

SUMARIO

- Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis en 2001.
- Nuevos principios activos
- Informaciones de interés:
 - Notas informativas sobre farmacovigilancia.

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 25-Nº 5- 2001

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>

Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis 2001

Orozco López P¹

RESUMEN

■ Desde la edición de la *Guía de Abordaje de la Osteoporosis* de la semFYC en el año 2000 se han producido algunas novedades tanto en lo que respecta a los criterios diagnósticos y de tratamiento como en la aparición de nuevos fármacos en el mercado.

En esta revisión pretendemos actualizar la guía anterior en aquellos puntos que consideramos más prácticos para el médico de atención primaria y que pueden representar un cambio en el abordaje de esta patología.

Por otro lado constituye una actualización de la «*Guía práctica de manejo de la osteoporosis*» editada por el Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la antigua Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria y publicada en este boletín en el año 1992.

PALABRAS CLAVE: Osteoporosis, cribado, densitometría, ultrasonidos tratamiento, factores de riesgo, fractura.

ABSTRACT

■ Since 2000th edition of *Osteoporosis Guide* by semFYC there have been some newness about on diagnostic and treatment with new drugs.

This article updates previous guide overcoat in the most important and practical items for general practitioner.

Also, this review claims to update the «*Practical Guide of Osteoporosis*» edited by Ministry of Health through one of its General Directorate and published in this bulletin in 1992..

KEY WORDS: Osteoporosis, screening, densitometry, ultrasound, treatment, risk factors, fracture.

Inf Ter Sist Nac Salud 2001; 25: 117-141.

¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

El grupo de trabajo en osteoporosis de la OMS (1) definió la osteoporosis como «*una enfermedad caracterizada por una baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que conduce a un aumento de la fragilidad del hueso y consecuentemente a un aumento del riesgo de fractura*».

En la tabla I pueden verse los datos de la **prevalencia** de osteoporosis en la mujer española (2,3):

- La prevalencia de *osteoporosis* en el hombre es mucho menor: a los 50-60 años el 3,7% en lumbar y 1% en femoral; a los 70-80 años el 11,3% en lumbar y 2,6% en femoral (3).
- La prevalencia de la *fractura vertebral* en nuestro entorno según datos del estudio EVOS en

población mayor de 50 años oscila entre el 15-27% en mujeres y del 20-25% en hombres según el criterio utilizado y zona geográfica (4).

- Con respecto a la *fractura* de cadera se calcula que su incidencia anual en nuestro país en mayores de 50 años oscila entre los 1,3-1,9 casos/1000 habitan-

TABLA I

PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA EN MUJERES ESPAÑOLAS SEGÚN LOS CRITERIOS DE LA OMS (2)

| EDAD | LUMBAR | | FEMORAL | |
|---------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | Osteopenia (%) | Osteoporosis (%) | Osteopenia (%) | Osteoporosis (%) |
| • 20-44 | 13,1 | 0,3 | 12,6 | 0,2 |
| • 45-50 | 31,9 | 4,3 | 26,7 | 0,0 |
| • 50-59 | 42,0 | 9,1 | 39,0 | 1,3 |
| • 60-69 | 50,0 | 24,3 | 51,4 | 5,7 |
| • 70-80 | 39,4 | 40,0 | 57,6 | 24,2 |

(1) ABS Gótic, Barcelona
Grupo Osteoporosis en Atención Primaria semfic, semFYC
Profesor asociado de Medicina. Universidad de Barcelona.

tes con una mortalidad aguda del 6-8% dentro del primer mes y una mortalidad al año del 30%, debido a la fractura y al estado previo del paciente (5).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El grupo de trabajo en osteoporosis de la OMS (1), estableció por consenso los criterios diagnósticos en función de los resultados de la densitometría ósea, preferiblemente la DEXA (dual X-ray Absorptiometry), evaluando la densidad mineral ósea (*dmo*) o el contenido mineral óseo (*cmo*) en lumbar, femoral y radio en la mujer:

- **Normal:** $dmo > -1DE\ t\text{-score}$.
- **Osteopenia:** dmo entre $-1DE$ y $-2.5DE\ t\text{-score}$.
- **Osteoporosis:** $dmo \leq -2.5DE\ t\text{-score}$.
- **Osteoporosis establecida:** $dmo \leq -2.5DE\ t\text{-score}$ + fractura por fragilidad.

T-score = valor que compara la DMO con respecto a la media de la población adulta joven del mismo sexo

Z-score = valor que compara la DMO con respecto a la media de la población de su misma edad y sexo.

DE = desviación estándar de la media.

calculo matemático:

$T\text{-score} = (DMO\ paciente - DMO\ adulto\ joven\ mismo\ sexo) / DE\ de\ la\ DMO\ del\ adulto\ joven\ del\ mismo\ sexo$.

$Z\text{-score} = (DMO\ paciente - DMO\ misma\ edad\ y\ sexo) / DE\ de\ la\ DMO\ de\ su\ misma\ edad\ y\ sexo$.

Los criterios diagnósticos de la osteoporosis se basan en la densitometría ósea DEXA (es la que se suele utilizar en el Sistema Nacional de Salud) en lumbar y femoral. En nuestro país los aparatos más utilizados son los de las marcas Lunar[®], Hologic[®] y Norland[®] que suministran cifras de *dmo* en g/cm², en *t-score* (comparado con población joven del mismo sexo) y en *z-score* (comparado con población de misma edad y sexo). Dado que las cifras en g/cm² difieren de un modelo a otro, se aconseja registrar los valores en *t-score* y *z-score* que los hacen más útiles en clínica.

La densitometría DEXA de huesos periféricos nos puede ayudar en el cribado, pero es mejor utilizar la medición de lumbar y femoral (6-7).

¿QUÉ VALOR DEBE UTILIZARSE PARA EL CRITERIO DIAGNÓSTICO?

Como norma se utilizará el resultado del *valor de la dmo* en columna a nivel lumbar (L2-L4) para establecer el diagnóstico de osteoporosis lumbar y el de cuello femoral (neck) o del fémur total proximal (total fémur) para establecer el diagnóstico de osteoporosis de cadera. Sin embargo, no es infrecuente encontrarse con pacientes que tan sólo cumplen el criterio de osteoporosis en una de estas localizaciones.

Definiremos al paciente como osteoporótico si existe una osteoporosis en cualquiera de estas localizaciones, ya que en edades avanzadas la *dmo* lumbar puede estar falsamente elevada debido a las calcificaciones de las estructuras adyacentes (ligamentos, aorta, osteofitos, aplastamientos vertebrales, etc.). No olvidar que el resultado también puede estar influenciado por un mal posicionamiento del paciente: cifosis y escoliosis importantes, imposibilidad de estar en la posición adecuada (en posición supina y con las piernas flexionadas y sin moverse), distribución anormal de la grasa en la zona a medir, mal posicionamiento del aparato, etc.

¿QUÉ UTILIDAD TIENEN LOS ULTRASONIDOS PERIFÉRICOS?

Recientemente ha aparecido en atención primaria la utilización de los ultrasonidos periféricos (calcáneo, metacarpo, radio, etc.). Los *ultrasonidos de calcáneo* han demostrado un valor de predicción de fractura igual a la densitometría DEXA, es decir de un 60-70% (8,9), pero los estudios se han realizado comparándolo con la DEXA en poblaciones de edad avanzada fracturada y no fracturada. El principal problema está en que todavía no se conoce bien cual es el punto de corte para evaluar el riesgo de fractura en población no fracturada y más joven.

La técnica de ultrasonidos se utiliza en la construcción para controlar la resistencia de los materiales. Así, la idea de su aplicación en medicina sería el obtener información sobre la estructura trabecular ósea. No se trata de una técnica ecográfica, ya que no se recoge el eco de una onda, sino que la onda atraviesa el hueso desde uno de los transductores al otro y lo que se mide es la atenuación (BUA) y/o su velocidad (VOS o SOS). Desde un punto de vista mecánica física, cuando una onda de ultrasonido atraviesa una estructura ósea rebotará en las estructuras (trabéculas) que encuentre a su paso de forma que al llegar al otro extremo habrá perdido energía y por tanto si la estructura ósea es normal la atenuación será elevada, pero si el hueso es osteoporótico la atenuación será baja. De igual forma, si el hueso es compacto, la onda lo atravesará más rápido que si el hueso es osteoporótico, ya que la onda de sonido se transmite mejor en medio sólido que por aire.

De forma global, los aparatos de ultrasonidos nos suministran datos que varían según los modelos y el hueso a medir, pero básicamente son el **BUA** (atenuación) y/o el **VOS** (velocidad) y/o el **stiffness** (combinación matemática de las dos anteriores), que se expresan también en valores de *t-score* y *z-score*. Resumiendo, un hueso osteoporótico tendrá un BUA, VOS y stiffness bajos, es decir una *t-score* y *z-score* más negativas, al igual que sucede con la densitometría DEXA.

En la actualidad no está todavía bien establecido cual es el valor que mejor predice el riesgo, pero en el ultrasonido calcáneo se suele utilizar el BUA o el stiffness por presentar rangos entre normalidad y patológico más amplios que el VOS.

Problemas: El máximo inconveniente de esta técnica es la no estandarización de los aparatos, de forma que cada uno de ellos tiene un punto de corte de normalidad y de osteoporosis diferente (10). Es decir el punto de corte de osteoporosis puede variar de una *t-score* de -1.6 a -2.5 según el aparato y además la pendiente de disminución varía con la edad y con el aparato, y no es equiparable a la observada con la densitometría DEXA, de forma que una pérdida de 0.5 puntos en una *t-score* no significa lo mismo según el aparato, ni lo mismo que con un DEXA.

Utilidad: En la actualidad los ultrasonidos pueden utilizarse como cribado, si no se dispone de densitometría (7,89) o en estudios epidemiológicos poblacionales dado su bajo coste, rapidez, fácil manejo y transporte. Por el momento no son útiles para el seguimien-

to del paciente ya que su coeficiente de variación (3-10%) es superior a la variación esperada de la masa ósea (2-5%) y tampoco son útiles en pacientes con tobillos edematosos o hinchados por presentar interferencias.

• ¿CÓMO SOSPECHAR UNA OSTEOPOROSIS EN LA PRACTICA CLÍNICA? Y
• ¿CUÁNDO SOLICITAR UNA DENSITOMETRÍA ÓSEA?

Existen los listados clásicos de factores de riesgo que aparecen en todas las guías (tabla II), pero debemos recordar que el no presentar ninguna de esas situaciones no descarta una osteoporosis, ni necesariamente la confirma, ya que no se ha demostrado que tengan una buena sensibilidad y especificidad. Existen también otros listados de cuando pedir una densitometría, pero no contemplan todos los riesgos (11) y otros en que el factor predictivo es el haber sufrido una fractura, lo cual tampoco ayuda mucho a detectar precozmente los casos sin fractura previa (12,13).

TABLA II
CUANDO SOLICITAR UNA DENSITOMETRÍA ÓSEA¹

| INDICACIONES |
|---|
| <p>1. Factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Fracturas previas por traumatismos leves</i> (especialmente Colles, vertebral, fémur) a partir de los 45 años. • <i>Uso crónico de fármacos:</i> corticoides, antiepilépticos, litio, heparina (> 15.000 U/día). Metotrexato y ciclosporina en estudio. • <i>Mujer menopáusica con al menos 1 factor de riesgo:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Historia familiar de osteoporosis (ej.: fractura de fémur, cifosis dorsal importante). - Menopausia precoz (< 45 años) - Ooforectomía bilateral antes de la menopausia fisiológica - Amenorreas > 1 año - Delgadez (IMC < 19 Kg/m²) (peso < 70 kg, IMC < 27 Kg/m²) - Tabaquismo (> 20 cig/día, 15 paq/año) • <i>Enfermedades osteopenizantes:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Antecedente de alcoholismo - Endocrina: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismos, Cushing, Adisson, prolactinoma, diabetes mellitus de larga evolución - Gastrointestinal: síndromes de malabsorción, enfermedad de Crohn - Hepatopatía crónica - Nefropatías crónicas - Hematológica: linfoma, mieloma, leucemia, anemia pernicioso - Reumatológica: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y otras inflamatorias crónicas - Anorexia nerviosa |
| <p>2. Sospecha radiológica de osteoporosis (hipertransparencia, deformidad vertebral)</p> |
| <p>3. Monotorización del tratamietnto farmacológico</p> |
| <p>NO ESTÁ INDICADO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Las propias de una técnica radiológica 2. Problemas técnicos para posicionar al paciente 3. Mala calidad de vida del paciente 4. El resultado no condicione el tipo de actitud terapéutica o control. 5. Pacientes que no estén dispuestos a aceptar un tratamiento y control. |

¹ Guía Abordaje Osteoporosis semFYC, 2000 (ref.6)
 No se aconseja el cribado poblacional, pero sí el *case-finding* o cribado individual en cualquier edad.

