

REVISTA CLINICA ESPAÑOLA

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

VOLUMEN 208 · EXTRAORDINARIO 1 · MAYO 2008

**GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA
EN LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA,
GLUCOCORTICOIDEA Y DEL VARÓN.
SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE INVESTIGACIÓN ÓSEA
Y DEL METABOLISMO MINERAL**

*J. González Macías, N. Guañabens Gay, C. Gómez Alonso, L. del Río Barquero, M. Muñoz Torres, M. Delgado, L. Pérez Edo, J. Bernardino Díaz López, E. Jódar Gimeno y F. Hawkins Carranza
(Comité de Redacción, en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías)*



www.elsevier.es/rce



REVISTA CLINICA ESPAÑOLA

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

SUMARIO

VOLUMEN 208 · SUPLEMENTO 1 · MAYO 2008

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA, GLUCOCORTICOIDEA Y DEL VARÓN. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL

*J. González Macías, N. Guañabens Gay, C. Gómez Alonso, L. del Río Barquero, M. Muñoz Torres, M. Delgado, L. Pérez Edo, J. Bernardino Díaz López, E. Jódar Gimeno y F. Hawkins Carranza
(Comité de Redacción, en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías)*

REVISTA CLINICA ESPAÑOLA

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

CONTENTS

VOLUME 208 · SUPPLEMENT 1 · MAY 2008

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR POSMENOPAUSAL, ESTEROID AND MALE OSTEOPOROSIS. SPANISH SOCIETY FOR BONE AND MINERAL RESEARCH

*J. González Macías, N. Guañabens Gay, C. Gómez Alonso, L. del Río Barquero, M. Muñoz Torres, M. Delgado, L. Pérez Edo, J. Bernardino Díaz López, E. Jódar Gimeno and F. Hawkins Carranza
(Editorial Board, in representation of the Expert's Committee of SEIOMM for the elaboration of the Guidelines)*

Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral

J. González Macías^a, N. Guañabens Gay^b, C. Gómez Alonso^c, L. del Río Barquero^d, M. Muñoz Torres^e,
M. Delgado^f, L. Pérez Edo^g, J. Bernardino Díaz López^e, E. Jódar Gimeno^h y F. Hawkins Carranza^h
(Comité de Redacción, en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM
para la elaboración de las Guías*)

^aDepartamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.

^bServicio de Reumatología. Hospital Clínico. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.

^cServicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

^dCETIR Centro Médico. Barcelona. ^eServicio de Endocrinología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

^fDivisión de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Jaén. Jaén. ^gServicio de Reumatología.

Hospital del Mar. Barcelona. ^hServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Por la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM).

*Los miembros del Comité de Expertos se recogen al final del documento.

Introducción

En el año 2001 se presentaron las Guías de Práctica Clínica sobre Osteoporosis Posmenopáusica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)¹. A los 5 años se han actualizado con el objetivo de incorporar la evidencia disponible referida a los métodos de diagnóstico y, particularmente, de los principios activos utilizados en las intervenciones farmacológicas. Además, se han abordado la osteoporosis inducida por glucocorticoides (GC) y la osteoporosis del varón. El objetivo de estas Guías actualizadas, al homogeneizar los criterios de actuación, es ofrecer un marco de recomendaciones para el desarrollo de protocolos y, junto a la experiencia clínica, facilitar la práctica asistencial en el ámbito de la osteoporosis. Está dirigida a médicos, tanto de Atención Primaria como Especializada, implicados en el tratamiento médico de la osteoporosis.

Desarrollo del proceso de elaboración de las Guías

Para el desarrollo de la versión actual de las Guías se ha establecido un proceso que ha incluido las siguientes etapas:

- 1) Creación de un comité científico, liderado por un coordinador, y de un comité de expertos, miembros de la SEIOMM.
- 2) Creación de un grupo de expertos en metodología de estudios clínicos y epidemiológicos, con una persona que se encargó de la búsqueda bibliográfica y otra que, con la ayuda de dos colaboradores, se encargó de evaluar los niveles de evidencia.
- 3) Distribución entre los grupos de expertos de los temas de evaluación de la literatura y del desarrollo de recomendaciones.
- 4) Discusión conjunta.
- 5) Redacción de un borrador de las Guías.
- 6) Revisión por expertos externos.
- 7) Debate público en un foro abierto a todos los miembros de la SEIOMM, médicos de diferentes especialidades y representantes de sociedades científicas interesadas en la osteoporosis, representantes del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la asociación de pacientes con osteoporosis.

Las guías han sido sometidas a la valoración de la Colaboración AGREE, habiendo sido evaluadas positivamente (ámbito y objetivos 96%; implicación de las instituciones y organismos interesados 80%; rigor en el desarrollo 95%; claridad y presentación 92%; aplicabilidad [incluye estudio económico de sus posibilidades de aplicación] 60%; independencia editorial 100%).

Metodología

Búsqueda bibliográfica

La estrategia de búsqueda bibliográfica para los aspectos terapéuticos incluidos en estas Guías se ha basado ini-

Correspondencia: J. González Macías.
Departamento de Medicina Interna.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Valdecilla, 25.
39008 Santander.
Correo electrónico: mirgmj@humv.es

cialmente en una selección de artículos con referencia específica al tipo de población (mujeres posmenopáusicas, varones adultos y pacientes de ambos sexos con osteoporosis inducida por corticoides), al tipo de intervención (tratamiento) y a las variables de resultado (densidad mineral ósea [DMO] –incluyendo columna lumbar, cuello femoral y cadera total–, y fracturas clínicas y radiológicas).

Para identificar los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de cada uno de los tratamientos analizados, se evaluaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, Cochrane Central Registry of Controlled Trials (OVID), Cochrane Database of Systematic Reviews (OVID) y CINAHL. También se llevaron a cabo búsquedas manuales de las referencias bibliográficas consideradas relevantes y no localizadas a través de dichas bases, así como aquellas referencias sugeridas por los miembros del grupo coordinador. Dos revisores (JLH y JGM) examinaron cada título generado por la búsqueda e identificaron los artículos potencialmente elegibles, de los que se obtuvieron los resúmenes. De aquellos respecto a los cuales hubo acuerdo en cuanto al cumplimiento de los criterios de elegibilidad del estudio, se obtuvo el texto completo. Se rechazaron aquellos artículos difícilmente asequibles por el país de origen o la lengua en que estaban escritos.

Para todas las búsquedas realizadas se consideró como período de análisis el comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2005. En la base MEDLINE se realizó una búsqueda bibliográfica para cada uno de los tipos de enfermos incluidos en estas Guías empleando las siguientes combinaciones de términos MeSH: *osteoporosis OR osteoporosis, postmenopausal OR osteoporosis AND male OR men OR osteoporosis AND glucocorticoids OR steroids*. En este último caso también se empleó como texto libre *glucocorticoid-induced osteoporosis OR osteoporosis AND steroids*.

En cuanto al tipo de estudio, se ha realizado una búsqueda de acuerdo a los siguientes términos (MeSH database): *controlled clinical trial OR randomized controlled trial OR clinical trial OR clinical trial, phase I OR clinical trial, phase II OR clinical trial, phase III OR clinical trial, phase IV OR meta-analysis AND bisphosphonates OR alendronate OR etidronate OR risedronate OR tiludronate OR ibandronate OR zoledronate OR pamidronate OR clodronate OR neridronate OR fluorides OR sodium fluoride OR raloxifene OR tamoxifene OR tibolone OR calcitonin OR strontium OR strontium ranelate OR flavonoids OR isoflavones OR soybean proteins OR soy foods OR ipriflavone OR anabolic agents OR androgens OR anabolic steroids OR parathormone OR teriparatide OR parathyroid hormone OR human parathyroid hormone (1-34) OR somatropine OR somatotropin OR growth hormone OR hormone replacement therapy OR estrogen replacement therapy OR estrogens OR estradiol OR thiazides OR hydrochlorothiazide OR calcidiol OR calcifediol OR alphacalcidol OR 25-hydroxycholecalciferol OR 25-hydroxyvitamin D3 OR calcitriol OR 1,25 dihydroxycholecalciferol OR 1 alpha, 25-dihydroxycholecalciferol OR 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 OR hydroxycholecalciferol OR vitamin D OR vitamin K OR menatetretone OR vitamin K₂ OR calcium OR calcium carbonate OR milk*.

Todas las búsquedas se completaron empleando como localizadores MeSH: *bone density AND/OR fractures, bone OR spinal fractures OR Colles fracture OR hip fractures OR femoral neck fractures*. No se utilizaron específicamente como localizadores los nombres de los diversos marcadores del recambio óseo; los artículos referentes a ellos se seleccionaron cuando dichos nombres aparecían en el título de los trabajos seleccionados con los demás criterios de búsqueda (por ejemplo, *osteoporosis AND clinical trial*).

En la Cochrane Central Registry of Controlled Trials (OVID) para cada grupo de población elegido (*osteoporosis, postmenopausal OR male osteoporosis OR glucocorticoid-induced osteoporosis*) se realizó una búsqueda para cada uno de los fármacos descritos anteriormente, que se incluyeron sucesivamente en el campo «Keyword». El procedimiento fue similar en el caso de la Cochrane Database of Systematic Reviews (OVID), salvo que se empleó como limitador el término *systematic reviews*.

La estrategia de búsqueda bibliográfica seguida con la base de datos CINAHL fue la descrita para la Cochrane Central Registry of Controlled Trials.

Finalmente, los artículos recomendados por el grupo coordinador de estas Guías se localizaron a través de la base MEDLINE, empleando el campo «Single Citation Matcher».

Aunque la búsqueda bibliográfica sistemática abarcó hasta el año 2005, se incluyeron también aquellos trabajos publicados posteriormente de los cuales tuvieron conocimiento los miembros del Comité de Expertos durante el período de elaboración de las Guías. No han sido considerados para las recomendaciones los trabajos publicados con posterioridad a la fecha de la discusión pública de las Guías.

Procedimiento general de evaluación

De acuerdo con criterios generales de evaluación y para reducir inconsistencias, en la presente guía todos los documentos han sido revisados metodológicamente por dos personas (SPP y MDR o MMO y MDR). La revisión no se ha hecho de manera enmascarada, esto es, los evaluadores han conocido la procedencia y los autores de cada artículo.

El procedimiento se ha hecho siguiendo protocolos previamente publicados: para ensayos clínicos se ha utilizado el CONSORT², para pruebas diagnósticas el STARD³, para metaanálisis el QUOROM⁴ y el MOOSE⁵, y para factores pronóstico la serie de preguntas planteadas por Delgado Rodríguez⁶. Los cuestionarios propuestos incluyen las preguntas básicas contenidas en el texto de Sackett et al⁷ y en las Guías JAMA⁸.

La ficha a completar para cada estudio se divide en dos partes: un apartado general de cada estudio, al que hay que añadir uno específico según cada pregunta de investigación, confeccionado según los diferentes protocolos a los que se ha hecho mención en el párrafo anterior. De forma resumida, en la ficha confeccionada para cada estudio se recogen los apartados siguientes:

- 1) Filiación del estudio: autores, revista, procedencia.
- 2) Selección de la población: ámbito del estudio, pobla-

TABLA 1
Niveles de evidencia según el Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia para estudios que evalúan terapia, prevención o daño

Nivel	
1a	Revisión sistemática de ECA con homogeneidad entre los estudios individuales o varios ECA con resultados similares
1b	ECA individual con intervalo de confianza estrecho
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes con homogeneidad entre los estudios individuales
2b	Estudio de cohortes individual o un ECA de baja calidad
2c	Investigación de "resultados"; estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles con homogeneidad entre los estudios individuales
3b	Estudio individual de casos y controles
4	Serie de casos y estudios de baja calidad de cohortes y casos y controles
5	Opiniones de expertos sin valoración crítica explícita, o basada en la fisiología, investigación básica o «primeros principios»

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

ción de referencia, criterios de elegibilidad, procedimiento de selección, tasa de participación y respuesta. Se valoró si el tamaño de muestra se predeterminó.

3) Reparto de la intervención (para ensayos clínicos): técnica y enmascaramiento de la secuencia. Se juzgó si el método era adecuado.

4) Recogida de la información: de la intervención o exposición y de los efectos primarios y secundarios; de la objetividad, reproducibilidad y validez de las mediciones; si hubo seguimiento, la duración, estandarización y periodicidad de contacto; ciego del observador, del observado y del analista, así como aplicación en el estudio de procedimientos de verificación del mismo.

5) Análisis estadísticos: enumeración de las técnicas principales, con juicio sobre su idoneidad.

6) Resultados: en ellos se incluyó el flujo de la población del estudio. Se ofreció también un resumen de los resultados más importantes, con mención expresa de los efectos adversos.

7) Conclusiones: un resumen de las principales, así como de las limitaciones encontradas.

8) Calificación final: ver a continuación.

En cada ficha se ha definido una calificación global del estudio según la escala de la guía JAMA. En esta guía se valora la significación estadística del resultado y la calidad del estudio. La mayor parte (más del 90%) de los estudios evaluados han sido ensayos clínicos. En un ensayo clínico se ha considerado que había limitaciones si estaba presente cualquiera de los hechos siguientes:

1) La ausencia de grupo control: ensayo con una sola rama (la de la intervención).

2) La comparación de series históricas.

3) La aplicación de procedimientos no aleatorios (aunque se afirme que son aleatorios) en el reparto de la intervención.

4) La no existencia de ciego.

5) Los análisis *post hoc* cuando son la base del artículo científico.

Por el contrario, un ensayo clínico se consideró que no tenía limitaciones importantes cuando no se dieron nin-

guna de las características mencionadas con anterioridad. En lo que se refiere a los metaanálisis, se consideró que tenían limitaciones para la inferencia cuando los estudios que lo componían tenían a su vez limitaciones (por sumar muchos estudios de poca calidad no se llega a un estudio de calidad superior), cuando no se describían los métodos estadísticos de combinación, no se aplicaban pruebas de heterogeneidad entre los estudios que se combinaban, o, de valorarse la heterogeneidad, ésta era manifiesta.

Una vez que se evaluaron todos los artículos correspondientes a una pregunta de investigación, se determinó el nivel de evidencia, según las directrices establecidas por el Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia⁹. La asignación de estos niveles se hizo por todo el equipo que discutió la guía. En la tabla 1 se resumen los niveles de evidencia para los estudios que evalúan el tratamiento o la prevención, que han sido prácticamente la totalidad de los evaluados para la realización de esta guía. El máximo nivel de evidencia (1a) se alcanzó cuando existía un metaanálisis de ECA con homogeneidad entre sus resultados, esto es, los resultados de los distintos ECA que componían la revisión sistemática no diferían entre sí; o cuando estaban disponibles en la literatura científica varios ensayos clínicos con resultados concordantes. Los niveles de evidencia van descendiendo con la calidad de inferencia global que los estudios proporcionan: estudios de cohortes, de casos y controles, ecológicos y opiniones de expertos. Los ECA con limitaciones importantes se han incluido dentro del nivel 2b, siguiendo las recomendaciones del Centro Oxford.

Los niveles de evidencia alcanzados tras la lectura y evaluación de los distintos estudios individuales sobre la misma pregunta se han traducido en grados de recomendación y se resumen en la tabla 2⁹.

Factores de riesgo de fractura

Existen numerosos factores relacionados con el riesgo de fracturas óseas¹⁰. Algunos de ellos influyen directamente sobre la resistencia ósea y otros se encuentran relacionados con la tendencia a las caídas y las características de las mismas. Tanto los factores óseos como los extraóseos actúan de forma compleja en cada individuo.

