagnóstica
Testosterona y testosterona libre
Perfil hormonal:Hormona luteinizante (LH),Hormona foliculo-estimulante(FSH) y 17β-estradiol(E2)
Vitamina D (25-OH D3)
Paratohormona (PTH)
EN ORINA
Elemental y sedimento
De 24 horas: calcio

Tabla 9: Alteraciones en la analítica hemática y posible enfermedad asociada a baja masa ósea patológica

PARÁMETRO EN SANGRE	SENTIDO	ENFERMEDAD SUGERIDA
Hemograma	Alterado	Enfermedad hematológica Neoplasia Artritis reumatoide
VSG* PCR**	Elevadas	Enfermedades inflamatorias: artritis reumatoide Neoplasias, mieloma
Creatinina	Elevada	Insuficiencia renal
Calcio	Elevado Disminuido	Hiperparatiroidismo primario, Metástasis Osteomalacia (puede estar normal)
Fósforo	Disminuido	Osteomalacia Hiperparatiroidismo primario (pueden estar normales)
GOT*** GPT†	Elevadas	Hepatopatía
GGT‡	Elevada	Metástasis hepática
Fosfatasa alcalina	Elevada	Hepatopatía Neoplasias óseas Hiperparatiroidismo primario, Osteomalacia Fracturas óseas (aplastamiento vertebral)
Proteinograma	Alterado	Mieloma
Tirotrofina (TSH)	Elevada Disminuida	Hipotiroidismo Hipertiroidismo
Testosterona	Disminuida	Hipogonadismo (posible en corticoterapia)
Hormona luteinizante (LH)	Disminuida	Hipogonadismo (posible en corticoterapia)
Vitamina D (25(OH) D_3)	Disminuida	Déficit de absorción Falta de exposición solar Enfermedades hepatobiliares y renales
Hormona paratiroidea (PTH)	Elevada	Hiperparatiroidismo primario

* Velocidad de sedimentación globular
**Proteína C reactiva
***Transaminasa glutámico-oxalacético
†Transaminasa glutámico-pirúvico
‡Gammaglutamil-transpeptidasa

Los valores del calcio en orina de 24 horas pueden sernos de gran utilidad tanto para descartar secundarismos como para la monitorización de los pacientes tratados con vitamina D (tabla 10).

Tabla 10. Valores del calcio en orina de 24 horas y significado patológico de sus alteraciones

VALOR (en mg 24 horas)	NIVEL	SIGNIFICADO PATOLÓGICO
< 100 mg	Bajo	Disminución de la absorción
		Osteomalacia
		Hiperparatiroidismo
100 – 300 mg	Normal	
> 300 mg	Elevado	Hiperparatiroidismo primario
		Neoplasias óseas
		Intoxicación por vitamina D

Los marcadores de remodelado óseo son, como ya se ha comentado, un tema controvertido. No hay estudios que establezcan su utilidad y uso en la práctica clínica de forma rigurosa. No obstante, pueden usarse para identificar a los denominados "perdedores rápidos" y ser de utilidad, junto a otros factores de riesgo, en la toma de decisiones terapéuticas.

Ante la sospecha de un paciente con BMOP o ante la presencia de una fractura patológica se realizará una anamnésis general, una exploración general y una analítica para descartar osteoporosis secundaria

IV. A quién trato, con qué y cómo lo trato

El objetivo terapéutico es evitar la osteoporosis establecida, es decir, la fractura osteoporótica y en el caso de que ya exista evitar una nueva fractura.

La intervención en la infancia, adolescencia, juventud y en el adulto joven estará basada esencialmente en medidas preventivas destinadas a incrementar el pico de masa ósea.A partir de entonces, y esencialmente en la mujer postmenopáusica, se basará en medidas farmacológicas y no farmacológicas encaminadas a mejorar la calidad del hueso, a evitar la pérdida de masa ósea o a recuperarla. La prevención de caídas en las personas mayores juega, por otra parte, un papel esencial, y los protectores de cadera en las personas con mayor riesgo de caídas lo pueden jugar en un inmediato futuro.

1. ¿A QUIEN TRATO?

Para escoger a quién tratar lo importante es individualizar la decisión y apelar a la sensatez clínica basada en la evidencia disponible. El punto de corte para tratar o no, no está bien establecido debido al valor relativo de la densitometría y del peso de los factores de riesgo.

Las circunstancias concretas a valorar en cada paciente son: edad, factores de riesgo de BMOP, factores de riesgo de fractura, cuantía de la pérdida de DMO, previsible cumplimiento o no del tratamiento, esperanza y calidad de vida.

En el caso de no disponer de DMO decidiremos sobre la base de los factores de riesgo concurrentes en cada paciente. En la práctica nos podemos encontrar con las siguientes situaciones:

- A quien tratar según el resultado de la DO por DEXA (tabla 11)
- A quién tratar según los factores de riesgo sin disponer de la DMO (tabla 12)

Tabla 11. A quien tratar según el resultado de la densitometría ósea medida con el sistema DEXA

	<65 años	>65 años
Osteopenia: DMO: entre –1 y –2´5 DE	➔En general no tratar ➔Aplicar medidas preventivas a todos ➔Valorar conjuntamente con el paciente tratar si DMO entre -2 y -2´5 y: -antecedentes maternos de OP -bajo peso -riesgos de caída	➔Aplicar medidas preventivas a todos ➔Individualizar cada caso según: -presencia o no de FR -número de FR -riesgos de caída no corregibles -seguimiento -esperanza y calidad de vida
Osteoporosis: DMO por debajo de –2´5 DE	➔Tratar a todos los que tengan otros FR de fractura	➔Tratar a todos
Osteoporosis establecida: DMO por debajo de –2´5 DE más fractura osteoporótica	➔Tratar a todos	
DEXA:absorciometría dual con fuente de radiología simple DMO:densidad mineral ósea FR:factor de riesgo FO:fractura osteoporótica		

Tabla 12. A quién tratar según factores de riesgo (no se dispone de densitometría ósea)

Menopausia antes de los 45 años sintomática (quirúrgica o no)	Remitir a ginecología para valorar THS hasta la edad de la menopausia fisiológica
Fractura osteoporótica previa	Tratar a todos
Tratamiento con corticoides (dosis y pautas referidas)	
Menopausia antes de los 45 años asintomática (quirúrgica o no)	- asegurar la ingesta de calcio y vitamina D - fomentar el ejercicio físico - evitar el alcohol,tabaco y delgadez - evitar fármacos nocivos sobre la masa ósea
Menopausia fisiológica con uno o más factores de riesgo blandos	
Mujer fértil con uno o más Factores de riesgo blandos	

2. ¿CON QUÉ Y CÓMO LO TRATO?

2.1. Medidas preventivas no farmacológicas(1;6;11;13)

Lo componen un grupo de medidas de gran interés, por ser inocuas, baratas y de demostrada eficacia para evitar la fractura osteoporótica serían (Grado de recomendación A):

- asegurar la ingesta de calcio necesario por edad y sexo
- evitar fármacos osteoporizantes (ver tabla 7)
- prevenir las caídas y usar protectores de cadera (para las fracturas de cadera) (64).
- Las intervenciones mediante ejercicios reducen el riesgo de caída el 12 % y el número de caídas el 19 %, aunque no hay datos suficientes para identificar el ejercicio más efectivo (65).

Otras medidas, sin evidencia concluyente que las respalde, pero no exentas de interés podían ser (Grado de recomendación B o C):

- evitar dietas hipo e hiperproteicas, o ricas en sodio,
- evitar el sedentarismo.
- recomendar el ejercicio, adaptándolo a la edad y a las características físicas del paciente,y recordando que en términos de DMO los recomendados son con carga o contra resistencia. En términos de prevención de fracturas vertebrales se recomiendan los ejercicios de columna en extensión. En términos de prevención de caídas se recomiendan los ejercicios de entrenamiento, de control postural y reeducación del equilibrio(66).
- evitar el tabaquismo que podría actuar indirectamente sobre la DMO
- evitar el abuso de alcohol por su posible influencia en la DMO y sobre todo por el riesgo de caídas
- no recomendar más de 4 tazas de café porque aumenta la calciuria.
- Información sobre las medidas de detección e intervención sobre riesgos intrínsecos, extrínsecos y medioambientales de caída.

2.2. Medidas farmacológicas

Antes de tomar una decisión terapéutica se ha de valorar adecuadamente su necesidad, la evidencia científica que apoya las diferentes opciones terapéuticas y adecuarla a las características del paciente. Se debería tener en cuenta que: algunos fármacos empleados tienen una dudosa eficacia, algunas pautas de tratamiento son inadecuadas, existen fármacos muy caros y con una presión comercial elevada, no existen controles adecuados de la respuesta al tratamiento y no existen controles adecuados de la aparición de efectos secundarios. Por tanto la primera pregunta que nos tendríamos que hacer es ¿a quién tratar?