En atención primaria la mayoría de los diagnósticos suelen ser hallazgos casuales detectados a partir de radiografías de columna con hipertransparencia o acuñaamientos, que en la mayoría de los casos se han solicitado por otros motivos (Ej.: una Rx tórax por tos de larga evolución, lumbalgias crónicas inespecíficas, etc.). También se ha descrito un mayor riesgo en aquellas mujeres con peso inferior a los 70 kg o IMC < 27 kg/m² (OR:1,8 y OR: 4,3), más de 60 años (OR:2,7), antecedente familiar de osteoporosis (OR:1,45), menos de 35 años fértiles (OR:1,4), fracturas en los 5 últimos años (OR:3,6), edad > 51 años (OR:6,6), más de 2 hijos (OR:3,4) (12,14).

Otro punto importante es el estudiar aquellos casos con fracturas periféricas (ej: fractura de Colles) por traumatismos sin importancia en edades adultas, ya que en cerca del 50% se trata de casos con osteoporosis u osteopenias severas (12). En una reciente revisión sobre los riesgos asociados a la fractura de tobillo se observó que los factores más influyentes eran el presentar un mayor peso y por tanto no podía considerarse como una típica fractura osteoporótica (15).

Dentro de los estilos de vida, estudios epidemiológicos han demostrado que el *tabaco* se asocia a una menor masa ósea y que ese efecto es más manifiesto en la posmenopausia (16). Al igual que en patología cardiovascular su efecto es acumulativo y debe contarse en paquetes/año (ej: medio paquete durante 30 años o 1 paquete durante 15 años son 15 paquetes/año)

(17). Ingestas moderadas de *alcohol* no afectan al hueso, pero ingestas muy elevadas se asocian a osteoporosis. Con respecto a la ingesta de *calcio*, se ha observado que aunque las sociedades científicas recomiendan ingestas de 1000-1500 mg/día, los estudios epidemiológicos no muestran asociación entre ingesta de calcio y dmo (18), pero que en los casos con ingestas muy bajas (300-400 mg/día) se ha observado una menor dmo (18), por lo cual en algunos listados de factores de riesgo se considera a la baja ingesta de calcio como un criterio de solicitar densitometría. Estudios recientes han encontrado asociación entre una menor ingesta de *proteínas* y osteoporosis en población anciana (19, 20).

En la tabla III se pueden observar algunas situaciones habituales en la práctica diaria que nos deben poner sobre el aviso de hacer **diagnóstico o prevención** de la osteoporosis. Desde un punto de vista de prevención poblacional, ciertos factores de riesgo de osteoporosis deberían interrogarse sistemáticamente, al igual que se hace con los riesgos cardiovasculares. Por ejemplo solemos preguntar por el antecedente de diabetes mellitus, HTA, etc. pero nunca se hace por el antecedente familiar de osteoporosis. Lamentablemente la osteoporosis todavía no está incluida en los programas preventivos (ej: PAPPs), a pesar de ser una patología de alta prevalencia y morbi-mortalidad similar a la cardiovascular y de existir medidas preventivas eficaces.

TABLA III

SITUACIONES SOBRE LAS QUE SE PUEDE ACTUAR EN ATENCIÓN PRIMARIA EN LA PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

AVERIGUAR SISTEMATICAMENTE:

1. Antecedente familiar de osteoporosis/fractura de cadera
2. Edad menopausia, amenorreas prolongadas, Ooforectomía
3. Fármacos de riesgo: corticoides, litio, antiepilépticos
4. Fracturas previas por traumatismos leves (> 45 años)
5. Tabaco, Alcohol
6. Desnutrición

EN PATOLOGÍAS

1. Tiroides
2. Rx sospechosas de osteoporosis
3. Uso frecuente de corticoides
4. Malabsorción
5. Patologías o tratamientos que alteran el equilibrio

EN DOMICILIARIA

1. Descartar déficit Vitamina D
2. Encamados
3. Riesgo de caídas

RIESGO DE FRACTURA Y RIESGO DE OSTEOPOROSIS

Es frecuente confundir y asociar el criterio diagnóstico de osteoporosis con el criterio de intervención terapéutica. Una cosa es el riesgo de osteoporosis y otra el riesgo de fractura, como lo sería en cardiovasculares el riesgo de tener una hipercolesterolemia o el de tener un infarto de miocardio.

Ante una decisión terapéutica, debemos *primar siempre el criterio de riesgo de fractura*. En la tabla IV, pueden observarse en qué situaciones existe un riesgo elevado de fractura. Se calcula que el riesgo de fractura de cadera aumenta 2,6 veces por cada disminución de DE de la *z-score* de la dmo del cuello femoral (21). Por otro lado, datos procedentes de los grandes ensayos clínicos muestran que los pacientes con una fractura vertebral tienen un RR de 2,6 de presentar una nueva fractura vertebral en el siguiente año y de 4,5 de presentar una fractura de cadera en los próximos 3 años (22,23).

Es importante diferenciar entre el *riesgo relativo (RR)* de fractura y el *riesgo absoluto (RA)* (24). Por ejemplo, el RR de fractura de cadera en una mujer osteoporótica de 55 años es del 2,4 cuando se la compara con la población global de su edad y del 5,6 cuando se la compara con la población de su edad sin osteoporosis, mientras que para una mujer de 80 años estos mismos RR son menores (0,74 y 4,8 respectivamente). Ahora bien, el RA de presentar una fractura de cadera en los próximos 10 años en una mujer de 55 años con osteoporosis será del 4,9 y si es una osteopenia del 2,9, pero en una de 80 años los RA serán del 27,9 y 11,4 respectivamente (24). Ello es uno de los motivos por los cuales los expertos aconsejan utilizar criterios de riesgos absolutos a la hora de evaluar intervenciones (24). No existen datos sobre riesgos a más largo plazo, ya que estos han sido calculados a partir de los datos de los grandes ensayos clínicos.

A pesar de que la mayoría de estudios están realizados en mujeres posmenopáusicas, en el hombre el riesgo de fractura en función de la dmo es similar al de la mujer y por tanto en la actualidad se utilizan los mismos criterios (25).

CONDUCTA A SEGUIR ANTES DE INICIAR UNA ACTUACIÓN TERAPÉUTICA

Si tenemos a un paciente con el diagnóstico confirmado por densitometría de una osteoporosis, antes de decidir qué tipo de tratamiento ponerle, se deberá estudiar bien el caso.

Para ello, en la tabla V enumeramos los puntos imprescindibles en la anamnesis, exploración física, análisis clínicos y radiología (6,7) que nos servirán para evaluar cada caso.

• HISTORIA CLÍNICA

Es útil el realizar una anamnesis dirigida con el objetivo de evaluar factores de riesgo (modificables o no), posible etiología, contraindicaciones o indicaciones de posibles tratamientos, patologías y tratamientos concomitantes, calidad y esperanza de vida, etc. Todo ello nos facilitará la toma de decisiones sobre el tipo de tratamiento más adecuado (6,7). Debe recordarse que no todas las osteoporosis precisan tratarse farmacológicamente, sino sólo aquellas con un riesgo elevado de fractura. En la tabla VI se recoge el contenido de calcio de determinados alimentos y el tamaño de la ración para posteriormente poder determinar el número de raciones semanales necesarias.

• EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física se centrará básicamente en registrar la talla, el peso y evaluar el riesgo de caídas. Por ejemplo: evaluar la agilidad viendo si tiene dificultad al levantarse de una silla, o en darse media vuelta estando de pie; detectar inestabilidades por hipotensión, algias en extremidades, cataratas u otros

TABLA IV

¿CUÁNDO SOSPECHAR QUE HAY RIESGO ELEVADO DE FRACTURA?¹

Existe un riesgo más elevado de fractura en los siguientes casos:

- DMO de osteoporosis
- Riesgo elevado de caídas, sobre todo en ancianos
- Edad muy avanzada
- Antecedentes personales de fractura previa por traumatismo leve
- Antecedente familiar de osteoporosis y/o fractura por traumatismo leve
- Institucionalización (por encamamiento, no-exposición solar, mala nutrición, patología de base grave)

Debe tenerse en cuenta que con la misma DMO el riesgo relativo de fractura es mayor cuanto más joven es el paciente, aunque el riesgo absoluto es mayor en la población de mayor edad (ref. 24)

¹ Guía Abordaje Osteoporosis semFYC, 2000 (ref. 6).

TABLA V

CONDUCTA A SEGUIR ANTES DE INICIAR UNA ACTUACIÓN TERAPÉUTICA (ref. 6,7)

ANAMNESIS

- Antecedente familiar de osteoporosis/fractura cadera; neoplasia mama
- Historia ginecológica:
 - Edad menopausia
 - Amenorreas > 1 año
 - Histerectomía/ooforectomía
 - Nuliparidad por motivos hormonales
 - THS si/no, duración
- Tratamiento crónico (actual o anterior) con:
 - Corticoides
 - Litio
 - Antiepilépticos
 - Heparina > 15.000 U/día
 - Metotrexato y ciclosporina (en estudio)
- Fractura previa por fragilidad en edad adulta (> 45 años), sobre todo Colles, cadera y vértebra
- Averiguar si ha perdido altura
- Historia de dolor agudo de espalda inmovilizante
- Enfermedades osteopenizantes:
 - Hepática y renal crónica
 - Endocrina: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismos, Cushing, Addison, prolactinoma, diabetes mellitus de larga evolución
 - Gastrointestinal: síndromes de malabsorción, Crohn
 - Hematológica: linfoma, mieloma, leucemia, anemia perniciososa
 - Reumatológica: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y otras inflamatorias crónicas
 - Anorexia nerviosa
 - Trasplantado
- Estilos de vida:
 - Tabaco actual y pasado en paq./año
 - Ingesta de alcohol actual y pasada
 - Actividad física: camina >0< 1 hora al día, deporte, estar de pie, encajado
 - Alimentación: ingesta de calcio, proteínas (sobre todo en ancianos).
 - Sospecha déficit de vitamina D (no le gusta el sol)
 - Riesgo de caídas: personal (visión, equilibrio, agilidad) y vivienda
- Condicionantes del tratamiento:
 - Riesgo de neoplasia (mama, útero u hormonodependiente)
 - Riesgo enfermedad tromboembólica
 - Clínica de menopausia (sofocos)
 - Problemas digestivos: hernia hiato, esofagitis, ulcus
 - Hepatopatía y nefropatía crónica
 - Hipercalcemia, litiasis renal, hipercalcemia
 - Alergias
 - Otros riesgos HTA, dislipemia
 - Tratamientos previos y actuales

EXPLORACIÓN FÍSICA:

- Talla, peso, cifosis dorsal, disminución de talla
- Equilibrio y agilidad (como se levanta de la silla o número de pasos para darse media vuelta)
- Lesiones en piel sugestivas de otras patologías (estrías, color piel)
- Otros: TA, cardiovascular, visión, audición

ANÁLISIS CLÍNICOS (para descartar secundarismos)

- En sangre:
 - VSG o proteinograma
 - Hemograma
 - Creatinina
 - Calcio, Fósforo
 - Fosfatasas alcalinas, pruebas hepáticas
 - Albúmina (sobre todo en ancianos)
 - TSH
 - Si es posible determinar también 25 (OH)D₃, PTH
 - Otras: glucemia, perfil lipídico, etc.
- En orina: calciuria 24 horas o calcio/creatinina en orina matutina

En casos especiales además:

- En varones: testosterona, LH, testosterona libre, PSA
- En premenopáusica: FSH, LH, 17β-estradiol
- En tratamiento con corticoides: testosterona (varón), LH (mujer)

RADIOGRAFÍA columna dorsal (centrada en D7) y lumbar (centrada en L2) frente y perfil

