

Osteoporosis

J.J. García Borrás, L. González Puig, M.L. Muñoz Guillén, R. Negueroles Albuixech, J.L. Valero Sanz, D. Ybáñez García. Unidad de Reumatología. Hospital Universitario “La Fe”. Valencia.

DEFINICIÓN

La osteoporosis (Op) es el proceso metabólico óseo más frecuente. Se define como una enfermedad sistémica del esqueleto, producida por una pérdida de masa ósea y una alteración de la microarquitectura del tejido óseo, que provocan aumento de la fragilidad ósea y la tendencia al aumento del riesgo de fracturas^(1, 2).

En el año 2001 se introdujo el término “resistencia ósea”, haciendo referencia no sólo a la densidad mineral, sino también a la calidad del hueso. Teniendo en cuenta dicho concepto, la definición actual de Op es la siguiente: “Es una enfermedad del esqueleto caracterizada por la disminución de la resistencia ósea, que conlleva un aumento del riesgo de fracturas”. Los elementos cuantitativos y cualitativos que determinan la resistencia ósea quedan expuestos en la tabla 1.

Otra definición, con características diagnósticas, es la emitida por la OMS (1.994), basada en la medición de la densidad mineral ósea (DMO) mediante densitometría. Para ello se establecieron unos valores de normalidad en mujeres caucásicas, utilizando un densitómetro de doble energía y estudiando los valores de T-score. Este parámetro representa el número de desviaciones estándar que se aparta la DMO del sujeto estudiado, con respecto al valor promedio de la DMO de un grupo poblacional de adultos jóvenes del mismo sexo^(1, 2).

- Normal: T score mayor de -1.
- Osteopenia: T score entre -1 y -2,5.
- Osteoporosis: T score inferior a -2,5.
- Osteoporosis severa: T score inferior a -2,5 DE + presencia de fractura.

En la Op es característica la pérdida de mineralización ósea y de matriz ósea, manteniéndose una relación normal entre matriz y hueso mineralizado.

EPIDEMIOLOGÍA⁽³⁻⁸⁾

La incidencia de la enfermedad no está debidamente estudiada, ya que su curso es asintomático y las múltiples etiologías del proceso dificultan la identificación. La mayoría de los estudios epidemiológicos de Op se centran en aspectos referentes a las fracturas óseas.

Tabla 1: **Componentes de la resistencia ósea**

Cuantitativos	Cualitativos
<ul style="list-style-type: none"> • Masa ósea • Densidad mineral ósea • Tamaño del hueso 	<ul style="list-style-type: none"> • Macroarquitectura • Microarquitectura • Conectividad trabecular • Remodelado óseo • Mineralización • Enlaces cruzados

Según las últimas estimaciones de la OMS, la Op afecta a unos 300 millones de personas en el mundo. Es más frecuente a medida que avanza la edad y predomina en el sexo femenino. La ratio mujer/hombre es aproximadamente de 2/1.

Se estima que el 30% de las mujeres blancas occidentales y el 9% de los hombres experimentarán una fractura osteoporótica a lo largo de su vida.

La Op afecta al 30-40% de las mujeres postmenopáusicas, estimándose que una tercera parte de las personas mayores de 65 años y casi el 50% de las mayores de 75 años sufren la enfermedad.

La incidencia anual de fracturas de cadera en España se calcula en 220/100.000 personas mayores de 50 años, con un coste anual superior a 192 millones de euros.

Según el estudio EPISER la prevalencia de Op en nuestra población, utilizando un punto de corte de T= -2,5 DE, se estima en el 3,6% de la población mayor de 20 años. Esta prevalencia aumenta progresivamente con la edad, siendo máxima en los mayores de 79 años, donde alcanza el 30,2%.

Hasta el 5,7% de las mujeres mayores de 45 años ha sufrido alguna fractura de cadera, costillas o muñeca, en relación con valores bajos de DMO medida por un método de AccuDEXA.

ETIOPATOGENIA

La patogenia de la Op refleja las interrelaciones complejas que tienen lugar entre genética, metabolismo óseo, otros factores que determinan el crecimiento óseo, la homeostasis cálcica, el pico de masa ósea y la pérdida de hueso. Todos ellos a la vez se ven influenciados por la edad, la actividad o inactividad física, ciertas deficiencias hormonales y el estado nutricional.

Por tanto, la etiopatogenia de la Op primaria es multifactorial y en ella participan factores genéticos, hormonales, alteraciones dietéticas y de la absorción intestinal, así como factores locales óseos.

Factores genéticos

Se ha estimado que el porcentaje de masa ósea que depende de la herencia es aproximadamente de un 50%-75%. Algunas variaciones genéticas influyen directamente en los mecanismos de formación-resorción ósea⁽⁹⁾, como la existencia de una anomalía estructural del procolágeno tipo I o el fenotipo de la glicoproteína alfa 2 HS⁽¹⁰⁾, que se incorpora al hueso durante la mineralización. Ciertas variantes alélicas comunes en el gen que codifica el receptor de la vitamina D, son responsables del 75% de la determinación genética de la DMO, en individuos sanos⁽¹¹⁾.

Factores hormonales

Son varias las hormonas que actúan sobre las células óseas. Las hormonas sexuales como estrógenos y andrógenos son importantes para la maduración del esqueleto. Además, la Op es una patología más frecuente en mujeres postmenopáusicas; la deficiencia estrogénica está asociada a una liberación de citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF), las cuales conducen al reclutamiento y estimulación de los osteoclastos en la médula ósea. También actúan sobre los osteoblastos, incrementando la liberación del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), TGF- β y PGE-2, inhibiendo el reclutamiento y función de los osteoblastos.

La PTH estimula la función osteoclástica a través de las células osteoblásticas (sólo los osteoblastos tienen receptores para la PTH), que liberan sustancias activadoras de la resorción ósea, como la IL-6.

La calcitonina ejerce un potente efecto inhibitorio directo sobre la motilidad y actividad de los osteoclastos maduros y precursores.

Las hormonas tiroideas incrementan la actividad de las unidades de remodelado óseo, aumentando el número y la actividad de los osteoclastos.

Alteraciones dietéticas y hábitos

Un aporte suficiente de calcio es necesario para el crecimiento y consolidación del esqueleto en el niño y en el adolescente, ya que determina el pico de masa ósea. En los ancianos hay una disminución de la absorción del calcio.

La vitamina D ejerce importantes efectos estructurales y funcionales en el hueso a través de su

metabolito biológicamente más activo, el 1-25 (OH)²-D₃ o calcitriol. Activa la función osteoclástica de manera indirecta, actuando a través de receptores existentes en las células de estirpe osteoblástica, que activan a su vez a los osteoclastos maduros y, directamente, sobre la diferenciación de los preosteoclastos.

Los hábitos tóxicos como alcohol y el tabaco también influyen negativamente sobre la DMO.

Factores locales

El hecho de que el remodelado se produzca independientemente en determinados focos del tejido óseo sugiere un mecanismo local de regulación. Muchas de las observaciones tienen su origen en estudios *in vitro*.

Ciertas citoquinas, IL-1, IL-6 y TNF-alfa, poseen la capacidad de activar la formación y función de los osteoclastos. El interferón gamma, el factor beta transformador del crecimiento y el antagonista del receptor IL-1, por el contrario, inhiben la formación y la actividad del osteoclasto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La Op "per se" es asintomática en sus fases iniciales. Es un proceso silente y progresivo, por ello se la ha llegado a conocer como "epidemia silenciosa". Cuando la enfermedad avanza, aparece la complicación fundamental de la misma, las fracturas, de tal modo que se considera a éstas como la verdadera enfermedad.

Las características clínicas varían de acuerdo con la localización de la fractura. Aunque éstas pueden ocurrir en cualquier hueso, las más frecuentes son las vertebrales, las del antebrazo y de la cadera.

Las manifestaciones más frecuentes de la Op son las fracturas vertebrales. Pueden presentarse con dolor agudo dorsolumbar, tras una flexión brusca o un simple gesto como un golpe de tos, pero también pueden ser asintomáticas y pasar desapercibidas, manifestándose de forma tardía con la aparición de una cifosis progresiva.

La forma más habitual de presentación clínica es el dolor agudo, intenso e incapacitante producido por el aplastamiento vertebral. Puede aparecer espontáneamente o tras un traumatismo leve. El dolor intenso suele durar dos o tres semanas, puede irradiarse metaméricamente y se agrava por la movilización y con las maniobras de Valsalva. En la exploración física suele existir una limitación intensa de la movilidad en la fase

aguda, con puntos dolorosos selectivos a la presión de las apófisis espinosas. En otras ocasiones el dolor es de intensidad moderada, mal localizado y difuso, a lo largo del raquis dorsolumbar. Tiende a disminuir en el transcurso de los dos o tres meses siguientes. La remisión suele ser total, pero puede quedar como secuela un dolor crónico en relación con la sobrecarga a la que están sometidos los elementos de la columna, debido a la alteración estática y dinámica que produce la fractura vertebral sobre el resto del raquis. Las complicaciones neurológicas son muy raras.