La DMO en los pacientes no tratados es el principal factor predictor de fracturas, con una clara asociación entre su descenso y el aumento de riesgo de fracturas por fragilidad (evidencia 1a). Los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de fracturas en la población mayor de 60-65 años, independientes de la DMO, son: antecedente personal de una fractura por fragilidad a partir de los 50 años, antecedente de fractura por fragilidad en al menos un familiar de primer grado (especialmente una historia materna de fractura de fémur), tabaquismo y un bajo peso corporal (índice de masa corporal [IMC] < 20 kg/m²) (evidencia 1b)¹¹⁻¹⁴.

La edad también es un factor de riesgo relevante que, a partir de los 65 años, conlleva por cada período de

TABLA 2
Grados de recomendación del Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia según los niveles de evidencia

Recomendación	Tipo de estudios
A	Estudios de nivel 1 (ensayos clínicos aleatorizados) consistentes. Por consistencia se entiende homogeneidad (concordancia) en los resultados de los distintos estudios individuales
B	Estudios de nivel 2 (estudios de cohortes) o 3 (estudios de casos y controles) consistentes o extrapolaciones de estudios de nivel 1
C	Estudios de nivel 4 (series de casos y estudios de baja calidad de cohortes o casos y controles) o extrapolaciones de estudios de nivel 2 ó 3
D	Pruebas de nivel 5 (opiniones de expertos) o estudios no concluyentes o inconsistencia problemática entre ellos, cualquiera que sea su nivel

5 años un aumento del riesgo de fractura del 20-40% (evidencia 1a)^{11,13,15}. Otros factores identificados son causa de osteoporosis secundaria y se encuentran resumidos en la tabla 3 (evidencia 1b).

Varios estudios han identificado factores independientes de la DMO asociados a la producción de fracturas y relacionados con un mayor riesgo de caídas. Destacan entre ellos: inestabilidad postural, caminar lentamente, haber sufrido dos o más caídas durante el último año, incapacidad para levantarse de una silla y pérdida de capacidad visual (evidencia 1b).

La asociación de varios factores de riesgo, con independencia de la DMO, cuenta con un efecto sinérgico sobre el riesgo de fractura. Las mujeres con 5 ó más factores de riesgo junto con una DMO baja tienen un riesgo de fractura 12 veces superior a las mujeres con DMO normal y sin factores de riesgo clínicos.

El sobrepeso, la raza negra y el uso de estrógenos o diuréticos tiazídicos actúan como factores protectores de densidad ósea baja y de riesgo de fracturas.

Conclusión: la valoración clínica combinada con la medición de la DMO es un método eficaz de valoración del riesgo de fractura (recomendación A).

Con base en la selección de los factores de riesgo considerados de mayor valor predictivo, se han elaborado diversas escalas de puntuación en algunas de las cuales se ha propuesto valorar el riesgo de padecer osteoporosis (DMO baja), y en otras el riesgo de padecer fracturas osteoporóticas futuras^{16,17}. Las escalas de estimación del riesgo de DMO baja presentan un rendimiento que no permite sustituir la medición directa de ésta (evidencia 1a). En cuanto a las escalas de evaluación del riesgo de fractura, aunque se ha defendido la utilidad de alguna de ellas, no han sido aún validadas en la población española.

Evaluación diagnóstica

En todo paciente con sospecha clínica de osteoporosis se debe realizar anamnesis, exploración física y una serie de exploraciones complementarias, en gran medida orientadas a identificar posibles procesos subyacentes determinantes de formas secundarias de la enfermedad.

TABLA 3
Factores de riesgo de fractura osteoporótica

	Riesgo elevado	Riesgo moderado
Factores mixtos (DMO + componente independiente)	Edad avanzada Antecedentes personales de fracturas osteoporóticas Antecedente materno de fractura de fémur Bajo peso corporal* Glucocorticoides** Recambio óseo elevado	Diabetes mellitus Tabaquismo
Asociados con DMO baja	Hipogonadismo en el varón Hiperparatiroidismo primario Anorexia nerviosa Inmovilización prolongada Anticonvulsivantes Síndrome de malabsorción	Sexo femenino Menopausia precoz*** Amenorrea primaria y secundaria Artritis reumatoide Hipertiroidismo Déficit de vitamina D Ingesta baja de calcio****

Riesgo elevado: cuando el riesgo relativo > 2.

Riesgo moderado: riesgo relativo > 1 y < 2.

*Índice de masa corporal: < 20 kg/m².

**Período superior a 3 meses y más de 7,5 mg prednisona/día.

***Antes de los 45 años.

****Inferior a 500-850 mg/día.

Los factores relacionados con la tendencia a las caídas y asociados con la producción de fracturas son considerados factores independientes. DMO: densidad mineral ósea.

Radiografía convencional

La radiografía convencional no ha demostrado ser un método sensible ni específico para valorar los cambios de masa ósea. La apreciación subjetiva de signos de osteopenia u osteoporosis se observan tardíamente, cuando la pérdida de masa ósea representa alrededor del 30-50% del total (evidencia 3a)¹⁸. En cambio, sí permite detectar la presencia de fracturas vertebrales (definidas según criterios preestablecidos). En la actualidad, la técnica de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) cuenta con la posibilidad de medir las dimensiones de las vértebras de columna en proyección lateral, con una sensibilidad similar a la radiología convencional y con una menor dosis de radiación (evidencia 2b).

La presencia de fracturas vertebrales previas es un factor predictor de futuras fracturas, tanto vertebrales como de cadera (evidencia 1a)^{12,13,15,19,20}.

Clínicamente puede sospecharse la existencia de fractura vertebral cuando exista una pérdida documentada de 2 cm en la estatura o de 4-6 cm desde la talla recordada en la juventud, por lo que en estas situaciones puede estar justificada la realización de una radiografía de columna.

Conclusión: la radiografía convencional se debe indicar para la detección de fracturas vertebrales, ya que su existencia: a) permite realizar el diagnóstico de osteoporosis (siempre que se descarten otras causas de las mismas) y b) es un factor de riesgo de futuras fracturas (recomendación A). Las radiografías no deben utilizarse como método de medición de masa ósea con fines de diagnóstico de osteoporosis.

Densitometría ósea

El término densitometría ósea engloba aquellas pruebas no invasivas que miden la DMO en diferentes regiones del esqueleto mediante distintas técnicas. Por lo general, las mediciones óseas se clasifican de acuerdo a la región del esqueleto donde se han realizado. Se reconocen como mediciones centrales aquellas realizadas en columna o tercio superior del fémur, y como mediciones periféricas las que se efectúan en otros sectores de las extremidades.

Entre las diversas tecnologías disponibles, la técnica DXA es el procedimiento óptimo para estimar el riesgo de fractura (evidencia 1a)²¹. Otros métodos de medición (ultrasonometría cuantitativa, radiogrametría, absorciometría radiográfica, etc.) pueden tener una aplicación particular en la estimación del riesgo de fractura. Sin embargo, no pueden utilizarse como procedimiento diagnóstico^{20,22}.

Cuando la DMO disminuye una desviación estándar, la capacidad predictiva del riesgo de fractura en las diferentes localizaciones es similar (riesgo relativo [RR] = 1,5; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] = 1,4-1,6), a excepción de la DMO en cuello femoral (RR = 2,6; IC 95% = 2,0-3,5) y en columna vertebral (RR = 2,3; IC 95% = 1,9-2,8) para las fracturas de cadera y vertebrales respectivamente (evidencia

TABLA 4
Criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud para mujeres posmenopáusicas de origen caucásico

Diagnóstico	Criterios sobre DMO (Índice T o T-score)
Normal	DMO T > -1 DE
Osteopenia o densidad ósea baja	DMO T < -1 y > -2,49 DE
Osteoporosis	DMO T < -2,5 DE
Osteoporosis grave	DMO T < -2,5 DE + fractura

Índice T (T-score): comparación con valor de DMO alcanzado en población joven de referencia. DE: desviación estándar; DMO: densidad mineral ósea.

1a)²¹. La predicción de riesgo de fractura de una determinada región esquelética mejora al medirla en la misma región donde se desee evaluar el riesgo de fractura.

El diagnóstico de osteoporosis puede verse influido por diversos factores, como la región donde se realiza la medición, los posibles artefactos (fracturas, artrosis, escoliosis, calcificaciones vasculares, etc.), el número de regiones exploradas (evidencia 2b) y los valores de referencia aplicados, por lo que es recomendable explorar al menos dos regiones (evidencia 1b)²²⁻²⁸. El riesgo de fractura se evalúa basándose en el valor más bajo calculado mediante DXA en la columna lumbar, fémur total o cuello de fémur (evidencia 2a)²⁹.

Conclusión: la medición de la DMO en fémur proximal y columna lumbar mediante DXA es la prueba más útil para el diagnóstico de osteoporosis y la valoración del riesgo de fractura (recomendación A).

Los resultados de las mediciones de DMO son expresados habitualmente en términos de índice T (T-score), que es el número de desviaciones estándar que la medición de DMO difiere de la densidad ósea medida en población joven («pico» de la DMO). Otra forma de mostrar los resultados es el índice Z (Z-score), que se obtiene al comparar la medición de DMO con valores de referencia de sujetos de igual sexo y edad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció que el diagnóstico de osteoporosis basado en la DMO se haga cuando la paciente presente un valor de índice T en columna lumbar o fémur proximal inferior a -2,5 desviaciones estándar¹⁸. Asimismo, ha señalado otras categorías diagnósticas que se exponen en la tabla 4. Estos criterios diagnósticos no son aplicables a otras localizaciones esqueléticas u otras técnicas de densitometría y se han establecido para mujeres caucásicas posmenopáusicas¹⁸.

Algunas guías de práctica clínica recomiendan utilizar el índice Z (Z-score) con fines diagnósticos para la valoración de la DMO en mujeres premenopáusicas²⁷.

En los hombres el gradiente de riesgo de fractura osteoporótica es similar al de las mujeres posmenopáusicas, por lo que parece que pueden utilizarse los mismos criterios para estratificar a la población masculina, utilizando como referencia el valor de DMO en la población joven masculina (evidencia 1b)³⁰.

Entre las múltiples estrategias propuestas para indicación de la densitometría ósea con carácter diagnósti-

co, la más recomendable es la selección de los casos sobre la base de los principales factores de riesgo clínicos, de tal forma que a mayor número de factores de riesgo, especialmente de aquellos que se asocian a un riesgo elevado de fractura, mayor es la consistencia de la indicación³¹⁻³⁵. Se han descrito diversas situaciones en las que estaría indicada la densitometría ósea por asociarse a un aumento del riesgo de fractura o a DMO baja (tabla 3). Existen discrepancias sobre el uso rígido de tales condiciones, especialmente la indicación a partir de un dintel concreto de edad.

La tendencia actual es utilizar la medición de DMO como otro factor de riesgo, calculando junto con los factores de riesgo clínicos presentes el riesgo absoluto de fractura³⁶. La mayor fortaleza de la DMO como factor de riesgo estriba en que todas las evidencias científicas terapéuticas parten de pacientes fundamentalmente seleccionados por criterios de DMO.

Otra indicación de realización de densitometría es la evaluación de la eficacia terapéutica³⁷. La monitorización de la DMO permite valorar la eficacia terapéutica e identificar a los pacientes no respondedores.

Conclusión: la prueba de referencia para el seguimiento de la osteoporosis es la DXA del esqueleto central (recomendación A).

El intervalo del seguimiento debe establecerse sobre la base del estado del paciente y teniendo en cuenta que el cambio esperado iguale o exceda al cambio mínimo significativo que el sistema de medición sea capaz de detectar. Al objeto de adaptarse a cualquier tipo de escenario clínico se sugiere que el intervalo sea variable^{22,29,35}.

- 1) En pacientes sin tratamiento: más de 2 años.
- 2) En el primer control en pacientes sometidos a tratamiento para osteoporosis: 1-2 años, en controles sucesivos, intervalo de 2 años.
- 3) En circunstancias excepcionales (por ejemplo, trasplante): 6-12 meses.

Los sectores del esqueleto periférico no son apropiados para el seguimiento ni para el diagnóstico.

Marcadores de remodelado óseo

Los marcadores del remodelado óseo proporcionan información adicional y complementaria al estudio de la DMO sobre la dinámica del recambio óseo. Así, entre los marcadores de formación ósea destacan la osteocalcina, la fosfatasa alcalina ósea y los propéptidos carboxi y aminoterminal del procolágeno tipo I (PICP y PINP) y entre los de resorción, la piridinolina (PIR), la deoxipiridinolina (D-PIR) y los telopéptidos carboxi y aminoterminal del colágeno I (CTX en sangre y orina y NTX en orina). Estos marcadores superan en sensibilidad y especificidad a los marcadores clásicos, fosfatasa alcalina total e hidroxiprolina.

Los marcadores óseos no son útiles para el diagnóstico y teniendo en cuenta la evidencia disponible actualmente no se recomienda su determinación sistemática en la evaluación del paciente con osteoporosis. Sin embargo, su medición puede ser útil para identificar, junto a otros factores de riesgo, los pacientes con un

mayor riesgo de fractura (evidencia 2b)^{15,38-41}, y especialmente para valorar de forma precoz la respuesta a un tratamiento, tanto antirresortivo⁴²⁻⁴⁶ como osteoformador (evidencia 2b)^{47,48}. Para su correcta interpretación hay que tener en cuenta su variabilidad biológica y recordar que tienen un ritmo circadiano, y por ello es necesario fijar un horario adecuado para la obtención de las muestras. Un tema controvertido es el cambio óptimo que debe experimentar un marcador tras instaurar un tratamiento antirresortivo; éste debería ser superior al valor de la diferencia crítica del marcador utilizado, y se ha sugerido que debería alcanzar los valores de la población sana (mujeres premenopáusicas). **Conclusión:** la determinación sistemática de los marcadores óseos no está recomendada en la paciente con osteoporosis, aunque puede ser de utilidad en la evaluación del riesgo de fractura y de la respuesta terapéutica (recomendación B).

Osteoporosis posmenopáusica: tratamiento

Intervenciones no farmacológicas

Se mantienen las recomendaciones de las guías previas. Como medidas poblacionales, son aplicables los consejos generales de promoción de la salud. Tanto en la población general como en los sujetos de riesgo, las mujeres posmenopáusicas en este caso, es aconsejable un aumento de la actividad física, el cese del hábito tabáquico, el aumento en la ingestión de calcio y la adecuación de los niveles de vitamina D. Es particularmente importante la prevención de caídas.

En pacientes de edad avanzada se deben instaurar medidas y consejos específicos para evitar caídas (recomendación A).

Calcio y vitamina D

La edición de 2001 de esta guía recomendaba una ingesta mínima de 1.500 mg de calcio diarios en mujeres posmenopáusicas y la administración de vitamina D en grupos de población con riesgo de deficiencia¹. Señalaba que en mujeres con ingesta deficiente los suplementos farmacológicos de calcio disminuyen la pérdida ósea y el riesgo de fractura vertebral, siendo la influencia menor sobre el riesgo de fractura de fémur. En la población anciana asilada la administración de calcio asociado a vitamina D mostraba un efecto preventivo sobre las fracturas no vertebrales y de fémur. Los análogos, calcitriol y alfacalcidol, disminuían la pérdida ósea y la incidencia de fractura vertebral⁴⁹.

Un metaanálisis posterior no ha demostrado que la administración de calcio en monoterapia sea efectiva en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales (evidencia 1a). El estudio RECORD⁵⁰, no incluido en dicho metaanálisis, tampoco demostró disminución del riesgo de fractura con la administración de calcio (evidencia 1b).