- Osteopenia radiológica
- Deformidad vertebral, fractura, aplastamiento

GAMMAGRAFÍA ÓSEA si se precisa descartar metástasis

TABLA VI
CONTENIDO DE CALCIO DE LOS ALIMENTOS POR RACIONES HABITUALES

| ALIMENTOS | CONTENIDO EN CALCIO (mg) | TAMAÑO DE LA RACIÓN |
|--|--------------------------|---------------------|
| • Leche entera o semidesnatada (con/sin vit D) | 250 | 1 vaso (200 cc) |
| • Leche suplementada con calcio | 320 | 1 vaso (200 cc) |
| • Yogur (normal, bio, frutas, desnatado), cuajada | 150 | 1 envase |
| • Yogur o cuajada con calcio | 250 | 1 envase |
| • Queso manchego, bola | 400 | 2 lonchas (50 g) |
| • Queso de Burgos | 300 | 1 trozo (100 g) |
| • Requesón, mató | 100 | 1 trozo (100 g) |
| • Queso cremoso (Brie, Camembert) | 200 | 2 lonchas (50 g) |
| • Queso Emmental, Edam, Parmesano, Gruyere | 550 | 2 lonchas (50 g) |
| • Queso para sandwich | 125 | 2 lonchas |
| • Quesito tamaño tipo El Caserio | 55 | 1 porción (20 g) |
| • Petit Suisse | 60 | 1 tarrito |
| • Flan, natillas, arroz con leche, petit suisse líquido, helado cremoso, otros postres lacteos | 120 | 1 envase |
| • Pan blanco, integral | 30 | 100 g |
| • Bollería (2 magdalenas medianas, 1 croissant, 1 ensaimada, 4 galletas María. etc.) | 20 | 1 ración |
| • 1 naranja mediana ó 2 mandarinas medianas | 50 | 200 g |
| • Garbanzos, alubias (potaje, cocido, fabada, etc.) | 100 | 1 plato |
| • Lentejas (potaje) | 75 | 1 plato |
| • Acelgas, cardo (aprox 200-250 g) | 250 | 1 plato |
| • Espinacas, grelos, navizas | 150 | 1 plato |
| • Lechuga, escarola, endivias | 40 | 1 plato |
| • Judía verde | 140 | 1 plato |
| • Col, repollo | 75 | 1 plato |
| • Sardina fresca, boquerones, arenques (200 g) | 100 | 1 plato |
| • Sardinas en conserva | 200 | 1 lata |
| • Pescadito (se come con espina, 100 g) | 80 | 1 plato |
| • Calamares, gambas, langostinos (150 g) | 100 | 1 plato |
| • Pulpo (150 g) | 170 | 1 plato |
| • Otros pescados (200 g merluza, rape, etc.) | 50 | 1 plato |
| • Almejas, mejillones, caracole, percebes | 40 | 1 plato |
| • Carne (1 bistec, 1/4 pollo, pavo, pato, 100 g otras carnes) | 30 | 1 plato |
| • 5 higos secos, 1 puñado de almendras o avellanas | 100 | 1 ración |
| • Olivas | 50 | 1 platillo |
| • Huevos | 30 | 1 |

déficits visuales, etc. No todos los riesgos asociados tendrán solución pero se deberá intentar su corrección o compensación al máximo (Ej.: usar caminadores o carritos de la compra con 4 ruedas o bastones, evitar los suelos resbaladizos, usar zapatos cerrados, etc).

• **ANÁLISIS CLÍNICOS**

La analítica irá orientada a descartar osteoporosis secundaria o hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D (si no puede pedirse la 25(OH)D₃ o la

PTH puede sospecharse ante una calcemia en el límite inferior de la normalidad y una calciuria baja de < 300 mg/24 horas).

En los *ancianos* es útil pedir las proteínas y/o albúmina para evaluar el estado nutricional y en las *posmenopáusicas* la TSH para descartar hipotiroidismos. En el caso de la *osteoporosis por corticoides* es importante evaluar los niveles de las hormonas sexuales ya que su severidad aumenta en los casos con niveles bajos (26). Recordar que niveles de 25(OH)D₃ por debajo de 15 ng/ml (40 nmol/l) se asocian a elevaciones de la PTH (27).

En casos individuales puede estar indicado solicitar marcadores de remodelado óseo (NTX, CTX, etc.) cuando quiera evaluarse de una forma precoz el efecto del fármaco sobre el remodelado óseo, pero en la práctica habitual no suelen utilizarse de forma rutinaria (6,7).

• PRUEBAS RADIOLÓGICAS

La radiografía de columna nos será útil para evaluar el riesgo de fractura y la severidad de la osteoporosis. Recordar que en el apartado anterior habíamos

comentado que la presencia de una fractura vertebral aumentaba 2,6 veces el riesgo de una nueva fractura vertebral al año (incidencia del 1,9% al 4,6%) y de 4,5 veces el riesgo de una fractura de cadera en los siguientes 3 años (incidencia del 0.3% a 1,6%) (22,23).

La gammagrafía ósea tan solo será útil en los casos en que se precise descartar metástasis.

ACTUACIONES

• ¿QUÉ HACER ANTE UNA RADIOGRAFÍA SOSPECHO-DE OSTEOPOROSIS?

Nos podemos encontrar con una radiografía de columna informada como de osteopenia radiológica, o con un dudoso acuñaamiento vertebral o con un aplastamiento vertebral. En las tablas VII y VIII se sugieren normas para actuación ante cada situación (6,7). Recordar que la *edad* y el *estado global del paciente* deben de tenerse en cuenta a la hora de tomar una decisión terapéutica y que no todas las deformidades vertebrales son una osteoporosis.

TABLA VII

¿QUE HACER ANTE UNA RADIOGRAFÍA CON HIPERTRANSPARENCIA ÓSEA O DUDOSO ACUÑAMIENTO VERTEBRAL?

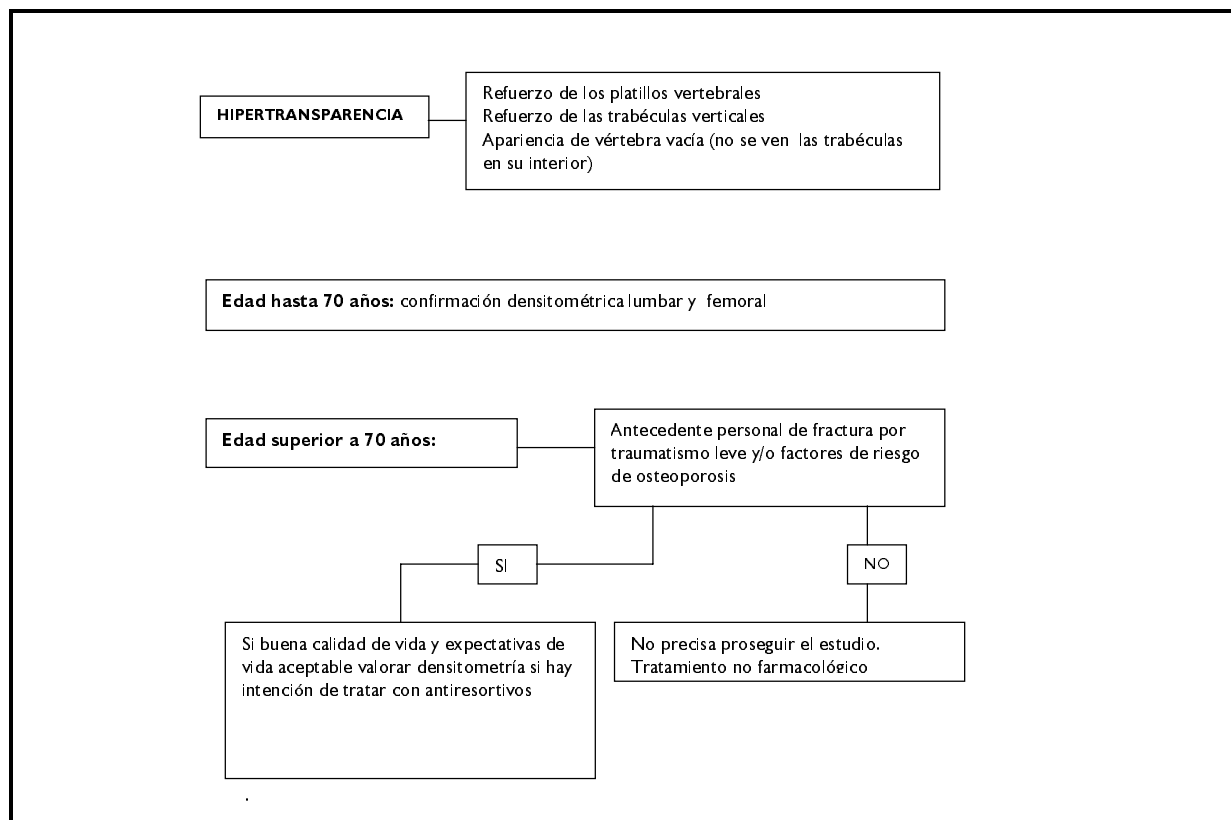
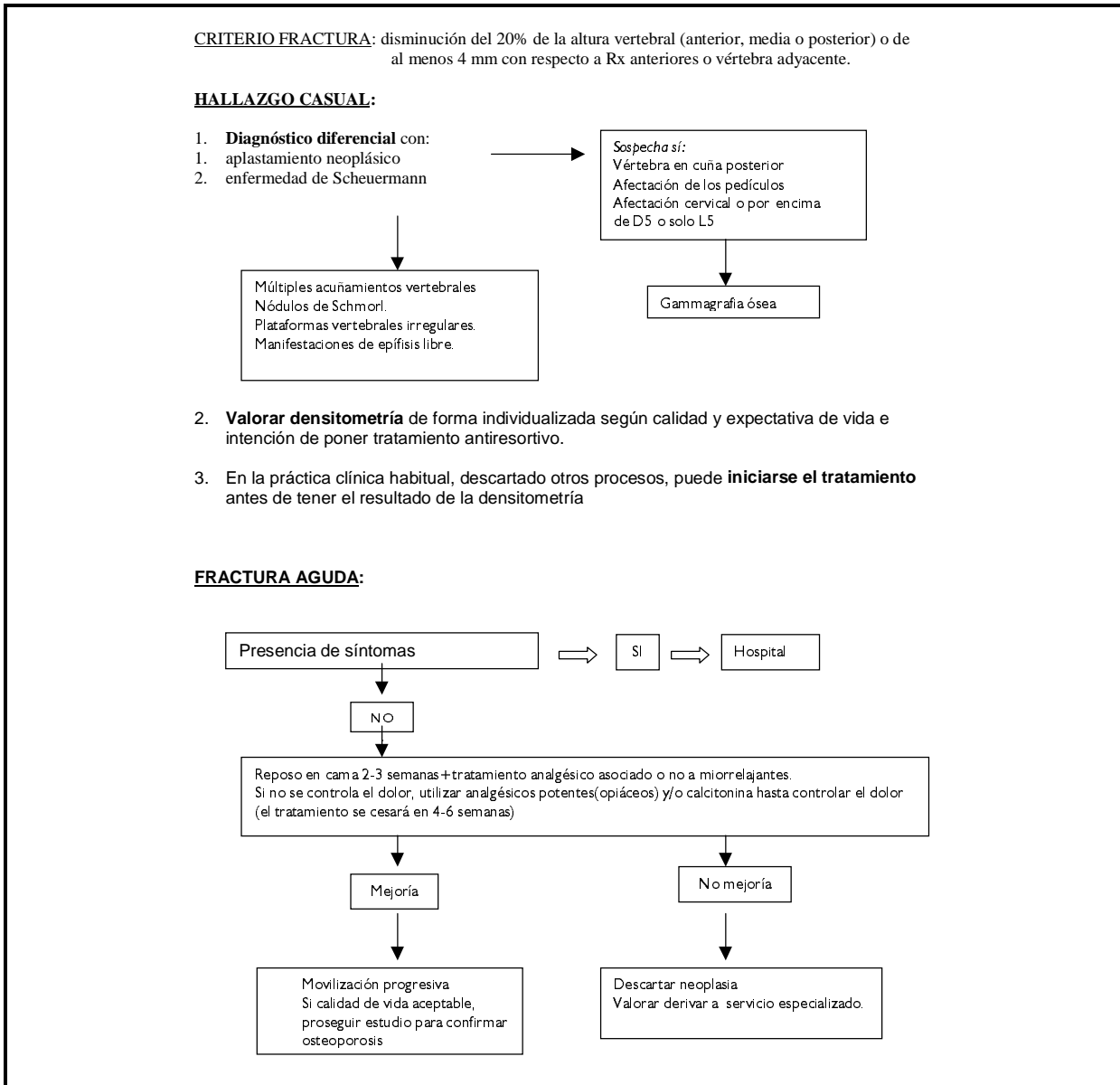


TABLA VIII

¿QUÉ HACER ANTE UNA RADIOGRAFÍA CON APLASTAMIENTO VERTEBRAL (FRACTURA)?



• **¿CUÁNDO DEBE DERIVARSE A OTRO NIVEL ASISTENCIAL?**

El criterio de derivar al paciente a otro nivel asistencial estará en función del tipo de osteoporosis, medios diagnósticos disponibles y conocimientos en el manejo de esta patología. De una forma orientativa se aconseja derivar si hay(6):

- Osteoporosis juvenil.
- Osteoporosis en mujer premenopáusica.
- Osteoporosis del varón.

- Osteoporosis secundarias a otra enfermedad o fármaco.
- Imposibilidad de medios diagnósticos.
- Dificultad en el manejo de la osteoporosis.