Las fracturas vertebrales podemos clasificarlas en⁽¹²⁾:

1) Parciales y dentro de éstas, cuando se afecta la parte media vertebral, hablamos de bicóncavas, mientras que si ocurre en la parte anterior se denominan fracturas en cuña. En la región dorsal los aplastamientos suelen ser anteriores, dando lugar a vértebras cuneiformes, sin embargo, en la región lumbar y dorsal baja suelen aparecer hundimientos centrales, adquiriendo las vértebras una forma bicóncava (en diábolo).

2) Completas, cuando son fracturas que afectan a todo el cuerpo vertebral, denominándose en este caso colapsos vertebrales.

Las fracturas pueden localizarse en una o varias vértebras; tienen predilección por la zona dorsal media (D8-D9) y por la unión dorsolumbar (D11-D12-L1). En la columna cervical no suelen producirse fracturas espontáneas. Las secuelas clínicas más llamativas de las fracturas vertebrales pueden sobrepasar el sistema esquelético, produciendo alteraciones funcionales sobre los demás sistemas orgánicos. Así, la acentuación de la cifosis dorsal produce una reducción de la capacidad pulmonar que limita la resistencia a los esfuerzos físicos; la aproximación de las costillas a la cresta ilíaca causa una protusión abdominal, que a su vez, ocasiona molestias digestivas y sensación de saciedad precoz, además de la típica reducción de la talla debida a los hundimientos vertebrales. Todo ello provoca una disminución de la calidad de vida de los pacientes con fracturas vertebrales múltiples.

En otras ocasiones, la primera manifestación de la enfermedad osteoporótica es la presencia de una fractura de huesos largos, que suele ocurrir tras un traumatismo mínimo o una caída. Las más frecuentes son las del extremo distal del antebrazo (fractura de Colles); las tres cuartas partes de las mismas se relacionan con la disminución de la masa ósea. Alcanzan su máxima incidencia después de la menopausia y a partir de los 55 años la incidencia se estabiliza. Las características clínicas son dolor

agudo, deformidad típica en dorso de tenedor e impotencia funcional. Asimismo, pueden aparecer complicaciones posteriores como el síndrome del túnel carpiano, artrosis secundaria y algodistrofia simpático-refleja.

Otra fractura característica es la de fémur, generalmente provocada por una caída con impacto directo sobre la cadera. Incide dos veces más en las mujeres que en los varones. Existen dos tipos de fracturas de cadera, las intracapsulares o cervicales, que se suelen asociar a dificultades de consolidación y osteonecrosis de la cabeza femoral y, las extracapsulares o troncantéreas, que habitualmente se producen en mujeres de mayor edad. Clínicamente, la fractura de cadera produce dolor intenso, incapacidad para la bipedestación y deformidad típica del miembro inferior, que aparece más corto, en flexión y rotación externa.

Estas fracturas requieren de dos a tres semanas de hospitalización, aumentan el riesgo de muerte y en muchos casos se pierde la independencia funcional. En el primer año, y sobre todo en los primeros cuatro meses que siguen a la fractura, la mortalidad es 12% a 20% más alta que en personas de edad similar y del mismo sexo, sin fracturas.

Otros tipos de fracturas menos frecuentes pero que también revisten importancia son las de húmero, por las limitaciones que provocan, las fracturas de costillas y las de las ramas pelvianas.

DATOS DE LABORATORIO^(13, 14)

En la osteoporosis primaria, el laboratorio no aporta ningún dato al diagnóstico. No obstante, debe realizarse un hemograma, VSG, bioquímica y algunas determinaciones hormonales para descartar otras enfermedades que producen osteopenia tales como ciertas enfermedades endocrinas (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismos, etc...), tumorales, mieloma múltiple u otras.

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo no son útiles para el diagnóstico de la Op ni para la predicción de fracturas, pero pueden ser útiles proporcionando información adicional a la clínica y a la densitometría. También son útiles para detectar, en la Op postmenopáusica, a las perdedoras rápidas (se elevan los marcadores de un 60% a un 80 % sobre los valores normales). Tal vez en un futuro próximo podrán también ser de utilidad en el seguimiento del paciente osteoporótico, para valorar a corto plazo, la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Entre los marcadores de resorción actuales, parece ser que los NTx y CTx son los que tienen mayor sensibilidad y especificidad, y aunque carecen de utilidad diagnóstica, pueden emplearse en la monitorización precoz del tratamiento, ya que sus niveles se reducen a los 3-6 meses de haber iniciado un tratamiento antirresortivo, anticipando el aumento de la densidad mineral ósea que suele ocurrir a los 2-3 años. Es por esto por lo que son los más empleados en los ensayos clínicos.

También parece ser, que la reducción precoz de estos dos marcadores, se asocia a un menor riesgo de fracturas a largo plazo y que puede existir un umbral en la disminución del recambio óseo, a partir del cual la reducción del riesgo de fractura vertebral ya no se conseguiría con la utilización del mismo antirresortivo.

Por el momento, no hay evidencias concluyentes para recomendar la utilización sistemática de estos marcadores (Tabla 2).

PRUEBAS DE IMAGEN

Radiología convencional

La radiología tiene una utilidad limitada ya que su sensibilidad y especificidad son muy bajas. Es útil para el diagnóstico de las fracturas, pero no para el diagnóstico precoz de la enfermedad. Cuando observamos algunos de los signos radiológicos sugestivos de Op, ya se ha perdido más de un 30 % de la masa ósea y cuando se aprecian signos claros (aplastamientos, acunamientos o biconcavidades), la pérdida es mayor del 50 %.

Se han utilizado índices radiológicos como el de Singh, Eastell y McCloskey, que han sido abandonados por su escasa sensibilidad. Los índices morfométricos de Eastell y McCloskey permiten valorar la evolución de la enfermedad, clasificándola en leve, moderada o severa, según el número y característi-

cas de las fracturas. No obstante son poco utilizados en la práctica clínica.

La principal utilidad de la radiología convencional de raquis lateral es el seguimiento e identificación de las fracturas vertebrales. Existen métodos computarizados de cuantificación, aunque son más empleados en ensayos clínicos que en la práctica clínica.

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea tiene escasa indicación en el diagnóstico de Op. Sólo se emplea para la identificación de fracturas de difícil localización, tales como las fracturas de estrés del sacro o de los metatarsianos y en diagnóstico diferencial de las metástasis óseas.

Densitometría ósea⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

El riesgo de sufrir fracturas está claramente relacionado con una DMO disminuida, aunque también intervienen otros factores importantes como la calidad ósea. Esta viene definida por la macro y microarquitectura del tejido óseo, la conectividad trabecular, el remodelado óseo, el índice de mineralización, los enlaces de colágeno e incluso el tamaño del hueso, factores que contribuyen a la “resistencia ósea”. En la actualidad no existen métodos de cuantificación de la calidad ósea que sean de fácil aplicación en la clínica. De esta forma, se utiliza la DMO como el mejor predictor del riesgo de fractura. Su utilidad desde este punto de vista está bien demostrada, aunque sólo es parcial, ya que el incremento de la DMO producido por los fármacos antirresortivos no explica más del 50% de la disminución del riesgo de fracturas conseguido con el tratamiento, de lo que se deduce la gran importancia que tienen otros factores al margen de la DMO en el riesgo de fractura. Es también por esta razón por lo que no es del todo útil la DMO como método de control terapéutico.

Tabla 2: **Marcadores bioquímicos óseos**

Marcadores de formación ósea	Marcadores de resorción ósea
<p>Sangre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa Alcalina total • Fosfatasa Alcalina ósea • PTH intacta • Osteocalcina • PICP (Carboxiterminal del propéptido procolágeno I) • PINP (Aminoterminal del propéptido procolágeno I) 	<p>Orina (matinal de 2 horas-Método Nordin)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiprolinuria • Calcio/Creatinina • Fósforo/Creatinina • Piridolina • Desoxipiridolina • NTx (N-telopéptidos) • CTx (C-telopéptidos) <p>Sangre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa ácida tartrato resistente

Tabla 3: **Clasificación según la OMS basada en métodos densitométricos**

Grados	DMO según la t-score
Normal	Mayor de - 1 DE
Osteopenia	Entre -1 y - 2,5 DE
Osteoporosis	Menor de - 2,5 DE
Osteoporosis grave, complicada o establecida	Menor de - 2,5 + presencia de fracturas

La medición de la DMO puede hacerse con diferentes técnicas. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM) han sido utilizadas con este fin, pero la técnica consensuada y aceptada internacionalmente es la densitometría que utiliza el sistema de absorciometría radiológica de doble energía (DEXA).