La osteoporosis en nuestro medio esta poco diagnosticada y tratada, son muchos los pacientes incluso con fracturas osteoporóticas que no llevan trata-

miento. Por otra parte,algunos autores(67-69) estiman que se podrían medicalizar excesivamente al supravalorar el resultado obtenido en los ensayos clínicos por algunos medicamentos en la reducción del riesgo relativo. Sería más sensato prestar mayor atención a las características de la población que entra en el ensayo y a la reducción absoluta del riesgo o al número de personas necesarias a tratar para obtener la reducción de las fracturas, así como a los intervalos de confianza de estos datos estadísticos. Por otra parte, se debería prestar especial atención a las características del fármaco, su inocuidad, su idoneidad en el paciente concreto en el que queremos iniciar el tratamiento y, la experiencia acumulada del fármaco en su uso en la comunidad. Una vez tomada la decisión farmacológica entre las opciones disponibles se debe prestar especial atención al cumplimiento terapéutico.

- Para escoger a quién tratar lo importante es individualizar la decisión y apelar a la sensatez clínica basada en la evidencia disponible
- Las medidas preventivas no farmacológicas lo componen un grupo de medidas de gran interés, por ser inocuas, baratas y de demostrada eficacia.
- Antes de tomar una decisión terapéutica se ha de valorar adecuadamente su necesidad, la evidencia científica que apoya las diferentes opciones terapéuticas y adecuarla a las características del paciente.

2.2.1 Calcio y Vitamina D

Ensayos clínicos randomizados (ECR) han demostrado que la ingesta adecuada, o suplementos, de calcio y vitamina D reducen las fracturas de cadera y no vertebrales en ancianos con déficit de calcio y vitamina D(70;71). Existe evidencia que muestra que los suplementos de vitamina D en la vejez reduce significativamente las fracturas no vertebrales(72).

Los estudios que evidencian la eficacia antifractura del calcio en monoterapia son pocos y de resultados contradictorios; al parecer la eficacia se manifiesta en población de mayor riesgo con muy baja ingesta, inferior a 400 mg/día y/o con fracturas previas(73;74).

Con la evidencia disponible, la adecuada ingesta de calcio y vitamina D en la dieta, o con suplementos si es necesario, son esenciales para la prevención de la osteoporosis(1;6;10-12;75).Aunque su evidencia antifractura no es concluyente se recomienda utilizarlos junto al resto de los antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis(12;75). Los suplementos de calcio y vitamina D también son recomendados,junto a los bifosfonatos, en pacientes que requieren glucocorticoides por periodos prolongados de tiempo (5 mg, o más, de prednisona durante tres meses, o más)(76).

Las recomendaciones de calcio y vitamina D diarios tampoco son homogéneas: se estima que bien sea por ingesta o por suplementos,las necesidades de calcio en las mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años son de 800-1000

mg/día, y en postmenopáusicas y hombres después de los 50 años estarían alrededor de 1000-1500 mg/día. Las cantidades recomendadas de vitamina D serían de 400 UI en hombres y mujeres menores de 50 años y de 800 UI en mayores.

2.2.2. BIFOSFONATOS

Acido alendrónico

Hay ECR con resultados positivos desde 1995, que posteriormente se han confirmado en estudios más recientes, y que han demostrado que el alendronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, en mujeres postmenopáusicas(77-79). Reduce la incidencia de fracturas vertebrales en hombres(80) (único aprobado por la FDA). Es de elección junto al risedronato en el tratamiento de la osteoporosis por corticoides(76).

Pauta posológica y forma de administración: 10 mg/día vía oral o 70 mg en una dosis semanal(81). Se debe tomar sin haber comido ni bebido líquido alguno dos horas antes (incluso agua mineral) ; se debe permanecer sin comer ni tomar líquido alguno (incluso agua mineral) ni medicamentos 30 minutos después; también se recomienda no acostarse hasta 30 minutos después de su toma. El comprimido debe tragarse entero sin masticar y sin que se deshaga en la boca. En relación a la toma con agua mineral, depende de si el agua mineral contiene una alta cantidad de cationes divalentes tipo Ca o Mg; en España existen varias aguas “minerales” con bajo contenido mineral que podrían ser aptas. Debe asegurarse la ingesta adecuada de calcio y vitamina D(no de forma concomitante). No es necesario ajustar la dosis en ancianos y en insuficiencia renal leve.

Efectos adversos: Digestivos (1-9 %): dolor abdominal, dispepsia, úlcera esofágica,estreñimiento, diarrea,etc. Metabólicos (más de 25 %):hipocalcemia (en ficha técnica, 10-18 % y cuando aparece de forma leve y transitoria). Neurológicos (1-9 %): cefalea y fiebre. Osteomusculares (1-9 %):mialgia. Dermatológicos (menos de 1 %): exantema o eritema. Puede aumentar las transaminasas y disminuir la calcemia.

Interacciones: La administración concomitante de antiácidos o calcio, los alimentos o incluso el agua mineral, pueden disminuir su absorción.

Contraindicaciones: En acalasia y estenosis esofágica, en insuficiencia renal grave. Vigilancia clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, hiperfosfatemia,hipocalcemia o alteraciones hepáticas, gástricas,duodenales o esofágicas activas. En embarazo, uso en ausencia de alternativas más seguras (categoría C de la FDA). No se recomienda su uso en madres lactantes, suspendiendo la lactancia materna o el medicamento.

Acido risedrónico

ECR recientes muestran la buena tolerabilidad (similar a placebo), la rapidez de acción y los resultados positivos en fracturas vertebrales y no vertebrales(82;83). Por otra parte, el estudio "Hip fracture"(84) mostró reducción del riesgo de fracturas de cadera. Es el fármaco de elección, junto al alendronato, en tratamiento de la osteoporosis corticoidea(76) y el único aprobado en nuestro país para esta indicación.

Pauta posológica y forma de administración: 5 mg/día vía oral o 35 mg en una dosis semanal(85). Se debe tomar sin haber comido ni bebido líquido alguno dos horas antes (incluso agua mineral) ; se debe permanecer sin comer ni tomar líquido alguno (incluso agua mineral) ni medicamentos 30 minutos después; también se recomienda no acostarse hasta 30 minutos después de su toma. Debe asegurarse la ingesta adecuada de calcio y vitamina D(no de forma concomitante). No es necesario ajustar la dosis en ancianos y en insuficiencia renal leve.

Efectos adversos: Digestivos: dolor abdominal, dispepsia, úlcera esofágica, estreñimiento, diarrea, etc. Metabólicos: hipocalcemia e hipofosfatemia. Neurológicos: cefalea y fiebre. Osteomusculares: mialgia. Dermatológicos: exantema o eritema. También puede disminuir la calcemia y la fosfatemia de forma precoz y pasajera y, raramente, puede aumentar las transaminasas. Puede provocar una iritis ocasionalmente con las dosis de 30 mg.

Interacciones: La administración concomitante de medicamentos que contengan cationes polivalentes, como calcio, magnesio, hierro o aluminio, o alimentos, incluso el agua mineral, pueden disminuir su absorción. Se ha utilizado en ECR en fase III de forma concomitante con AINEs. Pueden utilizarse con suplementos de estrógenos.

Contraindicaciones: En acalasia y estenosis esofágica, en insuficiencia renal grave.Vigilancia clínica en pacientes con hiperfosfatemia,hipocalcemia u otros problemas del metabolismo óseo. En embarazo, uso en ausencia de alternativas más seguras (categoría C de la FDA).No se recomienda su uso en madres lactantes,suspendiendo la lactancia materna o el medicamento.

Acido etidronico

El etidronato es una opción terapéutica que sólo aventaja al alendronato y risedronato en el precio. Evidencia sólo en fracturas vertebrales (86); tiene menor eficacia antiresortiva y menor potencia como inductor de la mineralización que los nuevos bifosfonatos.

Pauta posológica y forma de administración: se administra a dosis de 400 mg/día durante 2 semanas de cada 3 meses. El resto del trimestre se debe asegurar la inges-

ta de calcio y vitamina D aunque la forma de hacerlo varía según los estudios: pueden interrumpirse mientras se toma el etidronato o tomarse de forma continua. Las dosis recomendadas son de 500-1000 mg/día de calcio y 400-800 UI/día de vitamina D. Se debe tomar sin haber comido ni bebido líquido alguno dos horas antes (incluso agua mineral); se debe permanecer sin comer ni tomar líquido alguno (incluso agua mineral) ni medicamentos 30 minutos después; también se recomienda no acostarse hasta 30 minutos después de su toma. Debe asegurarse la ingesta adecuada de calcio y vitamina D(no de forma concomitante). Ajustar dosis en insuficiencia renal leve.

