

Guía para el manejo de la Osteoporosis en Castilla y León



Guía para el manejo
de la
Osteoporosis
en
Castilla y León



© JUNTA DE CASTILLA Y LEÓN
Consejería de Sanidad
Gerencia Regional de Salud. Sacyl.

Depósito Legal: VA-689/06

Imprime: Gráficas Germinal, Sdad. Coop. Ltda.

La osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica más prevalente de las sociedades industrializadas. Se le ha denominado “la epidemia silenciosa del siglo XXI” ya que es silenciosa en su desarrollo, pero sin embargo sus consecuencias clínicas son muy importantes.

En los países occidentales, la osteoporosis, constituye una de las enfermedades crónicas más comunes y debilitantes, especialmente en mayores de 65 años de edad. Los huesos se vuelven más porosos y se fracturan fácilmente, ocasionando una importante pérdida de calidad de vida y generando un importante gasto sanitario.

El aumento en la expectativa de vida en España implica un mayor envejecimiento demográfico de la población, hecho especialmente acusado en nuestra Comunidad. De forma paralela, se ha producido un aumento progresivo de la incidencia de osteoporosis así como de su morbi-mortalidad, conllevando un importante impacto sanitario y económico. Todo ello, hace que la osteoporosis se convierta en un importante problema de salud.

En el milenio que hemos comenzado, tenemos el reto de continuar la investigación y desarrollo de estrategias para un mejor diagnóstico de la enfermedad y para establecer medidas tempranas de prevención y encontrar el mejor modo de tratamiento.

Con este documento, se pretende ayudar a los profesionales a tomar decisiones informadas sobre la atención sanitaria más apropiada para el abordaje de esta enfermedad, haciendo especial énfasis en la evidencia científica existente. Asimismo, se busca un consenso en el manejo integral de los pacientes que desarrollen esta enfermedad, a través de la adopción de unos criterios unificados, que mejoren la continuidad asistencial entre atención primaria y especializada.

El esfuerzo que la Gerencia Regional de Salud como organización va a realizar para su difusión entre los profesionales sanitarios, esperamos que se

traduzca en una mejora de la salud de todos los ciudadanos castellanos y leoneses afectados por esta enfermedad.

La Gerencia Regional de Salud agradece el entusiasmo y colaboración que han mostrado los participantes, tanto internos como externos, en la elaboración del documento, dando una vez más un ejemplo de coordinación entre niveles asistenciales y de búsqueda de la eficiencia en la atención sanitaria.

Esta publicación no pretende ser un documento cerrado, sino una propuesta abierta tanto a modificaciones provenientes de nuevas evidencias científicas como a las sugerencias y aportaciones de las Sociedades Científicas y de todos los profesionales interesados.

CARMEN RUIZ ALONSO

Directora Gerente Regional de Salud

ÍNDICE

Presentación	5
Introducción	9
Clínica	12
Factores de riesgo de osteoporosis	13
Factores con alto peso específico	13
Otros factores	14
Diagnóstico de la OP	15
1. Sospecha de OP	15
A. Anamnesis	15
B. Exploración física	16
C. Radiología	16
2. Confirmación diagnóstica	17
— Densitometría ósea	17
Criterios a seguir para la indicación de DO como técnica diag- nóstica	18
— Indicaciones de la densitometría ósea	18
— Cuándo no debe solicitarse una densitometría ósea	19
3. Estudios complementarios	19
— Análisis clínicos	19
Abordaje terapéutico de la osteoporosis	21
1. Medidas no farmacológicas	22
2. Tratamiento farmacológico	23
A. Calcio y vitamina D	24
B. Bisfosfonatos	25

C. Moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM) .	28
D. Terapia hormonal sustitutiva de menopausia	29
E. Calcitonina	30
F. Teriparatida	31
G. Ranelato de Estroncio	31
H. Tabla resumen: Eficacia para reducir la aparición de fracturas osteoporóticas en mujeres menopáusicas con DMO < -2,5 DS	33
Conclusiones	34
Coste tratamiento-año	36
Anexos	37
Anexo I. Anamnesis general y específica (FR de OP y caídas) . .	39
Anexo II. Determinaciones de laboratorio en pacientes con OP .	40
Anexo III. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la OP	41
Anexo IV. Indicaciones de densitometría ósea	42
Anexo V. Fármacos utilizados en el tratamiento de la baja masa ósea patológica	43
Anexo VI. Contenido de calcio de los alimentos por raciones ha- bituales	45
Anexo VII. Presentaciones comerciales en alta (diciembre, 2005) .	46
Anexo VIII. Recomendaciones terapéuticas de la guía OP de Cas- tilla y León	50
Anexo IX. Resumen de los principales ensayos clínicos	51
Anexo X. Criterios de derivación a Atención Especializada	56
Bibliografía	57

La Osteoporosis (OP) se define como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a un incremento en el riesgo de fractura. El concepto de resistencia ósea integra tanto la densidad ósea como la calidad del hueso ⁽¹⁾.

La OP es la enfermedad metabólica ósea más frecuente; sin embargo, su prevalencia real es difícil de establecer, ya que es una enfermedad asintomática hasta la aparición de complicaciones, lo que hace difícil la identificación de las personas que padecen la enfermedad. Habitualmente se usan indicadores indirectos, como son las fracturas osteoporóticas, para aproximarnos a la prevalencia de la OP.

La OP es una enfermedad muy frecuente, pero su prevalencia real es difícil de establecer, ya que es una enfermedad asintomática hasta la aparición de complicaciones. Atendiendo a los criterios de la OMS para el diagnóstico de OP, basados en la Densidad de Mas Ósea, alrededor de un 30% de las mujeres americanas posmenopáusicas tienen OP, lo que coincide aproximadamente con el número de fracturas a lo largo de toda la vida de dichas mujeres ⁽²⁾.

En España se calcula que hay 2 millones de mujeres afectas y unos 750.000 varones ⁽³⁾.

En la población femenina española se estima que la prevalencia de OP es de 9,1% a nivel lumbar y 1,3% a nivel femoral en mujeres con edades de 50-59 años; y de 40% lumbar y 24,2 femoral en mujeres entre 70 y 80 años ⁽⁴⁾.

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 ⁽⁵⁾.

Las tres fracturas más relacionadas con la OP son, por este orden, la fractura vertebral, la de extremidad distal del radio y la de cadera, que es la que presenta mayor gravedad, debido a su elevada morbi-mortalidad.

De éstas, la *fractura de cadera* supone la consecuencia más grave de la OP, se ha estimado que anualmente se producen unas 33.000 fracturas de cadera en nuestro país, las mujeres padecen el doble que los hombres ⁽³⁾.

Según datos obtenidos del CMBD-2004 de los hospitales de Sacyl, en Castilla y León, la tasa de incidencia de fracturas de cadera en dicho año ha sido de 116 /100.000 habitantes. El número de pacientes atendidos por fracturas de cadera se incrementa de manera muy acusada a partir de los 65 años de edad, suponiendo un 92% del total de pacientes atendidos (tasa de incidencia de 467), siendo el 89% de éstos, mayores de 75 años. Este incremento es más acusado en el caso de las mujeres (97% frente al 80% en hombres).

A continuación se presenta el *número de pacientes atendidos por fractura de cadera* en hospitales de Sacyl en los años 2003 y 2004 (población protegida a 14 de diciembre de 2004: 2.387.067):

Núm. pacientes	Mujeres		Hombres		Total	
	2003	2004	2003	2004	2003	2004
< 45 años	19	15	64	59	83	74
45-65 años	74	84	96	78	170	162
> 65 años	1.956	2.097	565	563	2.521	2.660
TOTAL	2.049	2.196	725	700	2.774	2.896

Fuente: CMBD Sacyl, 2003-2004.

En la tabla siguiente se presentan las *tasas de incidencia según sexo y grupo de edad*:

Fr. cadera/ 100.000 hab.	Mujeres		Hombres		Total	
	2003	2004	2003	2004	2003	2004
< 45 años	2,91	2,31	9,31	8,64	6,20	5,56
45-65 años	26,10	28,87	32,53	25,71	29,37	27,26
> 65 años	603,75	648,00	229,80	229,78	442,41	467,79
TOTAL	162,69	173,92	59,03	56,85	111,51	116,12

Fuente: CMBD Sacyl, 2003-2004; Población INE, 2003-2004.

La proporción de fracturas de cadera mujer/hombre en mayores de 65 años es de 3,6 para el período 2003-2004.



El 90% de las fracturas osteoporóticas se producen a consecuencia de una caída. Es por tanto fundamental en la prevención de fracturas la educación para la salud y las medidas dirigidas a evitar caídas sobre todo en ancianos

El tratamiento de la OP supone un alto coste económico ⁽⁶⁾.

En 2004, el coste de algunos medicamentos utilizados en el tratamiento de la OP (Alendronato, Risedronato, Raloxifeno y Calcitoninas), supuso para la comunidad de Castilla y León, un importe aproximado de 21 millones de euros (más de 3.500 millones de pesetas), lo que representa un 3% del importe total de farmacia ⁽⁷⁾.

Habría que añadir los gastos derivados de las fracturas, más difíciles de evaluar con exactitud, debido a hospitalizaciones, rehabilitación, residencias, pérdida de productividad, mortalidad prematura, etc.

La OP constituye pues, un problema de salud de gran magnitud por su prevalencia, morbimortalidad y por el consumo de recursos sanitarios que conlleva.

CLÍNICA

La OP es un trastorno generalizado del esqueleto que por sí mismo no produce síntomas y que, puede ofrecer una exploración física normal. **Las manifestaciones clínicas de la OP se asocian exclusivamente a la presencia de fracturas osteoporóticas.**

Se trata de *fracturas por fragilidad ósea*, lo que clínicamente puede definirse como una fractura que ocurre como resultado de un trauma mínimo (caída desde la altura de una persona en pie), o sin traumatismo identificable. Incluyen las fracturas vertebrales subclínicas.

La *fractura vertebral* y la de la *extremidad distal de radio (Colles)*, son localizaciones típicas de la OP posmenopáusica, cuya frecuencia aumenta significativamente a partir de los 55 años de edad.

La *fractura del cuello femoral* es característica de la OP senil, que aumenta de forma importante a partir de los 70-75 años de edad.



OSTEOPOROSIS FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS

A través de estudios epidemiológicos se han identificado múltiples marcadores y factores de riesgo que conllevan una mayor probabilidad de desarrollar OP.

Resulta muy útil conocer éstos, puesto que por un lado, permitirán identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar fractura y, a la vez, instaurar medidas preventivas para evitar su aparición.

La DMO constituye el factor de riesgo independiente con mayor poder predictivo de fractura. A este respecto, es importante señalar que la masa ósea del adulto alcanza su valor máximo aproximadamente a los 35 años, momento en el que la tasa de síntesis y de reabsorción ósea es equivalente. A partir de los 40 años se observa una lenta reducción de la densidad de masa ósea en ambos sexos (aproximadamente 0,3-0,5% al año)⁽⁸⁾.

Sin embargo, en la evaluación del riesgo de fractura se debe realizar una valoración global de otros factores de riesgo también importantes que nos permitirán una mejor aproximación al riesgo absoluto.