Desde hace años han venido desarrollándose múltiples métodos que intentan evaluar la masa ósea.

Los densitómetros centrales, con medición en cadera y columna vertebral, de fuente radiológica de doble fotón (DEXA) son el patrón "oro" en la técnica de la medida de masa ósea. Con los nuevos aparatos el tiempo de realización es muy corto, de 4 a 5 minutos, la irradiación es muy baja y a largo plazo muestran un índice de correlación y reproducibilidad alto.

La densitometría mide el contenido mineral óseo de la zona de hueso explorado y los resultados de la medición se expresan en gr/cm²; éstos deben estar referidos a los valores de la población normal, por lo que es necesario tener estudios previos de normalidad en cada país.

Los resultados pueden expresarse en valores absolutos pero es preferible hacerlo en valores relativos. La diferencia entre el individuo estudiado y la media de la población sana de sus mismas características (edad y sexo) es la z-score y la diferencia entre el pico máximo de masa ósea supuesta entre los 20 y 30 años y la medición actual es la t-score. En ambos casos expresadas en desviaciones estándar (DE). La t-score es la que se utiliza habitualmente para el diagnóstico. Se dice que existe una osteopenia cuando sus valores están situados entre -1 y -2,5 DE por debajo del valor del pico máximo de masa ósea y osteoporosis cuando está por debajo de -2,5 DE. Se define la Op severa, establecida o grave, cuando al valor anterior se asocia una fractura ósea (Tabla 3).

La densitometría es útil para el diagnóstico de la osteopenia y osteoporosis, así como para predecir el riesgo de fractura. Este aumenta 1,5 a 3 veces por cada DE que disminuye la DMO, en las personas mayores y antes de intervención farmacológica.

Tabla 4: **Indicaciones de Densitometría**

- Anomalías radiológicas óseas sugerentes de desmineralización
- Fractura osteoporótica previa
- Fractura por traumatismo menor
- Déficit patológico de estrógenos
- Hipogonadismo en el varón
- Tratamiento prolongado con corticoides
- Historia de trastorno nutricional grave
- Hiperparatiroidismo primario
- Hipertiroidismo
- Paciente menopáusica con miedo a padecer Op y dispuesta a tratarse

Las principales indicaciones de la densitometría se exponen en la Tabla 4. En definitiva, se debe realizar una densitometría a cualquier mujer postmenopáusica que presente algún factor de riesgo de osteoporosis importante y que esté dispuesta a tratarse si fuese necesario.

Actualmente también disponemos de otros sistemas para evaluar la DMO en el esqueleto periférico: DEXA en la extremidad distal del radio, falange y calcáneo, siendo éste último el que mayor correlación tiene con el DEXA a nivel central (columna y cadera).

Los ultrasonidos, en sus diferentes presentaciones SOS, BUA y QUI/S cuantitativos, aunque no miden específicamente masa ósea, sí son predictores del riesgo de fractura. En la actualidad no se ha demostrado su valor para ser utilizados como screening ni en el control del tratamiento.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La Op se diagnostica a través del resultado de la densitometría ósea o bien por la presencia de fracturas osteoporóticas. Se debe poner en marcha el procedimiento diagnóstico ante la concurrencia de factores de riesgo.

CLASIFICACIÓN

La Op, atendiendo a su etiología, se clasifica en primaria y secundaria y, éstas a su vez, se subclasifican en una amplia variedad de causas como se expone en las tablas 5 y 6.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnostico diferencial se debe realizar con aquellos procesos que produzcan pérdida ósea y fracturas patológicas (Tabla 7), fundamentalmente la osteomalacia y los procesos tumorales sólidos o hematológicos.

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

La Op ha sido llamada la “epidemia silenciosa” porque inicialmente no da síntomas; sólo sus temidas consecuencias, las fracturas, son sintomáticas. La valoración individualizada del riesgo de fractura es necesaria en cada paciente para determinar el grado o intensidad de la enfermedad.

Se ha demostrado que numerosos factores se asocian a riesgo elevado de fractura vertebral o de fémur. Estos factores de riesgo se dividen en dos grandes grupos; los que afectan a la masa ósea y los que intervienen en el traumatismo que desencadena la fractura.

Tabla 5: **Clasificación de la osteoporosis**

Osteoporosis primaria	Juvenil		
	Adulto	Postmenopáusica Senil	Tipo I Tipo II
Osteoporosis secundarias	Genéticas	Síndrome de Marfan Síndrome de Turner Síndrome de Klinefelter Osteogénesis imperfecta Homocistinuria Hipofosfatasa	
	Endocrinas	Hiperparatiroidismo Hipertiroidismo Estados hipogonadales (Ovárico, Testicular)	
	Enfermedades gastrointestinales	Hepatopatías crónicas Gastrectomías Alcoholismo Síndrome de malabsorción	
	Enfermedades hematológicas	Mieloma Macroglobulinemia Leucosis	
	Tejido conectivo	Artritis Reumatoide Espondilitis anquilosante LES, etc.	
	Metabólicas	Diabetes Hemocromatosis Acidosis	
	Nefropatías	Insuficiencia renal crónica	
	Farmacológicas	Corticoides Heparina Fósforo Barbitúricos, etc.	
	Alimentarias	Baja ingesta de calcio Dietas ricas en proteínas Bloqueadores de la absorción del calcio Déficit de vitamina D	
	Procesos Tumorales	Primarios, o metastáticos	

El factor de riesgo más importante y con mayor evidencia científica es la existencia de fracturas previas. La presencia de una fractura vertebral multiplica por 2 el riesgo de sufrir una fractura de fémur y por 12 el de sufrir una nueva fractura vertebral. Como es obvio, la presencia de fracturas hace innecesaria la práctica de densitometría para el diagnóstico de la Op.

La mejor herramienta para la valoración individual de cada paciente es la identificación de los factores de riesgo, unida a la medición de la DMO. Dichos resultados ayudarán a tomar determinaciones terapéuticas con el mayor acierto.

PREVENCIÓN

En la Op la prevención adquiere una gran importancia, ya que, una vez ocurrida la pérdida de masa ósea, su restauración es muy difícil.

Para que un tratamiento preventivo sea considerado eficaz debe carecer de efectos secundarios graves, se debería poder aplicar a una gran fracción de población (universalidad) y guardar un equilibrio adecuado del cociente coste/beneficio. Se puede decir conceptualmente que las medidas de prevención en Op cumplen estos tres requisitos.

Los objetivos de la prevención en la Op son, por un lado, obtener un pico de masa ósea adecuado durante las etapas tempranas de la vida (hasta los 30 años) y, por otro lado, disminuir en lo posible la irremediable pérdida ósea en edades posteriores. Además, se debe reducir el riesgo de fractura, que es la consecuencia más temida de esta enfermedad.

Existen unas medidas generales de prevención, que son aplicables a toda la población y a cualquier edad, y que, naturalmente, si se aplican desde la infancia, harán que se consiga un mayor pico de masa ósea. Estas medidas generales consisten en realizar una dieta adecuada, sobre todo en calcio, vitamina D y proteínas, ejercicio físico controlado, una exposición solar adecuada y evitar tóxicos como el tabaco, el alcohol, el exceso de café, etc.

Por otro lado, existen unas medidas específicas de prevención para situaciones concretas, y en este caso debemos tener en cuenta las circunstancias o factores de riesgo, que justifican la aplicación de dichas medidas (Tablas 9, 10 y 11).

Aunque es difícil cuantificar la incidencia de uno u otro factor de riesgo en el proceso

Tabla 8: **Factores de riesgo de baja masa ósea**

Riesgo elevado

- Déficit estrogénico
- Fractura osteoporótica o por traumatismo mínimo
- Disminución de la altura vertebral o de la talla
- Hipertiroidismo e Hiperparatiroidismo
- Hipogonadismo en el varón
- Corticoterapia prolongada

Riesgo bajo

- Menopausia fisiológica
- Bajo peso
- Tabaquismo
- Baja ingesta de calcio
- Historia familiar de fractura osteoporótica
- Enfermedades osteoporizantes:
 - Gastrointestinales: Resección, Enfermedad inflamatoria, síndrome de malabsorción
 - Tiroidectomía
 - Diabetes mellitus tipo I
 - Hepatopatía crónica
 - Artritis reumatoide
 - Insuficiencia renal
 - Alcoholismo
 - Enfermedad pulmonar obstructiva
- Fármacos osteoporizantes:
 - Heparina, inmunosupresores
 - Litio, anticonvulsivantes
 - Tiroxina a altas dosis

osteoporótico, no cabe duda de que su presencia aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas; por lo tanto, la valoración individualizada de dichos factores se hace imprescindible a la hora de justificar la aplicación de medidas preventivas.