En otro estudio⁵¹ se ha observado que los suplementos de 1.200 mg de calcio diarios no redujeron la inci-

dencia de fracturas en el análisis por intención de tratar, mientras que sí se mostró dicho efecto cuando se analizaron las mujeres cumplidoras del tratamiento. La reducción del RR para el conjunto de fracturas en las mujeres cumplidoras fue del 34% a los 5 años (el 5,2% en riesgo absoluto) (evidencia 1b).

Respecto a la vitamina D, el metaanálisis Cochrane de 2005⁵² señaló que la vitamina D₂, la D₃ y la 25 hidroxivitamina D₃ (25OHD₃), administradas junto con calcio, reducen significativamente la incidencia de fracturas no vertebrales (RR = 0,87; IC 95% = 0,78-0,97) y de cadera (RR = 0,81; IC 95% = 0,68-0,96), sin que se pudiese demostrar ningún efecto sobre las fracturas vertebrales (evidencia 1a). Este efecto fue más manifiesto en las personas institucionalizadas y en las que el criterio de selección no fuera el de prevención secundaria. La vitamina D en monoterapia, sin calcio, no demostró ninguna reducción del riesgo de fracturas. Para los análogos activos de la vitamina D no se ha observado con el calcitriol reducción de fracturas, mientras que el tratamiento con alfacalcidol ha mostrado una disminución del riesgo de fractura de cadera (RR = 0,16; IC 95% = 0,04-0,69), basado en 3 ECA de un mismo autor⁵².

Un metaanálisis en personas mayores de 60 años describió una reducción del 26% en las fracturas de cadera y del 23% en el conjunto de fracturas no vertebrales, con el empleo de 700-800 UI/día de vitamina D⁵³. No se observó prevención de fracturas con dosis de 400 UI de vitamina D. Por sexos, se observó la misma tendencia, pero sólo fue significativa en mujeres, tanto para la fractura de cadera (RR = 0,73; IC 95% = 0,61-0,89) como para las fracturas no vertebrales (RR = 0,80; IC 95% = 0,70-0,91) (evidencia 1a).

El estudio *Women's Health Initiative* (WHI)⁵⁴, en el que se estudiaron mujeres posmenopáusicas sanas, el suplemento de 1.000 mg de calcio elemental y 400 UI de vitamina D diarias no redujo significativamente la incidencia de nuevas fracturas. Sin embargo, se observó una reducción significativa de nuevas fracturas de cadera en las pacientes mayores de 60 años y en las cumplidoras del tratamiento, en un 21 y un 29%, respectivamente (evidencia 1b).

Respecto al efecto de la vitamina D y análogos sobre la fractura vertebral, dos metaanálisis^{51,55} señalan que la vitamina D₂, D₃ y 25OHD, con o sin calcio, no disminuyen su incidencia (evidencia 1a), y en uno de ellos⁵⁵, para el conjunto de análogos activos (alfacalcidol y calcitriol), se observó una reducción de nuevas fracturas y/o deformidades vertebrales (RR = 0,64; IC 95% = 0,44-0,92). Por el contrario, otro metaanálisis⁵⁶ mostró una reducción significativa de las fracturas vertebrales, si bien inferior a la observada con los metabolitos activos (alfacalcidol y calcitriol) (evidencia 1a). Todos los ECA realizados con fármacos antirresortivos y anabólicos que han mostrado una reducción de la incidencia de fracturas osteoporóticas han estado asociados a suplementos de calcio y vitamina D.

Un efecto beneficioso extraesquelético de la vitamina D y análogos, que podría influir en las fracturas no vertebrales, es la reducción de caídas. Un metaanálisis⁵⁷ mostró que la vitamina D y/o sus metabolitos activos

disminuyen el riesgo de caída un 22% (evidencia 1a)⁵⁸. Un ECA reciente mostró que 770 UI/día de vitamina D₃ más 500 mg de calcio se asocian a una reducción de la incidencia de caídas (*odds ratio* [OR] = 0,54; IC 95% = 0,30-0,97) en mujeres mayores de 65 años (evidencia 1b). Por el contrario, dos estudios británicos amplios, en pacientes con riesgo de fractura en los que más del 85% eran mujeres, no encontraron una reducción del número de caídas frente a placebo (evidencia 1b)^{50,59}.

Respecto a los efectos sobre la masa ósea, la revisión Cochrane⁴⁹ mostró que el calcio era más efectivo que el placebo para reducir la tasa de pérdida ósea después de dos o más años de tratamiento (evidencia 1a).

Dos metaanálisis^{55,56} han mostrado un efecto preventivo moderado de los suplementos de vitamina D sobre la pérdida de DMO, preferentemente a nivel de cadera. Este efecto sobre la pérdida de masa ósea fue superior con los análogos activos (calcitriol y alfacalcidol) (evidencia 1a).

El estudio WHI⁵⁴ mostró un efecto positivo de los suplementos de calcio y vitamina D sobre masa ósea de cadera (ganancia del 1,06% respecto al placebo) después de 7 años de seguimiento (evidencia 1b).

Al igual que para las fracturas, en la mayoría de los estudios que han evaluado los efectos de la vitamina D sobre la masa ósea, ésta se ha asociado a calcio, siendo el efecto aislado de la vitamina D menos claro o no significativo⁶⁰.

Varios estudios han mostrado que la administración de calcio más vitamina D reduce los marcadores de recambio óseo, especialmente si existe deficiencia de aporte de calcio o niveles bajos de calcidiol sérico, y se corrige el hiperparatiroidismo secundario (evidencia 1b)⁶⁰⁻⁶². El efecto aislado de la vitamina D o del calcio ha sido poco evaluado, y se puede concluir que cuando hay repleción de calcio el efecto de la vitamina D sobre los marcadores de remodelado óseo es marginal (evidencia 1b)⁶³. Los análogos (calcitriol y alfacalcidol) han demostrado su capacidad para reducir los marcadores de remodelado, en particular si la ingesta de calcio es menor de 800 mg diarios (evidencia 1b)^{64,65}.

Todos los estudios con vitamina D han mostrado la seguridad del tratamiento, con una tendencia a reducir la mortalidad, sin incremento de otros efectos secundarios respecto al placebo (evidencia 1a)^{52,56}.

Un estudio⁵⁰ mostró que los síntomas gastrointestinales fueron superiores en el grupo de calcio (16,4%) frente al de vitamina D (11,9%) (evidencia 1b); en otro⁵¹ se describió una mayor incidencia de estreñimiento frente a placebo (13,4 frente al 9,1%) (evidencia 1b).

La administración conjunta de vitamina D y suplementos de calcio se ha asociado con un incremento de la calcemia, no significativo en el análisis aislado de vitamina D y alfacalcidol, pero sí en el de calcitriol (RR = 14,94; IC 95% = 2,95-75,61) (evidencia 1a)⁵². Las mujeres del estudio WHI⁵⁴ tratadas con carbonato de calcio y vitamina D presentaron un incremento en la incidencia de nefrolitiasis de 0,5 casos por mil mujeres-año.

Las diferencias observadas entre los estudios comentados podrían verse influidas por la ingesta dietética de calcio, el estado de repleción de la vitamina D y el gra-

do de cumplimiento del tratamiento. Los beneficios han sido más claros cuando se administraron 800 UI de vitamina D, asociados a la ingesta de 1.200-1.500 mg de calcio diarios, cuando coexistieron con un adecuado cumplimiento y persistencia en el tratamiento, y cuando hay una situación deficitaria previa (particularmente en ancianos asilados).

Conclusión: los suplementos de calcio y vitamina D reducen la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte de calcio y vitamina D insuficiente y en personas institucionalizadas. Las pacientes tratadas con fármacos antirresortivos o anabólicos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D (recomendación A).

Calcitonina

En la edición previa de las guías de osteoporosis posmenopáusica de la SEIOMM se constató que la calcitonina previene la pérdida ósea en las mujeres con osteoporosis de una manera dosis-dependiente y disminuye la incidencia de las fracturas vertebrales en un 30% (el número de pérdidas en el estudio pivotal ha determinado un nivel de evidencia inferior y una recomendación más baja). Además, su administración se asocia a un alivio del dolor agudo tras la fractura por aplastamiento¹.

En un metaanálisis posterior la calcitonina ha demostrado eficacia antifracturaria en pacientes con osteoporosis posmenopáusica únicamente respecto a la fractura vertebral (evidencia 1b)⁶⁶. No se ha objetivado ninguna eficacia en la reducción del riesgo de las fracturas no vertebrales.

Con calcitonina nasal 200 UI/día los cambios observados en la DMO han sido muy modestos a nivel de columna lumbar y sin efectos significativos en la cadera (evidencia 1b)⁶⁶.

Prácticamente todos los estudios han demostrado descensos significativos en los marcadores de remodelado óseo, con un porcentaje variable y modesto en dicho descenso (22-25%) (evidencia 1b)⁶⁶.

En las pacientes con fracturas vertebrales y 200 UI/día de calcitonina nasal, se ha observado preservación o mejoría en algunos parámetros de microarquitectura ósea estudiados con resonancia magnética nuclear de alta resolución (evidencia 1a)⁶⁷.

En una revisión sistemática realizada para determinar los efectos de calcitonina frente a placebo en el tratamiento de dolor agudo en pacientes estables, con fracturas vertebrales osteoporóticas, se observó un efecto positivo en el control del dolor, la movilización y un menor consumo de analgésicos (evidencia 1a)⁶⁸.

La calcitonina, sobre todo por vía nasal, fue bien tolerada, teniendo en cuenta que hasta un 30% de los pacientes experimentaron irritación nasal. Otros efectos adversos frecuentes fueron el dolor de cabeza y el enrojecimiento facial⁶⁶.

En un estudio comparativo la calcitonina se mostró inferior al alendronato, tanto en su influencia sobre masa ósea como en los marcadores de remodelado óseo (evidencia 1b)⁶⁹.

Conclusión: la calcitonina ha demostrado eficacia sobre prevención de pérdida de DMO y la prevención de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. La calcitonina puede ser utilizada para prevenir la aparición de fracturas vertebrales cuando existan contraindicaciones para utilizar otros fármacos de mayor eficacia (recomendación B). Puede ser de utilidad para controlar el dolor temporalmente en caso de fracturas vertebrales agudas (recomendación A).

Tiazidas

Los cambios observados en la masa ósea de los estudios revisados para la elaboración de esta versión de las Guías han sido muy discretos, y no se ha comprobado efecto sobre la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis. En un metaanálisis previo de estudios transversales y casos-controles, con inclusión de hombres y mujeres sin diagnóstico constatado de osteoporosis, se observó una disminución del riesgo de fractura de cadera (evidencia 2b)⁷⁰. Se ha demostrado un cierto descenso de los marcadores de resorción y de la hipercalcemia, relacionado con el incremento de la masa ósea (evidencia 1b)^{71,72}.

Se observó una buena tolerancia y una disminución en la tensión arterial sistólica de 10 mmHg y de 5 mmHg en la tensión arterial diastólica (evidencia 1a)^{71,72}.

Conclusión: no existen datos que avalen el uso de las tiazidas para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. En ciertos casos con hipercalcemia o hipertensión arterial leve moderada su uso podría favorecer el control de la osteoporosis, aunque no existen datos de eficacia en asociación con otros tratamientos de la enfermedad.

Terapia estrogénica

En las Guías SEIOMM 2001, la mayoría de la información disponible de la terapia estrogénica sobre la reducción de riesgo de fractura provenía de estudios observacionales¹. Sin embargo, en los últimos 5 años se han publicado ECA que han evaluado la eficacia antifracturaria y el perfil de seguridad de esta intervención. El estudio WHI⁷³⁻⁷⁶, un ECA de prevención primaria que evaluó mujeres posmenopáusicas aleatorizadas a estrógenos + progestágenos (estrógenos equinos conjugados 0,625 mg/día más medroxiprogesterona 2,5 mg/día) frente a placebo, ha demostrado, con un seguimiento de 5,2 años, una reducción del riesgo de fractura de cadera del 34% (*hazards ratio* [HR] = 0,66; IC 95% = 0,45-0,98), de fracturas vertebrales clínicas del 34% (HR = 0,66; IC 95% = 0,44-0,98) y del 24% para el total de fracturas (HR = 0,76; IC = 0,69-0,85) (evidencia 1b). La rama de estrógenos solos del mismo estudio mostró resultados semejantes. En dos metaanálisis se ha estimado una reducción del 27% (RR = 0,73; IC 95% = 0,56-0,94) en el total de fracturas no vertebrales y una tendencia hacia la disminución de fracturas vertebrales (RR = 0,66; IC 95% = 0,41-1,07) y no vertebrales (RR = 0,87; IC 95% = 0,71-1,08) (evidencia 1a)^{77,78}.

La terapia estrogénica ha demostrado consistentemente que aumenta la DMO lumbar y de cadera en distintas poblaciones de mujeres posmenopáusicas. En un metaanálisis realizado se ha estimado que la terapia estrogénica durante 2 años aumenta la DMO lumbar un 6,76% (IC 95% = 5,83-7,89%), un 4,12% (IC 95% = 3,45-4,80%) en el cuello femoral y un 4,53% (IC 95% = 3,68-5,36%) en el antebrazo (evidencia 1a)⁷⁸.

Los resultados del estudio WHI han descrito que la terapia estrogénica se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad coronaria del 30% (HR = 1,29; IC 95% = 1,02-1,63), del 25% en cáncer de mama (HR = 1,26; IC 95% = 1,00-1,59)⁷⁹ y del 40% en accidentes cerebrovasculares (HR = 1,41; IC 95% = 1,07-1,85), con un balance riesgo-beneficio desfavorable de acuerdo al índice global (HR = 1,15; IC 95% = 1,03-1,28) y una incidencia del doble en episodios de tromboembolismo pulmonar (HR = 2,13; IC 95% = 1,39-3,25). El análisis demostró un efecto beneficioso de la terapia estrogénica sobre la aparición de cáncer colorrectal con una disminución del riesgo del 37% (HR = 0,63; IC 95% = 0,43-0,92) (evidencia 1b). No se observaron diferencias significativas en la mortalidad global. En la rama de estrógenos solos del estudio WHI también se evidenció un incremento del riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos (HR = 1,39; IC 95% = 1,10-1,77). La terapia estrogénica ha demostrado de forma consistente ser el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores en las mujeres posmenopáusicas (evidencia 1a). La eficacia y seguridad de pautas de terapia estrogénica diferentes de las utilizadas en el estudio WHI no se encuentran adecuadamente establecidas. Varios estudios observacionales han descrito que los estrógenos, solos o combinados con progestágenos, aumentan el riesgo de cáncer de mama invasivo en relación directa a la duración total de los estrógenos con independencia de la vía de administración (evidencia 2b)⁷⁹.

Conclusión: la terapia estrogénica es eficaz en la prevención de la pérdida ósea y fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, los riesgos asociados son relevantes. Por tanto, la terapia estrogénica no debe ser recomendada para el manejo a largo plazo de condiciones crónicas como la osteoporosis posmenopáusica donde otras opciones terapéuticas deben ser consideradas en cada caso (recomendación A).

Raloxifeno

Los moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos (SERM) constituyen un grupo de compuestos, de estructura diversa, que se unen al receptor de los estrógenos ejerciendo una acción agonista o antagonista sobre diversos tejidos diana. En la actualidad el raloxifeno es el único SERM con indicación aprobada para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Con posterioridad a la edición de la Guía SEIOMM 2001 han sido publicados resultados a más largo plazo que amplían la informa-

ción disponible sobre la eficacia y seguridad de esta intervención.