Es interesante contactar con el servicio de reumatología o unidad de metabolismo óseo de nuestra zona para establecer los criterios de derivación de una forma más eficiente adaptándolo a nuestras necesidades (protocolos, estudios epidemiológicos, ensayos clínicos, etc.)

CRITERIOS DE TRATAMIENTO

Los criterios a tener en cuenta son diferentes dependiendo del tipo de osteoporosis, por ello señalaremos los siguientes tipos de osteoporosis:

- Pre y posmenopáusica.
- En varones y en el anciano.
- Secundaria a fármacos o a enfermedades.

• EN LA PREMENOPAUSIA

Aunque es criterio de derivación a otro nivel asistencial por precisar estudios y controles más complejos, básicamente ante una paciente premenopáusica con osteoporosis u osteopenia muy importante ($-2\text{DE } t\text{-score}$) debe descartarse un hipoestrogenismo o una osteoporosis secundaria a otra enfermedad o tratamiento antes de indicar un tratamiento específico (THS con estrógenos será, en principio, el de elección).

• EN LA POSMENOPAUSIA

Entendemos por posmenopausia hasta unos 10-15 años después del cese de las menstruaciones, es decir hasta los 65 años aproximadamente y que además se ha descartado que sea secundaria a otro motivo. En la tabla IX se muestran los criterios de tratamiento en función de la dmo y de la presencia de fractura previa (6).

Cualquiera de los fármacos listados han demostrado reducción del riesgo de fractura (bisfosfonatos,

SERMS, terapia hormonal sustitutiva=THS, calcitonina). Como norma, lo aconsejable será iniciar un THS con *estrógenos* (si hay útero junto a progestágenos, preferiblemente nor-derivados,) si hay clínica de menopausia, tiene menos de 60 años (28), no hay contraindicaciones y la paciente acepta seguir los controles ginecológicos propios del THS (29). La duración del tratamiento estará en función del riesgo de neoplasia de mama u otras asociadas al THS (aumenta a partir de los 5 años) (30). Posteriormente si precisa seguir con tratamiento podrá optarse por cualquiera de los otros en función de la mejor evidencia disponible en el momento y de la tolerancia y preferencias de la paciente.

- El *raloxifeno* también puede ser una opción (31), pero recordar que presenta el mismo riesgo de tromboembolismo que el THS y no puede darse si la paciente presenta sofocos, ya que los empeora; a pesar de haberse comunicado una disminución del riesgo de neoplasia de mama invasiva en las pacientes en tratamiento, no está asegurada su inocuidad en pacientes con neoplasia de mama o con riesgo elevado de tenerla.

- Con respecto a los *bisfosfonatos* (32-35), recordar que estos fármacos se acumulan en el hueso de forma indefinida, por lo cual en muchas ocasiones se reservan para etapas posteriores, aunque evidentemente su uso estará en función de la respuesta al tratamiento de los otros fármacos.

TABLA IX

CRITERIOS DE TRATAMIENTO EN POSMENOPAUSIA
(hasta los 65 años, 15 años de posmenopausia)

| FRACTURA | T-SCORE | RIESGO DE FRACTURA | ACTITUD * |
|---|--------------------|--------------------|---|
| Vertebral | < -1 DE | +++ | Tratar |
| No vertebral por trauma leve (ej: Colles) | < -1 DE | +++ | Tratar (discutible a partir de que cifra de t-score) |
| No | < -2.5 DE | +++ | Tratar |
| No | Entre -2.5 y -1 DE | + | Si < 60 años y antecedente familiar de osteoporosis y DMO < -2DE valorar tratar como prevención |
| No | > -1 DE | + | No tratar |

(*) **Tratar implica:**

1. Tratamiento específico si es una osteoporosis secundaria a otra patología
2. Tratamiento no farmacológico (ver tabla XI)
3. Tratamiento farmacológico (opciones):
 - THS si < 60 años
 - SERMS (Raloxifeno)
 - Bisfosfatos (alendronato, etidronato, risedronato)
 - Calcitonina nasal
 - Vitamina D en casos con déficit
 - Calcio en casos con baja ingesta

- La *tibolona* ha demostrado aumento de la masa ósea, pero todavía no hay estudios sobre su efecto en la reducción del riesgo de fractura (36).

- Los resultados con *ipriflavona*¹ son contradictorios (37,38), pero en estudios observacionales se ha observado que los que consumen habitualmente soja presentan una dmo mayor (39).

- No se ha demostrado que la administración de *suplementos de calcio* en población con ingestas normales (media 700-900 mg/día) sea efectivo, ni que sea útil para prevenir la pérdida de dmo en la posmenopausia reciente en mujeres con ingestas superiores a 400 mg calcio/día, aunque parece reducir la pérdida en aquellas con ingestas < 400 mg calcio/día (40). La administración de vitamina D tampoco se ha demostrado útil en poblaciones sin déficit (41-43); en poblaciones con déficit de vitamina D o con problemas de absorción del calcio, la administración de suplementos de calcio a altas dosis puede prevenir la pérdida de la DMO.

- Con respecto al *ejercicio*, se ha observado que cualquier tipo de ejercicio es beneficioso, teniendo en cuenta que los que implican carga van mejor para la cadera (44).

- **EN EL VARÓN**

En general se considera al varón adulto hasta los 65-70 años. En principio es criterio de derivación a

otro nivel asistencial, ya que en la mayoría de casos es secundaria a otro proceso (hipogonadismo, enolismo, tratamiento prolongado con corticoides, trasplante de órganos y otras enfermedades) y todavía no están bien establecidas las pautas de actuación (45).

El tratamiento estará en función de la etiología. En los casos de hipogonadismo estará indicado el tratamiento sustitutivo con andrógenos (parenteral, oral o transcutánea), pero deberá ponderarse el riesgo asociado (poliglobulia, hepatopatía, favorecer el desarrollo de una neoplasia de próstata). En casos de eugonadismo o pacientes que no acepten el tratamiento androgénico, pueden administrarse los bisfosfonatos (alendronato, etidronato, risedronato) o la calcitonina (34, 45, 46). En algunos estudios se ha demostrado la utilidad del flúor, pero en otros no. En los casos con hipercalciuria pueden darse tiazidas a dosis bajas (inferiores a las antihipertensivas)

- **EN EL ANCIANO**

En edades avanzadas, por ejemplo a partir de los 70 años, el criterio densitométrico más útil para tomar decisiones terapéuticas es utilizar la *z-score* - ya que se corresponde mejor con el riesgo real de fractura - aunque debe recordarse que el criterio diagnóstico sigue siendo el mismo. En la tabla X se especifican los criterios de tratar.

TABLA X

TRATAMIENTO EN EDADES AVANZADAS (> 65-70 años)^a

| FRACTURA | Z-SCORE | RIESGO DE FRACTURA | ACTITUD ^b |
|--------------------|--|--------------------|-------------------------------------|
| Vertebral o cadera | Sea cual sea | ++++ | Tratar si calidad de vida aceptable |
| Otras | < -1DE | +++ | Tratar si calidad de vida aceptable |
| No | < -1DE | +++ | Tratar si calidad de vida aceptable |
| No | > -1DE y osteoporosis por <i>t-score</i> | + | No tratar |
| No | > -1 DE y osteopenia por <i>t-score</i> | + | No tratar |

(a) Se utilizará como criterio para tratar la *z-score* en lugar de la *t-score*

(b) **Tratar implica:**

1. Tratamiento específico si es una osteoporosis secundaria a otra patología
2. Tratamiento no farmacológico (ver tabla XI)
3. Tratamiento farmacológico:
 - Bisfosfonatos (alendronato, etidronato, risedronato)
 - Calcitonina
 - Vitamina D en casos de déficit
 - Calcio en casos con baja ingesta
 - Nutrición equilibrada con aporte suficiente de proteínas

⁽¹⁾ No autorizada en España.

Es importante recordar que en estas edades el riesgo más elevado de fractura se debe a la caída, y por tanto el tratamiento también deberá ir dirigido a evitarla: mejorar la agilidad, reducir los fármacos que produzcan mareos o inestabilidades, evitar la hipotensión, mejorar la movilidad de las piernas dando analgésicos y enseñando ejercicios, aconsejar uso de bastones, carritos de la compra de 4 ruedas, evitar los zapatos tipo chancleta o tacones altos, corregir los déficits visuales, operar las cataratas, evitar objetos, animales o alfombras en los suelos que les hagan tropezar, aconsejar camas altas y duchas mejor que bañeras, usar protectores de cadera, etc.

También en estas edades es muy frecuente encontramos con déficit de vitamina D por baja exposición solar (no salen de casa, no les gusta el sol) y no ingesta de alimentos suplementarios. Ello nos puede llevar a un aumento de la pérdida de masa ósea, sobre todo cortical por hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D, lo cual agrava la osteoporosis. La exposición al sol directamente (sin cristal) durante media hora puede ser suficiente para obtener unos niveles de vitamina D aceptables (27). En las zonas geográficas donde no sea posible, valorar el uso de alimentos suplementados o fármacos.

Si existe hipercalciuria pueden darse tiazidas a dosis bajas. Estudios epidemiológicos han demostrado una menor incidencia de fracturas entre los sujetos que tomaban tiazidas y diversos ensayos clínicos en población normotensa o hipertensa con dosis de tiazidas bajas (12,5 - 50 mg/día) han demostrado que disminuyen discretamente la pérdida de la dmo lumbar y femoral (47, 48).

• SECUNDARIA A FÁRMACOS

En la *osteoporosis por corticoides* tiene importancia el iniciar el tratamiento preventivo para evitar la pérdida de masa ósea, ya que es durante los 6 primeros meses de tratamiento cuando se produce la pérdida de dmo más rápida y por tanto si se prevee instaurar un tratamiento crónico con dosis superiores a 5-7,5 mg/día de prednisona o equivalente es aconsejable iniciar calcio + vitamina D (para corregir el déficit de absorción de calcio) y solicitar una densitometría. Si se sospecha que es un paciente con una baja masa ósea podría iniciarse un tratamiento antiresortivo para evitar la pérdida de dmo y corregir un posible déficit de hormonas sexuales siempre que sea posible (26). En principio cualquiera de los fármacos antiresortivos puede ser útil, existiendo más evidencia antifractura con los bisfosfonatos (29,49-52).

En la *osteoporosis por litio*, debido a un hiperparatiroidismo primario, el cese del tratamiento es eficaz en muchos casos y revierte el hiperparatiroidismo en

un año. La necesidad o no de tratamiento antiresortivo vendrá dado por la importancia de la pérdida de la dmo.

En la *osteoporosis por antiepilépticos* se observa una disminución de la 25(OH)D₃ por disminución de su síntesis hepática, siendo aconsejable administrarla en forma semiactiva (calcifediol) o activa (calcitriol) en aquellos casos en que se observa esta alteración.

• SECUNDARIA A ENFERMEDADES

En estos casos se tratará la causa primaria y se evaluará la necesidad de añadir un tratamiento antiresortivo que variará según la edad del paciente y el riesgo de fractura a evitar (lumbar o cadera).

¿PODEMOS INICIAR EL TRATAMIENTO ANTES DE TENER EL RESULTADO DE LA DENSITOMETRÍA?

En los casos en que existe una demora de meses para la realización de la densitometría, si existe una fractura vertebral o de cadera sugestiva de ser osteoporótica (traumatismo leve) puede iniciarse el tratamiento antiresortivo inclusive antes de tener el resultado de la densitometría. De todas formas se debe intentar tener un valor basal de DMO para poder evaluar la eficacia del fármaco.

Cuando no existe fractura vertebral u otra fractura periférica sugestiva de osteoporosis la decisión de instaurar un tratamiento sin densitometría deberá evaluarse de *forma individualizada*, ponderando el riesgo-beneficio de instaurar un tratamiento sin un diagnóstico de certeza. En la actualidad no existen protocolos de actuación en los casos en que no se puede tener el resultado de una densitometría. En estos casos nos puede ayudar el tener el resultado de la medición a través de ultrasonidos (mejor calcáneo) y si la *t-score* es muy sugestiva de franca osteoporosis y tenemos criterios clínicos y radiológicos compatibles con el diagnóstico, podría considerarse iniciar el tratamiento. Este tratamiento puede ser no farmacológico orientado en el cambio de los estilos de vida (tabla XI) o farmacológico (que desarrollaremos mas adelante).

¿CÓMO ESCOGEMOS EL FÁRMACO MÁS ADECUADO?