La conjugación del análisis de los factores de riesgo, con la medida de la masa ósea mediante densitometría y, en ocasiones, la determinación de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, nos indican claramente los sujetos de riesgo en los que está indicada la prevención o el tratamiento.

Con respecto a la prevención de la osteoporosis senil, cuanto antes la comencemos, más eficaz será, por lo que se considera que debe iniciarse alrededor de los 60 años. Son subsidiarias de estudio todas aquellas personas de más de 60 a 65 años que presenten uno o varios factores de riesgo, ya que hay que tener en cuenta que la pérdida ósea, con la edad, tiene un componente lineal.

Tabla 6: **Clasificación de la osteoporosis idiopática (Riggs)**

CARACTERÍSTICAS	TIPO I	TIPO II
Denominación	Postmenopáusica	Senil
Edad (años)	50-75	>70
Mujeres/varones	6/1	2/1
Tipo de pérdida de hueso	Trabecular	Trabecular y Cortical
Tipo de pérdida de hueso	Acelerada	Lenta
Tipo de fractura	Vertebral y Radio distal	Vertebral y cuello femoral
Niveles de PTH	Disminuidos	Aumentados
Absorción de calcio intestinal	Disminuida	Disminuida
Síntesis 1,25(OH) ₂ -D ₃	Reducida Primariamente	Reducida secundariamente
Etiología principal	Menopausia Deprivación estrogénica Factores predisponentes individuales	Pérdida ósea con la edad Hiperparatiroidismo secundario

Tabla 7: **Diagnóstico diferencial de la osteoporosis**

Procesos	Etiología	Manifestaciones
Osteomalacia	Nutricional Enfermedades digestivas, hepáticas, renales Tumoral	Líneas de Looser Aumento de fosfatasa alcalina Déficit de vitamina D
Hiperparatiroidismo	Adenoma paratiroideo	Aumento de PTH con Hipercalcemia, Hipofosforemia, Hiper calciuria e Hiperfosfaturia. Pruebas de imagen
Osteodistrofia renal	Insuficiencia renal crónica	
Infecciones	TBC Brucelosis Osteomielitis piógena	Dolor, rigidez, fiebre Pruebas de imagen positivas Cultivos positivos
Enfermedades hematológicas	Mieloma Plasmocitoma solitario Macroglobulinemia de Waldenström	VSG elevada, Hipercalcemia y Gammapatía monoclonal en suero u orina Biopsia de médula ósea
Neoplasias	Primarias Metastásicas	Fracturas y aplastamientos vertebrales Destrucción de pedículos Deformidad vertebral Masa de partes blandas

Los factores de riesgo de baja masa ósea son elementos diagnósticos y pronósticos, ya que sabemos que están actuando sobre el paciente y que de forma inexorable lo conducirán a una pérdida de masa ósea. Se han dividido, según la magnitud del riesgo asociado a la fractura, en factores de alto riesgo y de bajo riesgo (Tabla 8).

Aunque hay evidencia consistente de la asociación entre el descenso de la DMO y el riesgo de fractura, la masa ósea no es el único factor de riesgo que interviene en la enfermedad.

Por otra parte, aquellas situaciones capaces de favorecer el riesgo de caídas (Tablas 9 y 10) son a su vez factores de riesgo indirectos para sufrir de fracturas.

Tabla 9: **Factores de riesgo de caídas (I)**

Factores de riesgo intrínsecos y sus medidas correctoras	
Factores de riesgo	Medidas correctoras
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución sensorial (Vista, oído) • Alteraciones neurológicas (AVC, falta de equilibrio, polineuritis) • Alteraciones del aparato locomotor y de la marcha, alteraciones de los pies • Alteraciones cardiovasculares • Fármacos: sedantes, hipotensores, anti-depresivos, etc... 	<ul style="list-style-type: none"> • Lentes, intervención, ortesis y prótesis • Actuaciones sobre la sintomatología existente y sus causas • Diagnóstico, tratamiento adecuado y rehabilitación • Diagnóstico y tratamiento corrector • Valoración de riesgo/beneficio de cada fármaco, intentar reducir dosis

Tabla 10: **Factores de riesgo de caídas (II)**

Factores de riesgo extrínsecos o medioambientales y sus medidas correctoras	
Factores de riesgo	Medidas correctoras
<ul style="list-style-type: none"> • Suelos resbaladizos, con obstáculos, irregulares • Iluminación • Escaleras • Cocina y cuarto de baño • Ropa y calzado 	<ul style="list-style-type: none"> • Suelos no deslizantes, orden, alfombras de pequeño grosor, evitar obstáculos • Interruptores de fácil acceso, evitar deslumbramiento y penumbra, luces de situación, iluminación adecuada • Pasamanos bilaterales, suficiente iluminación, peldaños señalizados y de altura inferior a 16 cm; si es posible sustitución por rampas • Superficies antideslizantes, barras de sujeción, asientos de seguridad, acceso fácil a mandos y utensilios • Adecuada a sus limitaciones, calzado antideslizante

MEDIDAS PREVENTIVAS

Las medidas preventivas actúan sobre:

- Ejercicio físico y vitamina D.
- Alimentación.
- Hábitos tóxicos.
- Control de fármacos que producen osteoporosis.
- Prevención de caídas y fracturas.

Ejercicio físico

En la prevención de la osteoporosis, el ejercicio físico recomendable debe implicar una sobrecarga mecánica del esqueleto, como el caminar, que ayuda a aumentar la masa ósea, debido a que provoca un incremento de la actividad osteoblástica. En cambio, la natación, no parece influir sobre la masa ósea, ya que en ésta no se da la mencionada premisa de la sobrecarga mecánica.

El ejercicio físico mantenido de forma regular, es beneficioso para el enfermo, ya que le proporciona una mayor potencia muscular, fuerza, agilidad y estabilidad y, por lo tanto reduce el riesgo de caídas.

Se recomienda andar un mínimo de una hora diaria o, preferentemente, si el estado físico del paciente lo permite, dos horas. También es importante realizar ejercicios al aire libre debido al efecto beneficioso del sol sobre la vitamina D.

Por otro lado, el ejercicio físico en personas que están en fase de crecimiento, provoca un aumento del pico de masa ósea, al ejercer un estímulo sobre la actividad osteoblástica.

Se debe buscar una actividad física que esté en consonancia con la edad de la persona. Hay que tener cuidado de no realizar ejercicios que conlleven riesgo de caídas y por lo tanto de fracturas, como por ejemplo aquellos en que se salte o en los que se realicen movimientos violentos.

El jogging o bailar también es aconsejable, ya que todo tipo de ejercicio que implique la bipedestación y la marcha, hace que se desarrolle una mayor densidad de trabéculas óseas en la dirección de las fuerzas de carga. Estas fuerzas actúan especialmente sobre la columna vertebral, que es la zona que sufre osteoporosis con más frecuencia.

No se deben realizar ejercicios físicos que impliquen carga de peso o los que conlleven una hiperflexión de la columna, ya que favorecen un aumento de la cifosis, que puede favorecer el desarrollo de aplastamientos vertebrales.

Por último, es aconsejable dormir sobre un lecho relativamente duro, que permita guardar una postura recta, para evitar así la cifosis.

Vitamina D

La vitamina D favorece la absorción intestinal de calcio y su utilización por el tejido óseo.

En los adultos jóvenes, en nuestro país, no suele haber deficiencias de vitamina D, ya que tanto la ingesta como la exposición solar suelen ser suficientes. Pero en los ancianos, debido a que salen poco de casa y, por lo tanto, se exponen poco al sol, unido a una alimentación inadecuada, los niveles de vitamina D pueden estar disminuidos. En este caso, hay que administrar suplementos adicionales.

En un estudio efectuado en ancianas se concluye que la administración de calcio y vitamina D3 a dosis bajas, disminuye el riesgo de fractura del fémur, incluso en pacientes de edades tan avanzadas como los 84 años.

Así pues, la administración de vitamina D está indicada en ancianos, cuando haya una insuficiente exposición solar, en deficiencias objetivadas de vitamina D y en mujeres con osteoporosis postmenopáusica.

Con la evidencia científica disponible se puede aseverar que la adecuada ingesta de calcio y vitamina D, a través de la dieta o como suplementos farmacológicos, son fundamentales para la prevención de la Op.

Alimentación

Calcio

La ingesta adecuada de calcio, aumenta el pico de masa ósea y es esencial para el desarrollo y mantenimiento del esqueleto.