Tanto los factores de riesgo esqueléticos (dureza y resistencia del hueso) como los relacionados con la caída (traumatismo y fuerza del impacto) interaccionan de manera compleja y sinérgica^(3,9).

Factores con alto peso específico

- Antecedente de fractura previa por fragilidad.
- Historia familiar de OP (principalmente fractura osteoporótica de cadera en madre).
- Edad > de 65 años.
- Menopausia precoz (en mujeres < de 40 años de edad) y que hayan transcurrido 10 años.

Otros factores

Se recogen en el siguiente listado (3, 9-14):

1. **Estilo de vida y nutrición.** Baja ingesta de calcio en la dieta, IMC bajo ($< 19 \text{ kg/m}^2$), tóxicos (tabaquismo: > 1 paquete/día, ingesta excesiva de alcohol), sedentarismo o inmovilización prolongada.
2. **Déficit de hormonas sexuales.** Amenorrea prolongada (superior a 1 año), Hipogonadismo en el varón.
3. **Tratamiento farmacológico prolongado.** Corticoides (7,5 mg/día prednisona o dosis equivalente más de 3 meses), ACTH, Análogos de Gonadotropinas (tratamientos de más de 3 meses de duración), Antiepilépticos, Heparina, Antiandrógenos, Citostáticos, Tamoxifeno (en mujeres premenopáusicas).
4. **Patologías que afectan al metabolismo óseo:**
 - **Enfermedades endocrinas.** DM de larga evolución, Hipertiroidismo, Hipogonadismo 1.º y 2.º, Hiperparatiroidismo, S. de Cushing, Enfermedad de Addison, Acromegalia, Prolactinoma.
 - **Alteraciones de la absorción intestinal y hepatopatías crónicas.** Gastrectomía, S. de malabsorción (intolerancia a la lactosa, enfermedad celiaca), Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, Cirrosis biliar primaria, Porfiria congénita, Hemocromatosis.
 - **Enfermedades renales.** Insuficiencia renal crónica, Glomerulopatías, trasplantados renales.
 - **Enfermedades hematológicas.** Leucemia y linfoma, Mieloma múltiple, Anemia perniciosa, Talasemia.
 - **Enfermedades inflamatorias crónicas.** Artritis reumatoide, Spondilitis anquilosante, Colagenosis, Sarcoidosis.
 - **Postrasplantados.**
 - **Anorexia nerviosa.**



DIAGNÓSTICO DE LA OP

1. Sospecha de OP

Podemos clasificar una serie de puntos guía que nos servirán para sospechar una OP o un alto riesgo de padecerla:

- Fracturas por fragilidad actuales o antiguas (principalmente vertebrales, cadera y Colles).
- Hallazgos radiológicos sugestivos. Es necesario que exista al menos un 30% de pérdida de la DMO para que pueda ser apreciable con la exploración radiológica. Y a la inversa, no siempre que la imagen radiográfica aparenta baja DMO se confirma en la densitometría.
- Factores de riesgo de OP. Se ha de indagar de forma prioritaria sobre aquellos factores con mayor peso relativo.

A partir de aquí, se completará el estudio realizando una anamnesis, exploración física completa y una analítica. Además, y siempre según el caso, se podrá realizar una prueba radiológica y densitometría ósea para confirmar o no el diagnóstico de la patología subyacente.

A. Anamnesis

Se deberán recoger exhaustivamente los factores de riesgo de OP y de caídas, para poder incidir sobre los factores modificables y ponderar la presencia de los no modificables a la hora de establecer la estrategia de tratamiento. Es también importante para conocer circunstancias asociadas que puedan condicionar el tratamiento (litiasis renal, hepatopatías, etc.).

Además, la historia clínica aporta información para pensar en una OP secundaria y para realizar un diagnóstico diferencial con otras causas de fracturas por fragilidad (*Anexo I*).

B. Exploración física

Se tratará de obtener datos clínicos secundarios a fracturas osteoporóticas previas. La exploración física de una paciente con sospecha de OP debe ser la habitual, insistiendo en la del aparato locomotor y poniendo especial atención a la columna vertebral.

No es infrecuente que la exploración física sea completamente normal.

Siempre se han de buscar signos de otras enfermedades que ocasionan OP secundarias.

La valoración del equilibrio, agilidad y balance muscular permite por una parte evaluar el riesgo de caída y por otra, establecer un programa de ejercicio físico que permita una mejoría sintomática del paciente.

- Talla, peso, cifosis dorsal, disminución de la talla, estática vertebral.
- Equilibrio, reflejos posturales, balance muscular, agilidad.
- Otros (TA, cardiovascular, visión, audición).

C. Radiología

El estudio radiológico, mediante proyecciones laterales, de la columna vertebral dorsal (centrado en D7) y lumbar (centrado en L2) en bipedestación, trata de valorar una hipertransparencia ósea y de documentar la presencia de fracturas osteoporóticas, que con frecuencia son asintomáticas, y suponen un importante marcador de riesgo de nuevas fracturas. También detecta focos de calcio extravertebral y osteofitos que pueden alterar la medición densitométrica.

Alteraciones Rx (Anexo III):

- Hipertransparencia ósea (sospecha de fractura).
- Deformidad-aplastamiento vertebral/acuñaamiento (si es $\geq 20\%$ sospechar fractura vertebral).

Las fracturas vertebrales moderadas o severas se reconocen fácilmente con los métodos radiológicos convencionales, pero las deformidades ligeras son más difíciles de reconocer. Existen varios métodos que describen distintas maneras de diagnosticar las fracturas vertebrales. Genant describió una identificación visual de T-4 a L-4 que puntúa las deformidades de la siguiente forma:



Grado 0: Normal.

Grado 1: Deformidad leve. Una reducción de la altura anterior, media o posterior, del cuerpo vertebral, de aproximadamente un 20%-25% y/o una reducción del área de un 10%-20%.

Grado 2: deformidad moderada. Una reducción de cualquier altura del cuerpo vertebral de l 25%-40% y una reducción del área del 20-40%.

Grado 3: Deformidad severa. Una reducción del 40% en cualquier altura y área del cuerpo vertebral.

Normal (grado 0)	Deformidad en cuña	Deformidad bicóncava	Deformidad por aplastamiento
Deformidad leve (grado 1)			
Deformidad moderada (grado 2)			
Deformidad severa (grado 3)			

2. Confirmación diagnóstica

Densitometría ósea

Actualmente el diagnóstico de certeza de la OP se fundamenta en la evaluación de la masa ósea mediante densitometría ósea ^(15,16).

Bajo el término de Densitometría Ósea se engloban aquellas pruebas diagnósticas no invasivas que miden la masa ósea en diferentes partes del esqueleto por medio de técnicas que pueden utilizar o no la radiación ionizante.

Se considera que la técnica óptima y el patrón de referencia para determinar la DMO es la Absorciometría de doble energía de rayos X (DXA), habitualmente llamada DEXA por su precisión, baja radiación y posibilidad de determinarla tanto en el esqueleto axial como periférico.

Dado que las fracturas de mayor trascendencia son las de cadera y columna, se recomienda realizar las exploraciones en estas dos localizaciones.

Se recomienda utilizar siempre el mismo equipo en estudios de seguimiento longitudinal para evitar la variabilidad en los resultados.

Se han creado escalas (denominadas "T" y "Z") que comparan la masa ósea individual con la masa ósea de adultos jóvenes (20-35 años) y sanos del mismo sexo (escala T) o con la masa ósea de individuos de la misma edad y sexo (escala Z). Estas puntuaciones expresan el número de desviaciones estándar (DS) en que la DMO del paciente se separa de la media de la masa ósea de los valores de referencia. Se ha calculado que cada disminución de una desviación estándar representa un 12% de pérdida ósea.

Los criterios diagnósticos de la OMS utilizan el valor-T de las mediciones en columna lumbar y cuello femoral para clasificar la masa ósea de las mujeres adultas de la siguiente manera ⁽¹⁷⁾:

T-score

Normal	T > -1. DMO > -1 DS de la cifra media de un adulto joven.
Osteopenia	T: -1 y -2,5. DMO entre -1 y -2,5 DS.
Osteoporosis	T < -2,5. DMO < -2,5 DS.
Osteoporosis severa o establecida	T < -2,5 y presencia de 1 o más fracturas por fragilidad ósea

Aunque estos criterios densitométricos fueron consensuados para mujeres blancas posmenopáusicas, probablemente también sean aplicables a las mujeres premenopáusicas y a los varones.

La densitometría ósea no es una prueba de rutina. Con carácter general, en los casos en que proceda repetir la Densitometría Ósea, el intervalo mínimo entre exploraciones debería ser de 2 años.

Criterios a seguir para la indicación de DO como técnica diagnóstica

➤ *Indicaciones de la densitometría ósea*

Algunas guías publicadas (National Osteoporosis Foundation, American Association of Clinical Endocrinologists) aconsejan ofrecer la posibilidad de



realizar una densitometría ósea a todas las mujeres a partir de los 65 años de edad. Esta estrategia de cribado poblacional no ha demostrado una relación coste-efectividad favorable y resulta más práctica una búsqueda selectiva de casos (SEIOM).

Por lo tanto, las indicaciones para la prueba deben restringirse a situaciones clínico-terapéuticas de alto riesgo; signos radiológicos sugestivos de OP y monitorización de la respuesta terapéutica ^(3, 9-11, 14, 18-23).

Están admitidas las indicaciones de densitometría ósea con fines diagnósticos que se recogen en el siguiente listado:

a. Mujeres posmenopáusicas con 2 o más factores de riesgo de los siguientes:

- Bajo peso: IMC < 19 kg/m² ó < 50 kg.
- Tabaquismo: > 1 paquete/día.
- Antecedente familiar de fractura osteoporótica.
- Edad: > 65 años.
- Menopausia precoz: > a 10 años de evolución.
- Deterioro físico importante.

b. Sospecha radiológica de osteoporosis.

c. Antecedente personal de fractura previa por fragilidad.

En *Anexo IV* se recogen además, otras indicaciones de densitometría.

► ***Cuándo no debe solicitarse una densitometría ósea***

- No se aconseja el uso como **método de cribado poblacional**.
- Cuando el **resultado no conlleve una decisión terapéutica**.
- **Contraindicaciones** de la técnica.

3. Estudios complementarios

Análisis clínicos

No existe ninguna prueba de laboratorio que pueda asegurar la presencia de OP. No obstante, deben hacerse determinaciones de laboratorio para

establecer el diagnóstico diferencial con otras patologías que pudieran ser responsables de una osteoporosis secundaria y para detectar condicionantes del tratamiento. En el *Anexo II* se relacionan las alteraciones en las pruebas que se citan y las posibles patologías asociadas a baja masa ósea patológica:

- Analíticas sistemáticas (descarte de otras patologías):
 - En sangre: hemograma, VSG, creatinina, transaminasas, glucemia, calcio, fosfatasa alcalina, albúmina (ancianos).
 - En orina: calciuria 24 horas o calcio/creatinina en orina matutina (2.^a orina de la mañana en ayunas).
- Analíticas opcionales: Proteinograma, 25(OH)D3, PTH, testosterona en varones, TSH, fósforo.



ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

El objetivo fundamental del tratamiento de la OP debe ser disminuir la incidencia de fracturas, ya que éstas constituyen la manifestación principal de la enfermedad.

Es imprescindible la selección individual de los pacientes, ya que el riesgo individual de fractura aumenta con la edad avanzada (85% en mayores de 60 años), la baja DMO, la historia de fracturas previas y otros. Este alto riesgo individual es el factor más importante para identificar a quién debe someterse a un tratamiento farmacológico⁽²⁴⁾.

La Agencia Europea del Medicamento en sus recomendaciones para la evaluación de fármacos en el tratamiento de la OP posmenopáusica no considera la DMO una variable única adecuada para valorar la eficacia de un medicamento. En estos ensayos la variable principal debe ser la incidencia de pacientes con nuevas fracturas. Se exigen también diferenciar las fracturas en vertebrales o de cadera.

Por otra parte, la evidencia de la eficacia anti-fractura de los fármacos es mayor en pacientes que tienen una fractura previa.

- Se considera **prevención** las medidas terapéuticas farmacológicas o no aplicadas a pacientes con riesgo de OP y cuya T está por encima de $-2,5$ DS.
- Cuando la T está por debajo de $-2,5$ DS o cuando existen fracturas, hablamos de **tratamiento**.

Casos en que no es imprescindible la realización de densitometría ósea para iniciar el tratamiento

- Fractura por fragilidad previa
- Tratamiento actual con corticoides (según dosis referidas y hasta que finalice el tto.)

Tratar a todos

Sin embargo, la práctica habitual es hacer DMO para confirmación y en algunos casos para monitorizar la respuesta en el caso de las fracturas y restringir la adicción de un bisfosfonato a los casos con $T < -1$ DS.

Crterios de tratamiento en pacientes con factores de riesgo según resultado de la DO

Osteopenia	DMO: entre -1 y $-2,5$	Medidas generales. Valorar otros factores de riesgo. Control densitométrico a los 2 años.
	DMO: entre -1 y $-2,5$, con fractura por fragilidad	Tratamiento.
Osteoporosis (DMO $< -2,5$)		Valorar los factores de riesgo asociados y sopesar el tratamiento farmacológico.
Osteoporosis establecida (OP con fractura por fragilidad)		Tratamiento.

1. Medidas no farmacológicas

Aplicables a toda la población, puesto que se trata de medidas generales de salud. Es importante señalar algunas medidas de gran interés por ser inocuas, baratas y de demostrada eficacia para evitar la fractura osteoporótica:

- No fumar.
- Evitar el consumo excesivo de alcohol.
- Evitar el sedentarismo. El caminar 4 horas/semana o ejercicio físico equivalente ha demostrado disminuir un 41% (NNT = 37) el riesgo de fractura de cadera. ^(24 bis)
- Alimentación equilibrada (ingesta adecuada de calcio: 1.000-1.200 mg/día; evitar dietas hiper e hipoproteicas; evitar dietas ricas en sodio).
- Evitar el déficit de vitamina D (tomar exposición moderada al sol, comer pescados grasos o asegurar aporte de 400 U/día de vitamina D₃ o equivalente).
- Evitar el riesgo de caídas:



- Personal. Déficits visuales, hipotensión, mareos, etc.
- Vivienda. Suelos no resbaladizos, evitar alfombras, no usar zapatillas tipo chanqueta, camas bajas, iluminación correcta, bañeras con barras de apoyo, escaleras con pasamanos, etc.

2. Tratamiento farmacológico

Los criterios que se han de tener en cuenta para indicar un tratamiento farmacológico deben ser la evidencia científica disponible de cada fármaco, los efectos secundarios y contraindicaciones, la situación hormonal de la mujer, la edad, la DMO y la presencia o no de otros factores de riesgo.

Los fármacos disponibles en la actualidad son: Calcio y Vitamina D, Bisfosfonatos, Moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM), Terapia hormonal sustitutiva (THS), Calcitonina, Teriparatida y Ranelato de Estroncio. En *Anexo V* se presenta un resumen de los principales fármacos utilizado en el tratamiento de la baja masa ósea patológica.

El análisis de la eficacia de estos medicamentos se ha realizado a partir de los datos procedentes de ensayos clínicos que utilizan como variable final la disminución de nuevas fracturas, vertebrales o de cadera.

Se ha diferenciado también el resultado en *prevención primaria de fracturas*⁽⁹⁾ cuando la intervención se ha realizado en personas que no han padecido ninguna fractura y tienen un elevado riesgo, y *prevención secundaria de fracturas*⁽⁹⁾, aquella realizada sobre las pacientes que ya han sufrido alguna fractura.

Monitorización de la respuesta al tratamiento:

- Detección de nuevas fracturas mediante radiología.
- Densitometrías periódicas: el efecto antifractura de los fármacos para la OP no puede explicarse sólo en términos de masa ósea y además la precisión de las técnicas densitométricas es limitada, por lo que si se hace, *nunca antes de 2 años*.
- Marcadores bioquímicos de recambio óseo: Existen múltiples marcadores, unos considerados de resorción y otros de formación ósea. En teoría, una disminución de los marcadores a las pocas semanas de iniciado el tratamiento sería indicativo de respuesta favorable. En el momento actual, no hay evidencia suficiente de que esta estrategia sea válida para aconsejar su uso fuera de la investigación.

A. Calcio y vitamina D

Un aporte inadecuado de calcio y vitamina D contribuye a acelerar la pérdida ósea principalmente en personas mayores.

Con la evidencia disponible, la adecuada ingesta de calcio y vitamina D en la dieta o con suplementos, si son necesarios, son esenciales para la prevención de la osteoporosis (ver contenido de calcio de los alimentos en Anexo VI). Aunque su evidencia antifractura no es concluyente es recomendado utilizarlos junto al resto de los antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis. Los suplementos de calcio y vitamina D también son recomendados, junto a los bisfosfonatos, en pacientes que requieren glucocorticoides por periodos prolongados de tiempo.

- El papel de los suplementos de calcio es difícil de evaluar por la disparidad de los estudios. El **calcio** es un requerimiento nutricional básico del hueso. En mujeres posmenopáusicas se recomienda una ingesta mínima de 1,5 g/día. La mayoría de ensayos clínicos administran al menos 500 mg de calcio al día como suplemento de la dieta habitual de la paciente. Los resultados de seis estudios observacionales valorados en un metaanálisis⁽⁵²⁾ demostraron una ligera disminución del riesgo de fractura de cadera. Debe administrarse en todos los casos de OP para asegurarse una ingesta de 1,5 g/día en todos los pacientes. Habitualmente 0,5-1 g/día. Existen diferentes preparados de sales de calcio. El que presenta mejor biodisponibilidad es el carbonato cálcico. Debe administrarse con comidas para mejorar la absorción y preferentemente con la cena para frenar la liberación nocturna de PTH.
- Existen pruebas de la utilidad de la **vitamina D** suplementaria en personas mayores de 65 años o más con OP. No está claro que tenga algún beneficio en personas sin déficit de vitamina D. Es eficaz en la prevención de la pérdida ósea a nivel vertebral y antebrazo administrada junto a calcio en pacientes tratados con corticoides. Parece razonable que debido a la escasa toxicidad y bajos costes, todos los pacientes que han comenzado a recibir corticoides (previsiblemente de forma prolongada) reciban tratamiento profiláctico con calcio y vitamina D. Las dosis a administrar van de 400 a 800 UI/día de vitamina D₃ (colecalciferol).
No debe administrarse en personas con hipercalcemia.
- Como norma práctica se aconseja que, salvo contraindicación, se administren 800 UI/día si existe déficit confirmado o muy sospechoso



(ej., no salir de casa), así como también a las personas que reciben corticoides. Es recomendable también asociarlo a dosis de 400 UI/día al tratamiento en mujeres y varones con OP que sean mayores de 65 años y que no tengan otros factores de riesgo de carencia.

B. Bisfosfonatos

Son compuestos sintéticos que inhiben la resorción ósea, actuando fundamentalmente sobre los osteoclastos. Por su capacidad antirresortiva se utilizan en el tratamiento de enfermedades con alto remodelamiento óseo, tales como enfermedad de Paget, hipercalcemia del cáncer, enfermedad metastásica ósea y OP.

Actualmente en España, tienen aprobada la indicación en OP posmenopáusica: Etidronato, Alendronato y Risedronato.

Eficacia ⁽²⁵⁻³⁸⁾

- Alendronato, Risedronato y Etidronato han demostrado reducir el riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas con OP. La eficacia es mucho mayor cuando existen fracturas previas.
- Alendronato y Risedronato han mostrado efecto en la prevención de nuevas fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas con fractura previa.
- Ningún bisfosfonato ha demostrado su eficacia en prevención de fractura de cadera, en mujeres sin fractura previa.
- Los 3 fármacos citados han demostrado aumentar la DMO y mejorar los marcadores bioquímicos de reabsorción ósea.
- Los bisfosfonatos se utilizan para el tratamiento de la OP inducida por corticoides. Risedronato tiene la indicación autorizada para este uso en mujeres posmenopáusicas y Alendronato ha sido valorado en diferentes ensayos para pacientes de ambos sexos que recibían corticoides a dosis altas; producen un aumento de DMO pero no está demostrada la disminución de la incidencia de fracturas.
- En mujeres con osteopenia sin fractura previa no hay evidencias de que los bisfosfonatos reduzcan el riesgo de fracturas ^(39 bis).
- Alendronato es el fármaco con el que se tiene una mayor experiencia.

A continuación se presentan las características principales de cada uno de ellos.

Alendronato

Amino-bisfosfonato de segunda generación, que inhibe la reabsorción ósea y disminuye la actividad de los osteoclastos.

Reduce la incidencia de fractura vertebral y no vertebral en mujeres con OP posmenopáusica y también ha demostrado disminuir la incidencia de fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas con fractura vertebral previa en aproximadamente un 50%.

El incremento de la masa ósea con Alendronato continúa después de 10 años de utilización y al suspenderlo se pierde de forma gradual.

Ha demostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales en hombres con OP.

También ha demostrado eficacia para incrementar la masa ósea en mujeres y hombres con una variedad de enfermedades subyacentes (Lupus, Artritis Reumatoide, etc.) tratados con corticoides (dosis de 7,5 mg de prednisona diaria). La duración del estudio y el tamaño de la muestra no permitieron establecer diferencias en cuanto a prevención de fracturas.

Posología:

Un comprimido (10 mg)/día o 1 comprimido (70 mg)/semana al levantarse por la mañana, en ayunas, con un vaso lleno de agua (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).

Habitualmente el tratamiento se complementa con calcio (1.000 mg/día) y debe garantizarse que no exista déficit de vitamina D.

Risedronato

Bisfosfonato de tercera generación que inhibe la reabsorción ósea y disminuye la actividad de los osteoclastos.

Reduce la incidencia de fractura vertebral y no vertebral en mujeres con OP posmenopáusica. También reduce el riesgo de fractura de cadera en un 50% en el subgrupo de mujeres de 70-79 años con OP densitométrica en cuello femoral y fractura vertebral previa.