Volvemos a recordar que antes de nada debemos etiquetar correctamente al paciente. Si es una osteoporosis secundaria a otra patología deberemos tratar también esa patología e intentar compensarla o curarla y en determinadas ocasiones deberemos añadir el tratamiento de la osteoporosis para evitar que pierda

TABLA XI

**TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO (Estilos de vida)
MEDIDAS PREVENTIVAS NO FARMACOLÓGICAS**

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. No fumar. 2. Evitar el consumo excesivo de alcohol. 3. Evitar el sedentarismo, caminar una hora al día o ejercicio físico equivalente, mejor con sobrecarga mecánica (gimnasia, baile, etc.), aunque la natación también es beneficiosa porque mejora la agilidad. 4. Alimentación equilibrada (1000-1200 mg calcio) con ingesta suficiente de proteínas (ancianos). 5. Evitar el déficit de vitamina D (tomar el sol, comer pescados grasos o asegurar aporte 400U/día de vitamina D₃ o equivalente). 6. Evitar el riesgo de caídas: <ul style="list-style-type: none"> - Personal: déficits visuales, hipotensiones, mareos, dolor EEII, etc. - Vivienda: suelos resbaladizos, alfombras, zapatillas tipo chancleta, camas bajas, iluminación defectuosa, bañeras, escaleras, etc. |
|---|

más masa ósea. En la actualidad los fármacos comercializados son *antiresortivos*, es decir lo que hacen es frenar la pérdida ósea y aumentar ligeramente la masa ósea.

En la tabla XII se especifican los datos mas relevantes de los fármacos disponibles en nuestro país para el tratamiento de la osteoporosis y su nivel de evidencia antifractura. No están incluidos aquellos fármacos que todavía no han demostrado reducción de riesgo de fractura en ensayo clínico aleatorizado como por ejemplo el flúor, la ipriflavona, la testosterona o la tibolona por no considerarse en este momento opciones terapéuticas válidas para el tratamiento de la osteoporosis fuera del contexto de un ensayo clínico.

Dentro de los fármacos que han demostrado efecto antifractura, la elección vendrá dada por las posibles contraindicaciones, efectos secundarios esperados, riesgos asociados, comodidad de la posología para cada paciente en concreto, interacciones con otros tratamientos o enfermedades concomitantes, experiencia con el fármaco y evidencia en la fractura a prevenir. Uno de los criterios que frecuentemente se utiliza para evaluar la eficiencia de un fármaco es la *NNT* (numero de pacientes a tratar para evitar un evento).

En la tabla XIII se recogen los datos de los ensayos clínicos más importantes, pero debemos recordar que los criterios de inclusión no son del todo comparables, ya que por ejemplo la tasa de incidencia de nuevas fracturas vertebrales en el grupo placebo varia de un estudio a otro, y por tanto las poblaciones estudiadas no son comparables. Es decir no podemos concluir

que un tratamiento será mucho más efectivo que otro por un valor menor de la *NNT*, sino que para ello seria necesario realizar un estudio comparando ambos fármacos.

Otro punto controvertido es si debemos preferir un fármaco que haya demostrado reducción del riesgo de fractura en muchas localizaciones a otro que tan solo las haya demostrado en una. En principio, hay que recordar que los ensayos clínicos han estado diseñados para demostrar resultados en unas localizaciones en concreto, y que para ello se han incluido poblaciones con alto riesgo de fractura en esa zona, ya que la duración del estudio es limitada y por tanto se necesita que en ese periodo la incidencia de fracturas sea elevada para poder observar diferencias significativas con respecto al placebo. Ahora bien, si estamos ante un paciente con un riesgo elevado de fractura de cadera (como por ejemplo edad elevada, DMO en fémur muy baja, fractura previa por fragilidad, etc.) debería considerarse en primer lugar los fármacos que hayan demostrado eficacia en cadera.

CUANDO DEBERÁ CONTROLARSE AL PACIENTE

Seria aconsejable realizar una visita de control a las 4-6 semanas de iniciar el tratamiento para valorar los efectos secundarios y la correcta toma. En la tabla XIV se recogen de forma orientativa los controles a realizar, sobre todo en el caso de tratamiento antiresortivo.

REVISIÓN POR GRUPOS TERAPÉUTICOS DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA OSTEOPOROSIS

• **BISFOSFONATOS**

ACCIÓN

Son compuestos sintéticos análogos al pirofosfato, potentes inhibidores de la resorción ósea. El etidronato debe darse de forma discontinua para evitar trastornos de la mineralización, mientras que el alendronato y el risedronato, a pesar de tener una mayor potencia, no producen trastornos de la mineralización y por tanto pueden darse de forma continua. Existen dos grupos farmacológicos: los nitrogenados (alendronato y risedronato) y los pirofosfatos (etidronato) con diferentes vías metabólicas de actuación que todavía están en estudio.

Su absorción oral es baja (<10%) y disminuye con alimentos. Entre un 20-80% se fija rápidamente en el hueso permaneciendo, al parecer, inactivo durante años y el resto se elimina rápidamente por la orina (semivida 20-120 minutos).

TABLA XII
RESUMEN DE LOS FÁRMACOS

| FÁRMACO | DOSIS | CONTRAINDICACIÓN | EFECTOS SECUNDARIOS | CONTROLES DE TRATAMIENTO | NIVEL EVIDENCIA ANTIFRACTURA |
|--------------------|--|--|--|--|--|
| Alendronato | 1 comp. de 10 mg/día ó 1 comp. de 70 mg/ semana, tras 2 horas de ayuno, con un vaso lleno de agua corriente y sin reclinarse ni tomar nada durante 30 minutos, para disminuir el riesgo de esofagitis | Problemas esofágicos (ej: acalasia, esofagitis) Hipocalcemia. Insuficiencia renal grave | Esofagitis y otros trastornos gástricos | Ninguno | Vértebra: A Cadera: A |
| Etidronato | 2 comp / día durante 14 días cada 3 meses, tras 2 horas de ayuno, con un vaso lleno de agua corriente y sin tomar nada durante 2 horas | Fractura reciente hipocalcemia. Insuficiencia renal grave | Bien tolerado. Nauseas, dispepsia | Ninguno | Vértebra: A Cadera: B |
| Risedronato | 1 comp. de 5 mg/día, tras 2 horas de ayuno, con un vaso lleno de agua corriente y sin reclinarse ni tomar nada durante 30 minutos | Hipocalcemia. Insuficiencia renal grave | Ninguno (falta confirmación en experiencia clínica) | Ninguno | Vértebra: A Cadera: A |
| Calcitonina | Inhalación nasal de 200 UI /día de CT salmón. No está bien establecida cual es la dosis eficaz de elcatonina (40 ó 80 UI) | Alergia a las proteínas de pescado | Nasal: rinitis. Inyec.: inflamación local y sofocos | Ninguno | Vértebra: A Cadera: B |
| Raloxifeno | 1 comp. / día con o sin comida Interacciona con Sintrom® y colestiramina | Sofocaciones, antecedente de tromboembolismo y trombosis venosa, insuficiencia renal o hepática grave, cáncer activo de endometrio o mama (en revisión) hombres y premenopáusicas (en estudio), embarazo | Sofocaciones, tromboembolismo y trombosis venosa, calambres en piernas | Ninguno | Vértebra: A |
| THS | VARIABLES según la mujer: parches de 50 a 100 µg como sinérgico 1 comprimido de estrógeno equino conjugado / día | Cáncer mama, endometrio o útero, Antecedente de tromboembolismo y trombosis venosa o pulmonar, hepatopatía severa, hombres. Embarazo, hemorragia vaginal | Aumento del riesgo tromboembolismo venoso y cáncer de mama, sangrado vaginal en pauta discontinua, reacción local en parches, mastalgia, cefalea, No aumenta riesgo cáncer endometrio si se utilizan conjuntamente con progestágenos | Revisión ginecológica, mamografía. Análisis básica | Vértebra: B Cadera: A (si inicio < 60 años) |
| Vitamina D | Varia según el déficit del paciente y el tipo de vit D: Ej: 800-1000 UI - Colecalciferol o vit D ₃ - Calcifediol o 25(OH)D ₃ Cualquier dosis monitorizada de calcitriol o 1,25 (OH)D ₃ | Hipervitaminosis D, hipercalcemia, osteodistrofia renal con hi- perfosfatemia | Ninguna a dosis terapéuticas | Ninguno si se utilizan dosis de hasta 1000 UI/día de 25(OH)D ₃ . Si se utilizan dosis mayores o calcitriol vigilar Ca, P, fosfatasa alcalina, y calciuria. Si se corrige un hiperparatiroidismo secundario vigilar 25(OH)D ₃ y PTH | Cadera: A (si déficit) |
| Calcio | Varia según el déficit de la ingesta del paciente | Hipercalcemia, hipercalciuria (discutible) | Raros a dosis de 1-1,5 g/día | Ninguno excepto si se administra conjuntamente con fármacos que aumentan la absorción de calcio (calcemia, calciuria) | C |

Nivel evidencia: **A:** ensayo clínico randomizado, **B:** ensayo clínico no randomizado o estudios observacionales bien diseñados, **C:** comité de expertos, resultados contradictorios ensayos clínicos.

TABLA XIII
ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE REDUCCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA (FX) VERTEBRAL (V)

| FÁRMACO | MUESTRA REAL (casos con dosis efectiva/placebo) | INCIDENCIA FX VERTEBRAL | | RRA | NNT |
|--|--|-------------------------|-----------------|------|-----|
| | | Placebo (%) | Tratamiento (%) | | |
| Etidronato (Miller, 1997) | 193 fx V 7 años | 19 (2 a. Etidronato) | 18 | 8 | 12 |
| Alendronato (Black, 1996) | 1946 fx V 3 años | 15 | 8 | 7 | 14 |
| Cummings, 1998) | 319 no fx V y DMO femur<-2.5 DE 4 años | 5,8 | 2,9 | 2,9 | 34 |
| Risedronato (Harris, 1999) (USA) | 1374 fx V 3 años | 13,7 | 8,8 | 4,9 | 20 |
| (Reginster, 2000) | 690 fx V 3 años | 25,7 | 15,4 | 10,3 | 10 |
| Raloxifeno (Ettinger, 1999) | 1539 fx V 3 años | 21 | 14,7 | 6,3 | 16 |
| (Ettinger, 1999) | 3012 no fx V 3 años | 4,5 | 2,3 | 2,2 | 46 |
| Calcitonina (Chesnut, 2000) | 557 fx V 3 años | 26 | 18 | 8 | 12 |

TABLA XIV
CONTROLES NECESARIOS EN EL SEGUIMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

| |
|--|
| <p>1. ANAMNESIS (anual): Preguntar sobre nuevas fracturas periféricas, raquialgias, enfermedades o tratamientos osteopenizantes, cumplimiento del tratamiento (farmacológico y no farmacológico)</p> <p>2. EXPLORACIÓN FÍSICA (anual): Talla y peso. Riesgo de caídas (equilibrio)</p> <p>3. RADIOLÓGICOS (cada 2 años): Radiografía dorsal y lumbar (perfil). Mas frecuente si sospecha de fractura aguda</p> <p>4. DENSITOMETRÍA a los 2 años para valorar la eficacia del fármaco (excepto si es Vitamina D y calcio a dosis profiláctica) Opcional en los otros casos. Valorar periodicidad de controles sucesivos de forma individualizada</p> <p>5. ANALÍTICOS: Los específicos del tratamiento farmacológico y para el seguimiento de una alteración detectada basalmente. Una analítica completa cuando la evolución no es la esperada (pérdida de DMO)</p> |
|--|

EFICACIA

– *Etidronato*: Existen datos de hasta 7 años de seguimiento, aunque la mayoría de estudios incluyen muestras pequeñas. Recientemente se ha publicado un meta-análisis de todos los ensayos clínicos en mujeres posmenopáusicas en el cual se demuestra una reducción del riesgo de fractura vertebral del 37% en aquellos casos con DMO lumbar $< -2\text{DE}$ de la *t-score*, sin encontrar reducción del riesgo de fractura no vertebral (35). En estudios observacionales a partir de la base de datos de investigación de los GP ingleses sobre 7977 pacientes que tomaban etidronato y comparándolo con un grupo control con osteoporosis, se observó una reducción del riesgo de fractura de cadera del 44% en mujeres mayores de 75 años (53). En pacientes con corticoides se observó una reducción del riesgo de fracturas vertebrales del 85% (54). En todos los casos se administró de forma continua calcio (500 mg/día) y en algunos además vitamina D o fósforo.

– *Alendronato*: Los datos del estudio FIT (55,56) realizado en posmenopáusicas de 55 a 80 años, con fractura vertebral previa, con un seguimiento de 3 años demuestran reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales del 47% (incidencia 15% vs 8%), del 51% de fractura de cadera y del 48% de fracturas de Colles. En mujeres sin fractura vertebral y con una DMO femoral $< -2,5\text{ DE}$ de la *t-score* se redujo el riesgo de fractura vertebral clínica en un 36% y en un 56% el de fractura de cadera (55). Se ha observado que al año de interrumpir el tratamiento, la disminución de la DMO lumbar y femoral es similar al grupo placebo. En hombres de 31 a 87 años con DMO en cuello femoral $< -2\text{DE } t\text{-score}$ o $< -1\text{DE}$ +fractura osteoporótica con o sin hipogonadismo se observó una reducción del riesgo de fractura vertebral del 88% a los 2 años, sin reducción de fracturas no vertebrales (46). En pacientes tratados con corticoides se observó una reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales del 89% (incidencia 0,7% vs 6,8%) (50). Comparando la dosis de 10 mg/día con la de 70 mg/día no se han observado diferencias en los cambios de la DMO lumbar o femoral (57).