Por el contrario, si el aporte de calcio durante el crecimiento es insuficiente, provoca una disminución del pico de masa ósea y, durante el envejecimiento, produce un aumento de la pérdida de masa ósea.

La cantidad de calcio que hay que ingerir por día, varía según la edad; así, durante el crecimiento, se debe tomar de 1 a 2 g/día, mientras que en la postmenopausia hasta 2-3 g/día y, en la persona adulta joven, 1-1,5 g/día.

También están aumentadas las necesidades de calcio durante el embarazo y la lactancia, en inmobilizaciones prolongadas y cuando se altere su absorción intestinal.

En los ancianos, la ingesta de calcio, muchas veces sólo llega a los 400 mg/día. Esto es consecuencia de unos malos hábitos alimenticios y de la intolerancia a la lactosa, frecuente en estas edades.

El calcio se encuentra fundamentalmente en los productos lácteos como la leche (sobre todo las fórmulas enriquecidas), el queso, el yogur, etc...Ellos proporcionan el 75% del calcio de la dieta. También

Tabla 11: **Algoritmo para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica**



se encuentra en algunos pescados, frutos secos y vegetales (Tabla 12).

Cuando el calcio aportado por la dieta es insuficiente, podemos recurrir a la administración de suplementos farmacológicos en forma de fosfato, citrato, carbonato o gluconato cálcico.

También son importantes para la formación del esqueleto el fósforo, el magnesio y el zinc.

El sodio y las proteínas, en exceso, producen hipercalciuria y, por lo tanto, habrá que moderar su ingesta.

Hábitos tóxicos.

El tabaco, el alcohol y el exceso de café predisponen al desarrollo de osteoporosis, por lo que habrá que evitarlos.

Control de fármacos que producen osteoporosis.

Los corticoides producen osteoporosis, por lo tanto habrá que limitar su uso a los casos absolutamente necesarios, con dosis bajas y durante el menor tiempo posible.

Tabla 12: **Contenido de calcio en los alimentos**

Alimentos	Cantidad	Calcio (mg)
Alimentos Lácteos		
• Leche entera	1 Taza	300
• Leche desnatada	1 Taza	300
• Nata	1 Cucharada	30
• Cuajada	1 Cucharada	15
• Requesón	40 gr	36
• Quesos	40 gr	150-480
• Yogur natural	1 Unidad	150
Verduras		
• Nabos	1 Taza	300
• Coles	1 Taza	350
• Brécol	1 Taza	130
Pescados y carnes		
• Atún	90 gr	7
• Salmón con espinas	90 gr	160
• Camarones enlatados	90 gr	100
• Pollo	90 gr	12
• Ternera	90 gr	11
Cereales y frutos secos		
• Pistacho	60 gr	80
• Avellanas	60 gr	150
• Nueces	60 gr	60
• Almendras	60 gr	130

También hay que procurar utilizar los corticoides que potencialmente tienen menos acción negativa sobre el metabolismo del calcio, como deflazacor, aunque esta diferenciación ventajosa con los restantes corticoides es discutible.

Otros fármacos que se consideran con poder osteoporizante son el litio, los anticonvulsivantes, la heparina, los citostáticos y la tiroxina a altas dosis.

Prevención de caídas y fracturas.

Ya que el mayor peligro de la osteoporosis reside en las fracturas, hay que intentar evitar las caídas que las producen.

Prevención de las caídas

Sobre todo en la osteoporosis senil, una medida específica de gran importancia es la prevención de las caídas.

Intervienen en las caídas distintos factores, unos intrínsecos a la persona y otros extrínsecos o medioambientales. Estos factores deben ser corregidos, cada uno de ellos específicamente.

Estas medidas específicas de prevención de la osteoporosis senil, deben ser mantenidas siempre, ajustándose a cada paciente y según sus circunstancias.

a) Características del enfermo (factores intrínsecos):

En los ancianos, existe un deterioro global del estado físico y psíquico, un menoscavo de los sentidos (vista, oído, etc...), de su capacidad funcional, de la agilidad, de la fuerza muscular, del equilibrio, de la marcha, de los reflejos y de la capacidad de reacción. Todo esto da lugar a una tendencia a las caídas con riesgo de fracturas (Tabla 9).

b) Características del entorno del enfermo (factores extrínsecos):

Dentro del domicilio del enfermo, hay que evitar todo lo que pueda entorpecer su deambulación como ocurre, por ejemplo, con las alfombras, que habrá que quitar o ponerles adhesivos que las fijen al suelo.

También hay que procurar que, sobre todo, en el cuarto de baño y en la cocina, los suelos no sean resbaladizos y colocar barras de sujeción para ayudar al paciente en sus desplazamientos.

El calzado debe ser cómodo y adherirse con facilidad al suelo.

También hay que revisar los sistemas de cierre y apertura de puertas, ventanas, etc. para evitar fracturas de muñeca.

En el medio urbano, hay que eliminar barreras arquitectónicas, como los bordillos, pasos de peatón, obstáculos accidentales, etc. También hay que colocar a una altura adecuada los toldos, señales indicativas, etc..., ya que si están demasiado bajos pueden ocasionar traumatismos con mayor facilidad (Tabla 10).

Prevención de las fracturas.

Hay que informar al paciente sobre una higiene postural y ergonómica adecuadas para de este modo evitar la aparición de fracturas vertebrales.

También hay que orientar al enfermo para corregir la hiperlordosis lumbar causante de las lumbalgias.

El colchón debe ser duro o semiduro y la almohada, baja, siendo preferible la posición de decúbito supino o lateral.

Deben sentarse en asientos que no sean muy bajos; tampoco deben ser blandos. El asiento ha de tener brazos para facilitar la acción de sentarse o de levantarse. Los pies deben tocar el suelo y las caderas estar ligeramente flexionadas. Los respaldos serán preferentemente rectos y con apoyo lumbar, para evitar la tendencia a la cifosis.

En bipedestación, hay que poner todos los medios para evitar la hiperlordosis lumbar.

También hay que informar al enfermo sobre como debe coger los objetos, ya que, al elevar un peso, aumenta el riesgo de fracturas vertebrales.

Para levantar un objeto del suelo, debe flexionar las rodillas y caderas, con el fin de cogerlo manteniendo la espalda lo más recta posible, acercando el objeto al cuerpo.

No se deben coger objetos que estén a más altura que la cabeza y, si lo estuvieran, es mejor colocar una escalerilla para cogerlos.

Es preferible empujar o arrastrar un objeto que cargar con su peso.

Con respecto al ejercicio físico ya hemos visto que es muy conveniente, pero ha de ser moderado y hay que evitar aquel que provoque hiperlordosis lumbar, así como los movimientos bruscos.

TRATAMIENTO

Actualmente existen multitud de revisiones, consensos y guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la Op. acreditados por sus sociedades científicas respectivas⁽¹⁹⁻³¹⁾. A continuación se revisan de una forma sistematizada los principales datos conocidos sobre cada una de las modalidades terapéuticas empleadas en el tratamiento de esta enfermedad. En cualquier caso, recomendamos individualizar el tratamiento según las características de cada paciente, ya que no existen datos sólidos para establecer unas preferencias farmacológicas claras ni una secuencia de tratamientos a seguir en todas las situaciones.

A) Medidas generales

Como medidas generales son aplicables los consejos clásicos de mejora de la salud. Hay que conocer los factores de riesgo e intentar evitarlos. Obviamente habrá unos que son modificables y otros que no lo son.

Es aconsejable un aumento de la actividad física con el cese del hábito tabáquico y el aumento de la ingestión de calcio a pesar de que no se ha evaluado su efecto sobre la reducción de fracturas.

Los programas de intervención combinada sobre varios factores de riesgo de caídas, en los ancianos, han demostrado claramente su eficacia. De este modo disminuye el factor aleatorio fundamental en la producción de fracturas; la evidencia científica y el grado de recomendación es elevado.

El aporte de calcio adecuado en las distintas etapas de la vida es trascendental y es muy recomen-

Tabla 13: **Fármacos para el tratamiento de la osteoporosis**

Anticatabólicos o antirresortivos:

- Calcio y vitamina D
- Estrógenos
- Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM): Raloxifeno
- Calcitoninas
- Bifosfonatos: Etidronato, Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Zoledronato

Anabólicos u osteoformadores:

- Teriparatida (PTH 1-34)
- PTH 1-84

Acción mixta:

- Ranelato de estroncio

dable el intentar obtenerlo a partir del aporte nutricional. Así mismo, la vitamina D es esencial para el desarrollo del esqueleto, necesitando el ser humano entre 400 y 800 UI diarias. En las personas ancianas y enfermos crónicos la exposición solar suele ser escasa, presentando con frecuencia niveles insuficientes de vitamina D.