En el estudio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*)⁸⁰ se evaluó el efecto del raloxifeno sobre las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Para la dosis de 60 mg/día la reducción del riesgo de fractura vertebral a los 3 años fue del 50% para el subgrupo sin fracturas vertebrales prevalentes (RR = 0,5; IC 95% = 0,3-0,7) y del 30% (RR = 0,7; IC 95% = 0,6-0,9) para el subgrupo con fracturas vertebrales prevalentes (evidencia 1b). No se evidenció una reducción significativa de fracturas de cadera ni del conjunto de las no vertebrales. El análisis de los resultados tras cuatro años de tratamiento mostró resultados semejantes⁸¹. Datos provenientes de un reanálisis del estudio MORE indican que el tratamiento con raloxifeno es eficaz en la prevención de fracturas vertebrales en pacientes con osteopenia sin fracturas prevalentes (RR = 0,53; IC 95% = 0,32-0,88), en particular las fracturas clínicas (RR = 0,25; IC 95% = 0,04-0,63)⁸². En un estudio de extensión a 8 años no se observaron diferencias frente al grupo placebo en el riesgo de presentar al menos una nueva fractura no vertebral (el 22,8 frente al 22,9%; RR = 1,0; IC 95% = 0,82-1,21) (evidencia 1b)⁸³. Los resultados de un metaanálisis señalan que el tratamiento con raloxifeno 60 mg/día se asocia a una disminución del riesgo de fracturas vertebrales del 40% (OR = 0,60; IC 95% = 0,49-0,74) (evidencia 1a)⁸⁴.

El tratamiento con raloxifeno en mujeres posmenopáusicas reduce los niveles de marcadores de remodelado como la osteocalcina (26%) y la excreción urinaria de CTX (34%). Además, se ha comprobado un efecto positivo sobre la DMO con aumentos del 2,6% en la columna lumbar y del 2,1% en el cuello femoral a los 3 años (evidencia 1a). Estudios con seguimiento a 7 años han confirmado el efecto positivo sobre la DMO. El tratamiento con raloxifeno es bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes descritos han sido sofocos, calambres en miembros inferiores y la aparición de un leve edema periférico. El efecto adverso grave más común ha sido el incremento en el riesgo de episodios de trombosis venosa profunda. El análisis de seguimiento entre los 3 y 5 años señala un RR entre 2,1 (IC 95% = 1,2-3,8) y 1,44 (IC 95% = 1,06-1,05) (evidencia 1a). Los datos de seguridad a largo plazo (5-8 años) indican que el raloxifeno no incrementa la mortalidad global ni modifica el riesgo de enfermedad coronaria (evidencia 1a)⁸³. Los datos del efecto del raloxifeno sobre el riesgo de cáncer de mama invasivo en diferentes poblaciones de mujeres posmenopáusicas (osteoporóticas, con factores de riesgo para cáncer de mama o enfermedad cardiovascular) son consistentes. Los estudios con una duración de entre 3 y 8 años han mostrado una reducción en la incidencia que se sitúa entre el 60 y el 70% (evidencia 1a)⁸⁵⁻⁸⁷.

Conclusión: el raloxifeno es eficaz para prevenir fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis (con y sin fracturas vertebrales prevalentes) y osteopenia. En las mujeres posmenopáusicas el tratamiento con raloxifeno disminuye sustancialmente el riesgo de cáncer de mama invasivo (recomendación A).

Tibolona

La tibolona es un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, androgénicas y progestagénicas que es utilizado en el tratamiento de los síntomas climatéricos. En la Guía SEIOMM 2001 se recogían evidencias limitadas sobre la eficacia de tibolona en la prevención de la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas. En la actualidad disponemos de estudios a más largo plazo. La eficacia antifracturaria de esta intervención no ha sido demostrada.

En un ECA de 2 años de duración se observó un moderado efecto beneficioso dosis-dependiente sobre la DMO a nivel de la columna lumbar (el 2,6% para la dosis de 2,5 mg/día) y el cuello femoral (el 1% para la dosis de 2,5 mg/día) (evidencia 1b). Las determinaciones de marcadores del remodelado óseo (NTX, fosfatasa alcalina ósea sérica, osteocalcina) indicaron una reducción dosis-dependiente del remodelado en el grupo tratado, máxima a los 6 meses y sostenida hasta los 24 meses (reducciones del 25-50% en el NTX, del 8-17% en la fosfatasa alcalina ósea sérica y del 3-25% en la osteocalcina)⁸⁸. En una revisión sistemática se confirmó el efecto positivo del tratamiento con tibolona sobre la DMO lumbar⁸⁹. Estudios observacionales a largo plazo (8-10 años) con muestras reducidas han señalado el efecto positivo sobre la DMO (evidencia 2b)⁹⁰. En una revisión sistemática se han analizado los ECA de los estudios comparativos de terapia estrogénica frente a tibolona⁹¹. La eficacia de la terapia estrogénica es mayor en términos de ganancia de masa ósea en todas las localizaciones y no existen datos sobre prevención de fracturas con tibolona (evidencia 1a).

Los ECA y las revisiones sistemáticas han señalado efectos beneficiosos del tratamiento con tibolona sobre los síntomas vasomotores e insomnio en mujeres posmenopáusicas (evidencia 1a)⁹². La tibolona se ha visto asociada con un aumento de peso, cefalea y dolor mamario. Los efectos adversos a largo plazo son todavía poco conocidos, aunque sí se ha observado un discreto aumento de la incidencia de cáncer de mama (OR = 1,45; IC 95% = 1,25-1,68) en un estudio observacional (evidencia 2b) y fenómenos trombóticos⁷⁹.

Conclusión: la tibolona es eficaz para aumentar la DMO en mujeres posmenopáusicas con y sin osteoporosis (recomendación A). Sin embargo, no existen datos sobre su eficacia en la prevención de fracturas. Los datos sobre su seguridad a largo plazo son limitados.

Isoflavonas

Los fitoestrógenos son compuestos de origen vegetal estructural y/o funcionalmente relacionados con los estrógenos endógenos y sus metabolitos activos. Existen tres categorías principales de fitoestrógenos: isoflavonas, lignanos y coumestrol. Las isoflavonas son moléculas presentes en abundancia en las semillas de soja y sus alimentos derivados. La ipriflavona es un derivado sintético de las isoflavonas.

No existen datos consistentes provenientes de ECA que avalen efectos beneficiosos sobre el riesgo de fractu-

ras de la intervención con isoflavonas. Un estudio prospectivo de cohortes en población china mostró que el consumo habitual de soja se asoció a una menor incidencia de fracturas (RR entre 0,63 y 0,72, según los quintiles analizados) (evidencia 2b)⁹³.

Los principales ECA con isoflavonas en mujeres posmenopáusicas han mostrado resultados inconsistentes sobre la DMO y los marcadores de remodelado⁹⁴. En un ECA realizado con ipriflavona se comprobó que tras 4 años de tratamiento no había diferencias significativas entre los grupos en los niveles de marcadores de remodelado óseo, DMO, ni en la incidencia de fracturas (evidencia 1b)⁹⁵.

Los efectos de la intervención con isoflavonas sobre los síntomas vasomotores, perfil lipídico y función cognitiva son inconsistentes⁹⁶. En las mujeres tratadas con ipriflavona se ha descrito un incremento significativo (13,2%) de linfocitopenia subclínica que cuestiona su perfil de seguridad (evidencia 1b)⁹⁷.

Conclusión: las evidencias disponibles sobre el efecto de la intervención con isoflavonas sobre la prevención de pérdida ósea y el riesgo de fracturas son limitadas y poco consistentes (recomendación C).

Bisfosfonatos

Etidronato. Es el primer bisfosfonato utilizado en clínica y se administra por vía oral en ciclos quincenales cada tres meses. La primera edición de estas Guías señalaba que aumenta la masa ósea en columna y cadera y disminuye el riesgo de fractura en aquella, sin presentar ningún efecto sobre las fracturas no vertebrales¹. Apenas se ha añadido información posteriormente. Un metaanálisis^{98,99} señala un RR de fractura vertebral de 0,63 (IC 95% = 0,44-0,99) y de fractura no vertebral de 0,99 (IC 95% = 0,69-1,42), con un aumento de la DMO lumbar a 1-3 años del 4,06% (IC 95% = 3,12-5,00%) y del 2,35% (IC 95% = 1,66-3,04%) en la DMO de cuello de fémur (evidencia 1a). Estudios de prevención en menopausia reciente¹⁰⁰ muestran un aumento de la DMO del 1,5-3% en columna y cadera (evidencia 1a). Los marcadores disminuyen significativamente¹⁰¹ (evidencia 1a).

Tras la retirada del fármaco se reanudan las pérdidas óseas, aunque persiste un efecto residual. Los marcadores suben.

Conclusión: el etidronato es eficaz en la reducción de fractura vertebral (recomendación A), pero no en la no vertebral.

Alendronato. Fármaco administrado por vía oral a la dosis de 10 mg diarios (70 mg semanales) en el tratamiento de la osteoporosis. La primera versión de las Guías dejaba ya constancia de su eficacia en la disminución de las fracturas vertebrales y no vertebrales.

La reducción de las fracturas vertebrales, tanto clínicas como radiológicas, se ha demostrado en los pacientes con osteoporosis (evidencia 1a)¹⁰². Algunos estudios *post hoc*¹⁰³ sugieren que ese efecto beneficioso puede extenderse a las mujeres con osteopenia sin fracturas previas (evidencia 2b). Los resultados de un metaaná-

lisis¹⁰⁴ han permitido estimar que el promedio de reducción de las fracturas vertebrales con alendronato es del 48% (IC 95% = 35-67%) (evidencia 1a).

Dos metaanálisis han encontrado porcentajes de reducción de riesgo de las fracturas no vertebrales en los pacientes con osteoporosis del 51% (IC 95% = 33-64%)¹⁰⁴ y del 14% (IC 95% = 3-24%)¹⁰⁵ (evidencia 1a). Un metaanálisis ha estimado la reducción de la incidencia de las fracturas de cadera en los pacientes con osteoporosis en un 55% (IC 95% = 29-62%) (evidencia 1a)¹⁰⁶. Los efectos beneficiosos del alendronato sobre las fracturas se han demostrado en ensayos clínicos de 3 años de duración y con una pauta de administración diaria¹⁰². Con la administración semanal no se ha estudiado directamente el efecto sobre las fracturas. Los estudios de que se dispone con tratamiento prolongado (diez años)¹⁰⁷ no tienen el tamaño ni el diseño adecuados para conocer el efecto del fármaco sobre el riesgo de fractura. No se ha demostrado si tras la suspensión del fármaco se mantiene, al menos parcialmente, el efecto beneficioso sobre las fracturas.

El alendronato ha demostrado que aumenta la DMO a nivel de la columna lumbar y de la cadera tanto en estudios de tratamiento como de prevención de mujeres osteoporóticas (evidencia 1a)¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Este efecto se ha observado tanto con la administración diaria como con la semanal, mostrando ambas una eficacia similar (evidencia 1a)¹¹¹⁻¹¹³. Esto se ha comprobado en mujeres de raza caucásica, en orientales y en afroamericanas (evidencia 1a)¹¹⁴⁻¹¹⁹. El aumento en mujeres osteoporóticas al año de tratamiento se sitúa alrededor del 4-5% en columna y del 3% en cadera^{120,121}. Tras 10 años de tratamiento la DMO lumbar continúa aumentando, aunque discretamente, y la de cadera se estabiliza (evidencia 1b)¹⁰⁷. La suspensión del alendronato se sigue de un efecto residual en la DMO (evidencia 1a)^{107,122,123}, que es mayor cuanto, a su vez, mayor (en tiempo y dosis) haya sido la administración del fármaco, y que se deja notar más claramente en la columna que en la cadera; aunque la DMO disminuya hacia valores basales, en los estudios en los que se ha utilizado un grupo placebo se ha comprobado que permanece por encima de la correspondiente a éste.

El alendronato reduce los niveles de los marcadores de remodelado^{114,115}, como la fosfatasa alcalina ósea (~ 30%), la osteocalcina (~ 50%) y los derivados del colágeno (PIR y D-PIR [~ 50%], NTX [~70%], CTX [~ 80%]) (evidencia 1a), y lo hace de forma similar con la administración diaria y la semanal (evidencia 1a). La suspensión del alendronato se sigue también de un efecto residual sobre los marcadores (evidencia 1b).

El alendronato suele ser bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, aunque en algunos estudios controlados se han encontrado frecuencias similares de efectos adversos clínicos en los grupos asignados a placebo y alendronato. El alendronato semanal no parece asociarse a un aumento de la frecuencia de efectos secundarios digestivos, valorados bien por la clínica o mediante endoscopia (evidencia 1a)¹²⁴⁻¹²⁷. Se han descrito casos aislados de pacientes tratadas con alendronato durante largo tiempo que han sufrido fracturas por insuficiencia (evi-

dencia 2c)¹²⁸. Sin embargo, las mujeres tratadas diez años¹⁰⁷ con el fármaco no han presentado una mayor incidencia de fracturas que las mujeres que recibieron el fármaco los cinco primeros años y placebo otros cinco (evidencia 2c).

Conclusión: el alendronato tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, previniendo –o reduciendo– su pérdida. Disminuye los niveles de los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, incluidas las de cadera (recomendación A).

Risedronato. La primera edición de las Guías señalaba que el risedronato, aminobisfosfonato administrado por vía oral a la dosis de 5 mg/día, tiene un efecto positivo sobre la DMO y reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis establecida¹.

La reducción del riesgo de fractura vertebral a los tres años fue del 41%¹²⁹ y del 49%¹³⁰ en dos ensayos (evidencia 1a). Un metaanálisis^{131,132} ha señalado la cifra del 36% (IC 95% = 23-46%) (evidencia 1a). En un análisis *post hoc*¹³³ la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales se observa precozmente a los seis meses (evidencia 2b).

En un estudio de gran tamaño se ha observado una reducción del riesgo de fractura no vertebral del 39% (IC 95% = 39-94%) (evidencia 1b)¹²⁹. Un metaanálisis¹³¹ proporciona una cifra de reducción del riesgo de fracturas no vertebrales del 27% (IC 95% = 13-39%) (evidencia 1a).

En un ensayo diseñado para comprobar el efecto sobre la fractura de cadera¹³⁴ se observó una reducción de la incidencia de la misma en las mujeres posmenopáusicas de menos de 80 años seleccionadas por presentar una DMO en cuello femoral baja (RR = 0,6; IC 95% = 0,4-0,9) (evidencia 1b), pero no en las mujeres de más de 80 años seleccionadas por presentar factores de riesgo fundamentalmente relacionados con las caídas (evidencia 1b).

Los efectos sobre la fractura vertebral, inicialmente observados en estudios a 3 años, se han comprobado en una extensión a 5 años (evidencia 2b)¹³⁵. Una segunda extensión a 7 años¹³⁶ mostró que la incidencia de fractura durante los años 6-7 de tratamiento es similar a la de los años 1-3 (evidencia 2b).

Los efectos beneficiosos del risedronato se han demostrado con una pauta de administración diaria. Con la administración semanal de 35 mg no se ha estudiado directamente el efecto sobre las fracturas.

El risedronato tiene en las mujeres osteoporóticas un efecto positivo sobre la DMO, que a los tres años se sitúa entre un 5 y un 6% en la columna lumbar y alrededor del 3% en el cuello de fémur (evidencia 1a)¹³⁷. A los 7 años la DMO en la columna continúa aumentando, y en la cadera permanece estabilizada (evidencia 2b). El efecto sobre la DMO se ha observado tanto con la administración diaria como con la semanal, mostrando ambas una eficacia similar^{138,139}.