Efectos adversos: Digestivos: dolor abdominal, dispepsia, diarrea. Metabólicos: hipocalcemia, hiperfosforemia. Osteomusculares: dolores óseos, osteomalacia. También erupciones, angioedema y disgeneusia.

Contraindicaciones: Insuficiencia real moderada o severa, hipocalcemia, hipercalciuria, embarazo y lactancia.

Otros bifosfonatos

El ibendronato ha demostrado su eficacia en la reducción de fracturas vertebrales en mujeres con fractura vertebral previa y T-score inferior a -2 DS, tanto en tratamiento oral diario, como en dosis intermitentes con intervalos libres de tratamiento superiores a 2 meses(87). En un subgrupo de pacientes con T-score inferior a -3 DS, redujo la incidencia de fracturas clínica y fracturas no vertebrales(88). Tanto con el ibandronato como con el zoledronato, se está investigando su utilización en bolos intravenosos en mujeres postmenopáusicas con DMO baja, con resultados de incremento de la misma tanto en columna lumbar como en cuello de fémur(89;90). El ibandronato en bolos también se ha estudiado en osteoporosis establecida inducida por corticoides y ha demostrado ganancia significativa en DMO y tendencia (sin suficiente poder estadístico en el estudio) en la reducción de fracturas vertebrales(91).

2.2.3. RALOXIFENO

El estudio MORE(92) puso de manifiesto la eficacia del raloxifeno en la reducción en las fracturas vertebrales radiográficas y clínicas en mujeres postmenopausicas con y sin fractura previa, aunque no reduce el riesgo de fractura no vertebral; estos resultados se han confirmado a los 4 años(93). En el mismo estudio, a los 4 años, se ha puesto de manifiesto que no reduce el riesgo cardiovascular de la cohorte global, pero sí lo hace en el subgrupo de mujeres con riesgo basal cardiovascular mayor(94), lo que sugiere posibles efectos beneficiosos cardiovasculares que se deben confirmar en posteriores estudios. Por otra parte, raloxifeno reduce significativamente la incidencia de cáncer de mama en mujeres postmenopausicas osteoporóticas (84%)(95), lo que hace que junto con sus posibles efectos beneficios cardiovasculares (pendientes de confirmar) sea un fármaco de primera línea a considerar en el tratamiento de la osteoporosis vertebral.

Pauta posológica y forma de administración: 60 mg/día vía oral. A cualquier hora del día sin depender de las comidas, con o sin alimentos. Debe asegurarse la ingesta adecuada de calcio y vitamina D. No es necesario ajustar dosis en personas mayores.

Efectos adversos: en algunos casos puede producir sofocaciones en los seis primeros meses de tratamiento; ocasionalmente edema periférico y calambres en las piernas. El tratamiento con raloxifeno se ha visto asociado al riesgo de episodios tromboembolicos venosos (RR 3,1 IC 95 % 1,5 – 6.2)(92), por lo que no se debe dar en situaciones de mayor riesgo de tromboembolismo. Utilizar con la precaución en insuficiencia hepática y/o renal. No se puede descartar que aumente las transaminasas o que produzca plaquetopenia.Calificado en la categoría X de la FDA por evidencias positivas de riesgo para el feto. Se desconoce si se excreta por la leche materna estando su uso contraindicado.

Interacciones: con ampicilina se ha descrito disminución de las concentraciones máximas (no se ven afectadas la absorción total y la eliminación); con warfarina se ha descrito disminución del tiempo de protrombina; con resinas de intercambio iónico se disminuye su absorción en un 60 %.

2.2.4. CALCITONINA

Ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento de la osteoporosis basándose en estudios poco concluyentes. El criterio principal de valoración de estos estudios era la mejora de la densidad ósea en lugar de eficacia antifractura o bien se analizaban el número de fracturas en lugar de pacientes con fractura. El Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF) Study(96) viene ha demostrado que la cacitonina a dosis de 200 UI de forma continua, en presencia de fracturas vertebrales, reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales.

El Scientific Advisory Council of the Osteoporosis of Canada(12) recomienda la calcitonina a dosis de 100 UI inyectada, o 200 UI nasal, en el tratamiento agudo de la fractura vertebral. No obstante, existe controversia en la literatura entre esta opción y la de utilizar antirresortivos más potentes junto a una buena analgesia clásica.

Pauta posológica y forma de administración: 200 UI/día intranasal, ininterrumpida, preferentemente nocturna y en dosis única, alternando en las dos fosas nasales. Debe asegurarse la ingesta adecuada de calcio y vitamina D. En personas mayores no es necesario ajustar la dosis.

Efectos adversos: Digestivos: náuseas y vómitos, molestias gástricas, diarrea, dolor abdominal, alteraciones del gusto, etc. Dermatológicos: enrojecimiento de cara y manos. Neurológicas: vértigo. Por vía nasal estos efectos secundarios son menos frecuentes pero puede aparecer rinitis, epixtasis y/o sequedad nasal.

Calificado en el embarazo como categoría C de la FDA: uso en ausencia de alternativas más seguras. Uso con precaución en madres lactantes: no hay estudios que determinen su inocuidad.

2.2.5. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTORIA (THS)

La THS se ha mostrado eficaz en el control de la síntomas vasomotores en la postmenopausia, en la atrofia genitourinaria y en aquellas mujeres que el déficit estrogénico les ha afectado su calidad de vida. Su uso se ha generalizado excesivamente para controlar la pérdida acelerada de la masa ósea que se produce en los primeros años después de la menopausia, y como tratamiento de elección en la osteoporosis postmenopáusica. Esta utilización se ha basado esencialmente en estudios observacionales y algunos ECR que apoyan que su uso disminuye el riesgo de fracturas vertebrales (pocos y con "n"pequeñas) y no vertebrales (sobre todo en mujeres de menos de 65 años) y no llegan a aportar suficiente evidencia en la reducción de la fractura de cadera.

Los resultados del Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial(97-100)contribuyen a clarificar esta situación y demuestran que el uso de estrógenos-progestágenos de forma continuada (tiempo medio de seguimiento 5 años) disminuye el riesgo de fractura en la cadera (RR 0.66) y de cáncer colorectal. No obstante, esta rama de estudio se tuvo que interrumpir al encontrar un incremento significativo de enfermedad coronaria (RR 1.29) de cáncer invasivo de mama (RR 1.26), infarto de miocardio (RR 1.41) y tromboembolismo venoso (RR 2.11).

Por otra parte,el estudio observacional(101) realizado con un millón de mujeres postmenopausicas en el Reino Unido ha analizado los efectos de distintas tipos de THS; ha confirmado el incremento en el riesgo de cáncer de mama asociado a estrógenos en monoterapia (RR 1.30)y además que ese riesgo es mayor con el uso de THS combinada estrógeno más progestágeno (RR 2.0), tanto en régimen continuo como secuencial. Así mismo, el incremento del riesgo depende de la duración del tratamiento y comienza a disminuir cuando se retira, llegando al nivel de riesgo de las mujeres que no han tomado nunca THS a los 5 años.

La menopausia quirúrgica y la precoz (antes de los 45 años) serían pues las más indicadas para la utilización de THS. Pero si tenemos en cuenta que: su efecto desaparece al interrumpir el tratamiento, se necesitan periodos prolongados de tiempo para obtener beneficios antifractura, se vuelve paulatinamente a la situación anterior al tratamiento al interrumpirlo y que en mujeres jóvenes la posibilidad de fractura es pequeña aunque se encuentren en situación de osteopenia, su uso para evitar fracturas está muy limitado ya que disponemos de fármacos más seguros y más potentes. Por tanto, su indicción debería ser esencialmente por razones no óseas. La FDA y la Agencia Europea del Medicamento no recomiendan su uso en mujeres sin sintomatología climatérica que lo justifique.

Fármacos más utilizados, pautas nosológicas y forma de administración: No se aborda en este texto su descripción, por entender que no es una prioridad para el médico de familia, que en todo caso es el que debía establecer su posible indicación y remitirlo para confirmación e instauración del tratamiento a Ginecología o a las Unidades de Menopausia. El conocimiento de los controles periódicos (tabla 13), así como las contraindicaciones, efectos adversos e interacciones deben ser conocidos y tenerlos en cuenta en el contexto de la globalidad de los problemas de salud del paciente.

Efectos adversos: Aumento del riesgo de cáncer endometrial y de mama (ligero aumento en el RR en terapias de más de 5 años).Aumento de enfermedad coronaria, hipertensión, trombosis venosa (1 caso/5000 mujeres/año de tratamiento). Ocasionalmente(1-9%): retención de líquidos, sensación de tensión mamaria, ginecomastia, aumento de peso, irritabilidad, cefalea, mareos, nauseas, depresión, hepatitis colostásica e ictericia.