Tiene, además, registrada la indicación para la prevención y tratamiento de la OP inducida por corticoides.

Posología:

Un comprimido 5 mg/día o 35 mg/semana al levantarse por la mañana, en ayunas, con las mismas precauciones que para el Alendronato.

No existen ensayos que comparen Alendronato y Risedronato en cuanto a incidencia de fracturas.

Etidronato

Inhibe la reabsorción ósea y disminuye la actividad de los osteoclastos.

Existe evidencia menos concluyente que con el resto de fármacos del grupo, de que reduce la incidencia de fracturas vertebrales.

También hay estudios sobre un beneficio para mantener la masa ósea en pacientes tratados con corticoides.

En la actualidad su uso como tratamiento de la OP ha quedado relegado y la FDA no lo aprueba con esta indicación.

La única ventaja frente al resto de bisfosfonatos es su menor precio.

Posología:

Dos 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 con otro fármaco) y sin tomar nada, ni 2 horas antes, ni 2 horas después. En los 76 días restantes de cada ciclo deben administrarse 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D.

Efectos adversos y contraindicaciones de los Bisfosfonatos

En general, tienen buena tolerancia, aunque pueden presentarse trastornos digestivos (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal...), mialgias y, con menor frecuencia, trastornos oculares.

Todos están contraindicados en insuficiencia renal grave y pacientes con alteraciones esofágicas (estenosis, acalasia) o incapaces de permanecer erguidos o sentados. Tampoco deben darse en pacientes con hipocalcemia (calcio sérico total < 8,5).

C. Moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM)

En este grupo se incluyen dos fármacos: Tamoxifeno y Raloxifeno. Sólo **Raloxifeno** puede utilizarse en el tratamiento de la OP en mujeres. Es agonista estrogénico en hueso y metabolismo lipídico y se comporta como antagonista estrogénico sobre mama y útero⁽⁴⁰⁾. No es útil para el tratamiento de los síntomas de la menopausia y de hecho se aconseja comenzar después de 2 años de ésta, para no exacerbar los síntomas.

En mujeres posmenopáusicas, Raloxifeno aumenta la densidad mineral ósea y disminuye los marcadores del remodelado óseo a niveles premenopáusicos. Además disminuye el colesterol total y el LDL-colesterol, sin estimular el endometrio.

Eficacia ⁽⁴⁰⁻⁴⁷⁾

- No ha demostrado eficacia sobre las fracturas de cadera.
- Reduce el riesgo de fracturas vertebrales si existen fracturas previas (NNT: 16). En pacientes sin fractura previa es menos eficaz (NNT: 46).
- No existen ensayos comparativos, sobre fracturas, con otras alternativas disponibles para el tratamiento de la OP.
- Aunque la evidencia disponible es limitada, Raloxifeno disminuye el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres con receptores de estrógenos positivos sin aumentar el riesgo de cáncer de endometrio.
- Queda por determinar si los cambios favorables sobre el perfil lipídico se traducen en efectos beneficiosos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

Efectos adversos y precauciones

Raloxifeno aumenta el riesgo de tromboembolismo, al igual que los estrógenos. Sus efectos adversos más frecuentes son calambre en las piernas, sofocos y edema periférico.⁽⁴⁶⁾

Posología

Un comprimido de 60 mg/día por vía oral, con o sin comidas. También deben adoptarse las mismas recomendaciones en cuanto a suplementos de calcio y vitamina D de otros antirresortivos.



Interacciones

La Colestiramina disminuye la absorción de Raloxifeno en un 60% por lo que se recomienda separar su administración dos horas. El Raloxifeno disminuye el tiempo de Protrombina de los Anticoagulantes Orales por lo que habría que ajustar las dosis⁽⁴⁷⁾. No se recomienda usarlo simultáneamente con Estrógenos sistémicos.

D. Terapia hormonal sustitutiva de menopausia

Actúan a través de los receptores estrogénicos del hueso disminuyendo la tasa de remodelación ósea y la pérdida de masa ósea. Sus efectos sólo persisten mientras dura el tratamiento.

Eficacia⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

- Los estudios disponibles, mayoritariamente no aleatorizados y observacionales, muestran un efecto preventivo de la THS en la pérdida de masa ósea en la menopausia.
- Un meta-análisis⁽⁴⁹⁾ ha demostrado cierta eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales en mujeres menores de 60 años de edad (RR = 0,67; IC = 0,46-0,98).

Efectos adversos y seguridad a largo plazo

- En mujeres tratadas con THS a partir de los 50 años de edad, se ha registrado un incremento en la incidencia de cáncer de mama. Alrededor de 5 años tras la retirada de la THS, el exceso de riesgo resultaría nulo⁽⁴⁸⁾.
- Incremento de enfermedad coronaria y ACV. Según el ensayo clínico Iniciativa por la Salud de las Mujeres (Women Health Initiative-WHI), revisado recientemente por la Agencia Española del Medicamento⁽⁵¹⁾, los riesgos de aparición de estas patologías con THS exceden a sus beneficios.
- Está contraindicada en mujeres con antecedentes de tromboembolismo, tumores hormono-dependientes y alteraciones hepáticas o renales graves.

Posología

No está determinada la dosis más efectiva ya que los niveles de estrógenos varían en cada mujer. En pacientes con útero se debe añadir siempre un gestágeno durante al menos 10 días para evitar cáncer de endometrio.

En la actualidad la THS se reserva para prevenir y tratar la OP de las mujeres con menopausia prematura, así como para el tratamiento sintomático de las manifestaciones clínicas severas del climaterio.

E. Calcitonina

Es una hormona que inhibe reversiblemente la actividad osteoclástica e inhibe la reabsorción ósea.

Eficacia

En el estudio PROOF⁽⁵³⁾ no demostró ser eficaz en la prevención de fracturas de cadera (y no vertebrales). Solamente disminuyó la aparición de fracturas vertebrales, en los casos con fractura vertebral previa.

Otra posible aplicación es como analgesia en la fractura vertebral aguda por un tiempo inferior a 4-6 semanas.

Efectos adversos

- Intranasal: rinitis.
- Parenteral: sofocos, reacción inflamatoria local.

El uso continuado hace que aparezcan anticuerpos, aunque no parece disminuir su eficacia.

Posología

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 u 80 U). Debe conservarse en nevera.

No se considera un tratamiento de primera elección. Su lugar en la terapéutica se reduce a la prevención de fracturas vertebrales en mujeres que no toleren los Bisfosfonatos o el Raloxifeno, fármacos más económicos y sobre los que las pruebas de eficacia son más firmes.



F. Teriparatida

Fragmento activo amino-terminal 1-34 de la hormona PTH⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾. Actúa estimulando la formación ósea. Su indicación autorizada es la OP posmenopáusica grave o establecida en mujeres.

Eficacia

No ha demostrado ser eficaz en la prevención de fracturas de cadera.

Ha demostrado disminuir la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres con fracturas previas.

Efectos adversos y precauciones

Las reacciones adversas más frecuentes son calambres musculares, mialgias, mareos, náuseas, dolor en extremidades y vértigos. También se ha detectado hipercalcemia, aunque rara vez tiene trascendencia clínica.

No está establecida su seguridad a largo plazo. La duración del tratamiento no debe exceder los 18 meses, ya que se ha observado la aparición de osteosarcoma metastásico en animales de experimentación, aunque hasta la fecha no se ha detectado ningún caso en humanos.

Contraindicada en pacientes con enfermedades óseas, hiperparatiroidismo, enf. de Paget e insuficiencia renal grave.

Posología

Se administra por vía subcutánea a dosis de 20µg/día.

Debe conservarse en nevera (2-8 °C).

Se aconseja su utilización a nivel de Atención Especializada.

G. Ranelato de Estroncio

La actividad farmacológica se debe al catión Estroncio, que está muy relacionado química y fisiológicamente con el calcio. Tiene doble efecto sobre el metabolismo óseo⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾:

- Aumenta la formación de hueso.
- Disminuye la resorción ósea.

Eficacia

El Ranelato de Estroncio ha demostrado disminuir el riesgo de fracturas vertebrales (aproximadamente un 40%) en mujeres con OP posmenopáusicas mayores de 70 años, con o sin fracturas previas (Estudio SOTI: 100% tenían antecedente de fractura, Estudio TROPOS: 55%).

En prevención de fracturas no vertebrales ha demostrado ligera eficacia con una incidencia de 12,9% en placebo vs. 11,2% en el grupo tratado (RR = 0,84; IC 95% = 0,702-0,995).

En la prevención de fracturas de cadera no ha demostrado ser eficaz en el ensayo. En el análisis del subgrupo de pacientes mayores de 74 años con una DMO <3 DS en cuello femoral, no previsto en el diseño inicial, se encontró un ligero efecto en la prevención de fractura de cadera (RR = 0,64; IC 95% = 0,412-0,997), al límite de la significación estadística.

Efectos adversos y precauciones

Las reacciones adversas más frecuentes son leves y aparecen al inicio del tratamiento: náuseas, diarrea, cefalea, dermatitis, eczema.

En estudios en fase III el RR de tromboembolia venosa profunda fue de 1,42 del grupo tratado frente al placebo. También se han descrito efectos neurológicos: trastornos de conciencia, pérdida de memoria y crisis convulsivas.

Posología

La dosis recomendada es de 1 sobre de 2 g una vez al día. Debe administrarse entre comidas, preferiblemente al acostarse, al menos dos horas después de cenar.

El tratamiento debe complementarse con calcio y/o vitamina D como los antirresortivos.



H. Tabla resumen

Eficacia para reducir la aparición de fracturas osteoporóticas en mujeres menopáusicas con DMO < -2,5 DS

Eficacia	Reducción riesgo de fractura de cadera	
	Pacientes sin fractura previa	Pacientes con fractura previa
Alendronato	No	Sí
Risedronato	No	Sí
Etidronato	No	No
Raloxifeno	No	No
Calcitonina	No	No
Teriparatida	No	No
Ranelato de estroncio	No	Sí (*)

(*) Resultado de un subgrupo de pacientes mayores de 74 años, con DMO < -3 DS.