El risedronato reduce los niveles de los marcadores de remodelado^{140,141}, como la fosfatasa alcalina ósea (~ 25%), la osteocalcina (~ 40%) y los derivados del

colágeno (PIR y D-PIR [~ 30-60%], NTX [~ 60%], CTX [~ 73%]) (evidencia 1a), y lo hace de forma similar con la administración diaria y la semanal (evidencia 1a). El risedronato es bien tolerado¹⁴². Los efectos secundarios más frecuentes descritos han sido los gastrointestinales, aunque en algunos estudios se ha encontrado una frecuencia similar de efectos adversos clínicos en los grupos asignados a placebo y risedronato. El risedronato semanal no parece asociarse a un aumento de la frecuencia de efectos secundarios digestivos (evidencia 1a). Diversos estudios con biopsias óseas emparejadas^{143,144} (antes y después del tratamiento) han demostrado que el risedronato no determina anomalías estructurales, ni en la mineralización ósea. Los parámetros histomorfométricos de recambio disminuyen de intensidad, situándose en valores propios de la premenopausa (evidencia 2b).

Conclusión: el risedronato tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, previniendo o reduciendo su pérdida. Disminuye los niveles de los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, incluidas las de cadera (recomendación A).

Ibandronato. El ibandronato es un aminobisfosfonato que puede administrarse por vías oral e intravenosa. La administración oral puede efectuarse una vez al mes, la intravenosa cada dos o tres meses.

La administración diaria de 2,5 mg de ibandronato a las mujeres con osteoporosis densitométrica y fractura vertebral disminuye el riesgo de fractura vertebral en un 50-60% (evidencia 1b)^{145,146}. La administración intermitente (20 mg a días alternos durante los primeros 24 días de cada trimestre) tiene efectos similares (evidencia 1b). Las fracturas no vertebrales no disminuyen con ninguna de las dos pautas (evidencia 1b). Un análisis *post hoc* ha señalado que en las pacientes con una DMO en cuello femoral inferior a -3 la administración diaria de 2,5 mg reduce el riesgo de fracturas no vertebrales en un 69% (evidencia 2b). La administración intravenosa de 0,5 y 1 mg cada tres meses durante tres años no se ha mostrado eficaz en la disminución de fracturas (evidencia 1b)¹⁴⁷.

En las pacientes tratadas con 2,5 mg diarios de ibandronato la DMO aumenta en la columna lumbar un 6,5% a los tres años y en la cadera total un 3,4% (evidencia 1a)¹⁴⁵. Un estudio de no inferioridad respecto a esta dosis demostró la eficacia de la administración de 100 y 150 mg mensuales (evidencia 1b). La dosis de 150 aumentó la DMO más que 2,5 mg diarios¹⁴⁸. La administración de 2 mg por vía intravenosa cada tres meses a las mujeres con osteoporosis aumenta la DMO lumbar un 5% y la de cadera total un 3% al cabo de un año (evidencia 1b)¹⁴⁹. Un estudio de no inferioridad con 2 mg por vía intravenosa cada dos meses y 3 mg por esta misma vía cada tres meses respecto a 2,5 mg orales diarios¹⁵⁰ ha demostrado que ambas pautas no sólo no son inferiores, sino que son superiores al régimen oral en su efecto sobre la DMO (evidencia 1b).

Los marcadores del remodelado disminuyen con todas las pautas comentadas (evidencia 1a)^{151,152}. El CTX sérico desciende entre un 60 y un 70%, el NTX urinario entre

un 50 y un 60%, la osteocalcina entre un 30 y un 50%, y la fosfatasa alcalina ósea entre un 30 y un 40%.

La tolerancia al ibandronato es buena¹⁵³. En los distintos ensayos clínicos la incidencia de reacciones adversas ha sido similar a la del grupo placebo, incluidas las manifestaciones gastrointestinales. Son una excepción las manifestaciones pseudogripales que se observan con las dosis intermitentes más altas (1-3%) y con la administración intravenosa (5-8%), fundamentalmente tras las primeras inyecciones (evidencia 1a). Estudios histológicos¹⁵⁴ han comprobado la disminución del recambio propia de los fármacos antiirresortivos sin cambios patológicos (evidencia 2b). Su baja absorción exige que no se deban ingerir alimentos hasta 60 minutos después de tomar el fármaco¹⁵⁵.

Conclusiones: el ibandronato previene la disminución de la DMO y reduce los niveles de los marcadores de remodelado en mujeres posmenopáusicas. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas vertebrales (recomendación A). En subgrupos de alto riesgo el ibandronato podría ser eficaz en la disminución de fracturas no vertebrales (recomendación B). La administración oral mensual y la intravenosa bi o trimestral no son inferiores a la oral diaria.

Zoledronato. Es un aminobisfosfonato para uso intravenoso aún no aprobado para su utilización en osteoporosis, de mayor potencia que los actualmente utilizados en la clínica. En un ensayo en fase II con diversas dosis y pautas (dosis total al año de 1-4 mg) se ha observado que aumenta la DMO de la columna un 4,3-5,1% y en el cuello de fémur un 3,1-3,5%; el telopéptido C descendió un 60-80% y el NTX un 50-70%¹⁵⁶. Un estudio histomorfométrico comprobó una disminución del recambio (el 70-85% en los diversos parámetros) sin signos de osteomalacia. Los efectos secundarios diferentes de los observados en el grupo placebo consistieron fundamentalmente en una reacción de fase aguda. El ensayo no estaba diseñado para analizar el riesgo de fracturas (evidencia 1b).

Conclusión: el zoledronato es un aminobisfosfonato prometedor para el tratamiento de la osteoporosis, aún en fase de estudio.

Addendum. Con posterioridad a la discusión de estas Guías se ha publicado un trabajo en que se señala que 5 mg anuales de zoledronato por vía intravenosa durante tres años disminuyen el riesgo de fractura vertebral morfológica en un 70% y el riesgo de fractura de cadera en un 41%. Las fracturas no vertebrales se redujeron en un 25% (Black DM, et al. *New Engl J Med.* 2007; 356:1809).

Addendum. Recientemente se ha descrito un efecto adverso de los bisfosfonatos, la osteonecrosis de mandíbula, que aparece fundamentalmente (en el 95% de los casos) en pacientes con mieloma o metástasis de cáncer de mama tratados con los preparados intravenosos (zoledronato y pamidronato, principalmente). No obstante, se ha descrito también algún caso en pacientes con osteoporosis tratados con bisfosfonatos orales (evidencia 4). Se da sobre todo en la mandíbula, y el 60% de las veces sigue a una manipulación dentaria.

Denosumab

La descripción del sistema RANK, RANK-L y osteoprotegerina como regulador de la osteoclastogénesis ha supuesto la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis. Denosumab es un anticuerpo monoclonal específico que bloquea el ligando del receptor activador del factor nuclear κ -B (RANK-L) y, por tanto, disminuye la resorción ósea.

Los ensayos clínicos publicados hasta la fecha han sido de seguridad y búsqueda de dosis¹⁵⁷. Se ha demostrado que 60 mg subcutáneos administrados cada 6 meses producen a 12 meses incrementos de masa ósea en todos los sectores estudiados (columna lumbar, cadera total, tercio distal del radio y corporal total) superiores a placebo y similares a los observados en una rama del estudio en los que las pacientes recibían 70 mg de alendronato una vez por semana¹⁵⁸. Los cambios observados en los marcadores de remodelado óseo mostraron una disminución rápida y significativa de los marcadores de resorción y, secundariamente y de forma más tardía, de los marcadores de formación, similares a los observados en el grupo de pacientes que recibió alendronato (evidencia 1a)¹⁵⁸. No existen datos publicados acerca del efecto sobre el riesgo de fracturas.

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio es una molécula compuesta por una parte orgánica (ácido ranélico) y dos átomos de estroncio. Se utiliza por vía oral, administrándose una vez al día. Se recomienda tomarlo al acostarse y dos horas después de cenar, debido a que la ingesta de alimentos disminuye su absorción.

El ranelato de estroncio reduce la incidencia de fracturas vertebrales, tanto clínicas como radiológicas, en pacientes con osteoporosis (evidencia 1a)^{159,160}. La reducción al tercer año se sitúa en torno al 40%. El efecto se detecta ya al cabo del primer año. Reduce también la incidencia de fracturas no vertebrales en las pacientes osteoporóticas en un 16% (evidencia 1b)¹⁶¹. Un estudio *post hoc* ha estimado la reducción de la incidencia de fracturas de cadera en un 36% (IC 95% = N¹⁶⁰ 29-62% (evidencia 2b).

El ranelato de estroncio aumenta la DMO de forma continua y uniforme durante todo el tiempo de administración, hasta valores del 14% en la columna y del 10% en la cadera al cabo de tres años (evidencia 1b). Sin embargo, parte de este aumento se debe a la presencia en el hueso del propio estroncio depositado en él. Se considera que, tras la corrección por este componente, los valores de incremento de la DMO son un 50% de los referidos.

El ranelato de estroncio aumenta los marcadores de formación y disminuye los de resorción, ambos en porcentajes próximos al 10%¹⁵⁹ (evidencia 1b). Varios investigadores de la molécula consideran que ello es expresión de que el fármaco estimula la formación e inhibe la resorción ósea, aunque no se dispone de pruebas definitivas al respecto.

La tolerancia al ranelato de estroncio es buena, con efectos adversos de poca importancia, como molestias abdominales pasajeras o reacciones cutáneas menores. Se ha señalado la posibilidad de que aumente la tendencia a la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, pero este aspecto aún no ha quedado establecido con claridad.

Conclusión: el ranelato de estroncio es un fármaco eficaz en la disminución de fracturas vertebrales y no vertebrales en las mujeres con osteoporosis (recomendación A). En subgrupos de alto riesgo el ranelato de estroncio podría ser eficaz en la disminución de fracturas de cadera (recomendación B).

PTH 1-34 (teriparatida)

Es el fragmento 1-34 de la PTH. Se puede considerar el primer tratamiento anabólico aprobado en España. La mayor parte de la información actual sobre teriparatida (PTH 1-34) deriva de un ensayo realizado en 1.637 mujeres posmenopáusicas, con al menos una fractura vertebral moderada o dos fracturas leves. El seguimiento medio fue de 18 meses. La reducción del riesgo de fractura vertebral con 20 μ g de teriparatida fue del 65% (RR = 0,35; IC 95% = 0,22-0,55). El riesgo de fracturas no vertebrales disminuyó un 35% y el número de fracturas no vertebrales por fragilidad disminuyó un 53% (RR = 0,47; IC 95% = 0,25-0,88)¹⁶² (evidencia 1b).

La teriparatida a dosis de 20 μ g aumenta la DMO en la columna lumbar un 9,7% y en el fémur total un 2,6%, respecto a los valores basales; en la diáfisis de radio determina una disminución del 2,1%¹⁶³ (nivel de evidencia 1b). Los incrementos de PICP al mes y PINP a los 3 meses se correlacionan con el incremento de la DMO lumbar a los 18 meses⁴⁷.

El tratamiento con teriparatida se ha asociado a una reducción de la raquialgia en pacientes con osteoporosis¹⁶⁴.

Los efectos adversos más frecuentes con 20 μ g de teriparatida han sido náuseas, cefalea, vértigo y calambres en extremidades inferiores. Se ha observado un discreto aumento de la excreción urinaria de calcio y un 11% de los pacientes presentaron hipercalcemia leve y generalmente transitoria¹⁶².

Los datos histomorfométricos de biopsias óseas sugieren que la teriparatida produce un aumento del volumen del hueso trabecular, un incremento de la conectividad trabecular y un aumento del grosor cortical, sin signos histológicos de osteomalacia ni de hueso plexiforme¹⁶⁵. Además, se observa una mejoría de la microarquitectura del hueso cortical, analizada por tomografía computarizada cuantitativa periférica¹⁶⁶.

Los beneficios de la teriparatida sobre la DMO parecen disminuir tras la retirada del tratamiento, a menos que vaya seguido de la administración de un fármaco antiresortivo¹⁶⁷.

Conclusión: el tratamiento con teriparatida aumenta la DMO, particularmente en columna lumbar. La teriparatida reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave o establecida (recomendación A).

Terapia combinada o secuencial con teriparatida

Se ha realizado un número limitado de estudios con teriparatida en tratamiento combinado o secuencial. Así, la adición de teriparatida al tratamiento estrogénico en mujeres posmenopáusicas ha mostrado ser más eficaz sobre la DMO que la terapia hormonal aislada¹⁶⁸. El efecto sobre la DMO persiste durante el primer año tras la retirada de teriparatida si se mantiene el tratamiento hormonal¹⁶⁹. La administración secuencial de teriparatida en mujeres con osteoporosis que habían recibido tratamiento con alendronato ha mostrado que la teriparatida asociada a alendronato produce un mayor aumento de DMO (el 6,1 y el 5,4%, respectivamente) que el alendronato en monoterapia (evidencia 1b)¹⁷⁰.

PTH (1-84)

El tratamiento durante un año con PTH (1-84) produce un aumento progresivo, dependiente de la dosis, de la DMO lumbar, con cambios no significativos en el fémur. Estos cambios se asocian a un aumento precoz de los marcadores del remodelado óseo, especialmente de los de formación¹⁶¹ (nivel de evidencia 1b). **Conclusión:** el tratamiento con PTH (1-84) aumenta la DMO lumbar y los marcadores del remodelado óseo (recomendación A).

Addendum. Con posterioridad a la discusión de estas Guías se ha publicado la disminución del riesgo de fractura vertebral del 58% (RR = 0,42; IC95% = 0,24-0,72) con PTH (1-84), 100 µg/día por vía subcutánea tras 18 meses de tratamiento¹⁶³.

Terapia combinada o secuencial con PTH (1-84)

La administración de PTH (1-84) aislada o combinada con alendronato produce un efecto similar sobre la DMO lumbar. Sin embargo, en los pacientes que reciben terapia combinada se observa un menor estímulo de los marcadores de formación, particularmente a partir del primer mes¹⁶³ (evidencia 1b).

Los estudios que analizan la terapia secuencial con PTH (1-84) y alendronato han mostrado que la administración de este último tras la retirada de PTH (1-84) mantiene o aumenta la ganancia en DMO, mientras que los pacientes que reciben placebo tras la suspensión de PTH presentan una pérdida rápida^{171,172} (evidencia 1b).

Conclusión: la administración combinada de PTH y alendronato no presenta beneficios respecto a la monoterapia con PTH (recomendación A). La administración de alendronato tras tratamiento con PTH mantiene o aumenta la ganancia en densidad ósea (recomendación A).

Estudios comparativos

Diferentes estudios *head to head* señalan lo siguiente:

- 1) El etidronato aumenta la masa ósea y suprime los marcadores más que el calcitriol (evidencia 2b)¹⁷³.

- 2) El risedronato aumenta la masa ósea y suprime los marcadores más que el etidronato (evidencia 1b) y parece disminuir más el riesgo de fracturas¹⁷⁴.

- 3) El tratamiento con alendronato diario induce mayores aumentos de la DMO que el calcitriol y el etidronato (evidencia 2b)^{173,175}.

- 4) El alendronato semanal aumenta la DMO en columna y cadera más que el risedronato semanal (evidencia 1a)¹⁷⁶.

- 5) El alendronato semanal aumenta la DMO en columna y cadera más que el raloxifeno (evidencia 1b)¹⁷⁷.