Contraindicaciones: **Absolutas:** cáncer activo de mama o endometrio, tromboflebitis activa o alteraciones tromboembólicas, embarazo,hepatopatía activa moderada o severa, hemorragia vaginal anormal no filiada, melanoma. **Relativas:** antecedentes de cáncer de mama o endometrio, hipertensión arterial no controlada, migraña, antecedente de enfermedad tromboembólica, diabetes, litiasis biliar, hepatopatía leve (si se utiliza la vía no oral), endometriosis, fibroides.

Interacciones: Los estrógenos pueden reducir la acción de los anticoagulantes orales. Los progestágenos pueden disminuir la acción de los antidiabéticos debido a la disminución de la tolerancia a la glucosa. Los inductores enzimáticos(fenitoina, rifampicina, barbitúricos,...) pueden disminuir su efecto. Los inhibidores enzimáticos(cimetidina, ketoconazol, ..) pueden aumentan el efecto del fármaco, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad.

Tabla 13. Controles periódicos con THS

Primera visita	- Anamnésis - Exploración general,tensión arterial , peso y talla - Analítica: Hemograma,fórmula Urea, creatinina, glucosa Bilirrubina,GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina Colesteroles, triglicéridos FSH y LH (a valorar, según situación Clínica) - Mamografía anual/bianual - Citología cérvico – vaginal - Densitometría (si está indicada según factores de riesgo)
Segunda visita y si es necesario **Tercera visita** (entre los 3 - 6 meses)	- Anamnésis (efectos secundarios,ajuste de dosis) - Exploración tensión arterial - Peso
Visita anual	Actividades de la primera visita con: - Mamografía anual,si no hay factores de riesgo cada dos años - Densitometría - Cada 2 años si es una osteopenia u osteoporosis - Cada 5 años si es normal y no hay factores de riesgo - Ecografía y/o biopsia endometrial si hay alteraciones en el sangrado
GOT: Transaminasa glutámico-oxalacético GPT: Transaminasa glutámico-pirúvico GGT: Gammaglutamil-transpeptidasa FSH: Hormona foliculo-estimulante LH: Hormona luteinizante	

2.2.6. PTH

La teriparatida (PTH (1-34)) (fragmento sintético amino-terminal 1-34 de la hormona paratiroidea) ha demostrado, utilizada en mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales, que reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales e incrementa la DMO en columna lumbar y cuello femora l(102). La FDA ha aprobado su uso, para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo alto de fractura, en noviembre de 2002.

Pauta posológica y forma de administración: 20 µg/día por vía subcutánea es la dosis recomendada. Se han utilizado dosis de 40 µg con aumentos de la DMO mayores que con 20 µg pero con similares efectos sobre la reducción de fracturas.

Efectos adversos: es bien tolerada.Algunos pacientes tienen calambres y mareos; también se ha detectado hipercalcemia leve transitoria.

Contraindicaciones: estudios en ratas tratadas prolongadamente con teriparatida han demostrado un incremento de osteosarcoma. En pacientes con riesgo aumentado de osteosarcoma (Paget, radioterapia previa del esqueleto, hipercalcemia, metástasis óseas) está contraindicado su uso. No se ha demostrado la seguridad y eficacia de la teriparatida en tratamientos superiores a 2 años.

En la tabla 15 se encuentra una relación de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, con sus dosis, contraindicaciones y efectos secundarios más importantes.

2.3. Esquema general de tratamiento

Es difícil establecer un esquema general de tratamiento; debemos individualizar cada caso. Los criterios que hemos de tener en cuenta para decidir si se trata o no (aparte de la DMO) y el tratamiento de elección son: presencia y número de factores de riesgo, edad, riesgo de caídas, otros/as síntomas o enfermedades concomitantes, evolución, esperanza y calidad de vida (tabla 11), evidencia científica disponible de cada fármaco (tabla 14), efectos secundarios y contraindicaciones de los mismos (tabla 15).

La propuesta de esquema de tratamiento estructurado desde el enfoque del paciente que acude a atención primaria podría ser el siguiente:

Tabla 14. Grados de recomendación (GR) y nivel de evidencia (NE)* de los tratamientos farmacológicos en la eficacia para reducir la aparición de fracturas osteoporóticas en mujeres menopáusicas.

FÁRMACO	GR y NE EN LA REDUCCIÓN DE FRACTURAS		COMENTARIOS
	Vertebral	Fémur	
Calcio+vit D	EN	A** - 1b	- Uso controvertido en posmenopáusica. - Aunque su evidencia antifractura no es concluyente es recomendado utilizarlos junto al resto de los antiresortivos en el tratamiento de la osteoporosis.
Alendronato	A - 1a	A - 1a	- El bifosfonato con más estudios que lo avalan. - Único aprobado por la FDA en el varón.
Risedronato	A - 1a	A - 1b	- Indicaciones como las del alendronato - Único aprobado en nuestro país para el tratamiento de la osteoporosis corticoidea.
Etidronato	A - 1a	EN	- Menor potencia que los bifosfonatos más modernos pero mejor precio.
Raloxifeno	A - 1b	EN	- De interés sobre todo para reducir el riesgo de fractura vertebral y por sus efectos beneficiosos extraóseos.
Calcitonina	B - 2b	EN	- No se considera un fármaco de primera línea para la osteoporosis. - Evidencia menos concluyente. - Pocos efectos secundarios y bien tolerada.
PTH	A - 1b	EN	- No se considera un fármaco de primera línea para la osteoporosis. - No se recomienda su uso actualmente en Atención Primaria.
THS	B - 2a	A - 1b	- Sus beneficios antifractura no superan sus posibles perjuicios. - Indicaciones no óseas.
Tibolona	EN	EN	- Ninguna evidencia demostrada en la reducción de la fractura osteoporótica. - Alternativa a la THS, en la sintomatología general menopáusica.

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva.
FDA: Food and Drugs Administration.
GRADO A: Existe evidencia científica adecuada,en función de los estudios disponibles,para recomendar su uso: evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (nivel 1a) o al menos un ECA bien diseñado (nivel 1b).
GRADO B: Existe cierta evidencia científica para recomendar su uso:Revisión sistemática de cohortes (nivel 2a) o estudios de cohortes o ECA de baja calidad (nivel 2b).
EN: Eficacia no demostrada.
* Niveles de evidencia del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.
**Eficacia demostrada en población institucionalizada y con déficit de calcio.

Tabla 15. Relación de los fármacos utilizados en el tratamiento de la Baja Masa Ósea Patológica (excluida THS)

FÁRMACO	DOSIS	CONTRAINDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS
Calcio	Variable (complementario de la ingesta): Premenopausia y varón <50 años:800-1000 mg/día Postmenopausia y varón >50 años:1 – 1´5 g/día	- Hipercalcemia	- Molestias abdominales
Vit D	Hombres y mujeres <50años:400 UI/día >50 años:800 UI/día	- Hipervitaminosis D - Hipercalcemia - Hipercalciuria	- Ninguna
Etidronato	- 400mg/día dos semanas de cada trimestre - el resto del trimestre: 500-1000 mg/día de calcio y 400-800 U/día de vit D	- Insf.Renal moderada o severa - Hipocalcemia - Hipercalciuria	- Intolerancia digestiva
Alendronato	10 mg/día oral o 70 mg/semana oral	- Estenosis y acalasia esofágicas - Insuf.renal grave	- Molestias abdominales - Esofagitis
Risedronato	5 mg/día oral o 35 mg/semana oral	- Estenosis y acalasia esofágicas - Insuf.renal grave	- Molestias abdominales - Esofagitis
Calcitonina de salmón	200 u/día nasal	- Alergia a las proteínas	- Rinitis,epistaxis - Rubefacción facial - Náuseas y vómitos
Raloxifeno	60 mg/día oral	- Antecedentes o factores de riesgo de enfermedad tromboembólica	- Sofocos - Tromboembolismo venoso
THS	-	- cáncer activo de mama o endometrio - tromboflebitis activa o alteraciones tromboembólicas, - hepatopatía activa moderada o severa	- aumento del riesgo de cáncer endometrial y de mama - aumento de enfermedad coronaria e hipertensión. - trombosis venosa
PTH	20 μg /día, subcutánea	Pacientes con riesgo aumentado de osteosarcoma: - Paget - Radioterapia ósea previa - Metástasis óseas -Hipercalcemia	- hipercalcemia transitoria leve - calambres en las piernas,mareo - osteosarcoma en tratamientos prolonga-dos (>2años)

2.3.1. En la osteoporosis secundaría a enfermedades

- Si se sospecha secundarismo y no se identifica la causa, derivar al reumatólogo.
- Si se identifica la causa y es susceptible de tratamiento en otro nivel asistencial, derivar al especialista que corresponda.
- Si la causa es susceptible de tratar en atención primaria, tratarla.