Eficacia	Reducción riesgo de fractura de vertebral	
	Pacientes sin fractura previa	Pacientes con fractura previa
Alendronato	Sí	Sí
Risedronato	Sí	Sí
Etidronato	No	Sí
Raloxifeno	Sí	Sí
Calcitonina	No	Sí
Teriparatida	No	Sí
Ranelato de estroncio	Sí	Sí

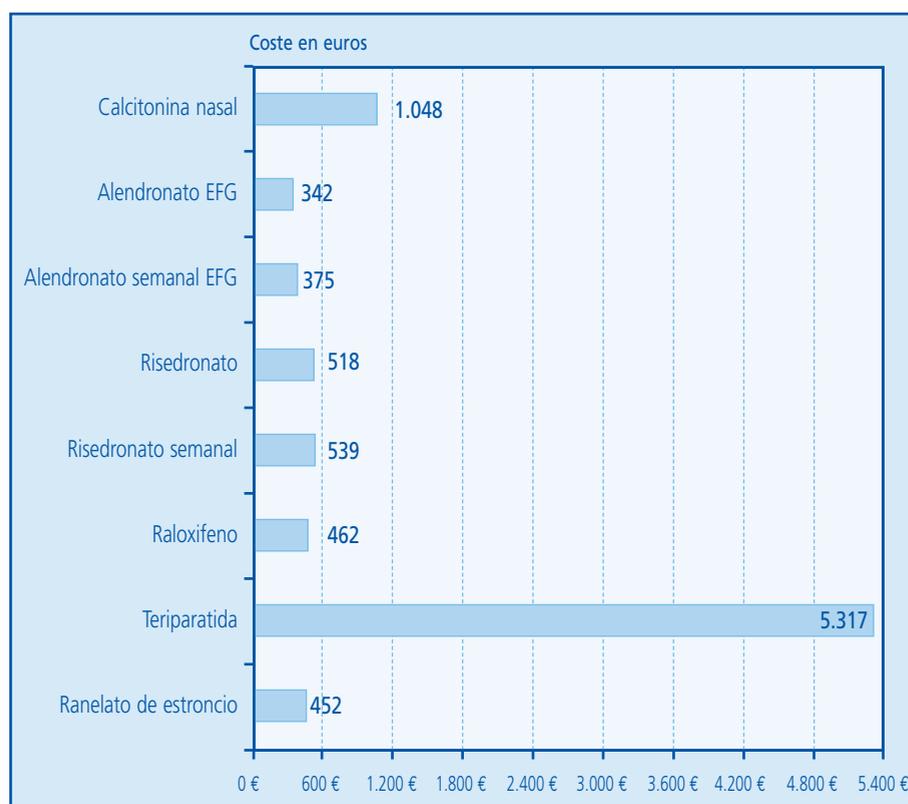
CONCLUSIONES

- La OP afecta a un porcentaje importante de la población, siendo el grupo de edad más afectado el de mayores de 65 años.
- Desde el punto de vista clínico, el interés de la OP radica en su asociación con una mayor incidencia de fracturas sobre todo a nivel de cadera y columna vertebral.
- Cualquier intervención debe de ir encaminada a reducir el riesgo de fracturas, en especial la de cadera, ya que es la que más morbimortalidad lleva asociada.
- Para actuar sobre estos pacientes hay que identificar los factores de riesgo asociados a la enfermedad, entre los que se encuentra la baja DMO.
- La densitometría ósea no es una prueba de cribado poblacional indiscriminado.
- Las medidas terapéuticas no farmacológicas son de aplicación a toda la población.
- La eficacia del tratamiento farmacológico depende en parte del riesgo basal de fractura de los pacientes. En base a esto, estaría indicado en:
 - Pacientes con OP ($DMO < -2,5 DS$) y fractura por fragilidad.
 - Paciente con Osteopenia ($-2,5 DS < DMO < -1 DS$) y fractura por fragilidad.
 - Paciente con OP ($DMO < -2,5 DS$) y 2 o más factores de riesgo.
 - Mujeres mayores de 75 años con fractura por fragilidad y sin necesidad de confirmación densitométrica, si su situación clínica y comorbilidad lo permiten.
- El tratamiento farmacológico preventivo de las fracturas osteoporóticas de cadera sólo es eficaz en pacientes con fracturas previas. Los fármacos que han demostrado mayor evidencia son Alendronato y Risedronato.



- La eficacia y eficiencia de los tratamientos preventivos de las fracturas vertebrales son mayores en prevención secundaria (pacientes con fracturas previas).
- La guía de osteoporosis se aplicará directamente en atención primaria siendo remitidos los pacientes al 2.º nivel cuando sea necesario.
- La guía es un documento abierto en el cual se introducirán todas las modificaciones oportunas que la evidencia clínica vaya demostrando.

COSTE TRATAMIENTO-AÑO



Fuente: Base de datos de medicamentos y productos sanitarios Remedios. Diciembre, 2005.

Anexos





ANEXO I

Anamnesis general y específica (FR de OP y caídas)

- Antecedente familiar de osteoporosis/fractura cadera; neoplasia de mama.
- Historia ginecológica: edad menarquia, edad menopausia, amenorrea > 1 año, ooforectomía, uso de THS.
- Antecedente personal de fractura por fragilidad (> 45 años) principalmente Colles, cadera y vértebra.
- Averiguar si hay historia de dolor agudo de espalda inmovilizante y si ha perdido altura.
- Estilos de vida: tabaco, alcohol, actividad física, alimentación, sospecha déficit de vitamina D, riesgo de caídas (deterioro funcional y/o sensorial, obstáculos ambientales, etc.).
- Enfermedades que producen osteopenia.
- Tratamiento crónico con corticoides, antiepilépticos, heparina.
- Condicionantes del tratamiento: riesgo de neoplasia de mama, riesgo de tromboembolismo, síntomas climatéricos, problemas digestivos, hepatopatía y nefropatía crónica, hipercalcemia, litiasis renal, hipercalciuria, alergias.

ANEXO II

Determinaciones de laboratorio en pacientes con OP

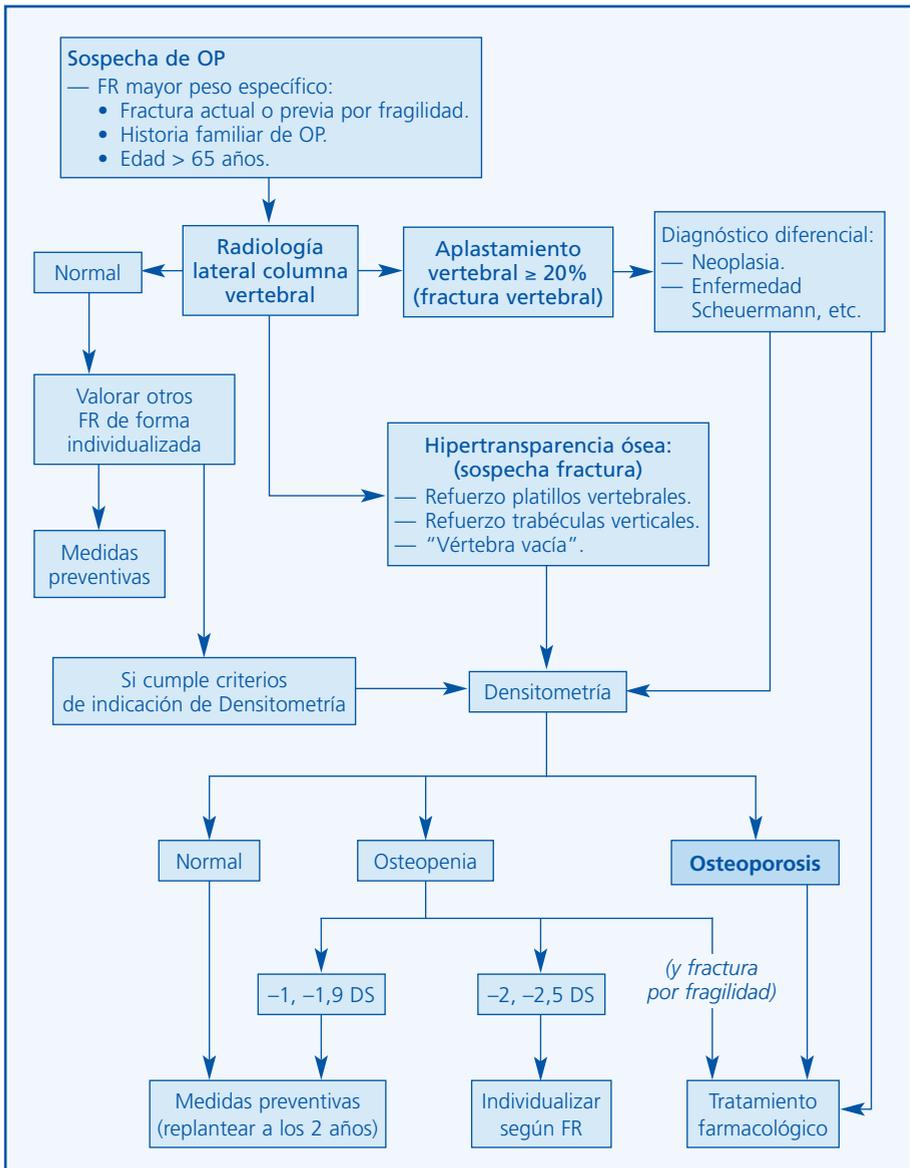
Análítica	Patología sugerida
Determinaciones recomendadas	
VSG y PCR	↑ neoplasia, patología inflamatoria, colagenosis.
Hemograma	Alt.: enfermedades hematológicas, neoplasia, patología inflamatoria.
Fosfatasa alcalina	↑ fracturas recientes, E. de Paget, osteomalacia, enf. hepatobiliares, metástasis óseas, hiperparatiroidismo 1.º.
Calcemia	↑ hiperparatiroidismo 1.º, metástasis, mieloma múltiple. ↓ ó normal: osteomalacia, desnutrición
Calciuria 24 horas (cifras normales: 100-250 mg/día; en varones: < 300 mg/día)	↑ hipercalcemias (hiperparatiroidismo 1.º, hipertiroidismo, sarcoidosis, intoxicación por vit. D, neoplasias óseas), hipercalciuria renal idiopática, OP acelerada, exceso de fármacos (corticoides, diuréticos de asa, litio), inmovilización. ↓ déficit de vitamina D, hiperparatiroidismo 2.º, osteomalacia, disminución de la absorción (ancianos).
Creatinina	↑ insuficiencia renal
Transaminasas	↑ Hepatopatía y metástasis hepáticas.
Determinaciones opcionales (según el caso)	
TSH	Patología tiroidea.
Proteinograma	Alt.: mieloma.
Testosterona y LH	↓ hipogonadismo.
Vitamina D	↓ déficit de absorción, falta de exposición solar, enfermedades hepatobiliares y renales
PTH	↑ hiperparatiroidismo 1.º (calcemia alta), hiperparatiroidismo 2.º de causa renal o por déficit crónico o resistencia a la vitamina D (calcemia ↓ o normal).
Fosforemia	↓ osteomalacia, hiperparatiroidismo 1.º.
Marcadores óseos	

La utilidad para valorar la respuesta al tratamiento no está definida y en principio deben reservarse a la investigación.



ANEXO III

Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la OP



ANEXO IV

Indicaciones de Densitometría Ósea

1. **Mujeres posmenopáusicas con 2 o más factores de riesgo de los siguientes:**
 - Bajo peso: IMC < 19 kg/m² o < 50 kg.
 - Tabaquismo: > 1 paquete/día.
 - Antecedente familiar de fractura osteoporótica.
 - Edad: > 65 años.
 - Menopausia precoz: > a 10 años de evolución.
 - Deterioro físico importante.
2. **Sospecha radiológica de osteoporosis.**
3. **Antecedente personal de fractura previa por fragilidad.**
4. **Monitorización de la masa ósea durante el tratamiento farmacológico de la OP (nunca inferior a 2 años).**
5. **Tratamiento prolongado con:** Corticoides (> 7,5 mg prednisona o dosis equivalente y más de 6 meses de duración), Anticonvulsivantes (Fenitoína, Carbamazepina, Barbitúricos), Heparina, Antiandrógenos, Citostáticos, Tamoxifeno, Análogos de Gonadotropinas.
6. **Enfermedades que afectan al metabolismo óseo:** Hipertiroidismo, Hiperparatiroidismo, Anorexia Nerviosa, Artritis Reumatoide, Síndrome de malabsorción, Insuficiencia Renal Crónica, Síndrome de Cushing, Enfermedad Hepática Crónica, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Diabetes Mellitus tipo I, Hipogonadismo.