- 6) El aumento de la DMO de columna con alendronato es inferior al obtenido con teriparatida (evidencia 1a); en la cadera los resultados son inciertos¹⁷⁸.

Asociaciones

La asociación de alendronato y tratamiento hormonal sustitutivo o raloxifeno induce mayores incrementos de la DMO que el tratamiento aislado con alguno de estos fármacos (evidencia 1a)¹⁷⁹⁻¹⁸². No se conoce el efecto de estas asociaciones sobre las fracturas.

Algoritmo de decisión clínica

Como norma general de orientación, y en base a los comentarios anteriormente hechos, ante una paciente con osteoporosis posmenopáusica se sugiere el algoritmo de la figura 1, fundamentado en tres criterios principales: a) estimación del riesgo de fractura de la paciente; b) diferencias en la eficacia de los fármacos, y c) diferencias de los fármacos en comodidad de administración, precio, efectos secundarios perjudiciales y efectos beneficiosos.

- 1) Ante una situación de riesgo de fractura alto, como puede ser el equivalente a la presencia de dos fracturas vertebrales previas (que puede superar en diez veces el riesgo de una mujer sin fractura), se recomienda comenzar utilizando teriparatida, que lógicamente se debe seguir a los 18 meses de un antirresortivo. Aunque no existen estudios *head to head* que demuestren la eficacia de la teriparatida sobre otros fármacos, la utilización de un osteoformador previamente a un antirresortivo parece fisiopatológicamente justificada en caso de riesgo de fractura elevado. Por otra parte, dado que el uso de la teriparatida se restringe a 18 meses, siguiéndose después del de antirresortivos, su costo no debe valorarse en términos del gasto producido durante estos meses, sino en el conjunto del gasto terapéutico que supone la utilización sucesiva de ambos tipos de fármacos al cabo del elevado número de años que habitualmente es tratada una mujer osteoporótica.

- 2) Si la paciente no responde al perfil anterior, debe considerarse la posibilidad de que se trate de una paciente con riesgo de fractura de cadera bajo (densitometría de cadera por encima de rangos osteoporóticos), que por razones de edad pueda beneficiarse particularmente de un fármaco que protege frente al desarrollo del cáncer de mama. Creemos que éste es el tipo de paciente

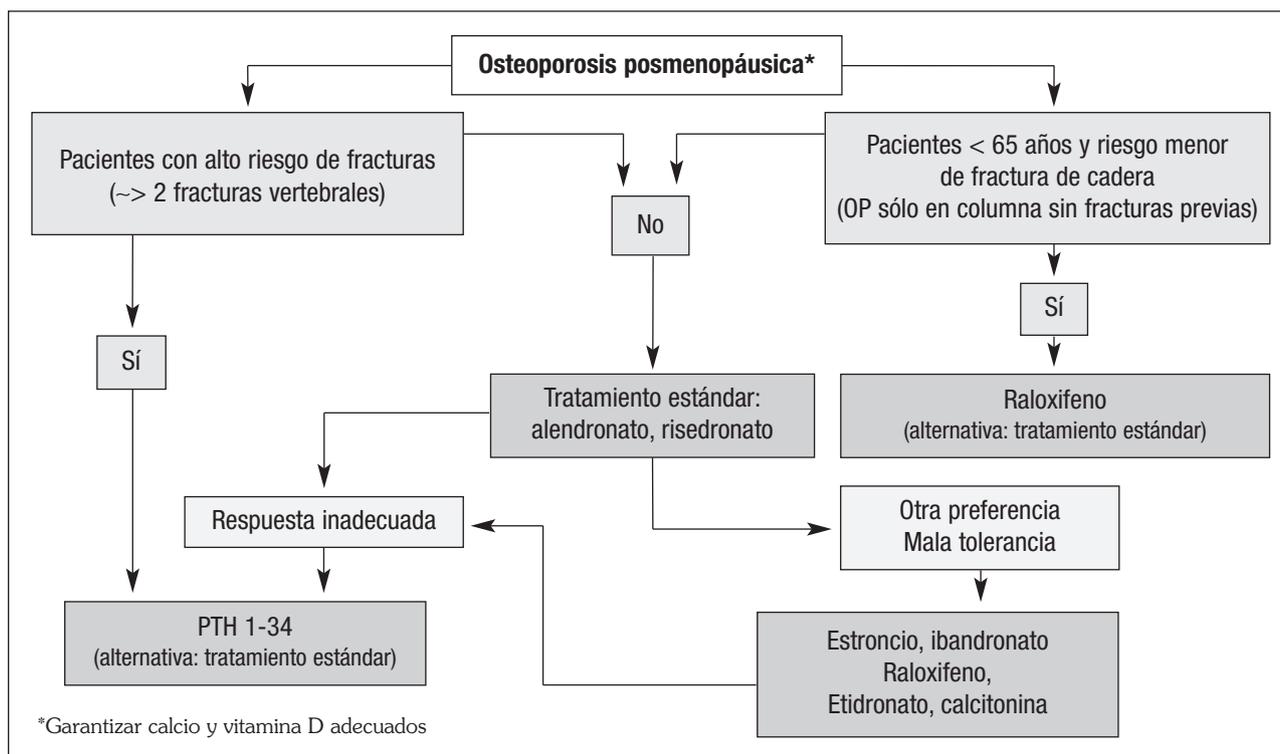


Fig. 1. Algoritmo de decisión clínica. OP: osteoporosis.

en el que está más justificada la administración de raloxifeno.

3) Para las mujeres que no responden a ninguno de ambos perfiles (las más numerosas), consideramos que lo adecuado es utilizar alendronato o risedronato, por la triple razón de que se han mostrado capaces de disminuir la incidencia tanto de fracturas vertebrales como no vertebrales y de cadera, de que son de administración aceptablemente cómoda (una vez a la semana), y de que sus efectos secundarios son escasos si se utilizan correctamente (teniendo en cuenta las contraindicaciones por procesos digestivos altos). Ello convierte a estos bisfosfonatos en lo que podemos llamar «tratamiento estándar» de la osteoporosis.

Los autores de las Guías son conscientes de que este tratamiento estándar puede también constituir una alternativa adecuada a lo propuesto en los apartados 1) y 2) cuando por razones económicas o de otro tipo (rechazo a la forma inyectable de tratamiento, menor confianza en un determinado medicamento, etc.) así lo consideren el paciente o el médico.

Finalmente, con las limitaciones determinadas por la simplificación que siempre implica un algoritmo, el propuesto por estas Guías recoge otras posibilidades:

1) Cuando se considere que el tratamiento estándar no está siendo adecuado se recomienda tratar a la paciente con teriparatida.

2) Cuando existan otras razones para no utilizar el tratamiento estándar (mala tolerancia, preferencia personal, etc.), pueden considerarse como alternativas otros fármacos, como indica el algoritmo de la figura 1: estroncio, ibandronato, etc.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides

La administración de GC es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria.

En la pérdida ósea influyen la dosis diaria y el tiempo de administración (dosis acumulada). En los adultos, dosis superiores a 7,5 mg/día de prednisona o equivalentes, administradas durante periodos prolongados, disminuyen la DMO en la columna vertebral y en la cadera¹⁸³. No se puede establecer con exactitud la dosis mínima por debajo de la cual no se produce pérdida ósea. Para algunos, las dosis inferiores a 10 mg/día no aumentan la pérdida ósea fisiológica, pero otros han constatado que con una dosis promedio de 7,5 mg ya se produce disminución anormal de la DMO¹⁸⁴. Esta disminución se produce sobre todo en los seis primeros meses de tratamiento. En conjunto, la incidencia de osteoporosis se estima en un 50% en enfermos tratados durante más de 6 meses¹⁸⁵.

En la osteoporosis por GC hay que valorar otros posibles factores de riesgo. Las enfermedades de base pueden disminuir la DMO y alterar la calidad del hueso en distinto grado. La influencia de los GC seguramente es diferente entre los varones y las mujeres y en éstas, a su vez, entre las pre y las posmenopáusicas¹⁸⁶.

Según los resultados de un amplio metaanálisis, el RR global de fracturas en pacientes tratados con corticoides es de 1,33. Más específicamente, el de fractura vertebral es de 2,60, el de fractura de cadera de 1,6 y el de fractura de antebrazo de 1,09. En este mismo metaanálisis se puso también de manifiesto que dosis de entre 2,5 y 7,5 mg/día aumentan igualmente

el riesgo de fractura de cadera¹⁸⁷. La información obtenida de la *General Practice Database* en el Reino Unido indica una mayor importancia de la dosis diaria en la aparición de fracturas, pero el resultado del metaanálisis antes citado se inclina por un mayor protagonismo de la dosis acumulada. El riesgo de fractura aumenta a partir del tercer mes de tratamiento¹⁸⁸. Los GC inhalados tienen menor impacto en el hueso que los sistémicos. Los marcadores bioquímicos indican que también influyen sobre el metabolismo óseo. Es razonable considerar que a dosis altas ejerzan un efecto deletéreo sobre el hueso.

Prevención y tratamiento

Se distinguen una prevención primaria y otra secundaria, que podemos calificar también de tratamiento. Se habla de prevención primaria cuando el fármaco antiosteoporótico se administra al comenzar el tratamiento con GC o durante los tres primeros meses del mismo. La prevención secundaria o tratamiento se lleva a cabo cuando dicha administración se efectúa en pacientes que han estado tomando los GC durante un tiempo superior a tres meses. Los efectos de los GC sobre la DMO y las fracturas son parcialmente reversibles al retirar los GC.

Calcio y vitamina D

No hay evidencia de la eficacia del calcio aislado para prevenir la pérdida ósea inducida por GC. No obstante, se ha utilizado como complemento en casi todos los ensayos realizados con otros fármacos.

Se han probado la vitamina D₃, el calcifediol y los metabolitos activos (calcitriol y alfacalcidol). El alfacalcidol (1alfa hidroxivitamina D) ha sido el metabolito más estudiado, y ha mostrado su eficacia tanto en la prevención de la pérdida de masa ósea como en el desarrollo de fracturas vertebrales, considerándose dicha eficacia superior a la de la vitamina D₃ (evidencia 2a y 1b, respectivamente)^{189,190}. En un metaanálisis que tenía como objetivo principal la valoración de la eficacia del alfacalcidol y el calcitriol en la prevención de fracturas, y como objetivo secundario la influencia sobre la DMO, se puso de manifiesto una reducción de la pérdida ósea sin prevención de fracturas¹⁹¹ (evidencia 1a). El calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D) y el calcio, administrados profilácticamente, previenen significativamente la pérdida ósea en la columna lumbar (evidencia 1b)¹⁹². Con los metabolitos activos el riesgo de hipercalcemia e hipercalciuria es mayor que con la vitamina D.

Bisfosfonatos

Etidronato. Se han publicado varios ensayos sobre el efecto del etidronato cíclico (períodos de 400 mg/día durante 14 días, seguido de calcio 76 días) en la prevención y el tratamiento de la pérdida ósea en enfer-

mos tratados con GC. En conjunto han mostrado eficacia en la preservación de la masa ósea, pero no en la reducción de fracturas¹⁹³.

Alendronato. En un estudio sobre la DMO en pacientes con diversas enfermedades, tratados con dosis de 7,5 mg/día o más de prednisona, junto con calcio y vitamina D, la incidencia de fracturas vertebrales al cabo de dos años fue menor en los grupos tratados con alendronato que en el grupo placebo. En este mismo estudio, al cabo de un año, la DMO lumbar aumentó un 2,1% con 5 mg/día de alendronato y un 2,9% con 10 mg, mientras que en el grupo control disminuyó un 0,4%. También hubo un aumento significativo de la DMO en cuello femoral, trocánter, cadera total y cuerpo total. Estos efectos se mantuvieron en el grupo de enfermos que completaron dos años de tratamiento. No hubo relación entre los cambios de la DMO y la edad, el sexo, la duración previa de tratamiento ni la enfermedad de base¹⁹⁴ (evidencia 1a). Cuando en estos enfermos se suprime el alendronato pero continúan recibiendo GC se produce una nueva disminución de la DMO¹⁹⁵.

Risedronato. En mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide tratadas con más de 7,5 mg de prednisona diarios durante largo tiempo, el risedronato a dosis de 5 mg y 2,5 mg/día, acompañado de calcio y vitamina D, consiguió una reducción del riesgo de fracturas, frente a placebo, del 70 y el 58%, respectivamente. No se constataron diferencias entre las mujeres que tenían y las que no tenían fracturas previas. La incidencia de fracturas no vertebrales fue similar en ambos grupos¹⁹⁶ (evidencia 1a).

En los mismos estudios se ha demostrado que el risedronato aumenta la DMO en columna, cuello femoral y trocánter en relación con el placebo¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ (evidencia 1a).

Revisión Cochrane sobre los bisfosfonatos. La revisión Cochrane sobre los bisfosfonatos en la osteoporosis por GC concluye que son eficaces para prevenir y tratar la pérdida mineral ósea en la columna lumbar. También hay un efecto significativo en el fémur pero menor que en la columna. Dado que los estudios son de corta duración, la eficacia sobre la prevención de fracturas vertebrales no puede ser adecuadamente establecida. A pesar de estas consideraciones, los bisfosfonatos continúan siendo una terapéutica prometedora para prevenir la osteoporosis secundaria a los GC. Los datos también sugieren que la prevención primaria es más efectiva que la secundaria (evidencia 1a)²⁰⁰.

Tratamiento hormonal

No hay ensayos de suficiente calidad para poder asegurar la eficacia del tratamiento hormonal en la osteoporosis por GC ni en el hombre ni en la mujer. No hay referencias sobre el efecto de los SERM en esta variedad de osteoporosis.

Calcitonina

En todos los estudios realizados con calcitonina se pone de manifiesto que previene la pérdida ósea vertebral, pero no del fémur, y no hay evidencia de disminución de las fracturas vertebrales ni de las periféricas.

PTH 1-34 (teriparatida)

Se ha investigado si el tratamiento con PTH 1-34 en inyección subcutánea aumenta la masa ósea en mujeres osteoporóticas con menopausia de más de tres años que estaban tomando estrógenos y dosis bajas de GC. Al cabo de un año la DMO vertebral había aumentado significativamente²⁰¹ (evidencia 1a).

Conclusiones

1) El alendronato y el risedronato son eficaces en la prevención de la fractura osteoporótica en los enfermos tratados con corticoides y constituyen los fármacos de elección (recomendación A).

2) Junto a los bisfosfonatos deben administrarse calcio y vitamina D (recomendación A). Los metabolitos activos de la vitamina D por sí mismos tienen una acción preventiva sobre la pérdida ósea, pero faltan datos consistentes sobre la prevención de fracturas.

3) Los datos obtenidos en los estudios comentados anteriormente han llevado a los expertos a aconsejar la prevención primaria de la osteoporosis por GC en personas tratadas con 7,5 mg o más de prednisona al día (o dosis equivalente de otro corticoide) cuando se espera que dicha medicación sea mantenida durante más de 3 meses, y en la cuales se den una de estas dos circunstancias: tener más de 65 años, o tener una T inferior a -1,5 (recomendación D). El tratamiento debe mantenerse tanto tiempo como el enfermo esté bajo dosis iguales o superiores a 7,5 mg/día de prednisona; deben además mantenerse si persiste la osteoporosis tras suprimirlas, o si continúan otros factores de riesgo (recomendación D). Dado que no puede excluirse que dosis menores a las señaladas también puedan provocar disminución de la DMO y fracturas, sobre todo si se administran durante largo tiempo, en tales casos cabe considerar igualmente la prevención o el tratamiento, particularmente si a ello se añaden otros factores de riesgo. En pacientes con DMO normal y toma de GC inferior a 5-7 mg/día de prednisona o equivalente, algunos autores recomiendan tratamiento con calcio (1.200 mg/día) y vitamina D 800 UI/día) solos.