2.3.2 En la osteoporosis secundaria a fármacos

En general, se debe suprimir el fármaco osteoporizante si es posible, en otros casos como la osteoporosis secundaria a anticonvulsivantes, el empleo de vitamina D puede corregir el secundarismo.

Sin duda, la más relevante desde el punto de vista clínico es la osteoporosis secundaria a corticoides, su intervención y seguimiento depende casi exclusivamente de la atención primaria. Las recomendaciones del American College of Reumatology(76) incluyen tratar:

- A los pacientes que comienzan a tratarse con glucocorticoides (a partir de 5 mg de prednisona por día o equivalente) por un periodo de 3 meses o más,con medidas no farmacológicas, con suplementos de calcio y vitamina D (para corregir el déficit de absorción de calcio) y bifosfonatos (con precaución en mujeres fértiles) mientras dure el tratamiento.
- En los pacientes que ya toman glucocorticoides (a partir de 5 mg de prednisona por día o equivalente) por periodos prolongados de tiempo, tratar con medidas no farmacológicas, con suplementos de calcio y vitamina D y tratamiento hormonal si hay deficiencia o clínicamente se requiere. Realizar densitometría y si la T-score está por debajo de lo normal (menor de –1) instaurar tratamiento con bifosfonatos (de primera elección) o calcitonina si no se toleran.

2.3.3. En la premenopausia

Criterio de derivación a otro nivel asistencial para descartar secundarismos, en general la causa es hipoestrogenismo y por tanto susceptible de THS si se justifica por razones extraóseas.

2.3.4. En la postmenopausia

Se debe descartar secundarismos, instaurar medidas no famacológicas, garantizar el calcio, y corregir la hipovitaminosis D si existe.

Se debe tratar farmacológicamente con antirresortivos a todas las pacientes con fractura osteoporótica previa y a aquellas que dispongamos de densitometría o solo contemos con la presencia o ausencia de factores de riesgo, de acuerdo a las recomendaciones de las tablas 11 y 12.

Los casos con T-score entre –2 y –2.5 DS son los que podrían suscitar más controversia en cuanto a la decisión de iniciar el tratamiento. La recomendación

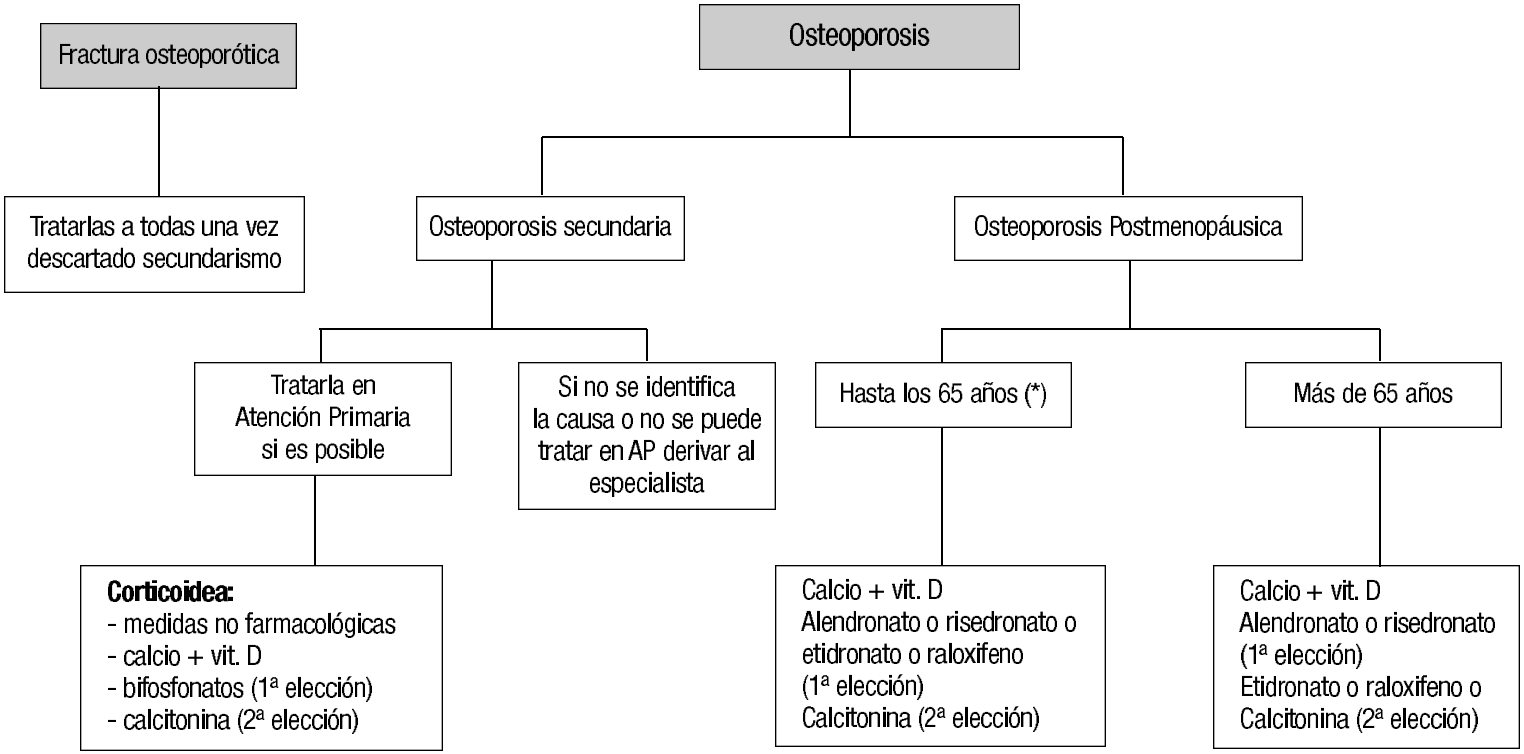
general es tratar por debajo de T-score -2.5 coincidiendo con el criterio densitométrico de osteoporosis de la OMS. Como sabemos que las fracturas están fuertemente relacionadas con la densidad mineral ósea, pero no de forma exclusiva dependen de ella y hay otros factores óseos (algunos conocidos y otros desconocidos) y no óseos que pueden tener en algunos grupos de pacientes tanto o mas valor que la DMO; lo más racional es tomar decisiones de intervención farmacológica individualizadas en este grupo de pacientes.

La elección del tratamiento se hará de acuerdo a los niveles de recomendación reflejados en la tabla 14 y tal como se indica en el algoritmo 1.

2.3.5. En el anciano

Todas las consideraciones hechas en el apartado anterior son válidas para el anciano (mayor de 70 años) sea hombre o mujer y se encuentran reflejadas en la tabla 11 y 12. Debemos tener en cuenta que la casi totalidad dela evidencia científica disponible está referida a la mujer caucásica y que en los pacientes más mayores la prevención de las caídas ocupa un papel primordial. La elección del tratamiento se hará de acuerdo a los niveles de recomendación reflejados en la tabla 14 y tal como se indica en el algoritmo 1.

Algoritmo 1. Algoritmo de decisión terapéutica en la osteoporosis



(*) Valorar NO introducir antiresortivos si está tomando Tratamiento Hormonal Sustitutorio por razones extraóseas.

V. Cuando lo derivo

Se debe remitir a otro nivel asistencial en osteoporosis y, en general en cualquier patología, si el paciente se beneficia de la derivación.

Los algoritmos 2, 3 y 4 muestran el nivel asistencial recomendado para diagnostico y/o tratamiento de acuerdo a tres supuestos: Paciente con sospecha de fractura por fragilidad, paciente con sospecha de BMOP y no podemos disponer de DO, y paciente con sospecha de BMOP y si podemos disponer de DO.
Normalmente la derivación será preferentemente al reumatólogo (especialista en medicina del aparato locomotor). Los criterios generales de derivación por especialidad serían los siguientes:

1. CRITERIOS DE DERIVACIÓN A REUMATOLOGÍA

- Sospecha de BMOP secundaria no diagnosticada o no corregida.
- Pérdida muy importante de MO pese al tratamiento (objetivada por aparición de fracturas osteoporóticas o disminuciones múltiples de la altura de varias vértebras o por DO).
- Imposibilidad de conseguir DO en los servicios de radiología de referencia y ser esta imprescindible para el diagnóstico. En este caso, una vez realizada la DO si se trata de una osteoporosis primaria el paciente debe pasar a atención primaria para su tratamiento y seguimiento.
- Solicitar una segunda opinión

2. CRITERIOS DE DERIVACIÓN A GINECOLOGÍA

- Osteoporosis premenopausica por hipoestrogenismo sintomática, que precise TSH y que no se pueden realizar los controles adecuados en Atención Primaria.
- Osteoporosis en mujeres con menopausia precoz o quirúrgica sintomática (que son subsidiarias para THS).
- Pacientes en tratamiento con THS que presenten efectos adversos ginecológicos que no se puedan solucionar en Atención Primaria.

3. CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL TRAUMATÓLOGO

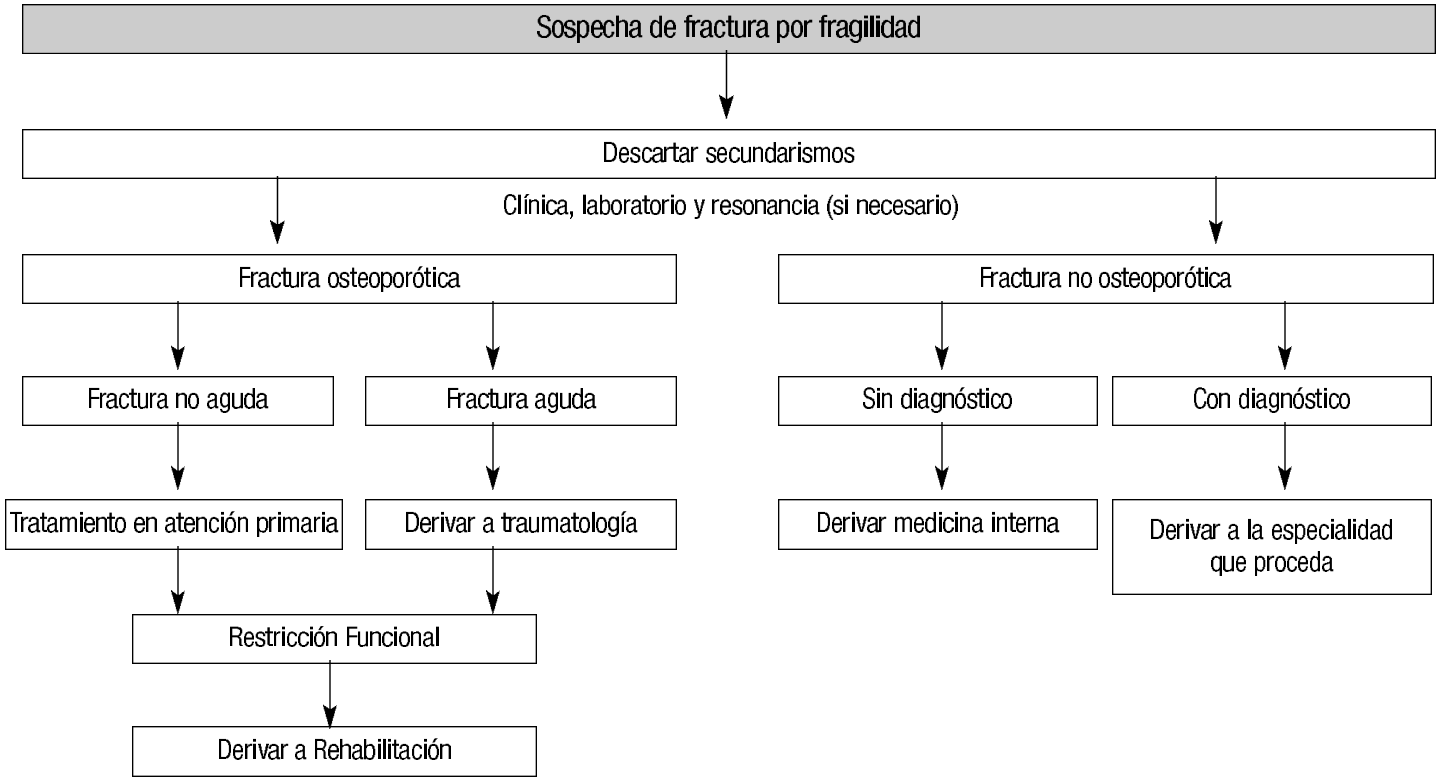
- Fractura vertebral osteoporótica aguda sintomática para valorar medidas ortopédicas o quirúrgicas.
- Fractura vertebral osteoporótica aguda sintomática que no cede al tratamiento en 4-6 semanas para valoración de vertebroplástia o cifoplastia. La vertebroplastia y cifoplastia son dos procedimientos escasamente invasivos que se utilizan en la actualidad y que consisten en inyectar cemento en el cuerpo vertebral. Su papel no está definitivamente establecido.
- Fractura de cadera aguda

4. CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL REHABILITADOR

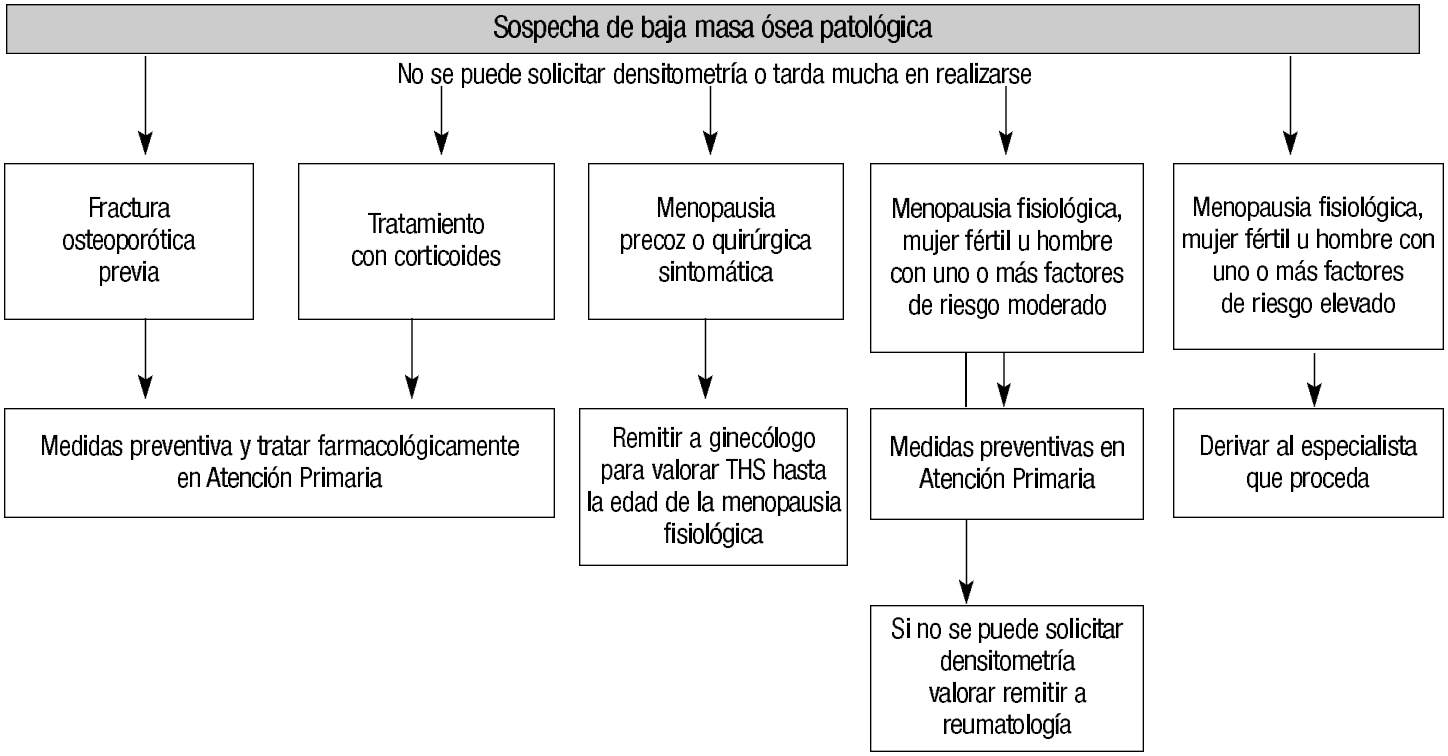
- Paciente osteoporótico, con fractura reciente, que haya finalizado su periodo de inmovilización y de cuidados traumatológicos, y que presente restricción funcional.
- Paciente osteoporótico, con fracturas y con dolor crónico incapacitante refractario a tratamiento farmacológico en el que se desee intentar un tratamiento específico de rehabilitación.
- Paciente osteoporótico sin fracturas en el que se observe falta de condición física, debilidad muscular, trastorno de la marcha, alteración postural del raquis, déficit del equilibrio o historia de caídas, que puedan ser mejorados con entrenamiento físico específico.
- Paciente en el que el médico de familia requiera (desee) un asesoramiento sobre uso de ortesis en el contexto de la osteoporosis.