⇒ (continuación)

Fármaco	Dosis	Contraindicaciones	Efectos 2. ^{os}
Teriparatida	20 mcg via SC duración máxima 18 meses	Contraindicado en Paget e hiperparatiroidismo. Precaucion en pacientes con digitalicos.	Nauseas, cefaleas y calambres en piernas.
THS	Variables según la mujer	Cáncer mama, endometrio o útero. Antecedente de tromboembolismo y TVP. Hepatopatía severa. Embarazo. Hemorragia vaginal.	TEV. Cáncer mama. Reacciones locales. Mastalgia. Cefalea.



ANEXO VI

Contenido de calcio de los alimentos por raciones habituales

Alimentos	Tamaño de la ración	Contenido en calcio (mg)
Leche entera o semidesnatada	1 vaso (200 cm ³)	250
Leche suplementada con calcio	1 vaso (200 cm ³)	320
Yogur (normal, bio, frutas, desnatado), cuajada	1 envase	150
Yogur o cuajada con calcio	1 envase	250
Queso manchego, bola	2 lonchas (50 g)	400
Queso de Burgos	1 trozo (100 g)	300
Requesón	1 trozo (100 g)	100
Queso cremoso (Brie, Camembert)	2 lonchas (50 g)	200
Queso Emmental, Edam, Parmesano, Gruyere	2 lonchas (50 g)	550
Queso para sandwich	2 lonchas	125
Quesito	1 porción (20 g)	55
Petit Suisse	1 tarrito	60
Flan, natillas, arroz con leche, otros postres lácteos	1 envase	120
Pan blanco, integral	100 g	30
Bollería (2 magdalenas medianas, 1 croissant, etc.)	1 ración	20
1 naranja mediana o 2 mandarinas medianas	200 g	50
Garbanzos, alubias	1 plato	100
Lentejas	1 plato	75
Acelgas, cardo (aprox. 200-250 g)	1 plato	250
Espinacas, grelos	1 plato	150
Lechuga, escarola, endibias	1 plato	40
Judía verde	1 plato	140
Col, repollo	1 plato	75
Sardina fresca, boquerones, arenques (200 g)	1 plato	100
Sardinias en conserva	1 lata	200
Pescadito (con espina, 100 g)	1 plato	80
Calamares, gambas, langostinos (150 g)	1 plato	100
Pulpo (150 g)	1 plato	170
Otros pescados (200 g de merluza, rape, etc.)	1 plato	50
Almejas, mejillones, caracoles, percebes	1 plato	40
Carne (1 bistec, 1/4 de pollo, pavo, pato, etc.)	1 plato	30
5 higos secos, 1 puñado de almendras o avellanas	1 ración	100
Aceitunas	1 platillo	50
Huevos	1	30

ANEXO VII

Presentaciones comerciales en alta

(diciembre, 2005)

Agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización

Prescripción por principio activo	Presentación	P.V.P. (euros)
ALENDRONATO		
ALENDRONICO ACIDO 10 MG 28 COMPRIMIDOS	ALENDRONICO ACIDO 10 MG, 28 COMPRIMIDOS EFG	26,26
	FOSAMAX 10 MG, 28 COMPRIMIDOS	38,29
ALENDRONICO ACIDO 70 MG 4 COMPRIMIDOS	FOSAMAX SEMANAL 70 MG, 4 COMPRIMIDOS	42,11
	ALENDRONICO ACIDO 70 MG, 4 COMPRIMIDOS EFG	28,90
AC ALENDRONICO-COLECALCIFEROL		
ALENDRONICO ACIDO 70 MG, COLECALCIFEROL 70 MCG, 4 COMPRIMIDOS	FOSAVANCE 70 MG/70 MCG, 4 COMPRIMIDOS	41,27
ETIDRONATO		
ETIDRONICO ACIDO 200 MG 30 COMPRIMIDOS	DIFOSFEN 200 MG, 30 COMPRIMIDOS	4,50
	OSTEUM 200 MG, 30 COMPRIMIDOS	4,72
ETIDRONICO ACIDO 200 MG 60 COMPRIMIDOS	DIFOSFEN 200 MG, 60 COMPRIMIDOS	8,19
	OSTEUM 200 MG, 60 COMPRIMIDOS	7,86
RISEDRONATO		
RISEDRONICO ACIDO 35 MG 4 COMPRIMIDOS	ACREL SEMANAL 35 MG, 4 COMPRIMIDOS RECUB. PELICULA	41,47
	ACTONEL SEMANAL 35 MG, 4 COMPRIM CON CUB PELICULAR	39,74
RISEDRONICO ACIDO 5 MG 28 COMPRIMIDOS	ACREL 5 MG, 28 COMPRIMIDOS RECUB. PELICULA	41,47
	ACTONEL 5 MG, 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PELICULA	39,74

(continúa) ⇒



⇒ (continuación)

Prescripción por principio activo	Presentación	P.V.P. (euros)
ESTRONCIO RANELATO		
RANELATO ESTRONCIO 2 G/SOB 28 SOBRES GRANULADO	OSSEOR 2 G, 28 SOBRES GRANULADO PARA SUSPENSION ORAL	49,93
	PROTELOS 2 G, 28 SOBRES	49,93
RANELATO ESTRONCIO 2 G/SOB 84 SOBRES GRANULADO	OSSEOR 2 G, 84 SOBRES GRANULADO PARA SUSPENSION ORAL	103,91
	PROTELOS 2 G, 84 SOBRES	103,91

Otras hormonas sexuales y modulares del sistema genital

Prescripción por principio activo	Presentación	P.V.P. (euros)
RALOXIFENO		
RALOXIFENO 60 MG 28 COMPRIMIDOS	EVISTA 60 MG, 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	35,49
	OPTRUMA 60 MG, 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	35,49

Hormonas paratiroideas y análogos

Prescripción por principio activo	Presentación	P.V.P. (euros)
TERIPARATIDA		
TERIPARATIDA 750 MCG/JER 1 INYECTABLE PRECARGADO	FORSTEO 20 MCG/80 MCL ,1 PLUMA PRECARGADA 3 ML, SOL. INY.	407,86

Hormonas contra la hormona paratiroidea

Prescripción por principio activo	P.V.P. (euros)
CALCITONINA (DE SALMÓN, SINTÉTICA)	
CALCITONINA 100 UI/DOSIS 28 DOSIS NEBULIZACION NASAL	50,33
CALCITONINA 200 UI/DOSIS 14 DOSIS NEBULIZACION NASAL	41,47-46,62
CALCITONINA 200 UI/DOSIS 28 DOSIS NEBULIZACION NASAL	71,74-82,79
CALCITONINA 50 UI/DOSIS 14 DOSIS NEBULIZACION NASAL	24,40-29,07
ELCATONINA	
ELCATONINA 40 UI/DOSIS 24 DOSIS NEBULIZACION NASAL	53,18

Calcio

Prescripción por principio activo	Calcio elemen.	Presentación	P.V.P. (euros)
CALCIO (diferentes sales en combinación)			
GLUBIONATO CALCICO 2940 MG - CALCIO CARBONATO 300 MG 30 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES	500 MG	CALCIUM-SANDOZ FORTE, 500 MG, 30 COMPRIMIDOS	3,88
GLUBIONATO CALCICO 2940 MG -CALCIO CARBONATO 300 MG 60 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES	500MG	CALCIUM-SANDOZ FORTE, 500 MG, 60 COMPRIMIDOS	7,67
CALCIO PIDOLATO			
PIDOLATO CALCICO 1852,85 MG 30 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES	250 MG	IBERCAL 1852 MG 30 COMPRIMIDOS EFER.	7,02
PIDOLATO CALCICO 3750 MG/5ML 250 ML SOLUCION ORAL	500 MG	IBERCAL 500 MG, 250 ML, SOLUCION	4,62
PIDOLATO CALCICO 3750 MG/SOB 20 SOBRES GRANULADO	500 MG	IBERCAL 3750 (500) MG/SOBRE 20 SOBRES	10,32
		TEPOX-CAL 3750 (500) MG/SOBRE 20 SOBRES GRANULADO	10,32
PIDOLATO CALCICO 3750 MG/SOB 30 SOBRES GRANULADO	500 MG	IBERCAL 3750 (500) MG/SOBRE 30 SOBRES	13,19
		TEPOX-CAL 3750 MG/SOBRE, 30 SOBRES GRANULADO, SOL. ORAL	14,57
CARBONATO DE CALCIO			
CALCIO CARBONATO 1250 MG 60 COMPRIMIDOS	500 MG	MASTICAL 500 MG, 60 COMPRIMIDOS MASTICABLES	3,66
CALCIO CARBONATO 1250 MG 90 COMPRIMIDOS	500 MG	MASTICAL 500 MG 90 COMPRIMIDOS MASTICABLES	5,18
CALCIO CARBONATO 1500 MG 20 COMPRIMIDOS	600 MG	CARBOCAL 1500 MG, 20 COMPRIMIDOS	3,25
		CIMASCAL 1500 MG, 20 COMPRIMIDOS MASTICABLES	3,25
		DENSICAL 1500 MG, 20 COMPRIM. MASTICABLES, 600 MG	3,25
		NATECAL 1,5 G, 20 COMPRIMIDOS MASTICABLES	3,25

(continúa) ⇒



⇒ (continuación)

Prescripción por principio activo	Calcio elemen.	Presentación	P.V.P. (euros)
CARBONATO DE CALCIO			
CALCIO CARBONATO 1500 MG 60 COMPRIMIDOS	600 MG	CARBOCAL 1500 MG, 60 COMPRIMIDOS	6,74
		CIMASCAL 1500 MG, 60 COMPRIMIDOS MASTICABLES	8,13
		DENSICAL 1500 MG, 60 COMPRIM. MASTICABLES, 600 MG	8,13
		NATECAL 1,5G, 60 COMPRIMIDOS MASTICABLES	8,13
CALCIO CARBONATO 2500 MG/SOBRES 24 SOBRES SUSPENSION ORAL	1.000 MG	CAOSINA 2500 MG (1000), 24 SOBRES MONODOSIS, SUSPENSION	2,29
CALCIO CARBONATO 2500 MG/SOBRES 60 SOBRES SUSPENSION ORAL	1.000 MG	CAOSINA 2,5G/SOBRE, 60 SOBRES MONODOSIS, POLVO SUSPENSION	4,62
COMPLEJO OSEINA-HIDROXIAPATITA			
COMPLEJO OSEINA-HIDROXIAPATITA 830 MG 40 COMPRIMIDOS ORAL	178 MG	OSTEOPOR 830 MG, 40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	8,10
FOSFATO DE CALCIO			
CALCIO FOSFATO 104,4 MG/5ML 300 ML EMULSION/GEL ORAL	40,5 5/ML	CALCIO 20 104,4 MG/5 ML, 300 ML EMULSION ORAL	2,78
CALCIO FOSFATO 3300 MG/SOBRES 30 SOBRES SUSPENSION ORAL	1280,4 MG	OSTRAM 1200 MG, 30 SOBRES	7,76

Fuente: Base de datos de medicamentos y productos sanitarios Remedios. Diciembre, 2005.