4) No hay estudios que valoren la eficacia de las medidas no farmacológicas, como el ejercicio físico, dieta rica en calcio, abandono del tabaco y moderación con el alcohol, pero en todas las guías sobre osteoporosis por GC se aconsejan estas medidas, extrapolando las recomendaciones que se dan en la osteoporosis posmenopáusica. Hay que tener en cuenta que la posibilidad de realizar ejercicio físico puede estar restringida por la enfermedad de base. Asimismo, deben

darse instrucciones para evitar las caídas, traumatismos y los esfuerzos excesivos. Hay que seguir la norma general cuando se instaura un tratamiento con GC: dar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible.

Osteoporosis en el varón

El tratamiento de la osteoporosis del varón se aborda por primera vez en la actual versión de estas Guías clínicas. A diferencia de la osteoporosis posmenopáusica, no disponemos de estudios concluyentes sobre los resultados del tratamiento de la osteoporosis del varón. La mayoría de los estudios han tenido como objetivo primario los cambios de masa ósea y no la prevención de fracturas, siendo de bajo tamaño muestral. Además incluyen poblaciones no homogéneas, tanto en su etiología (varones con osteoporosis idiopática y con osteoporosis por hipogonadismo) como en los distintos criterios diagnósticos, basados en los valores de índices T o Z. No hay evidencia, no obstante, de que el metabolismo esquelético sea esencialmente diferente entre el hombre y la mujer.

Calcio y vitamina D

Al igual que ocurre en la mujer, hay acuerdo en indicar el uso de suplementos de calcio y vitamina D en los varones con osteoporosis. Sin embargo, los pocos estudios realizados^{50,202} son de pequeño tamaño muestral, e incluyen una baja proporción de varones y poblaciones con diversos grados de déficit de vitamina D o de ingestión de calcio, habiendo arrojado resultados inconsistentes (desde una reducción del riesgo de fractura de fémur del 24% hasta ausencia de eficacia)⁵³.

Análogos de la vitamina D

Los pocos estudios disponibles no han mostrado consistentemente un efecto beneficioso de alfacalcidol, calcitriol u otros derivados de la vitamina D en la osteoporosis del varón.

Calcitonina

No hay suficientes datos de calidad para pronunciarse sobre el efecto de la calcitonina sobre la reducción de la aparición de fracturas osteoporóticas. Los escasos estudios disponibles^{203,204} sugieren que la calcitonina nasal (200 UI/día) continua o intermitente (1 mes sí, 1 mes no) produce un aumento de la DMO lumbar (3-5%) y una estabilización de la DMO femoral (+2% frente a ausencia de cambio) asociada a una disminución de los marcadores de remodelado óseo (-15 a -25% para los de formación y -40 a -60% para los de resorción) en varones con osteoporosis tras 12-18 meses de tratamiento (evidencia 2a).

Etidronato

Algunos estudios no controlados de baja calidad metodológica sugieren que el etidronato (400 mg/día durante 14 días al trimestre seguido de calcio) produce un aumento de la DMO lumbar (evidencia 2c). No se ha identificado ningún ECA, por lo que no se pueden establecer recomendaciones respecto a su uso. Un estudio reciente²⁰⁵ muestra que tanto el etidronato como el alendronato producen un aumento de la DMO lumbar (superior con el alendronato) y una tendencia al mantenimiento de la DMO femoral y a la disminución de las fracturas (evidencia 2b).

Alendronato

La administración diaria de alendronato disminuye el riesgo de fractura vertebral (valorado por morfometría y como objetivo secundario) en un 59-89%²⁰⁶⁻²⁰⁸ (nivel 1b). El tratamiento durante 1-3 años con alendronato se asocia a un aumento significativo de la DMO lumbar (5-10%), femoral (2,5-5%) y corporal total (1,4-4,1%), tanto en varones con osteoporosis idiopática como con osteoporosis por hipogonadismo, así como a una disminución significativa de los marcadores de remodelado óseo (descensos del 20-38% para los de formación y del 40-60% para los de resorción)²⁰⁶⁻²¹² (evidencia 1a).

Risedronato

El risedronato (2,5 mg/día) reduce el riesgo de fractura de fémur (RR = 0,19) y aumenta la DMO, valorada por radiogrametría (2,5%) en los varones japoneses con hemiplejía tras un accidente cerebrovascular²¹³ (evidencia 1a). Recientemente se ha publicado un estudio abierto²¹⁴ que analiza los efectos del risedronato administrado durante 12 meses a varones con osteoporosis primaria o secundaria, frente a la falta de tratamiento; se observó una reducción del 60% en la aparición de fracturas vertebrales (evidencia 1b).

Ibandronato

No se ha identificado ningún ensayo controlado sobre los efectos de ibandronato en varones con osteoporosis. Un estudio abierto no controlado con ibandronato intravenoso (2 mg/3 meses) junto a calcio y vitamina D mostró un aumento de la DMO lumbar del 6,7% y del 3,2% en el trocánter femoral a los 2 años. Los marcadores de remodelado disminuyeron de forma significativa (un 30% los de formación y un 30-45% los de resorción)²¹⁵.

Tiazidas

Pese a no haberse podido identificar ningún ensayo clínico sobre sus efectos en varones con osteoporosis, los datos disponibles –procedentes de metaanálisis de estudios transversales⁷⁰, series de casos y ensayos en

sujetos sanos– sugieren el uso potencial de las tiazidas en los varones osteoporóticos con hipercalciuria concomitante (evidencia 2b).

PTH 1-34 (teriparatida)

El seguimiento no controlado de pacientes que habían recibido previamente teriparatida (PTH 1-34 recombinante) durante una media de 11 meses, y que fueron posteriormente tratados según la práctica clínica habitual, sugiere en un análisis *post hoc* la persistencia del efecto de teriparatida hasta 30 meses después de su retirada y una menor incidencia (51%) de fracturas vertebrales entre los que tenían fractura vertebral prevalente, especialmente si éstas eran moderadas y graves (descenso del 83%)²¹⁶ (evidencia 2b).

La PTH 1-34 humana recombinante produce un aumento de la DMO lumbar (6-9%), femoral (1,5-2,9%) y corporal total (0,6-0,9%) en varones con osteoporosis idiopática o por hipogonadismo y aumenta de forma dosis-dependiente las concentraciones de los marcadores de remodelado (un 30-75% los de formación y un 50-120% los de resorción)^{209,217,218} (evidencia 1b). El tratamiento combinado con PTH 1-34 sintética y alendronato durante 30 meses induce menor ganancia en la DMO que la PTH, pero mayor que el alendronato solo: para la columna lumbar los incrementos fueron del 18, del 7,9 y del 14,8%, y para la DMO femoral total del 9,7, del 3,2 y del 6,2%, respectivamente, para los tratados con PTH, alendronato y la combinación de ambos; sucedió algo similar con la fosfatasa alcalina: +75, -20 y +20%, respectivamente, para los tratados con PTH, alendronato y la combinación de ambos (nivel 1b). Varios estudios no controlados de bajo tamaño muestral²¹⁹ sugieren el uso inmediato de bisfosfonatos tras finalizar el tratamiento con PTH 1-34 con el fin de mantener o aumentar las ganancias de masa ósea producidas por el fármaco (evidencia 2c).

PTH 1-84

No hay datos sobre su eficacia en la prevención de fracturas en los varones con osteoporosis. El único estudio identificado muestra que la PTH produce un aumento de la DMO lumbar (18%) y femoral total (9,7%) en varones con osteoporosis idiopática (tratados durante 24 meses) mayores que los observados con alendronato durante 30 meses (el 7,9% en la DMO lumbar y el 3,2% en la femoral total). El tratamiento combinado con alendronato (30 meses) reduce esta ganancia (el 14,8% en la columna y el 6,2% en la cadera) y los cambios en los marcadores de remodelado (fosfatasa alcalina: +75, -20 y +20%, respectivamente, para los tratados con PTH, alendronato y PTH + alendronato) (evidencia 1b).

Testosterona y otros andrógenos

Los escasos estudios disponibles sobre el efecto de los andrógenos en varones de edad con osteoporosis idio-

pática no permiten recomendar su uso en ausencia de hipogonadismo franco. En este caso se ha probado un aumento de la DMO con el tratamiento, aunque por el bajo número de casos incluidos no ha podido probarse una reducción de la aparición de fracturas. Un reciente metaanálisis sobre los efectos de la testosterona en varones en riesgo de osteoporosis (hipogonadismo, senectud o tratamiento corticoideo)²²⁰ muestra un efecto beneficioso de la testosterona intramuscular (pero no de la administración transdérmica) sobre la DMO lumbar, sin poder inferirse ningún resultado sobre el riesgo de fractura (evidencia 1a).

Conclusiones

Los expertos consideran que los fármacos de elección en el tratamiento de la osteoporosis del varón son el alendronato y el risedronato; por las mismas razones que en la mujer, es recomendable la administración de calcio y vitamina D a todos los pacientes, si no existen contraindicaciones (recomendación D). En casos de osteoporosis grave con alto riesgo de fractura, o si existe intolerancia o contraindicación al tratamiento con bisfosfonatos puede considerarse el tratamiento con PTH (recomendación D). Si por alguna razón no puede administrarse alendronato o PTH, el tratamiento con etidronato o calcitonina pueden ser alternativas. Los andrógenos sólo están justificados si existe hipogonadismo. Aun en ese caso probablemente deban asociarse aminobisfosfonatos o PTH si el riesgo de fractura es muy elevado. Otros tratamientos como SERM, GH o análogos de vitamina D o flúor no pueden recomendarse en la osteoporosis del varón. Cuando se detecte hipercalciuria debe valorarse la administración de tiazidas.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Rev Clin Esp. 2003;203:496-506. Disponible en: <http://www.seiom.org/documentos/osteoporosis.doc>
- Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al; for the CONSORT Group. The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration. Ann Intern Med. 2001;134:663-94.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al; for the STARD steering group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. BMJ. 2003;326:41-4.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al; for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analysis of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Lancet. 1999;354:1896-900.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al; for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. JAMA. 2000;283:2008-12.
- Delgado Rodríguez M. Sesgos en el estudio de factores pronóstico. Med Clin (Barc). 1999;112 Supl.1:51-8.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, et al. Medicina basada en la evidencia. Madrid: Churchill-Livingstone; 1997.
- Guyatt G, Oxmann R, Hayward D. User's Guide to the Medical Literature. American Medical Association. 2002, electronic edition.
- Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence (May 2001). Disponible en: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp [consulted 7 May, 2005].
- Geusens P, Hochberg MC, Van der Voort DJ, et al. Performance of risk indices for identifying low bone density in postmenopausal women. Mayo Clin Proc. 2002;77:629-37.
- Siris ES, Brennan SK, Barrett-Connor E, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk for fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). Osteoporos Int. 2006;17:565-74.

- Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, et al. Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. J Bone Miner Res. 2005;20:1921-8.
- Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. Osteoporos Int. 2006;17:471-7.
- Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:2787-93.
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, et al. Identification of osteoporotic women at high risk for fracture: the OFELY study. J Bone Miner Res. 2005;20:1813-9.
- Nguyen TV, Center JR, Pocock NA, et al. Limited utility of clinical indices for the prediction of symptomatic fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2004;15:49-55.
- Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, et al. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. CMAJ. 2000;162:1289-94.
- WHO Technical Report Series 843. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Ginebra: WHO; 1994. p. 26.
- New Zealand Guidelines Group (NZGG). Prevention of hip fracture amongst people aged 65 years and over. Full guidelines. Wellington (New Zealand): NZGG; June 2003. Disponible en: http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0006/Hip_Fracture_Prevention_Fulltext.pdf
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Appendix: Revisions to Recommendations Canadian Consensus on Menopause and Osteoporosis; 2002. Disponible en: http://sogc.medical.org/sogcnet/sogc_docs/common/guide/pdf/rev_recommended.pdf
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996;312:1254-9.
- Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ. 2002;167 (10 Suppl):S1-34.
- Moayyeri A, Soltani A, Tabari NK, et al. Discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and hip bone densitometry. BMC Endocr Disord. 2005;5:3.
- O'Gradaigh D, DeBiram I, Love S, et al. A prospective study of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and proximal femur bone densitometry. Osteoporos Int. 2003;14:13-8.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. Osteoporos Int. 2006;17:527-34.
- Williams ED, Daymond TJ. Evaluation of calcaneus bone densitometry against hip and spine for diagnosis of osteoporosis. Br J Radiol. 2003;76 (902):123-8.
- Khan AA, Bachrach L, Brown JP, et al. Canadian Panel of the International Society of Clinical Densitometry. Standards and guidelines for performing central dual-energy x-ray absorptiometry in premenopausal women, men, and children. J Clin Densitom. 2004;7:51-64.
- Melton LJ 3rd, Looker AC, Shepherd JA, et al. Osteoporosis assessment by whole body region vs. site-specific DXA. Osteoporos Int. 2005;16:1558-64.
- Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, et al. International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. J Clin Densitom. 2006;9:4-14.
- de Laet CE, van der Klift M, Hofman A, et al. Osteoporosis in men and women: a story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. J Bone Miner Res. 2002;17(12):2231-6.
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). The Canadian Consensus Conference on Menopause and Osteoporosis- 2002 Updated. Ottawa (Canada): SOGC; 2002. Disponible en: http://sogc.medical.org/sogs_docs/common/guide/pdfs/osteoMeno.pdf
- Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: 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; 2004.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and Management of hip fracture in Older People. A national clinical guideline. Issue 56. Edinburgh (United Kingdom); 2002. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign56.pdf>
- Estrada MD, Ferrer A, Borras A, et al. Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura y el control evolutivo de la osteoporosis. Actualización Diciembre 2004. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalud. Generalitat de Catalunya. Febrero 2006 (GPC01/2006).
- Nelson H, Helfand M, Woolf SH, et al. Screening for postmenopausal osteoporosis: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Ann Intern Med. 2002;137:529-41.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden. Osteoporos Int. 2000;11:120-7.
- Koval PG, Easterling L, Pettus D, et al. Clinical inquiries. How should a DEXA scan be used to evaluate bisphosphonate therapy for osteoporosis? J Fam Pract. 2005;54:69-71.