- Es difícil establecer un esquema general de tratamiento, se debe individualizar cada caso.
- Si se sospecha osteoporosis secundaria y no se identifica la causa, derivar al reumatólogo.
- En la osteoporosis secundaria a fármacos, sin duda, la más relevante desde el punto de vista clínico es la osteoporosis secundaria a corticoides, su intervención y seguimiento depende casi exclusivamente de la atención primaria
- La osteoporosis premenopausia es criterio de derivación a otro nivel asistencial
- En la postmenopausia y en el anciano se debe descartar secundarismos, instaurar medidas no famacológicas, garantizar el calcio y corregir la hipovitaminosis D si existe.
- En la postmenopausia y en el anciano se debe tratar farmacológicamente con antirresortivos a todos los pacientes con fractura osteoporótica previa y a aquellos que dispongamos de densitometría o solo contemos con la presencia o ausencia de factores de riesgo, de acuerdo a las recomendaciones de las tablas 11 y 12.
- En las pacientes con osteoporosis y fracturas que producen restricción funcional,con baja condición física, alteraciones de la estática del raquis y factores de riesgo para caídas deben considerarse programas de rehabilitación, además de las medidas farmacológicas.

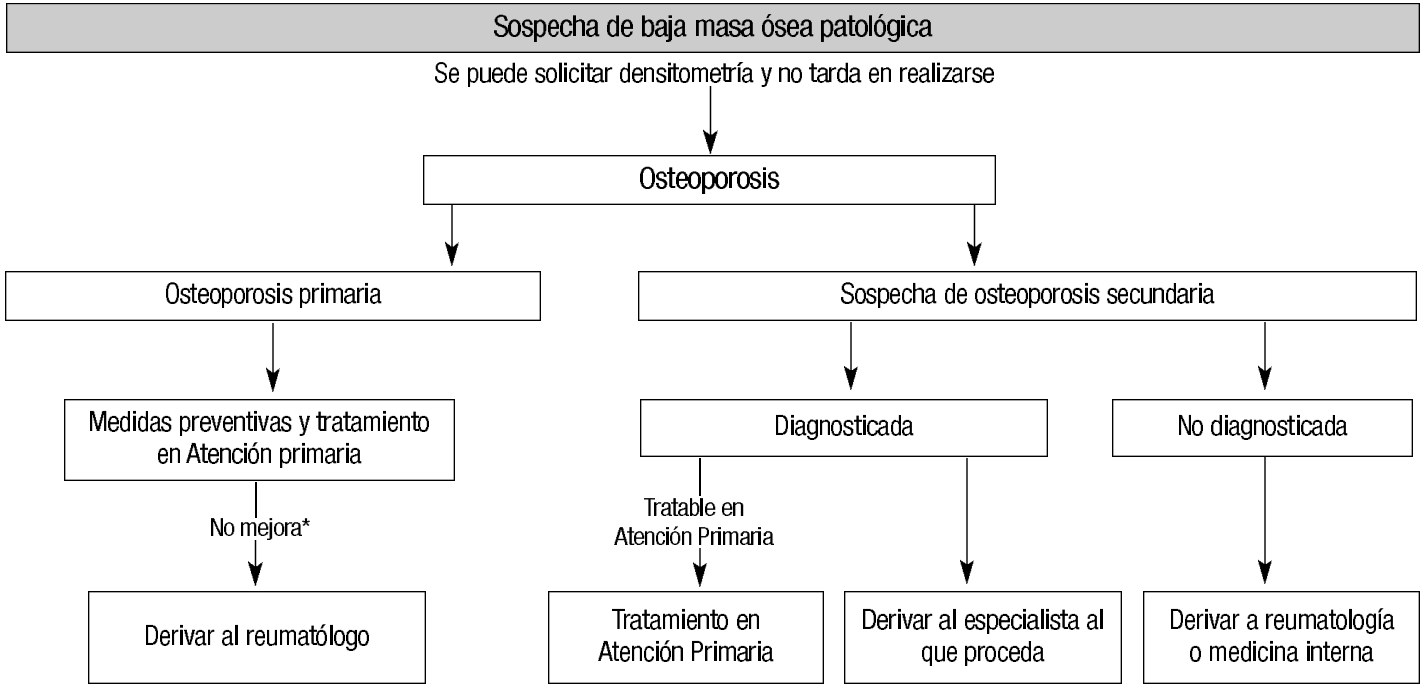
Algoritmo 2. Criterios de derivación en un paciente con sospecha de fractura por fragilidad



Algoritmo 3. Criterios de derivación en un paciente con sospecha de baja masa ósea patológica (no se dispone de densitometría)



Algoritmo 4. Criterios de derivación en un paciente con sospecha de baja masa ósea patológica (se dispone de densitometría)



* Objetivada por aparición de fracturas osteoporóticas o disminuciones múltiples de la altura de varias vértebras o por densitometría.

Bibliografía

(1) NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001; 285:785-95.

(2) Diaz Curiel M, Garcia-Borrás JJ, Carrasco JL, Honorato J, Perez Cano R, Rapado A et al. [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population]. Med Clin (Barc) 2001; 116(3):86-8.

(3) Espallargues M, Estrada MD, Sanpietro-Colom L, Granados A. Cribado de la Osteoporosis en las personas mayores. Med Clin (Barc) 2002; 116(1):77-82.

(4) Goddaud MD, Kleezekoper MD. Epidemiología de la osteoporosis. Postgraduate Medicine 1999; 5:13-18.

(5) Sosa M. La fractura osteoporótica de cadera en España. REEMO 1993; 2:189-92.

(6) National Osteoporosis Foundation. Physician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis [Web Page]. 2003; Accesed 2004 Apr. Available at: http://www.nof.org

(7) Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. 2002.

(8) Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Setoain J et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature.Osteoporos Int 2001; 12(10):811-22.

(9) Foundation for Osteoporosis Research and Education. Guidelines of care on osteoporosis for the primary care physician [Web Page]. 2002; Accesed 2004 Apr. Available at: http://fore.org.

(10) Royal College of Physicians. Bone and Tooth Society of Great Britain. Osteoporosis. Clinical Guidelines for prevention and treatment [Web Page]. 1999(update 2001);Accesed 2004 Apr. Available at: http://rcplondon.ac.uk/pubs/wp_osteo_update.htm.

(11) American Association of Clinical Endocrinologist. 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the prevention and managment of postmenopausal osteoporosis. Endocrine Practice 2001; 7(4):293-312.

(12) Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002; 167(10suppl):S1-S34.

(13) Documento de la Sociedad Española de Reumatología sobre la Osteoporosis Postmenopáusica. [Web Page]. 2002; Accesed 2004 Apr. Available at: http://www.ser.es

(14) Feder G, Cryer C, Donovan S, Carter Y. Guidelines for the prevention of falls in people over 65. The guidelines'Development Group. BMJ 2000;321(7267):1007-321

(15) American Geriatrics Society (AGS) Panel on Falls in Older Persons' Guidelines for the Prevention falls in older persons. JAGS, 2001;49:664-672

(16) Woolf AD, Akesson A. Preventing fractures in elderly people. BMJ 2003;327(7406):89-95

(17) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312(7041):1254-9.

(18) Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(4):1586-92.

(19) Frost ML, Blake GM, Fogelman.Changes in QUS and BMD measurements with antiresorptive therapy: a two-year longitudinal study. Calcif Tissue Int 2001; 69(3):138-46.

(20) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995; 332(12):767-73.

(21) Sarkar S,Mitlak BH, Wong M,Stock JL,Black DM,Harper KD.Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. J Bone Miner Res 2002; 17(1):1-10.

(22) Li Z,Meredith MP, Hoseyni MS.A method to assess the proportion of treatment effect explained by a surrogate endpoint. Stat Med 2001; 20(21):3175-88.

(23) Delmas PD, Hangartner TN, Li Z, Cooper C. Individual Patients Data (IPD) ana lysis is appropiate in evaluating tne relationship between BMD and vertebral fracture risk reducction with biphosphonates. 30th European Symposium on Calcified Tissues, Rome, Italy 2003.

(24) Felsenberg D, Watts N, Johnson T, Li Z, Eastell R. BMD increases explain only a small proportion of non-vertebral fracture risk reduction. 30th European Symposium on Calcified Tissues, Rome, Italy 2003.

(25) Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med 1997; 157(6):629-34.

(26) Huang C,Ross PD, Yates AJ,Walker RE,Imose K,Emi K et al.Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. Calcif Tissue Int 1998; 63(5):380-4.