ANEXO IX

Resumen de los principales Ensayos Clínicos

1. Bisfosfonatos

Alendronato

- El estudio FIT ^(25, 26) realizado en 6.459 mujeres posmenopáusicas de 54-81 años, con DMO < -1,6 DE, comparó alendronato frente a placebo en prevención primaria (N = 2027) y en prevención secundaria (N = 4432). Los resultados fueron los siguientes:

Ensayo FIT	Incidencia fracturas (%)		RAR	P	NNT
	Placebo	A			
Sin fractura previa - 4 años de seguimiento ⁽²⁷⁾ N = 4432					
Fractura vertebral	3,8	2,1	1,7	0,002	59
Fractura no vertebral	13,3	11,8	1,5	0,130	—
Fractura de cadera	1,1	0,9	0,2	0,440	—
Con fractura previa - 3 años de seguimiento ⁽²⁸⁾ N = 2027					
Fractura vertebral	15,0	8,0	7,0	0,001	14
Fractura no vertebral	14,7	11,9	2,8	0,063	—
Fractura de cadera	2,2	1,1	1,1	0,047	91

RAR: Reducción absoluta del riesgo; NNT: Número necesario a tratar para evitar una fractura; P > 0,05: Resultados estadísticamente no significativos; A: Alendronato.

En *prevención secundaria* alendronato demostró diferencias estadísticamente significativas en reducción de fractura vertebral y de cadera.

En *prevención primaria* sólo se encontraron diferencias frente a placebo en la reducción de fractura vertebral. Cuando se estratificó la muestra por DMO,

alendronato mostró diferencias significativas frente a placebo en la reducción de fracturas vertebrales en mujeres con DMO < -2,5 (RAR = 2,9%; NNT = 34) pero no hubo diferencias en mujeres con DMO entre -1,6 y -2,5.

- El ensayo más largo, de 7 años de duración ⁽²⁹⁾ únicamente valora incrementos de DMO (8,2% en columna lumbar), pero no la reducción de fracturas.
- En cuanto a prevención de osteoporosis (indicación no aceptada), se han encontrado incrementos de DMO a los 3 años del 1-4% en columna lumbar, fémur y trocánter ⁽²⁷⁾.
- Alendronato semanal. No existe más que un ensayo clínico ⁽²⁸⁾ en el que se compare la administración de alendronato diaria (10 mg/día) con 35 mg dos veces por semana y con 70 mg/semana. En este estudio las diferencias no son estadísticamente significativas en los incrementos de DMO vertebral (diario = 5,4%; bisemanal = 5,2%; semanal = 5,1%) ni en el aumento total corporal.

La incidencia de efectos adversos totales fue similar aunque con la administración diaria se produjeron 5 efectos adversos gastrointestinales superiores graves y ninguno con las pautas semanal y bisemanal.

Risedronato

- En el estudio VERT ⁽³⁰⁾ realizado en Norteamérica en 2.458 mujeres y en la rama del mismo estudio realizado en Europa y Australia ⁽³¹⁾ en 1.226 mujeres (ambos en posmenopáusicas menores de 85 años con fracturas previas), risedronato demostró reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Incidencia fracturas vertebrales (%) (con fractura previa)

Ensayo VERT	Placebo	R	RAR	P	NNT
VERT USA ⁽³⁰⁾	16,3	11,3	5,0	0,003	20
VERT Europa ⁽³¹⁾	29,0	18,1	10,9	<0,001	9

Incidencia fracturas no vertebrales (%) (con fractura previa)

Ensayo	Placebo	R	RAR	P	NNT
VERT USA ⁽³⁰⁾	8,4	5,2	3,2	0,020	31
VERT Europa ⁽³¹⁾	16,0	10,9	5,1	0,063	—

RAR: Reducción absoluta del riesgo; **NNT:** Número necesario a tratar para evitar una fractura. **P > 0,05:** Resultados no significativos; **R:** Risedronato



- En otro ensayo⁽³²⁾ en 9.331 mujeres posmenopáusicas (con DMO < -4 DE o DMO < -3 DE + factor de riesgo de fractura de cadera) se valora la reducción de incidencia de fractura de cadera con risedronato frente a placebo. Risedronato resultó algo más eficaz que placebo (RAR = 1,1%; NNT = 91). Cuando se estratificó la muestra sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en mujeres de 70-79 años con fractura previa, y no en las de la misma edad sin fracturas previas ni en las de más de 80 años.
- Un reciente ensayo⁽³³⁾ en 640 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis concluye que risedronato reduce el riesgo de la primera fractura vertebral en un 6,8% (2,6% vs. 9,4%).

Etidronato

- En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, se valoró la eficacia del etidronato en pauta cíclica (con suplementos de calcio y en algunos vitamina D o fósforo) frente a placebo en 3 ensayos^(34, 35, 36) y un meta-análisis⁽³⁷⁾. Etidronato demostró aumentar la DMO vertebral (4,06%), femoral (2,35%) y total (0,97%) y reducir el riesgo de fracturas vertebrales en torno a un 4% (NNT = 25) en mujeres con DMO lumbar < 2 DE. En cuanto a fracturas no vertebrales, en el meta-análisis no se encontró reducción de riesgo.
- Un estudio observacional⁽³⁸⁾ se observó una reducción del riesgo de 0,8% con mayor efecto en mujeres mayores de 76 años.
- Otro ensayo⁽³⁹⁾ de cuatro años de duración realizado en 72 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, comparó el aumento de la DMO con THS, etidronato o la combinación de ambos. THS y etidronato demostraron aumentos similares en columna lumbar y mayores con THS en cadera. La combinación de ambos consiguió aumentos superiores, tanto en columna lumbar como en cadera, que la monoterapia.

2. Raloxifeno

- El estudio MORE⁽⁴²⁾, comparó raloxifeno frente a placebo, de 3 años de duración fue llevado a cabo en 7.705 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Los resultados, indican que raloxifeno reduce el riesgo de fracturas vertebrales en prevención primaria (baja DMO y sin fracturas vertebrales

previas) con una RAR = 2,2% y un NNT = 46 pacientes a tratar para evitar una fractura vertebral, y en prevención secundaria (por lo menos una fractura vertebral previa) con una RAR = 6,5% y NNT = 16.

Sin embargo no se observó reducción en la fractura de cadera ni de otras fracturas no vertebrales (incidencia 9,3% con raloxifeno vs. 8,5% con placebo). En todas las pacientes se administraron suplementos de calcio y vitamina D.

En este estudio se observó además que raloxifeno reducía el riesgo de cáncer de mama (RR = 0,24, NNT = 126) sin aumentar el riesgo de cáncer de endometrio ⁽⁴³⁾.

- Los resultados a los 4 años del estudio MORE ⁽⁴⁴⁾ muestran mejorías en el perfil lipídico de los pacientes que tomaban Raloxifeno (disminución del LDL colesterol y fibrinógeno). Para determinar si estos cambios observados dan como resultado una reducción en los eventos coronarios se ha diseñado y está en marcha el estudio RUTH ⁽⁴⁵⁾ que se lleva a cabo en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo cardiovascular.

3. Terapia hormonal sustitutiva

- Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no han encontrado efectos consistentemente significativos de la THS en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales ⁽⁴⁸⁾.
- Un meta-análisis ⁽⁴⁹⁾ recientemente publicado, de más de 20 ensayos, ha mostrado una disminución del de fracturas no vertebrales con un efecto más marcado en las mujeres de menos de 60 años (RR = 0,67; IC = 0,46-0,98). En este meta-análisis se incluyeron estudios prospectivos, con una duración de un año o más frente a placebo, estudios sin doble ciego y estudios no publicados.
- En estudios observacionales se ha demostrado reducción del riesgo de fractura vertebral y de cadera.
- La THS, a las dosis habituales recomendadas aumenta la densidad ósea sobre la columna lumbar y sobre el cuello del fémur.

4. Calcitonina

En el estudio PROOF ⁽⁵³⁾ en 1.255 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida con fractura vertebral previa a las que se asignó aleato-



riamente calcitonina de salmón inhalada a diferentes dosis o placebo + calcio + vit. D, fueron examinadas durante 5 años.

Se observó que la dosis de 200 UI/día por vía inhalada nasal redujo el riesgo de fracturas vertebrales a los 3 y 5 años. Hubo un elevado porcentaje de abandonos.

En fractura de cadera se demostró una tendencia a disminuir riesgo de fractura, pero el diseño del estudio no permitió demostrar una significación estadística.

Incidencia fractura vertebral (%)

Proof	Placebo	Calcitonina 200 UI	RRA	NNT
En toda muestra 1 nueva fractura	26,0	18,0	8,0	12
Con 1-5 fracturas 1 nueva fractura	30,0	19,0	11,0	9
Fractura no vertebral			No significativo	

5. Ranelato de Estroncio

Existen dos ensayos clínicos principales, cuya duración total prevista es de 5 años. Se conocen los resultados a 3 años:

- SOTI. Pacientes con 69,7 años de edad media, antecedentes de fractura vertebral y DMO < 2,5 DS. El tratamiento demostró una disminución a los tres años de la incidencia de fracturas vertebrales con significación clínica (RAR = 11,9%). No se encontró un efecto en la incidencia de fracturas no vertebrales.
- TROPOS. Pacientes de 76,8 años de edad media, el 61,6% mayores de 75 años, 55% con antecedentes de fractura vertebral o no vertebral. No hubo diferencias en la incidencia de fracturas en fémur proximal en los tres primeros años de tratamiento.

En el análisis del subgrupo de pacientes mayores de 74 años con una DMO < 3 DS, no previsto en el diseño inicial, se encontró un ligero efecto en la prevención de fractura de cadera (RR = 0,64; IC 95% = 0,412-0,997), al límite de la significación estadística.

En la prevención de fracturas vertebrales demostró una disminución de riesgo (RAR = 6,3%).

ANEXO X

Criterios de derivación a Atención Especializada

El ámbito de aplicación de la Guía de OP será para todos los profesionales con dedicación clínica, si bien constituye la Atención Primaria, por su cercanía a los pacientes, el pilar fundamental par la promoción, prevención, tratamiento y seguimiento de los pacientes. Los pacientes serán remitidos al segundo nivel, preferentemente a la consulta de Reumatología, Ginecología o Traumatología en las siguientes situaciones:

Reumatología

- Pacientes con sospecha de OP secundaria.
- Mala respuesta al tratamiento, objetivada por nuevas fracturas o disminución de la DMO.
- OP en el varón.

Ginecología

- Pacientes con THS o Raloxifeno y sangrado vaginal inexplicado.