– *Risedronato*: Los datos del estudio VERT (32,58), realizado en mujeres posmenopáusicas de hasta 85 años, con o sin problemas digestivos y con 2 o más fracturas vertebrales (rama USA) ó 1 fractura vertebral y DMO lumbar $< -2\text{DE}$ de la *t-score* (rama europea), con un seguimiento de 3 años, demostraron una reducción del riesgo de nueva fractura vertebral del 41 al 49% según la rama (ver incidencias en tabla XIII). En el estudio HIP (33), con un seguimiento de 3 años y que incluyó mujeres mayores de 70 años se observó una reducción del riesgo de fractura de cadera del 40% (incidencia 3,2% vs 1,9%) en aquellas con una DMO de cuello

femoral $< -4\text{ DE}$ de la *t-score* y/o $< -3\text{DE}$ + factores de riesgo (antecedente materno de fractura cadera, riesgo caídas elevado, cuello femoral $> 11\text{ cm}$ de largo, fumadora actual o en los últimos 5 años, fractura cadera previa), a expensas sobre todo de aquellos casos con fractura vertebral previa (RR= 0,40). En pacientes tratados con corticoides (49), de 18 a 85 años, hombres y mujeres pre y posmenopáusicas, con una prevalencia de DMO normal del 40% y de fractura vertebral previa del 35% y con 1 año de seguimiento, se observó una reducción del riesgo de fractura vertebral del 69% en las mujeres posmenopáusicas (incidencia del 16% vs 5%), mientras que no se observó ningún caso de fractura en las premenopáusicas y no fue valorable en los hombres por ser una muestra pequeña (incidencia del 24% vs al 9%). En todos los ensayos clínicos se administró calcio y además vitamina D en aquellos casos con déficit. A pesar de que un 35% presentaban historia de molestias digestivas altas y de que no se excluyeron a los pacientes por este motivo, la incidencia de esofagitis, gastritis y úlcus péptico fue similar al placebo (58). En un estudio fibrogastoscópico de 2 semanas de duración con alendronato versus risedronato en 515 mujeres sanas se observó una menor incidencia de úlcus gástrico con el risedronato (4% vs 13%) sin diferencias con respecto a la úlcera esofágica (0% vs 1%) o a la duodenal (0% vs 0,4%) (59).

Los *efectos extraóseos de los bisfosfonatos*: recientemente han aparecido estudios sobre los efectos a nivel cardiovascular de los bisfosfonatos. En este sentido el etidronato a demostrado disminución del grosor de la intima de la carótida en pacientes diabéticos con osteopenia (60) y los bisfosfonatos nitrogenados (alendronato) inhiben la formación de la GGPP en la vía del mevalonato de la síntesis del colesterol (61).

POSOLOGÍA

– *Etidronato*: 2 comprimidos/día (400 mg) durante 14 días cada 3 meses, en ayunas, con un vaso lleno de agua (no leche, ni zumos ni café, ni junto a otro fármaco) y sin tomar nada ni 2 horas antes ni dos después.

– *Alendronato*: 1 comprimido (10 mg) /día ó 1 comprimido (70 mg)/semanal después de 2 horas de ayuno con un vaso lleno de agua corriente (no leche, ni zumos, ni café, ni junto a otro fármaco) y permanecer sin tumbarse y sin ingerir alimentos durante al menos 30 minutos (para disminuir el riesgo de esofagitis).

– *Risedronato*: 1 comprimido (5 mg) /día después de 2 horas de ayuno con un vaso lleno de agua corriente (no leche, ni zumos, ni café, ni junto a otro fármaco) y permanecer sin tumbarse y sin ingerir alimentos durante al menos 30 minutos.

CONTRAINDICACIONES

- *Etidronato*: hipocalcemia e insuficiencia renal grave ya que puede inducir osteomalacia. Es prudente interrumpir su administración en presencia de fracturas, ya que puede disminuir la tasa de reparación.
- *Alendronato*: pacientes con anomalías del esófago que puedan retrasar el tránsito esofágico (acalasia o estenosis), en aquellos incapaces de permanecer erguidos o levantados durante al menos 30 minutos, si hay hipocalcemia y en la insuficiencia renal grave. Valorar riesgo-beneficio en el caso de patología digestiva alta.
- *Risedronato*: hipocalcemia e insuficiencia renal grave.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- *Etidronato*: bien tolerado, ocasionalmente dispepsia, náuseas.
- *Alendronato*: esofagitis y otros trastornos gástricos con frecuencia superior a la comunicada en los ensayos clínicos (se excluyeron pacientes con problemas digestivos altos).
- *Risedronato*: bien tolerado, falta confirmación en experiencia clínica dado que se comercializó recientemente.

CONTROLES: Ninguno.

MARCA COMERCIAL Y COSTE ANUAL APROXIMADO

- *Etidronato*: Difosfen[®], Osteum[®]; (comp. de 200 mg) 60 comprimidos (2.900 ptas/año).
- *Alendronato*: Fosamax[®] (comp. de 10 mg) 28 comprimidos (97.000 ptas/año) . Pendiente comercializar Fosamax 70 mg.
- *Risedronato*: Actonel 5 mg[®] 28 comprimidos (97.000 ptas/año)

- CALCITONINA (CT)

ACCIÓN

Es una hormona polipeptídica que inhibe la actividad resortiva de los osteoclastos. Posee un efecto analgésico central (CT de salmón en forma inyectada o inhalada) aliviando el dolor de las fracturas. Se encuentra en muchas especies, pero las más utilizadas por su mayor potencia son la CT de salmón y la elcatonina.

EFICACIA

Los datos del estudio PROOF (62) en mujeres posmenopáusicas con fractura vertebral previa (80%), se observó que la dosis efectiva era la de 200 UI/día por vía inhalada nasal con una reducción del riesgo de nueva fractura vertebral del 33% a los 3 y 5 años y una tasa de abandono muy elevada (40% a los 3 años). Estudios observacionales sugieren un efecto protector de la calcitonina sobre el riesgo de fractura de cadera (63).

POSOLÓGIA

La dosis efectiva en la reducción del riesgo de fractura vertebral es 200 UI/día de CT salmón inhalada nasal. No está bien establecida la pauta con elcatonina (40 ó 80 U). La dosis analgésicas pueden ser inferiores según el caso y con una duración máxima de 4-6 semanas. Debe conservarse en nevera.

CONTRAINDICACIONES

Utilizar con precaución en pacientes con historia de alergias a proteínas. No es teratógena en animal de experimentación, no atraviesa placenta y puede inhibir la lactancia.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La forma nasal es bien tolerada, con una incidencia de rinitis ligeramente superior al placebo (22% vs 15%) pero que solo fue motivo de abandono del tratamiento en el 5% (62). En la forma inyectada el efecto secundario más importante era la reacción inflamatoria local y la aparición de sofocos. A pesar de que el uso continuado favorece la aparición de anticuerpos anticalcitonina no se ha asociado a una disminución de su eficacia (62).

CONTROLES: No precisa.

MARCA COMERCIAL Y COSTE ANUAL APROXIMADO

Existen numerosas marcas comerciales de CT salmón de 200 UI inhalada nasal, cuyo coste aproximado anual es de 200.000 a 240.000 ptas/año. Para la Elcatonina el coste varía según la dosis sea de 40 ó 80 UE de 160.000 a 340.000 ptas/año.

- SERMS

ACCIÓN

Son moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, y dentro de este grupo esta incluido el tamoxifeno ⁽²⁾ y el raloxifeno.

⁽²⁾ Sin indicación autorizada en osteoporosis.

Se absorben oralmente y se eliminan vía hepática y renal. El raloxifeno, a diferencia del tamoxifeno es agonista de los receptores beta-estrogénicos (hueso y cardiovascular) y antagonista de los receptores alfaestrogénicos (mama y útero). No es útil para el tratamiento de la sintomatología menopáusica (sofocos y sequedad vaginal). El tamoxifeno también aumenta la masa ósea pero aumenta el riesgo de neoplasia de útero.

EFICACIA

Los datos del estudio MORE (31), en mujeres posmenopáusicas de 31 a 80 años con fractura vertebral previa se observó una reducción del riesgo de nueva fractura vertebral del 30% a los 3 años (incidencia del 21,2% vs 14,7%) y en mujeres con osteoporosis lumbar y sin fractura vertebral la reducción fue del 50% (incidencia del 4,5% vs 2,3%). No se observó reducción de fractura de cadera ni otras no vertebrales (incidencia 9,3% vs 8,5%). En todos los casos se administraron suplementos de calcio y vitamina D.

Se observó además una reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo receptor estrogénico positivo (RR=0,28) (64), sin aumento del riesgo de cáncer de endometrio.

En pacientes del estudio MORE (65) con cifras medias de colesterol total inferiores a 230 mg/dl ó 5,9 mmol/l y triglicéridos normales se observó una disminución del 5-7% del colesterol total y LDL con respecto al basal y el fibrinógeno en un 12% con un aumento del 15% de las HDL₂ sin modificar los triglicéridos. A pesar de evidenciarse una ligera mejoría del perfil lipídico no se han establecido los efectos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

POSOLOGÍA:

Raloxifeno, un comprimido de 60 mg/día con o sin comidas.

CONTRAINDICACIONES

Historia de tromboembolismo venoso, embarazo, enfermedad hepática o renal grave. Disminuye el efecto de los anticoagulantes orales y se absorbe mal si se administra junto con colestiramina.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Aumentan los sofocos (9,7% vs 6,4%) y calambres en piernas (7% vs 3,7%), así como el riesgo de trombosis (igual que los estrógenos) con un RR= 3,1 (31).

CONTROLES:

No precisa. Si el paciente está anticoagulado se deberá ajustar dosis y vigilar durante los primeros meses del tratamiento.

MARCA COMERCIAL Y COSTE ANUAL APROXIMADO

Raloxifeno: Evista[®], Optruma[®], 28 comprimidos (coste: 86.000 ptas/año).

• TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA CON ESTRÓGENOS (THS)

ACCIÓN

Los estrógenos inhiben la resorción y turnover óseo con independencia de la vía utilizada, pero sus efectos sólo persisten mientras dura el tratamiento (5 años después de dejar el tratamiento la dmo es similar a la que nunca hizo tratamiento) (66).

En el Study of Osteoporotic Fractures se observó que la pérdida de masa ósea aumentaba con la edad y que en edades de más de 70 años la THS no frenaba la pérdida de la DMO (66).

A nivel cardiovascular la THS mejora el perfil lipídico, la agregación plaquetaria y la fibrinólisis y en estudios observacionales se ha observado una menor incidencia de eventos cardíacos, pero el efecto varía según el riesgo cardiovascular basal de la paciente desde un RR= 0,67 en aquellas sin factores de riesgo a RR=0,43 en aquellas que fumaban (67). Los resultados del estudio HERS demuestran que en mujeres con isquemia coronaria aumenta el riesgo de otro episodio isquémico durante el primer año, aunque parece tener beneficios en seguimientos posteriores (68).

EFICACIA

En estudios observacionales ha demostrado reducción del riesgo de fractura vertebral y de cadera. En ensayo clínico, un reciente meta-análisis ha demostrado reducción del riesgo de fractura de cadera y radio en aquellas mujeres que iniciaron el tratamiento antes de los 60 años (RR=0,45; 95%IC 0,26-0,79), pero no en aquellas que lo iniciaron más tarde (28). El efecto sólo perdura mientras se está haciendo el tratamiento. En un estudio caso-control retrospectivo se observó una reducción del riesgo de fractura vertebral, que se confirmó de forma prospectiva (RR=0,57; 95%IC 0,41-0,80) (30).

Los estrógenos reducen los niveles de Lp(a), inhiben la oxidación de la LDL, mejoran la función endotelial, pero aumentan los triglicéridos, los activadores de la coagulación y la proteína C reactiva, todos ellos marcadores asociados a un aumento del riesgo cardiovascular. Los datos de los ensayos clínicos no confirman el efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular observado en los estudios observacionales. En el estudio HERS, en pacientes con isquemia coronaria previa, se observó que el grupo con THS presentaba

un aumento del 50% de los eventos coronarios durante el primer año (68) y los datos preliminares de otro estudio con THS transdérmica son similares a los del estudio HERS (29). Recientemente se ha publicado una interesante revisión sobre las indicaciones de la THS (29).