Se debe aconsejar una dieta equilibrada, con una ingesta adecuada de proteínas, evitar el exceso de fosfatos y de sal. Todo ello es esencial para alcanzar un buen pico de masa ósea y mantener dicha masa.

La actividad física, durante la infancia y la adolescencia, contribuye a alcanzar un buen pico de masa ósea. En la etapa adulta y en la tercera edad, ayuda a mantener o, al menos, enlentece la pérdida de masa ósea.

El ejercicio mantenido en las personas ancianas ha demostrado una disminución de caídas de un 25 %, por lo que se recomienda realizar al menos 5-10 horas semanales de ejercicios adecuados a la edad y a las características del paciente.

B) Medidas de rehabilitación y ortesis

Las medidas de fisioterapia y rehabilitación pueden ser muy eficaces mejorando la capacidad aeróbica del individuo, la potencia muscular, la postura, la marcha, el equilibrio y la agilidad. Todo ello puede contribuir a evitar las caídas y por tanto disminuir la incidencia de fracturas.

Los protectores de cadera se han mostrado muy eficaces, sobre todo en personas mayores, con escasa autonomía, generalmente internadas en residencias de la tercera edad.

En las fracturas vertebrales está indicado un corto período de reposo, seguido del uso de un corsé para poder iniciar la movilización. Se utilizarán corsés lumbosacros con ballenas posteriores para los colapsos lumbares y marcos de hiperextensión para los colapsos dorsales.

C) Tratamiento farmacológico

Las principales alternativas farmacológicas actuales en el tratamiento de la Op vienen reflejadas en la tabla 13. Todas ellas han mostrado su eficacia en múltiples ensayos clínicos bien diseñados. Para algunos autores existe la duda de si se está medicando excesivamente a la población, no obstante, es nuestro criterio, que la tendencia es justamente la inversa. Así, en un trabajo realizado en 18 hospitales de la nación, analizando 1.800 informes de alta, se observa claramente el infradiagnóstico de la enfermedad osteoporótica⁽⁷⁾.

En cualquier caso, es importante la selección de los pacientes para iniciar un tratamiento, así como individualizar el mismo según las características

de la enfermedad y del propio paciente.

Disponemos en la actualidad de un amplio arsenal de fármacos antirresortivos (Tabla 14), osteoformadores y de acción dual, con altos grados de recomendación y evidencia científica de su poder antifractura (Tablas 15 y 16).

En la actualidad no existen algoritmos terapéuticos consensuados por sociedades científicas de prestigio que incluyan las últimas novedades terapéuticas, por lo que persiste la sugerencia de la individualización del tratamiento.

C.1) Fármacos antirresortivos

Calcio y vitamina D⁽³²⁻³⁷⁾

El calcio es un requerimiento nutricional básico del hueso. En las pacientes postmenopáusicas se recomienda un aporte total de al menos 1.500 mg/día. La suplementación farmacológica está indicada cuando el aporte dietético no es suficiente y su eficacia tiene una evidencia de tipo 1b. Diferentes estudios demuestran que el déficit cálcico conduce a un aumento del riesgo de fractura, con una evi-

Tabla 14: **Indicaciones, posología y seguridad de los fármacos antirresortivos actuales**

	Indicaciones	Posología	Efectos secundarios
SERM Raloxifeno (comp.60 mg)	OPM prevención y Tto.	60 mg día	Tromboembolismo
CALCITONINA Nasal 200 UI Inyectable 100 UI	OPM Prevención y Tto. Enfermedad de Paget	200 UI/día nasal 100 UI Sc o Im	Náuseas Rubefacción Rinitis
	Hipercalcemia Dolor metástasis óseas		
BIFOSFONATOS			
Etidronato (comp. 200 mg)	OPM establecida Tratamiento	400 mg/día/2 semanas* repetir a los 3 meses Máximo 20 ciclos	Similar a placebo
	Enfermedad de Paget	5-10 mg/Kg/día* 6 meses, descansar 3	
	Calcificaciones		
Alendronato (comp. 10 y 70 mg)	OPM Tratamiento	10 mg/día* 70 mg/ semanal*	Esofagitis Úlceras esofágicas
Risedronato (comp. 5,30 y 35 mg)	OPM prevención,Tto	5 mg/día**, 35mg/semanal**	Similar a placebo
	OPC prevención,Tto	5 mg /día**	
	Paget	30 mg/día**	
	Hipercalcemia		
	Metástasis óseas	90 mg cada 4 semanas	
	Mieloma		

Op=osteoporosis; **OPM**=Op postmenopáusica; **OPC**=Op Corticoidea; **UI**=U Internacionales; **Tto**=tratamiento

* En ayunas por la mañana. **En ayunas al menos 2 h.

(Manual de la SER, 2004)

dencia a nivel vertebral de 1b y a nivel de cadera de 2a. Aunque la evidencia de su eficacia antifractura no es concluyente y definitiva, se recomienda asociarlos siempre al resto de los antirresortivos en el tratamiento de la Op.

La vitamina D asociada con calcio, disminuye la incidencia de fracturas del fémur y no vertebrales en la población anciana con niveles insuficientes de vitamina D (nivel de evidencia 2a).

En definitiva, se aconseja asociar vitamina D (800 UI/día) y suplementos de calcio (hasta alcanzar 1.500 mg/día), con todos los fármacos antirresortivos (bisfosfonatos, raloxifeno y calcitonina, fundamentalmente). Asimismo, también están indicados en los pacientes en tratamiento con gluco-

corticoides durante un tiempo prolongado (5 mg o más de prednisona durante al menos 3 meses).

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

El tratamiento hormonal sustitutivo reemplaza la deprivación hormonal por el cese de la actividad ovárica, teniendo una indicación precisa, que es la sintomatología climatérica.

Durante algunos años quizá se magnificó su uso e indicaciones, intentando encontrarle múltiples aplicaciones que no estaban justificadas.

Los resultados del Women´s Health Initiative Randomized Controlled Trial ponen en evidencia que el uso continuado de estrógenos-progestágenos disminuyen el riesgo de fractura (RR=0.66) y de

Tabla 15: **Grado de recomendación para los distintos fármacos en la reducción del riesgo de fractura**

Fármaco	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales	Fracturas de fémur
Calcio	A	B o C	B o C
Vitamina D	C	C	C
Calcio + vitamina D	-	A*	A*
THS	B	A	A#
Raloxifeno	A	NE	NE
Tibolona	-	-	-
Etidronato	A	NE	NE
Alendronato	A	A	A
Risedronato	A	A	A
Calcitonina	B	NE	NE
Flavonoides	-	-	-
Parathormona	A	A	A
Anabolizantes	-	-	-

NE =no-eficacia demostrada en EAC, no diseñados para el tipo de fractura. * =eficaz en población con déficit, asociado a calcio. # = eficaz para fractura no vertebral.

GRADO A: existe evidencia científica adecuada, en función de los estudios disponibles, para recomendar su uso: evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

GRADO B: existe cierta evidencia científica para recomendar su uso: ECA de baja calidad, estudios sistemáticos de cohortes y de casos y controles.

Tabla 16: **Evidencia de eficacia antifractura**

Fármaco	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales	Fracturas de fémur
Calcio + vit D	0	+	+
Risedronato	+++	++	++
Alendronato	+++	++	++
THS	+	0	+
Raloxifeno	+++	+	0
Calcitonina	+	0	0

Tabla 17: **Contraindicaciones de la terapia hormonal sustitutiva (THS)**

Absolutas	Relativas
Carcinoma de mama	Carcinoma endometrial
Hipertensión arterial grave	Endometriosis
Insuficiencia renal	Insuficiencia venosa en piernas
Enfermedad tromboembólica	Hipertensión leve o moderada
Hepatopatía crónica severa	Antecedentes familiares de cáncer de mama
Tratamientos anteriores con estrógenos con complicaciones	Mioma uterino
En caso de no seguir controles periódicos adecuados. Mujeres poco controlables	Mastopatía fibroquística, osteoesclerosis, pancreatitis, colelitiasis, anovulación, nuliparidad, obesidad, retención hídrica

cáncer de colon y recto. Sin embargo, hay que reseñar que el estudio tuvo que interrumpirse por la observación alarmante de enfermedad coronaria (RR=1.29), de cáncer invasivo de mama (RR=1.26), infarto de miocardio (RR=1.41) y tromboembolismo venoso (RR=2.11).

Existen otros estudios que también ponen en evidencia el gran aumento del riesgo de cáncer de mama de los estrógenos, tanto en monoterapia (RR=1.30) como asociadas a progestágenos (RR=2.0). Tanto en régimen continuo como secuencial tienen contraindicaciones absolutas y relativas que se han de respetar para minimizar sus efectos secundarios (Tabla 17).