Traumatología

- Fractura reciente que requiera inmovilización o tratamiento quirúrgico.

(*) En cualquier caso, el procedimiento de derivación será el habitual.



BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA, 2001; 285: 785-95.
2. MELTON, L.J. III; CHRISCHILLES, E.A.; COOPER, C.; LANE, A.; RIGGS, B.L.: How many women have osteoporosis?, J. Bone Min, Research, 1992; 7:1005-1010.
3. Guía de buena práctica clínica en Osteoporosis. Atención Primaria de Calidad. OMC. Ministerio de Sanidad y Consumo.
4. DÍAZ CUIEL, M.; GARCÍA, J.J.; CARRASCO, J.L.; HONORATO, J.: Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med. Clin., (Barcelona) 2001; 116:86-88.
5. DÍAZ-CUIEL, M.; TURBÍ, C.; RAPADO, A.; GARCÍA, J.: Prevalencia de osteopenia y osteoporosis densitométrica en la población masculina española. Rev. Esp. Enf. Metab. Óseas, 1997, 6: 129-132.
6. Internet: www.ser.es/publicaciones/revision/Info-OP-Europa.html.
7. Osteoporosis ¿se repite la historia? El ojo de Markov, núm. 3, Sacyl, 2004.
8. SOSA, M.; GÓMEZ DE TEJADA, M.J.; HERNÁNDEZ, D.: Prevención de la osteoporosis. Concepto, clasificación, factores de riesgo y clínica de la osteoporosis. Rev. Esp. Enferm. Metab. Oseas, 2001; 10 (supl. A): 7-11.
9. Grupo de trabajo de menopausia y posmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y posmenopausia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona, 2004.
10. Osteoporosis. Guías Clínicas, 2003; 3 (44). Grupo MBE Galicia, integrado en la Red Temática de Investigación sobre Medicina Basada en la Evidencia.
11. GINER RUIZ, V.; VALDIVIA MARTÍN, J.; ESTEVE I VIVES, J.: Osteoporosis. Guía de actuación clínica en A.P., Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana, 2003.
12. Grupo de osteoporosis de la SEMFYC. Guía práctica para el abordaje de la osteoporosis, 2002. Recomendaciones SEMFYC.
13. OROZCO, P.: Abordaje racional de la osteoporosis. Cuadernos de Gestión Sanitaria, 2000; 6:49.
14. SANFÉLIX GENOVÉS, J.; GINER RUIZ, V.: Grupo de Trabajo de Reumatología de la SVMFIC. Osteoporosis. Actualización en el enfoque diagnóstico en Atención Primaria. Revista Valenciana de Medicina de Familia, núm. 15.

15. DOLORS ESTRADA, M.; ESPALLARGUES, M.; SAMPIETRO-COLOM, L.: La densitometría ósea. Agencia d'Avaluació de Tecnologia Mèdica, Barcelona, 1999.
16. IBÁÑEZ, R.: Técnicas de medida de densidad de masa ósea. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 2003; 26 (supl 3): 19-28.
17. WHO Study Group. WHO Technical Report Series, 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization, Ginebra, 1994.
18. OROZCO LÓPEZ, P.: Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis, 2001. información terapéutica del SNS, 25 (núm. 5).
19. Recomendaciones PAPPs. Actividades preventivas en el climaterio. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Barcelona, 2003.
20. Internet: <http://www.ser.es/publicaciones/profesional/osteoporosis-08042002.html>.
21. Estudio de osteoporosis posmenopáusica, presentada en la III Conferencia de Consenso. Asociación Española de la Menopausia (AEEM) Sección de Menopausia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). www.infomed.es/amudenes/informacion4.html.
22. Internet: <http://www.nof.org/osteoporosis/bonemass.htm>.
23. ESPALLARGUES, M.; ESTRADA, M.D.; SOLÁ, M.; SAMPIETRO-COLOM, L.; DEL RIO, L.; GRANADOS, A.: Guia per a la indicació de la densitometria òssia en la valoració del risc de fractura. AATM, Barcelona, 1999.
24. SEEMAN, E.; ESIMAN, J.: Treatment of osteoporosis; why, whom and when. MJA, 2004; 180:298-303.
- 24 bis. FESKANICH, D.; WILLET, W.; COLDDITZ, G.: Walking and Leisure-Time Activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. JAMA, 2002; 288:2300-2306.
25. CUMMINGS, S.R.; BLACK, D.M.; THOMPSON, D.E.; APPLGATE, W.B.; BARRETT-CONNOR, E.; MUSLINER, T.A *et al.*: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. JAMA, 1998; 280:2077-82.
26. BLACK, D.M.; CUMMINGS, S.R.; KARPF, D.B.; CAULEY, J.A.; THOMPSON, D.E.; NEVITT, M.C. *et al.*: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women existing vertebral fractures. Fracture intervention trial research group. Lancet, 1996; 348:1535-41.
27. McCLUNG, M.; CLEMMENSEN, B.; 'DAIFOTIS, A.; GILCHRIST, N.L.; EISMAN, J.; WEINSTEIN, R.S.: *et al.*: Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomised, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Ann. Intern. Med., 1998; 128:253-61.
28. SCHNITZER, T.; BONE, H.G.; CREPALDI, G.; ADAMI, S.; McCLUNG, M.; KIEL, D. *et al.*: Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate once-weekly study group. Aging (Milano), 2000; 12:1-12.
29. TONINO, R.P.; MEUNIER, P.J.; EMKEY, R.; RODRÍGUEZ-PORTALES, J.A.; MENKES, C.J.; WANICH, R.D. *et al.*: Skeletal benefits of alendronate: 7 year treatment of



- postmenopausal osteoporotic women. *J. Clinical Endocrinol. Metab.*, 2000; 85:3109-3115.
30. HARRIS, S.T.; WATTS, N.B.; GENANT, H.K.; MCKEEVER, C.D.; HANGARTNER, T.; KELLER, M. *et al.*: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomised controlled trial. *JAMA*, 1999; 282:1344-52.
 31. REGINSTER, J.; MINNE, H.V.; SORENSEN, O.H.; HOOPER, M.; ROUX, C.; BRANDI, M.L. *et al.*: Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) Study group. *Osteoporos Int.*, 2000; 11:83-91.
 32. MCCLUNG, M.R.; GEUSENS, P.; MILLER, P.D.; ZOPPEL, H.; BENSON, W.G.; ROUX, C. *et al.*: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip intervention program study group. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344:333-40.
 33. HEANEY, R.P.; ZIZIC, T.M.; FOGELMAN, I.; OLSZYNSKI, W.P.; GEUSENS, P.; KASIBHATLA, C. *et al.*: Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int.*, 2002; 13:501-5.
 34. WATTS, N.B.; HARRIS, S.T.; GENANT, H.K.; WASNICH, R.D.; MILLER, P.D.; JACKSON, R.D. *et al.*: Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 1990, Jul., 12;323 (2):73-9.
 35. HARRIS, S.T.; WATTS, N.B.; JACKSON, R.D.; GENANT, H.K.; WASNICH, R.D.; ROSS, P. *et al.*: Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am. J. Med.*, 1993, Dec., 95(6):557-67.
 36. MILLER, P.D.; WATTS, N.B.; LICATA, A.A.; HARRIS, S.T.; GENANT, H.K.; WASNICH, R.D. *et al.*: Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am. J. Med.*, 1997; 103:468-76.
 37. CRANNEY, A.; GUYATT, G.; KROLOCKI, N.; WELCH, V.; GRIFITH, L.; ADACHI, J.D. *et al.*: A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 2001; 12 (2): 140-51.
 38. VAN STAA, T.P.; ABENHAIM, L.; COOPER, C.: Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures. *Br. J. Rheumatol*, 1998; 37:87-94.
 39. WIMALAWANSA, S.J.: A four-year randomised controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am. J. Med.*, 1998; 104: 219-26.
 - 39 bis. QUANDT, S.A.; THOMSON, D.E.; SCHENDER, D.L.: Efecto de alendronato sobre fracturas vertebrales en mujeres con puntuaciones entre -1,6 y -2,5 de DMO en cuello de fémur. *Mayo Clinic. Proc.*, 2005; 80(3):343-349.
 40. KHOVIDHUNKIT, W.; SHOBACK, D.M.: Clinical effects of Raloxifene Hydrochloride in women. *Ann. Intern. Med.*, 1999; 130: 431-9.
 41. DELMAS, P.D.; BJARNASON, N.H.; MITLAK, B.H.; RAVOUX, A.C.; SHAH, A.S.; HUSTER, W.J. *et al.*: Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol con-

- centrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N. Eng. J. Med.*, 1997; 337:1641-7.
42. ETTINGER, B.; BLACK, D.M.; MITLAK, B.H.; KNICKERBOCKER, R.K.; NICKELSEN, T.; GENANT, H.K. *et al.*: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3 year randomised clinical trial. *JAMA*, 1999; 282: 637-45.
 43. CUMMINGS, S.R.; ECKERT, S.; KRUEGER, K.A.; GRADY, D.; POWLES, T.J.; CAULEY, J.A. *et al.*: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomised trial. *JAMA*, 1999; 281:2189-97.
 44. Barret-Connor, E.; Grady, D.; Sashegyi, A.; Anderson, P.W.; Cox, D.A.; Hozowski, K. *et al.*: Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE randomised trial. *JAMA*, 2002; 287: 847-57.
 45. MOSCA, L.; BARRET-CONNOR, E.; WENGER, N.K.; COLLINS, P.; GRADY, D.; KORNITZER, M. *et al.*: Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *The American Journal of Cardiology*, 2001; 88: 392-5.
 46. Fármacos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 2000; XXII (25): 115-8.
 47. Raloxifene for postmenopausal osteoporosis. *The Medical Letter*, 1998; 40 (1022): 29-30.
 48. BRUYERE, R.; REGINSTER, J.: Prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas. En: *Evidencia clínica*, 1.ª ed., 2002; pp. 997-1001. BMJ Publishing Group, BMA Londres.
 49. TORGESSION, D.J.; BELL-SYER, S.: Hormone replacement Therapy and Prevention of Nonvertebral Fractures. *JAMA*, 2001: 285; 2891-2897.
 50. LAMY, O.; KRIEG, M.A.: Hormone replacement therapy and its derivatives in the prevention and treatment of osteoporosis. *Rev. Med. Suisse Romande*, 2002 122 (8): 377-81.
 51. Internet: http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/THS_profesionales.pdf.
 52. Life style advice for fracture prevention, *DTB*, 2002; 40:83-86.
 53. CHESNOT III, C.H.; SILVERMAN, S.; ANDRIANO, K.; GENANT, H.; GIMONA, A.; HARRIS, S. *et al.*: A randomised trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF study group. *Am. J. Med.*, 2000; 109: 267-276.
 54. Teriparatide, ficha técnica.
 55. Scientific discussion, EMEA CMP/6598/02.2003.
 56. Teriparatide Osteoporose: moins bien évalué que l'acide alendronique. *Rev. Prescrire*, 2004; 24(253): 565-569.
 57. Ranelato de Estroncio. Ficha técnica Protelos.
 58. Scientific discussion, EMEA/CMP/1216/04, 2004.