POSOLOGÍA

No está determinada la dosis más efectiva ya que los niveles de estrógenos varían en cada mujer, y además depende de los niveles de SHBG circulante.

De forma orientativa en menopausia reciente se utilizan alguna de estas posologías para los estrógenos:

- 1 comprimido de 2 mg de estradiol valeriato o micronizado al día.
- 1 comprimido de 0,625 mg estrógenos equinos conjugados al día.
- 2 parches de 50 mcg de estradiol a la semana.
- 1 inyección IM de valeriato estradiol de 4mg o equivalente al mes.

En menopausia de años de evolución se empieza por la mitad de estas dosis y luego se aumenta.

En los casos con útero se debe dar siempre un gestágeno durante al menos 10 días en pauta cíclica o lo equivalente en pauta continua para evitar el riesgo de cáncer de endometrio. Los de tipo nor-derivado (noretisterona, levonorgestrel, norgestrel) poseen un mayor efecto sobre el hueso y han demostrado que no tienen un efecto nocivo sobre el perfil lipídico (69).

CONTRAINDICACIONES

Absolutas como la presencia de cáncer de mama, endometrio u otro tipo estrógeno dependiente, embarazo, hemorragia vaginal no filiada, hepatopatía grave, trombosis venosa o pulmonar.

Otras relativas como la HTA no controlada, el antecedente familiar de cáncer de mama u otra patología que empeore con los estrógenos. Desde los resultados del estudio HERS no se aconseja dar THS en las pacientes con patología coronaria por el riesgo aumentado de infartos durante el primer año (29).

EFFECTOS SECUNDARIOS

Aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso entre 2 y 4 veces con respecto a las no usuarias de THS (1/5000 pacientes / año) y el riesgo de cáncer de mama (RR:1,35 a los 5 años). Está en estudio el aumento del riesgo de cáncer de ovario. Otros efectos menos graves son: el sangrado vaginal, mastalgias, cefaleas, pesadez de piernas, aumento retención de

líquidos, reacciones cutáneas locales en el caso de parches. No aumenta el riesgo de cáncer de endometrio si se utilizan junto con progestágenos.

Los progestágenos nor-derivados a dosis bajas no alteran el perfil lipídico.

CONTROLES

Antes de iniciar el tratamiento para evaluar contraindicaciones y riesgos y anualmente los habituales del THS (mamografía, exploración ginecológica, analítica básica). Se remitirá al ginecólogo en caso de sangrados anómalos: cantidad superior a una menstruación normal para ella, o de duración > 10 días, o sangrado más de una vez al mes o si el sangrado no tiene relación con la finalización de la pauta de progestágeno (pauta cíclica) o el sangrado persiste más allá de los 6 meses de iniciado el tratamiento (pauta continua) (6).

MARCA COMERCIAL Y COSTE ANUAL APROXIMADO

Existen numerosas marcas comerciales con estrógenos y progestágenos solos o combinados vía oral o transdérmica. Su coste anual oscila de 12.000 –17.000 ptas para los tratamientos orales y de 25.000 –28.000 ptas para los parches. Además debe considerarse el coste de las revisiones ginecológicas anuales.

• CALCIO

ACCIÓN

El calcio es un inhibidor del remodelado óseo dependiente de la PTH. Si la ingestión de calcio es inadecuada, el calcio del esqueleto se moviliza para mantener la calcemia. No están bien establecidos los requerimientos diarios, pero los expertos aconsejan alrededor de 1000 mg/día en los adultos y de 1200-1500 mg/día en la menopausia, aunque otros tan solo sugieren que sea adecuada según la edad (7) (tema en investigación).

Los sujetos con ingestas muy bajas de calcio tienen un nivel de absorción intestinal superior a los sujetos con ingestas de calcio más elevadas, que disminuye al aumentar la ingesta (70).

Se ha sugerido que la fuente alimentaria de calcio con mejor biodisponibilidad eran los lácteos, sin embargo estudios recientes confirman que las absorciones de otros alimentos como los zumos, aguas minerales, espinacas con bechamel, etc. son igual de eficaces (71, 72).

EFICACIA

En estudios prospectivos en poblaciones de raza blanca con ingestas de calcio entre 700-900 mg/día no

se ha observado asociación entre el calcio y el riesgo de fractura de cadera (73,74). En poblaciones con ingestas < 400 mg/día, aquellas con absorción intestinal disminuida presentaban un mayor riesgo de fractura de cadera con respecto a las que tenían una absorción aumentada (75).

En ensayo clínico se ha observado un aumento de la DMO lumbar en los dos primeros años de tratamiento pero que a los 4 años es de un 2% (76) y su efecto desaparece a los dos años de dejar el tratamiento (77).

En la menopausia reciente, los suplementos de calcio no frenan la pérdida de DMO lumbar, pero en la menopausia de larga evolución suplementos de 500 mg de calcio reducen la pérdida de la DMO femoral en pacientes con ingestas de calcio < 400 mg/día, pero no es efectivo en ingestas superiores (40).

Existen pocos estudios sobre la eficacia antifractura y los resultados son contradictorios. En pacientes menopáusicas mayores de 60 años con fractura vertebral previa e ingestas de calcio < 1000 mg/día (media 451 mg/día) se ha observado que 1,3 g de calcio/día durante 4 años disminuye el riesgo de una nueva fractura vertebral (RR=0,55), pero que no es efectivo en los casos sin fractura previa (78), o con ingestas no tan bajas. Los suplementos de calcio podrían ser eficaces en poblaciones con ingestas bajas de calcio (43).

Para el complejo oseína-hidroxiapatita, que contiene otros compuestos con posible actividad sobre el metabolismo óseo tan sólo hay un estudio en que demuestra una mayor eficacia que el carbonato cálcico en retrasar la pérdida de la DMO (79).

Recientemente han aparecido estudios sobre la relación entre el calcio y los riesgos cardiovasculares. Se ha observado que la administración de 1,2 g de calcio durante 8 semanas a mujeres con niveles bajos de vitamina D produce una disminución de la presión arterial sistólica de 5 mm Hg o más en el 47% de los casos (80). Por otro lado, en el estudio de las *Nurses americano* se observó que las mujeres del quintil superior de ingesta de calcio tenían un menor riesgo de accidente vasculocerebral isquémico que las del quintil inferior (RR= 0,69) (81).

POSOLOGÍA

Dependerá de la ingestión del calcio alimentario a suplementar. En general se aconseja utilizar dosis fraccionadas por presentar mejor absorción (82). El calcio ha sido utilizado de forma sistemática en todos los ensayos clínicos aunque no se ha probado si potencia o no el efecto de otros fármacos.

Para calcular la dosis debe mirarse la dosis de calcio elemento, ya que su composición varía según los preparados. Están comercializados en diversas dosis a partir de 500 mg, solos o en combinación con vitamina D y en forma de comprimidos o sobres.

CONTRAINDICACIONES

Valorar riesgo/beneficio en los casos de enfermedades que cursen con hipercalcemia.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Raros a dosis de 1-1,5 g. Estreñimiento y litiasis renal (si dosis elevadas de 5-10 g).

CONTROLES

Vigilar calcemia y calciuria si se administran con fármacos que aumenten la absorción del calcio de forma importante (ej: calcitriol, vitamina D a dosis altas).

MARCA COMERCIAL Y COSTE ANUAL APROXIMADO

Existen numerosos preparados en forma de sales que difieren en su contenido en calcio elemento en forma de tabletas masticables, efervescentes y sobres, solos o en combinación con vitamina D. El coste anual de un tratamiento de 500 mg/calcio oscila de 2.500 ptas/año (calcio carbonato, fosfato) a 35.000 ptas/año (calcio pidolato).

Para el complejo oseína-hidroxiapatita (Osteopor[®]), el coste de la dosis recomendada (4 comp/día) es de 53.000 ptas/año.

• VITAMINA D

ACCIÓN

La fuente principal de vitamina D proviene de la síntesis cutánea a partir de la exposición solar y en menor grado de la ingesta alimentaria (pescados grasos o alimentos suplementados). Son hidroxiladas en el hígado a calcifediol o calcidiol ó 25(OH)D₃ y posteriormente en el riñón a su forma activa 1,25(OH)D₃ o calcitriol.

En el intestino aumenta la absorción del calcio y fósforo, aunque también hay un sistema de absorción no-vitamina D dependiente. En el hueso actúa sobre los osteoblastos regulando su mineralización y disminuye la síntesis y la secreción de la PTH. Su déficit produce un aumento de la PTH que producirá un aumento de la resorción del hueso, sobre todo cortical.

EFICACIA

Estudios observacionales han demostrado que las mujeres con fractura de cadera presentaban niveles

más bajos de 25(OH)D₃ que las no fracturadas (83) y que una baja exposición solar se asociaba a déficit de vitamina D (84).

En ensayo clínico se ha demostrado que 800 UI de vitamina D₃ + 1,2 g de calcio reducían el riesgo de fractura de cadera (RR: 0,73) en pacientes ancianos con déficit de vitamina D (85), pero estos datos no se han confirmado en estudios con pacientes sin déficit (86,87).

La administración de suplementos de 800 UI de vitamina D durante dos años a mujeres gemelas homocigotas de 47-70 años con ingestas medias de calcio aceptables (1000 mg/día) y niveles aceptables de 25(OH)D₃ (28 ng/ml) y normales de PTH no demostraron diferencias en la dmo lumbar o femoral con respecto al placebo (41).

No existen estudios comparativos que valoren la forma de vitamina D más eficaz, pero el calcitriol corrige mejor los déficits aunque también precisa una mayor monitorización (42).

Efectos extraóseos: Recientemente se ha observado que la administración de vitamina D (800 UI) + 1,2 g de calcio reduce más la presión arterial sistólica que la administración de sólo calcio en mujeres con niveles de vitamina D bajos (80).

POSOLOGÍA

La dosis necesaria de vitamina D deberá ser la que mantenga la PTH en valores de normalidad sin producir hipercalcemia ni hiper calciuria (6).

| Concentración vitamina D | 25(OH)D ₃ en suero |
|--|-------------------------------|
| Deseable | >40 ng/ml (100 nmol/l) |
| Hipovitaminosis | <40 ng/ml (100 nmol/l) |
| Insuficiencia (PTH y 1,25(OH) ₂ D ₃ borderline | <20 ng/ml (50 nmol/l) |
| Déficit (↑ PTH y ↓ 1,25 (OH) ₂ D ₃ | <15 ng/ml (40 nmol/l) |

Factor de conversión nmol= ng x 2,5

Sin monitorizar el tratamiento pueden darse hasta 1000 UI/día de vitamina D no activa, con monitorización a cualquier dosis. En los casos con déficit la dosis inicial puede ser más elevada.

Para el calcitriol se iniciará con dosis bajas de 0,25 µg/día o días alternos y se ira subiendo en función de los controles y del déficit observado.

Pueden utilizarse la 25(OH)D₃ en dosis de 16.000 UI (ampollas oral) cada 1 ó 2 semanas en aquellas personas que no toman el sol (no salen de casa, encamados) y no toman alimentos con vitamina D.

CONTRAINDICACIONES

Absolutas: hipercalcemia, hipervitaminosis D, osteodistrofia renal con hiperfosfatemia.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Por sobredosificación hipercalcemia (debilidad muscular, arritmias, dolor abdominal, poliuria, dolor óseo, etc).

CONTROLES

Aconsejable cuando se administra calcitriol o dosis elevadas de vitamina D no activa o cuando la indicación es controlar un hiperparatiroidismo secundario.

Análisis de sangre: calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas. PTH y 25(OH)D₃ si debe ajustarse la dosis.

Orina: calciuria 24 h (debe oscilar entre 100-300 mg/24h).

Control al mes y a los 6 meses.

MARCA COMERCIAL Y COSTE ANUAL APROXIMADO

Vitamina D no activa (calcifediol): Hidroferol[®] gotas (1 gota= 240 UI), Hidroferol[®] ampollas bebibles (1 ampolla= 16.000 UI). El coste para una dosis de 1000 UI/día es 4.000 ptas/año.

Vitamina D activa (calcitriol): Rocaltrol[®] 0,25 y 0,50 mcg comprimidos, necesita visado de inspección. Coste según dosis oscila entre 16.000 a 23.000 ptas/año.

Combinado de calcio + vitamina D₃ : se presentan en comprimidos de 500-600 mg de calcio y 400 UI de vitamina D₃ en forma efervescente (Calcium Sandoz Forte D[®]) o en masticables (Ideos[®], Natecal D[®], Veriscal D[®], Ostine[®], Disnal[®]) con un coste que oscila entre 13.000- 25.000 ptas/año.