El debate sobre la terapia hormonal sustitutiva se cerró definitivamente cuando la FDA en EEUU y la Agencia Europea del Medicamento en su nota del 23 de Enero de 2004 reseñó específicamente que: "En mujeres sin sintomatología climatérica, no está justificado el tratamiento hormonal sustitutivo". De esta forma, sólo se puede indicar el THS por razones extraóseas y no como tratamiento fundamental de la Op como única indicación.

En pacientes que reciban estrógenos por trastornos climatéricos u otros problemas ginecológicos, debe valorarse la DMO. Si se objetiva osteoporosis o fracturas por fragilidad, se debe añadir un bifosfonato. El efecto positivo de los estrógenos desaparece tras su retirada y, por tanto, hay que seguir la evolución de la paciente.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

El único SERM utilizado en nuestro país como anti-resortivo es el raloxifeno, que ha demostrado su capacidad para modular la homeostasis celular ósea a través de sus acciones sobre la proliferación y actividad de los osteoclastos y osteoblastos. Se

comporta como agonista de los estrógenos a nivel óseo y del sistema cardiovascular y como antagonista en la mama y en el útero.

El estudio MORE (Múltiple Outcome of Raloxifene Evaluation)⁽³⁸⁾ demuestra que raloxifeno es capaz, en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, y tratadas durante 3 años, de incrementar la DMO en 2%-3%. Con respecto a las fracturas vertebrales, en sus dos ramas (con y sin fracturas previas) disminuye el riesgo de fractura en un 30% y un 50% respectivamente. En cadera no hay datos significativos para conocer su eficacia. Los estudios histomorfométricos mostraron una buena calidad del hueso tras el tratamiento.

Ocasionalmente se asocia a episodios de tromboembolismo venoso y entre sus efectos secundarios más frecuentes están los sofocos y los calambres.

En conclusión, raloxifeno tiene efectos positivos sobre la masa ósea tanto lumbar como en cadera y ha demostrado, con un nivel de evidencia de 1b, la disminución del riesgo de fractura vertebral, pero no de cadera (Tabla 15).

Calcitonina

La calcitonina es una hormona polipeptídica sintética, análoga a la de salmón, compuesta por 32 aminoácidos con un puente disulfuro y un N-terminal.

Actúa sobre las células óseas progenitoras inhibiendo la proliferación osteoclástica. Produce una invaginación del borde en cepillo del osteoclasto, una disminución de la movilidad de éste y retiene el calcio intramitocondrial, produciendo hipocalcemia. A nivel renal también es hipocalcemiante ya que disminuye la reabsorción tubular de calcio.

El estudio PROF (Prevent Recurrence of Osteoporosis Fracture)⁽³⁹⁾ demostró, en dosis de 200 UI/día/ vía intranasal, una reducción de fracturas vertebrales nuevas del 36% en osteoporosis

postmenopáusica. No hay datos concluyentes que demuestren su eficacia en la fractura de cadera. También tiene un doble efecto analgésico (independiente de su acción sobre el hueso), periférico, mediando en los nociceptores y, central, a través de una vía alternativa endorfinica. El estudio Quest (Quantitative effects of salmon calcitonin therapy)⁽⁴⁰⁾ examina los efectos de la calcitonina sobre la microarquitectura ósea e indica un aumento del número de trabéculas, así como el mantenimiento del espacio y grosor trabecular.

La elcatonina o carbocalcitonina es un análogo aminosubérico de calcitonina de anguila y mantiene todas las propiedades farmacológicas y clínicas de las calcitoninas naturales.

La calcitonina de salmón se usa en dosis de 100 UI/día por vía parenteral o bien de 200 UI/día por vía intranasal, en una dosis, con alternancia de los orificios nasales. Siempre debe ir acompañada de un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Está indicada en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres menopáusicas después de 5 años del inicio del climaterio y puede tener un efecto beneficioso especial en mujeres mayores de 70 años, o bien en pacientes que no toleran otros tratamientos. Tiene además una eficacia analgésica que la hace idónea en el tratamiento de las fracturas vertebrales agudas, al poder reducir la dosis de otros analgésicos y permitir la movilización más rápida del paciente.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son compuestos análogos de los pirofosfatos (P-O-P), de los que se diferencian por la presencia de dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esto les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática, permaneciendo mucho tiempo fuertemente unidos a los cristales de hidroxiapatita del hueso.

La absorción de los bisfosfonatos administrados por vía oral es pequeña y aun se ve más disminuida si se administran durante las comidas, por lo que se recomienda su administración en periodos de ayuno (de al menos 2 horas) y tomados sólo con agua.

No deben administrarse a niños, a mujeres embarazadas ni durante la lactancia. Por su naturaleza pueden ocasionar reacciones alérgicas. En casi todos los estudios se asocian con calcio y vitamina D.

Etidronato

Es uno de los primeros bisfosfonatos utilizados en el tratamiento de la Op. Su eficacia quedó demostrada incrementando la DMO y disminuyendo la

incidencia de nuevas fracturas vertebrales en mujeres con Op postmenopáusica, que habían sufrido al menos una fractura vertebral previa al tratamiento. No hay evidencia de que disminuyan el riesgo de fracturas no vertebrales ni de cadera.

Su dosificación es de 400 mg/día, durante 2 semanas consecutivas, repetido cada 3 meses. Se debe asociar con 500-1.000 mg de calcio y 400-800 UI de vitamina D diarias. Como todos los bisfosfonatos se recomienda su toma en un período de ayunas de al menos 2 horas. Asimismo, se debe evitar acostarse al menos durante 30 minutos después de la ingesta del fármaco, para evitar el riesgo de esofagitis.

Como efectos adversos digestivos son relativamente frecuentes el dolor abdominal y la dispepsia. También se han descrito hipocalcemia, hiperfosforemia, dolores osteomusculares, angioedema y osteomalacia. Está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o severa y en la hipocalcemia. Es el menos eficaz de todos los bisfosfonatos disponibles en la actualidad.

Alendronato⁽⁴¹⁾

Es un aminofosfonato capaz de aumentar la masa ósea hasta un 13% según estudios recientes. Disminuye los marcadores de remodelado óseo al tercer mes de su administración. Disminuye el riesgo de fractura vertebral clínica en un 59% y de fractura no vertebral en un 47%. El riesgo de fractura de cadera se redujo en un 63% a los 18 meses de tratamiento (nivel de evidencia 1b).

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, por lo que se deben seguir estrictamente las normas de administración para evitar lesiones esofágicas potencialmente graves. Como todos los bisfosfonatos, su escasa absorción intestinal exige la administración en ayunas. La presentación es en 10 mg para la toma diaria y 70 mg para la dosis semanal. Debe asociarse con un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Risedronato⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

Es un aminofosfonato que en múltiples ensayos clínicos ha mostrado rapidez de acción y eficacia antifractura, tanto a nivel vertebral como no vertebral. Es el único que dispone de un estudio (Hip fracture) cuyo objetivo principal es la reducción del riesgo de fractura de cadera. Sus resultados demuestran una reducción de las mismas, en pacientes de alto riesgo, de un 60% (nivel de evidencia 1b). El riesgo de fractura vertebral se ve reducido en un 49% y existen estudios en los que se llega a una reducción de la primera fractura

vertebral de un 75% a los 3 años del tratamiento, siendo significativo ya a los 6-12 meses del inicio (nivel de evidencia 1b).

Existe una presentación para toma diaria de 5 mg y otra para toma semanal de 35 mg. Debe asociarse con un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Algunos estudios endoscópicos demuestran una baja toxicidad sobre la mucosa digestiva (nivel de evidencia 2b), siendo los acontecimientos adversos del tracto gastrointestinal superior similares en el grupo placebo y en el grupo tratado con risedronato, a pesar de que se incluyeron en los estudios pacientes con historia previa o actual de enfermedad gastrointestinal así como los consumidores de aspirinas o AINE.

Ibandronato⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾

Es un bisfosfonato nitrogenado muy potente, comercializado recientemente. La inhibición de la resorción ósea que produce es dosis-dependiente y al conseguirse con dosis muy reducidas, es posible su administración espaciada. Ha mostrado su eficacia, por vía oral (dosis de 2,5 mg/día y de 150 mg mensuales) y por vía intravenosa (3 mg IV cada 3 meses). El estudio BONE demostró su eficacia antifractura vertebral, tanto en dosis oral diaria como con una pauta intermitente⁽⁴⁵⁾. El estudio MOBILE puso de manifiesto que la toma mensual es al menos tan efectiva como la pauta diaria, permitiendo alcanzar incrementos de DMO estadísticamente superiores tanto en columna lumbar como en cadera⁽⁴⁶⁾. Su eficacia en la prevención de fractura de cadera se ha demostrado sólo en un subgrupo de pacientes de alto riesgo, con una T score < - 3 a nivel de la cadera (en un análisis posthoc del estudio BONE).