38. Chapurlat RD, Garnero P, Bréart G, et al. Serum type I collagen breakdown product (serum CTX) predicts hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS study. *Bone*. 2000;27:283-6.
39. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res*. 1996;11:1531-8.
40. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk for fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1526-36.
41. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res*. 2004;19:386-93.
42. Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine and vertebral fracture in alendronate-treated women: The Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1250-8.
43. Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1051-6.
44. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1586-92.
45. Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, et al. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone*. 2004;34:344-51.
46. Sarkar S, Reginster J-Y, Crans GG, et al. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004;19:394-401.
47. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2005;20:962-70.
48. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3970-7.
49. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002;23:552-9.
50. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1621-8.
51. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al. Effects of Calcium Supplementation on Clinical Fracture and Bone Structure: Results of a 5-Year, Double-blind, Placebo-Controlled Trial in Elderly Women. *Arch Intern Med*. 2006;166:869-75.
52. Avenell A, Gillespie W, Gillespie L, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD000227.
53. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2005;293:2257-64.
54. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *N Engl J Med*. 2006;354:669-83.
55. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23:560-9.
56. Richey F, Schacht E, Bruyere O, et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2005;76:176-86.
57. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291:1999-2006.
58. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: A 3-Year Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med*. 2006;166:424-30.
59. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ*. 2005;330:1003.
60. Meier C, Witte HW, Witte K, et al. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1221-30.
61. Grados F, Brazier M, Kamel S, et al. Prediction of bone mass density variation by bone remodeling markers in postmenopausal women with vitamin D insufficiency treated with calcium and vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5175-9.
62. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*. 2004;19:370-8.
63. Peacock M, Liu G, Carey M, et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3011-9.
64. Sairanen S, Karkkainen M, Tahtela R, et al. Bone mass and markers of bone and calcium metabolism in postmenopausal women treated with 1,25-dihydroxyvitamin D (Calcitriol) for four years. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(2):122-7.
65. Shiraki M, Fukuchi M, Kiriyama T, et al. Alfacalcidol reduces accelerated bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;22(4):352-9.
66. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002;23:540-51.
67. Chesnut CH 3rd, Majumdar S, Newitt DC, et al. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1548-61.
68. Knopp JA, Diner BM, Blitz M, et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int*. 2005;16:1281-90.
69. Downs RW Jr., Bell NH, Eittinger MP, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1783-8.
70. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, et al. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res*. 1995;10:106-11.
71. 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;109:362-70.
72. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, et al. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133:516-26.
73. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
74. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The WHI trial. *JAMA*. 2003;290:1729-38.
75. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12.
76. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of equine estrogen on risk of fractures on BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from Women's Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21:817-28.
77. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001;285:2891-7.
78. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23:529-39.
79. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362:419-27.
80. Etinger B, Black DM, Mitlak BH, et al; for the MORE Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-years randomized clinical trial. *JAMA*. 1999;282:637-45.
81. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3609-17.
82. Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone*. 2003;33:293-300.
83. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1514-24.
84. Seeman E, Crans GG, Diez-Pérez A, et al; Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2006;17:313-6.
85. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;65:125-34.
86. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, et al. CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1751-61.
87. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006;355:190-2.
88. Gallagher J, Baylink DJ, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4717-26.
89. Modelski K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:16-23.
90. Prelevic GM, Markou A, Arnold A, et al. The effect of tibolone on bone mineral density in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis - 8 years follow-up. *Maturitas*. 2004;47:229-34.
91. Reginster JY. Postmenopausal hormonal treatment: conventional hormone replacement therapy or tibolone? Effects on bone. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2002;31:541-9.
92. Landgren MB, Helmond FA, Engelen S. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flashes and sweats per day. *Maturitas*. 2005;50:222-30.

93. Zhang X, Shu XO, Li H, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2005;165:1890-5.
94. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1904-12.
95. Chen YM, Ho SC, Lam SS, et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4740-7.
96. Krejckamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:65-74.
97. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, et al. Ipriflavone Multicenter European Fracture Study. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:1482-8.
98. Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD003376.
99. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, et al. Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG). A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2001;12:140-51.
100. Adami S, Bruni V, Bianchini D, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:310-6.
101. Kitatani K, Nakatsuka K, Naka H, et al. Clinical usefulness of measurements of urinary deoxyypyridinoline (DPD) in patients with postmenopausal osteoporosis receiving intermittent cyclical etidronate: advantage of free form of DPD over total DPD in predicting treatment efficacy. *J Bone Miner Metab.* 2003;21:217-24.
102. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4118-24. Erratum: *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:938.
103. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, et al. Fracture intervention trial Research Group. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:343-9.
104. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23:508-16.
105. Boonen S, Laan RF, Barton IP, et al. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int.* 2005;16:1291-8.
106. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005;16:468-74.
107. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350:1189-99.
108. McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, et al. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4879-85.
109. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, et al. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1492-7.
110. Sambrook PN, Rodriguez JP, Wasnich RD, et al. Alendronate in the prevention of osteoporosis: 7-year follow-up. *Osteoporos Int.* 2004;15:483-8.
111. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, 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.
112. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, et al. Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1988-96.
113. Luckey MM, Gilchrist N, Bone HG, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 35 milligrams once weekly and 5 milligrams daily in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol.* 2003;101:711-21.
114. Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG 3rd, et al; MK-063 Study Group. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2792-7.
115. Chailurkit LO, Jongjaroenprasert W, Rungbunnapun S, et al. Effect of alendronate on bone mineral density and bone turnover in Thai postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2003;21:421-7.
116. Kung AW, Yeung SS, Chu LW. The efficacy and tolerability of alendronate in postmenopausal osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2000;67:286-90.
117. Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab.* 2004;22:462-8. Erratum: *J Bone Miner Metab.* 2005;23:95.
118. Lau EM, Woo J, Chan YH, et al. Alendronate prevents bone loss in Chinese women with osteoporosis. *Bone.* 2000;27:677-80.
119. Yen ML, Yen BL, Jang MH, et al. Effects of alendronate on osteoporotic postmenopausal Chinese women. *Bone.* 2000;27:681-5.
120. Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, et al. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002;136:742-6.
121. Aki S, Gulbaba RG, Eskiuyurt N. Effect of alendronate on bone density and bone markers in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Back & Musculoskeletal Rehabilitation.* 2003-2004;17:27-31.
122. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone.* 2003;33:301-7.
123. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al. Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1259-69.
124. Cryer B, Miller P, Petruschke RA, et al. Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:599-607.
125. Eisman JA, Rizzoli R, Roman-Ivorra J, et al. Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:699-705.
126. Lanza F, Sahba B, Schwartz H, et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:58-64.
127. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:1044-52.
128. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1294-301.
129. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282:1344-52.
130. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, 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.
131. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23:517-23.
132. Cranney A, Waldeger L, Zytaruk N, et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004523.
133. Roux C, Seeman E, Eastell R, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:433-9.
134. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Hip Intervention Program Study Group. 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.
135. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone.* 2003;32:120-6.
136. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:462-8.
137. Fogelman I, Ribot C, Smith R, et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1895-900.
138. Brown JP, Kessler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2002;71:103-11.
139. Harris ST, Watts NB, Li Z, et al. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:757-64. Erratum: *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1690.
140. Leung JY, Ho AY, Ip TP, et al. The efficacy and tolerability of risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Bone.* 2005;36:358-64.
141. Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, et al. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int.* 2000;11:615-20.
142. Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:262-70. Erratum: *Mayo Clin Proc.* 2002;77:601.
143. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, et al. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Bone.* 2004;34:736-46.
144. Borah B, Ritman EL, Dufresne TE, et al. The effect of risedronate on bone mineralization as measured by micro-computed tomography with synchrotron radiation: correlation to histomorphometric indices of turnover. *Bone.* 2005;37:1-9.
145. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Oral ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241-9.

146. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:391-401.
147. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH 3rd, et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2004;34:890-9.
148. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1315-22.
149. Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, et al; Ibandronate Intravenous Study Group. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:969-75.
150. Delmas PD, Adams S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1838-46.
151. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int.* 2004;15:792-8.
152. Tanko LB, Mouritzen U, Lehmann HJ, et al. Oral ibandronate: changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy and during different suboptimally dosed treatment regimens. *Bone.* 2003;32:687-93.
153. Reginster JY, Wilson KM, Dumont E, et al. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5018-24.
154. Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH 3rd, et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporos Int.* 2004;15:231-7.
155. Tanko LB, McClung MR, Schimmer RC, et al. The efficacy of 48-week oral ibandronate treatment in postmenopausal osteoporosis when taken 30 versus 60 minutes before breakfast. *Bone.* 2003;32:421-6.
156. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2002;346:653-61.
157. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1059-66.
158. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821-31.
159. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459-68.
160. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2816-22.
161. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone (1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5212-20.
162. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta 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;344:1434-41.
163. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):326-39.
164. Nevit MC, Chen P, Dore RK, et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006;17:273-80.
165. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1932-41.
166. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:539-43.
167. Prince R, Sapos A, Hossain A, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1507-13.
168. Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet.* 1997;350:550-5.
169. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res.* 2001;16:925-31.
170. Cosman F, Nieves J, Zion M, et al. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med.* 2005;353:566-75.
171. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2129-34.
172. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353:555-65.
173. Sahota O, Fowler I, Blackwell PJ, et al. A comparison of continuous alendronate, cyclical alendronate and cyclical etidronate with calcitriol in the treatment of postmenopausal vertebral osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2000;11:959-66.
174. Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, et al; Risedronate Phase III Research Group. A comparison of the effect of risedronate and etidronate on lumbar bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2002;13:971-9.
175. Cortet B, Bera-Louville A, Gauthier P, et al. Comparative efficacy and safety study of etidronate and alendronate in postmenopausal osteoporosis. Effect of adding hormone replacement therapy. *Joint Bone Spine.* 2001;68:410-5.
176. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:141-51.
177. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International. *J Intern Med.* 2004;255:503-11.
178. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al; PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1207-15.
179. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:720-6.
180. Evio S, Tiitinen A, Laitinen K, et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:626-31.
181. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:2525-33.
182. Palomba S, Orio F Jr, Colao A, et al. Effect of estrogen replacement plus low-dose alendronate treatment on bone density in surgically postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1502-8.
183. Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. Effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:852-7.
184. Sambrook PN, Cohen ML, Eisman JA, et al. Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:535-8.
185. Reid IR. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Densitometry.* 1998;1:65-73.
186. Sambrook PN. Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1646-9.
187. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
188. Van Staa TP, Leufkens HJM, Abenhaim L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and accumulative doses. *Rheumatology.* 2000;39:1383-9.
189. Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2004;24:63-70.
190. Lakatos P, Nagy Z, Kiss L, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol.* 2000;59 Suppl 1:48-52.
191. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, et al. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.* 2004;15:301-10.
192. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med.* 1993;328:1747-52.
193. Adachi JD, Roux C, Pitt PL, et al. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol.* 2000;27(10):2424-31.
194. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1998;339:292-9.
195. Emkey R, Delmas PD, Goemaere S, et al. Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients. A retrospective, observational study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1102-8.
196. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NFA, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int.* 2000;11:331-7.
197. 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;67:277-85.
198. Reid DM, Adams S, Devogelaer JP, et al. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:242-7.
199. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJ, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2001;15:1006-13.

200. Homik JJEH, Adachi JD, Cranney A, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Review). The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library. 2005;2:1-28.
201. Lane NE, Sanchez S, Moding W, et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized trial. J Clin Invest. 1998;102(8):1627-33.
202. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ. 2003;326:469-74.
203. Toth E, Csupor E, Mészáros S, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures—an open label study. Bone. 2005;36:47-51.
204. Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, et al. A randomised trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. J Bone Miner Res. 2002;17:521-7.
205. Olszynski WP, Davison KS, Ioannidis G, et al. Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study. Osteoporos Int. 2006;17:217-24.
206. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med. 2000;343:604-10.
207. Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate Treatment of Established Primary Osteoporosis in Men: Results of a 2-Year Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5252-5.
208. Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. Rheumatol Int. 2004;24:110-3.
209. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The Effects of Parathyroid Hormone, Alendronate, or Both in Men with Osteoporosis. N Engl J Med. 2003;349:1216-26.

210. Gonnelli S, Coppolaro C, Montagnani A, et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. Calcif Tissue Int. 2003;73:133-9.
211. Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, et al. Weekly oral alendronic acid in male osteoporosis. Clin Drug Invest. 2004;24:333-41.
212. Simon I, Eshed V, Doolman R, et al. Alendronate for osteoporosis in men with androgen-repleted hypogonadism. Osteoporos Int. 2005;16:1591-6.
213. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Risedronate Sodium Therapy for Prevention of Hip Fracture in Men 65 Years or Older After Stroke. Arch Intern Med. 2005;165:1743-8.
214. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, et al. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. Rheumatol Int. 2006;26:427-31.
215. Lamy O, Sandini L, Pache I, et al. Intravenous ibandronate in men with osteoporosis: an open pilot study over 2 years. J Endocrinol Invest. 2003;26:728-32.
216. Kaufman JM, Orwol E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. Osteoporos Int. 2005;16:510-6.
217. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, et al. Parathyroid Hormone as a Therapy for Idiopathic Osteoporosis in Men: Effects on Bone Mineral Density and Bone Markers. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3069-76.
218. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2003;18:9-17.
219. Kurland ES, Samantha SL, Heller L, et al. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]. Osteoporos Int. 2004;15:992-7.
220. Tracz MJ, Sideras K, Bolaña ER, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2011-6.

Comité Científico

Jesús González Macías, Nuria Guañabens Gay, Carlos Gómez Alonso, Luis del Río Barquero, Manuel Muñoz Torres, Lluís Pérez Edo, J. Bernardino Díaz López y Esteban Jódar Gimeno.

Comité de Expertos de la SEIOMM

Jorge Cannata Andía, Antonio Cano Sánchez, Cristina Carbonell Abella, Manuel Díaz Curiel, Adolfo Díez Pérez, Jordi Farrerons Minguela, Alberto García Vadillo, Federico Hawkins Carranza, Javier del Pino Montes, Pedro Mezquita Raya, Ana Monegal Brancós, Xavier Nogués Solán, José Manuel Olmos Martínez, Pilar Orozco López, Ramón Pérez Cano, Lluís Pérez Edo, Pilar Peris Bernal, J. Manuel Quesada Gómez, José Antonio Riancho Moral, Daniel Roig Escofet, Manuel Sosa Henríquez y Antonio Torrijos Eslava.

Grupo de expertos en metodología epidemiológica

Evaluación de niveles de evidencia: Miguel Delgado, Silvia Palma Pérez y Marcial Mariscal Ortiz.
Búsqueda bibliográfica: José Luis Hernández Hernández.

Comité de Expertos externo que ha valorado las Guías y formulado opiniones sobre ellas

Luis Ferrández Portal (Traumatología y Cirugía Ortopédica), Francisco Guillén Llera (Geriatría), Juan

Ramón Jiménez Blanco (Radiología), José Manuel Ribera Casado (Geriatría) y Rafael Sánchez Borrego (Ginecología).

Representantes de otras Sociedades Científicas Españolas que han valorado las Guías y formulado opiniones sobre ellas

Luis Aguilera García (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria [SEMFYC]), Javier Ferrer Barriendos (Sociedad Española para el Estudio de la Menopausia [AEEM]), José Filgueira Rubio (Sociedad Española de Medicina Interna [SEMI]), Jordi Fiter Areste (Sociedad Española de Reumatología [SER]), Antonio Herrera Rodríguez (Sociedad Española de Traumatología y Cirugía Ortopédica [SECOT]), Aida Iglesias García (Sociedad Española de Medicina Rural y General [SEMERGEN]), Guillermo Martínez Díaz-Guerra (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [SEEN]) y Pilar Mesa (Sociedad Española de Geriatría y Gerontología [SEGG]).

Otras instituciones que han colaborado con sus comentarios a la versión final de las Guías

Asociaciones de pacientes: representante, Carmen Sánchez Chicharro (Asociación Española contra la Osteoporosis [AECOS]).

Ministerio Español de Salud y Consumo: representante, José Martínez Olmos.

Gobiernos Regionales: representante, Santiago Benito Urbino (La Rioja).

Trabajo de secretaría: Covadonga Fernández Brañanova.

Declaración de intereses

Todos los miembros del Comité Científico y del Comité de Expertos de la SEIOMM han hecho una declaración de sus potenciales conflictos de intereses.

Financiación de las Guías

Las Guías han sido financiadas mediante fondos gestionados por la SEIOMM, con la contribución de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) y la colaboración de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO). Han contribuido con ayudas no condicionales Lilly, MSD, Novartis, Procter & Gamble, Roche-GSK, Sanofi-Aventis/Almirall y Servier. Han colaborado también Amgen, Faes, Nycomed y Rovi.