• HIP PROTECTOR

Los protectores de cadera son una especie de faja con un tejido almohadillado en la zona de los trocánteres que ha demostrado reducción del riesgo de fractura de cadera en población con alto riesgo de caídas. Así, en un ensayo clínico aleatorio en 164 ancianas japonesas (88) que vivían en residencias, las que utilizaron el «hip protector» durante 24 horas al día y además sufrieron caídas durante el año de seguimiento presentaron una menor incidencia de fractura de cadera que las que no llevaban el protector (2% vs 19,8%, NNT=6), Ahora bien, en otro estudio similar realizado en población finlandesa (89) se observó una reducción del riesgo de fractura de cadera del 60% en el grupo que usaba el protector de cadera, pero se encontró que 9 de las 13 mujeres que habían

presentado fractura de cadera no llevaban el protector puesto en el momento de la caída, lo cual sugiere que en determinadas poblaciones, el nivel de incumplimiento del tratamiento puede ser elevado. En ninguno de estos dos estudios se observó una reducción para otro tipo de fractura.

• OTROS FÁRMACOS

- El **flúor** no está comercializado en nuestro país y se receta en forma de fórmula magistral (fluoruro sódico 20 mg, 100 cápsulas) y su coste es de unas 14.000 ptas/año. No ha demostrado reducción del riesgo de fractura a pesar de aumentar la masa ósea de forma importante, por lo cual no se aconseja su uso fuera de un ensayo clínico controlado (90).
- La **ipriflavona** es un derivado sintético de la isoflavona que todavía no está comercializada en nuestro país. En ensayos clínicos dosis de 600 mg/día (3 comprimidos al día) ha demostrado reducción de la pérdida de masa ósea con respecto a placebo en la menopausia reciente (38) pero no se ha confirmado en otro estudio (37). Como efecto secundario produce linfopenia (37).
- La **soja**, alimento utilizado por la población asiática, su consumo se ha asociado a una mayor DMO en población menopáusica japonesa (39). En ensayo clínico se ha observado que 40 g de proteína de soja aumentan la DMO lumbar ligeramente (0,02% en 6 meses) (91).
- Las **tiazidas** actúan aumentando la reabsorción del calcio en la orina. En estudios observacionales se ha demostrado que los pacientes que tomaban tiazidas tenían un RR de fractura de cadera de 0,70. En ensayo clínico se ha observado que 12,5 mg ó 25 mg de hidroclorotiazida durante 3 años en pacientes normotensos disminuía ligeramente (< 1%) la pérdida de la DMO lumbar y femoral con respecto al placebo (47), pero otro estudio con 50 mg/día durante 2 años no confirma estos datos (48).
- La **tibolona** (Boltin[®]) es un esteroide sintético con actividad estrogénica, progestágena y androgénica utilizado como alternativa al THS por producir menos pérdidas menstruales y mejorar la sintomatología climatérica y la libido, pero con las mismas contraindicaciones y efectos secundarios que la THS. Ha demostrado reducción de la pérdida de la DMO lumbar y femoral similar a la THS, pero todavía no hay datos respecto a la eficacia antifractura (36).
- La **PTH** todavía no está comercializada en nuestro país, pero administrada vía subcutánea a dosis de 20 µg ó 40 µg/día en mujeres posmenopáusicas con fractura vertebral ha demostrado reducción de nuevas fracturas vertebrales (RR=0,35, incidencia 14% vs 5%) y no vertebrales (RR=0,65) con pocos efectos secundarios (náuseas y cefaleas) (92).

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. *WHO Technical Report Series* num 843, Geneve 1994.
2. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, Álvarez Sanz C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001; 116:86-88.
3. Grupo de trabajo en osteoporosis (GTO). Nuevas fronteras en el estudio de la densidad ósea en la población española. FHOEMO, SEIOMM, RPR. Madrid: Edimsa 1996.
4. Sosa M, Arbelo A, Lainez MP, Navarro MC. Datos actualizados sobre epidemiología de la fractura osteoporótica en España. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1998; 7:174-179.
5. Díez A, Puig J, Martínez MT, Díez JL, Aubía J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989; 44:382-386.
6. Grupo osteoporosis de la semFYC. *Osteoporosis. Guía de abordaje*. Recomendaciones semFYC. Barcelona: EdiDe, 2000.
7. Documento de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28:148-153.
8. Orozco P. Abordaje racional de la osteoporosis. *Cuadernos de Gestión Sanitaria* 2000;6:4-9.
9. Homik J, Hailey D. Quantitative ultrasound for bone density measurement. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Alberta (Canada), 1998.
10. Njeh CF, Hans D, Li J et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int* 2000; 11:1051-1062.
11. Espallargues M, Estrada MD, Sola M, Sampietro-Colom L, del Río L. Guía per a la indicació de la densitometría òssia en la valoració del risc de fractura. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tencologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat y Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny 1999 (BR99005).
12. Van der Voort DJM, Dinant GJ, Rinkens PELM, Van der Voort-Duindam CJM, van Wersch JWW, Geusens PP. Construction of an algorithm for quick detection of patients with low bone mineral density and its applicability in daily general practice. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:1005-1103.
13. Vogt TM, Ross PD, Palermo L et al. Vertebral fracture prevalence among women screened for the fracture intervention trial and a simple clinical tool to screen

- for undiagnosed vertebral fractures. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:888-896.
14. Díez A, Puig J, Nogués X, et al. Cribado de riesgo óseo mediante factores clínicos en mujeres tras menopausia fisiológica. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:121-124.
 15. Greenfield DM, Eastell R. Risk factors for ankle Fracture. *Osteoporos Int* 2001; 12:97-103.
 16. Ortego-Centeno N, Muñoz-Torres M, Hernandez-Quero J, Jurado-Duce A, De la Higuera Torres-Puchol J. Bone mineral density, sex-steroids, and mineral metabolism in premenopausal smokers. *Calcif Tissue Int* 1994; 55:403-407.
 17. Cornuz J, Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Smoking, smoking - cessation, and risk of hip fracture in women. *Am J Med* 1999; 106:311-314.
 18. Kanis JA. The use of calcium in the management of osteoporosis. *Bone* 1999; 24:279-290.
 19. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BCH. Prospective study of dietary protein intake of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:147-152.
 20. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: The Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2504-2512.
 21. Kanis JA, Glüer CC for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11:192-202.
 22. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285:320-323.
 23. Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: Results from the European prospective osteoporosis study. *Osteoporos Int* 2001; 12:85-90.
 24. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000; 27:585-590.
 25. Melton III LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1915-1923.
 26. ACR recommendation target prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Task force on osteoporosis, American College of Rheumatology. *Am Fam Physician* 1997; 55:1450-1453.
 27. Aguado P. Vitamina D y osteoporosis. ¿Es suficiente con tomar el sol?. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28:101-105.
 28. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891-2897.
 29. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001; 345:34-40.
 30. Reginster JY, Bruyere O, Audran M et al. Do estrogens effectively prevent osteoporosis-related fractures? *Calcif Tissue Int* 2000; 67:191-194.
 31. Ettinger B, Black D, Mitlak BH et al, for the MORE study group. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282:637-645.
 32. Harris ST, Wats NB, Genant HK et al. Effects of risedronate on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *JAMA* 1999; 282:1344-1352.
 33. Mc Clung M, Geusens P, Miler PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344:333-340.
 34. Perez Edo L. ¿El etidronato es en la actualidad un tratamiento de elección en la osteoporosis? *Rev Esp Reumatol* 2001; 28:113-117.
 35. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:140-151.
 36. Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. *Maturitas* 1998; 30:295-305.
 37. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C et al, for the Ipriflavone multicenter European Fracture Study. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1482-1488.
 38. Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G et al. A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1997; 61:142-147.
 39. Horiuchi T, Onouchi T, Takashashi M, Ito H, Orimo H. Effect of soy protein on bone metabolism in postmenopausal japanese women. *Osteoporos Int* 2000; 11:721-724.
 40. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323: 878-883.
 41. Hunter D, Major P, Arden N et al. A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on preventing postmenopausal bone loss and modifying bone metabolism using identical twin pairs. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2276-2283.
 42. Gillespi WJ, Avenell A, Henry DA, D'Oconnell DL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues in the prevention of fracture in involutional and postmenopausal osteoporosis. The Cochrane Library issue 2, 2001. Oxford: update software.
 43. Vallecillo G, Díez A, Carbonell J, Gonzalez Macias J. Tratamiento de la osteoporosis con calcio y vitamina D. Revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 46-51.
 44. Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:10-18.
 45. Peris Bernal P. Osteoporosis del varón. ¿Cómo diagnosticarla y tratarla? *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 135-142.

46. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-610.
47. La Croix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. *Ann Intern Med* 2000; 133:519-526.
48. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000; 109:362-370.
49. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:277-285.
50. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-211.
51. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, Suarez-Almazor M. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
52. Cranney A, Welch V, Adachi JD et al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
53. Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C. Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures. *Br J Rheumatol* 1998; 37:87-94.
54. Adachi JD, Bensen WG, Brown J et al. Intermittent cyclical etidronate therapy in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337:382-387.
55. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al for the FIT research group. Randomized trial effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-1541.
56. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333:1437-1443.
57. Schnitzer T et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12:1-12.
58. Reginster JY, et al for the vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.
59. Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR, Provenza JM, Blank MA for the risedronate endoscopy study group. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119: 631-638.
60. Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J. Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2793-2796.
61. Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, Reszka AA, Rodan G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthetase. *Arch Biochem Biophys* 2000; 373:231-241.
62. Chesnut III CH et al for the PROOF study group. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevalent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109:276-286.
63. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *Br Med J* 1992; 305:1124-1128.
64. Cauley JA, Norton L, Lippman ME et al. Continued breast cancer reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Research & Treatment* 2001; 125: 125-134.
65. Orwoll ES, Nelson HD. Does estrogens adequately protect postmenopausal women against osteoporosis: an iconoclastic perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1872-1874.
66. Santoro NF, Col NF, Eckman MH et al. Hormone replacement therapy- Where are we going? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1798-1812.
67. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280:605-613.
68. Johnston CC, Bjarnasson NH, Cohen FJ et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipids levels in early postmenopausal women: three years data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000; 160:344-345.
69. Marslew U, Riis BJ, Christiansen C. Desogestrel in hormone replacement therapy: long-term effects on bone, calcium and lipid metabolism, climacteric symptoms, and bleeding. *European J Clin Invest* 1991; 21:601-607.
70. Kanis JA. Calcium requirements of optimal skeletal health in women. *Calcif Tissue Int* 1991; 49 (suppl): 33s-41s.
71. Bohmer H, Muller H, Resch KL. Calcium supplementation with calcium-rich mineral waters: A systematic review and meta-analysis of its bioavailability. *Osteoporos Int* 2000; 11: 938-943.
72. Weaver CM, Heaney RP. Isotopic exchange of ingested calcium between labeled sources. Evidence that ingested calcium does not form a common absorptive pool. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 244-247.
73. Huopio J, Kröger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Risk factors for perimenopausal fractures: A prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11:221-227.
74. Cummings SR, Nevit MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Emsrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773.

75. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, Cummings SR, for the study of osteoporotic fracture research group. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. *Ann Intern Med* 2000; 132: 345-353.
76. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton III LJ. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 168-174.
77. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 745-750.
78. Recker R, Hinders S, Davies M et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1961-1966.
79. Castelo Branco C, Pons F, Vanrell JV. Prevention of postmenopausal-related bone loss with ossein hydroxyapatite in healthy subjects who did not wish use hormone replacement therapy: results of a two-year prospective trial. *Osteoporos Int* 1998; 8 (suppl 3): s102.
80. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D₃ and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1633-1637.
81. Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke* 1999; 30:1772-1779.
82. Heaney RP, Berner B, Louise-Helm J. Dosing regimen for calcium supplementation. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2291-2292.
83. Martinez ME, Del Campo MT, Garcia JA, Sanchez-Cabezudo MJ, Medina S, Garcia Cimbrello E, Munuera L. Concentraciones de vitamina D en pacientes con fractura de cadera de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 41-44.
84. Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med* 1982; 306: 722-725.
85. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Meunier P. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-1642.
86. Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, Johnston CC. Effect of calcium or 25 - OH vitamin D₃ dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3011-3019.
87. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Intern Med* 1996; 124:400-406.
88. Harada A, Mizuno M, Takemura M, Tokuda H, Okuizumi H, Niimo N. Hip prevention fracture trial using hip protectors in Japanese nursing homes. *Osteoporos Int* 2001; 12:215-221.
89. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Jarvinen M, Vuori I. Prevention of hip fracture in elderly people use of a hip protector. *N Engl J Med* 2000; 343: 1562-1563.
90. Haguenaer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000; 11:727-738.
91. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Sahy NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(suppl): 1375s-1379s.
92. Neer RM, Arnaud CD, Zancheta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-1441.