(27) Faulkner K, Abbot TA, Furman WD, Panish J, Siris E, Miller P. Fracture risk assesment in NORA is comparable across peripheral sites. J Bone Miner Res 2001; 16(suppl 1):S144.

(28) Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. Osteoporos Int 2000; 11(12):1051-62.

(29) Woodhouse A, Black DM. BMD at various sites for the prediction of hip fractures: a metaanalysis . J Bone Miner Res 2000; 15(suppl 1):S145.

(30) van Daele PL, Burger H, De Laet CE, Hofman A, Grobbee DE, Birkenhager JC et al. Longitudinal changes in ultrasound parameters of the calcaneus. Osteoporos Int 1997; 7(3):207-12.

(31) McCarthy I, Goodship A, Herzog R, Oganov V, Stussi E, Vahlensieck M. Investigation of bone changes in microgravity during long and short duration space flight: comparison of techniques. Eur J Clin Invest 2000; 30(12):1044-54.

(32) Yuen CK, Kendler D, Khan A, Brown J, Fortier M. Osteoporosis. Conference on Menopause and Osteoporosis. J Obstet Gynaecol Can 2001; 23(10):978-988.

(33) WHO Study Group.WHO Technical Report Series 8, editor. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994. Ginebra, World Health Organization

(34) The Swedish Council on Tecnology Assessment in Health Care. Bone density measurement -a sistematic reviews- Report fron SBU.J Intern Med 1997;241 (Supl 739):1-60.

(35) Nelson HD, Morris CD, Kraemer DF, Mahon S, Carney N, Nygren PM et al. Osteoporosis in Postmenopausal Women: Diagnosis and Monitoring. File inventory, Evidence Report/Technology Assesment: Number 28. AHRQ Publication Number 01-E032. January 2001.

(36) Genant HK. Current state of bone densitometry for osteoporosis.Radiographics 1998; 18(4):913-8.

(37) Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 2001; 286(22):2815-22.

(38) Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int 2001; 12(7):519-28.

(39) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. J Bone Miner Res 1996; 11(10):1531-8.

(40) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res 2000; 15(8):1526-36.

(41) Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. Osteoporos Int 2000; 11(1):76-82.

(42) Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women:the EPIDOS Study. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(3):719-24.

(43) Overgaard K, Christiansen C.A new biochemical marker of bone resorption for follow-up on treatment with nasal salmon calcitonin. Calcif Tissue Int 1996; 59(1):12-6.

(44) Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. J Bone Miner Res 1998; 13(9):1431-8.

(45) Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, McClung M et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(7):2363-8.

(46) Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79(6):1693-700.

(47) Kyd PA, Vooght KD, Kerkhoff F, Thomas E, Fairney A.Clinical usefulness of bone alkaline phosphatase in osteoporosis.Ann Clin Biochem 1998; 35 (Pt 6):717-25.

(48) Garnero P, Darte C, Delmas PD. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. Bone 1999; 24(6):603-9.

(49) Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Bone 1999; 24(3):237-44.

(50) Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. J Bone Miner Res 2003; 18(6):1051-6.

(51) Chesnut CH 3rd, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnson CC Jr et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. Am J Med 1997; 102(1):29-37.

(52) Marcus R, Holloway L, Wells B, Greendale G, James MK, Wasilauskas C et al. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. J Bone Miner Res 1999; 14(9):1583-95.

(53) Rosen CJ, Chesnut CH 3rd, Mallinak NJ. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(6):1904-10.

(54) Dresner-Pollak R, Mayer M,Hochner-Celiniker D.The decrease in serum bone-specific alkaline phosphatase predicts bone mineral density response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. Calcif Tissue Int 2000; 66(2):104-7.

(55) Bjarnason NH,Christiansen C. Early response in biochemical markers predicts long-term response in bone mass during hormone replacement therapy in early postmenopausal women. Bone 2000; 26(6):561-9.

(56) Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain M. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. Bone 2000; 26(6):553-60.

(57) Heikkinen AM, Parviainen M, Niskanen L, Komulainen M, Tuppurainen MT, Kroger H et al. Biochemical bone markers and bone mineral density during postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D3: a prospective, controlled, randomized study. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(8):2476-82.

(58) Chen JT, Hosoda K, Hasumi K, Ogata E, Shiraki M. Serum N-terminal osteocalcin is a good indicator for estimating responders to hormone replacement therapy in postmenopausal women. J Bone Miner Res 1996; 11(11):1784-92.

(59) Bjarnason NH,Sarkar S, Duong T, Mitlak B,Delmas PD,Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2001; 12(11):922-30.

(60) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res 2000; 15(4):721-39.

(61) Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001; 285(3):320-3.

(62) Genant HK,Wu CY, van Kuijk C,Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993; 8(9):1137-48.

(63) Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D et al. Comparison of semiquantitative visulal and quantitative morphometric assesment of prevalent qnd incident vertebral fractures in osteoporosis. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res 1996;11(7):984-98

(64) Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD001255.

(65) Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttorp MJ, Roth EA,Shekelle PG.Interventions for the Prevention of Falls in Older Adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ2004;328(7441):680.

(66) Sinaki, M. Nonpharmacologic interventions. Exercise, fall prevention, and role of physical medicine. Clin Geriatr Med. 2003;19(2):337-59.

(67) Bailon Munoz E, del Cura Gonzalez I, Gutierrez Teira B, Landa Goni J, Lopez Garcia-Franco A, Blasco Lobo A. [The consensus that could not be]. Aten Primaria 2002; 30(6):341-2.

(68) Kanis JA, Gluer CC.An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2000; 11(3):192-202.

(69) López A, Isasi C, Baos V, Blasco A. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. FMC 2003;10 (S3):4-26

(70) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S et al.Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women.N Engl J Med 1992; 327(23):1637-42.

(71) 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(10):670-6.

(72) Reid IR. The roles of calcium and vitamin D in the prevention of osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27(2):389-98.

(73) Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 2000; 132(5):345-53.

(74) Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. J Bone Miner Res 1996; 11(12):1961-6.

(75) Heaney RP, Dawson-Hughes B, Gallagher JC, Marcus R, Nieves JW. The role of calcium in peri-and postmenopausal women: Consensus opinion of the North American Menopause Society. Journal of The North American Menopause Society 2001; 8:84-95.

(76) American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocoritcoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. Arthritis Rheum 2001; 44(7):1496-503.

(77) 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. Fracture Intervention Trial Research Group.Lancet 1996; 348(9041):1535-41.

(78) 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(24):2077-82.

(79) Black DM,Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(11):4118-24.

Notes: CORPORATE NAME: Fracture Intervention Trial.

(80) Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J et al.Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000; 343(9):604-10.

(81) Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis.Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging (Milano) 2000; 12(1):1-12.

(82) 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: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282(14):1344-52.

(83) 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. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000; 11(1):83-91.

(84) 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. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001; 344(5):333-40.

Notes: CORPORATE NAME: Hip Intervention Program Study Group.

(85) 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(2):103-11.

(86) Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2001; 12(2):140-51.

Notes: CORPORATE NAME: Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG).

(87) Delmas P, Recker R, Stakkestad JAeal. Oral ibandronate significantly reduces fracture risk in postmenopausal osteoporosis when administered daily or with a unique drug-free interval: results from pivotal phase III study. Osteopor Int 2002; 13:S15.

(88) Recker R, Stakkestad JA, Weber T, et al. Non-vertebral fracture benefit from ibandronate administered daily or with unique drug free interval: results from a pivotal phase III study in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2002; 17:S134.

(89) Adami S, Delmas P, Felsenberg Dea. Three-monthly 2 mg intravenous ibandronate bolus injections significantly increase bone mineral density in women with menopusal osteoporosis. Osteopor Int 2002; 13:S14.

(90) Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2002; 346(9):653-61.

(91) Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(6):743-9.

(92) 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. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators.JAMA 1999; 282(7):637-45.

(93) Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(8):3609-17.

Notes: CORPORATE NAME: Mulitple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators.

(94) Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. JAMA 2002; 287(7):847-57.

Notes: CORPORATE NAME: MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation).

(95) Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. Breast Cancer Res Treat 2001; 65(2):125-34.

(96) Chesnut CH 3rd, 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. PROOF Study Group.Am J Med 2000; 109(4):267-76.

(97) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. 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(3):321-33.

Notes: CORPORATE NAME: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.

(98) Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290(13):1729-38.

Notes: CORPORATE NAME: Women's Health Initiative Investigators.

(99) Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 289(24):3243-53.

Notes: CORPORATE NAME:WHI Investigators.

(100) Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349(6):523-34.

Notes: CORPORATE NAME: Women's Health Initiative Investigators.

(101) MWS. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. Lancet 2003; 362:419-27.

(102) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344(19):1434-41.