En nuestro país se ha comercializado la presentación mensual de 150 mg. Como el resto de los bisfosfonatos debe tomarse en ayunas y se recomienda permanecer erguido durante la hora siguiente tras la ingesta, para evitar el riesgo de esofagitis. También se debe realizar un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

En resumen, todos los bisfosfonatos han demostrado su eficacia en la prevención de la pérdida de masa ósea provocada por el envejecimiento, el hipoestrogenismo y el uso de corticosteroides. Aumentan la DMO vertebral y del fémur proximal. Asimismo, reducen el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con Op postmenopáusica y en pacientes con osteoporosis inducida por corticoides. Todo ello ha sido demostrado en distintos ensayos clínicos y corroborado por varios metaanálisis.

C.2) Fármacos anabólicos u osteoformadores Teriparatida (PTH 1-34)

La teriparatida es un fragmento recombinante de la PTH humana, produce un efecto anabolizante en el hueso aumentando la masa ósea trabecular, además de una posible mejora de la arquitectura y geometría ósea^(48, 49).

Existen estudios que muestran una reducción del riesgo de sufrir nuevas fracturas vertebrales de un 65 % y de fracturas no vertebrales de un 53 %. Dado su elevado coste y que su eficacia está demostrada en casos graves, se recomienda, al menos de momento, su utilización en la osteoporosis establecida, con fracturas previas. Se administra por vía subcutánea, en inyección diaria de 20 µg, durante año y medio.

Como efectos secundarios se han descrito hipercalcemia, cefaleas, náuseas y calambres musculares. La aparición de tumores malignos en los estudios de investigación animal, hace que se limite su uso en el tiempo a sólo 18 meses.

PTH 1-84

Se trata una hormona paratiroidea recombinante idéntica a la PTH endógena humana. La actividad fisiológica de la PTH incluye la estimulación de los osteoblastos para formar hueso y aumentar indirectamente la absorción intestinal de calcio, aumentando la reabsorción tubular de calcio y la excreción renal de fosfatos. Se administra de forma subcutánea, a dosis de 100 µg/día, durante 24 meses. La eficacia de la dosis se estableció en un ensayo clínico controlado (estudio TOP) que incluyó a 2.532 mujeres con osteoporosis postmenopáusica y se obtuvo una reducción de la incidencia de fracturas vertebrales del 61%^(50, 51).

Entre sus efectos secundarios destaca la hipercalcemia, hiperuricemia, mareos, náuseas, calambres musculares, eritema en zona de inyección, palpitations, cefalea, fatiga, dolores vertebrales y articulares.

C.3) Fármacos de acción mixta

Ranelato de estroncio⁽⁵²⁻⁵⁶⁾

Se trata de un fármaco que incrementa la masa ósea mediante un doble mecanismo de acción. Los estudios demuestran que actúa aumentando la formación ósea y disminuyendo la resorción.

El ranelato de estroncio se administra por vía oral a dosis de 2 g/día, diluido en agua, en ayunas (al menos durante dos horas) y preferentemente por la noche. Está indicado en el tratamiento de la Op postmenopáusica. Ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de fractura tanto vertebral

como no vertebral. Entre sus efectos secundarios más frecuentes se encuentran las diarreas y la dispepsia; de forma ocasional puede provocar tromboembolismo y está contraindicado parcialmente en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso.

D) Tratamiento quirúrgico

Sólo en circunstancias muy concretas, cuando hay compromiso neurológico con grave riesgo, se recurre a la cirugía abierta de la columna vertebral.

La vertebroplastia y la cifoplastia son técnicas difundidas, que tienen como objetivo controlar el dolor de las fracturas vertebrales recientes, además de estabilizar dichas fracturas. La cifoplastia, además, es capaz de restaurar la altura de la vértebra aplastada en un 50 %, con lo que disminuye el riesgo de nuevas fracturas vertebrales. En la tabla 18 se enumeran sus características y contraindicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C. Perspective: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
2. Kanis JA, Gluer CC for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An Update on the Diagnosis and Assessment of Osteoporosis with Densitometry. *Osteoporosis Int* 2000; 11:192-202.
3. Sosa M, Arbelo A, Lainez MP, Navarro MC. Datos actualizados sobre la epidemiología de la fractura osteoporótica en España. *Rev Esp Enferm Metabol Oseas* 1998; 7:174-9.
4. Cannata JB, Diaz JB, Gómez C. Epidemiología y clínica de la osteoporosis. *Jano* 1994;47:41-9.
5. Riggs BL, Melton LJ II. Osteoporosis: Etiology. Diagnosis and treatment 2nd Edition. Raven Press Book Ltd. New York 1995.
6. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN et al. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women. The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporosis Int* 1994; 4:277-282.
7. Calvo Catalá J, García Borrás JJ, Campos C, Muñoz ML. Y grupo COSMIS Conocimiento de la osteoporosis en los servicios de Medicina Interna. Resultados del proyecto COSMIS. *Revista Española de Enf Met Oseas* 2004;13(1):1-5.
8. Estudio EPISER . S.E.R. 2001.
9. Keen RW, Woodford -Richens KL, Lanchbury JS, Spector TD. Allelic variation at the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early post-menopausal bone lost at the spine. *Bone* 1998;23:367-371.

Tabla 18: **Tratamiento intervencionista de las fracturas vertebrales**

Vertebroplastia

Alivia el dolor (70-90 %)
 Estabiliza la fractura
 No restaura la altura vertebral
 Inyección de cemento a gran presión
 Riesgo elevado de fuga del cemento

Cifoplastia

Alivia el dolor (90 %)
 Estabiliza la fractura
 Intenta restaurar la altura vertebral
 Indicado en fracturas agudas
 Al crear un espacio óseo reduce el riesgo de fuga
 Abordaje de primera línea siempre que sea factible técnicamente

Indicaciones de la cifoplastia

Fracturas dolorosas osteoporóticas u osteolíticas por compresión en vértebras dorsales o lumbares debidas a:

- Osteoporosis primaria
- Osteoporosis secundaria
- Metástasis tumorales osteolíticas

Contraindicaciones de la cifoplastia

Coagulopatía no corregida
 Dolor no relacionado con el colapso vertebral
 No factible técnicamente (¿vértebra plana?)
 Tumores osteoblásticos
 Osteomielitis
 Alergia grave al yodo (Utilizar gadolinio)

10. Dickson JR, Gwillian R, Arora M et al. Lumbar vertebral and femoral neck bone mineral density are higher in postmenopausal women with the a-2HS glycoprotein 2 phenotype. *Bone Mineral* 1994; 24:181-8.
11. Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-7.
12. Eatell R, Cedel S, Wahner H et al. Classification of vertebral fractures. *J Bone Min Res* 1991;6:207-215.
13. Ravn P et al. Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2003;33:150-8.
14. Reginster JY 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.
15. García Vellido JA. Aplicación de las técnicas de imagen

- en el diagnóstico de las enfermedades óseas. S.E.R (8) 71-78. Ed. Masson. Barcelona 1997.
16. Garmpp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M et al. Comparisons of non-invasive bone mineral measurements in assessing age related loss, fracture discrimination and diagnostic classification. *J. Bone Miner Res* 1997;12:697-711.
 17. Abrahamsen B, Hansen TB, Jensen LB, Hermann AP, Eiken P. Site of osteodensitometry in perimenopausal women: correlation and limits of agreement between anatomic regions. *J. Bone Miner Res* 1997;12:1471-9.
 18. Faulkner KG, von Stetten E, Nfiller P. Discordance in patient classification using Tscores. *J Clin Densitom* 1999;2:343-50.
 19. The NIH.Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Conference report. *Am J Med* 1993;94:646-650.
 20. The NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-795.
 21. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (7): 1496-503.
 22. Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167 (10suppl): S1-S34.
 23. Documento de Consenso 2006 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. *Reumatol Clin.* 2007; 3 supl 1:26-32.
 24. Giner V, Sanfelix J, Osteoporosis: Guía practica de actuación en Atención Primaria. Consellería de Sanidad. Comunidad Valenciana.
 25. Grupo de trabajo de la SEIOMM. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Versión resumida. *Revista Española de Enf Met Óseas* 2002; 11:67-68.
 26. Grupo de trabajo de la SEIOMM. Osteoporosis posmenopáusica. Guía de practica clínica. *Rev Clin Esp* 2003; 203(10):496-506.
 27. Consenso para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis. ACOMM (Asociación Colombiana de Osteología y Metabolismo Mineral) en Congreso Colombiano de Osteoporosis Vol.11 N°3. 2002.
 28. Delezé M. Osteoporosis: una área dinámica de la medicina. Recomendaciones internacionales en el año 2000 para diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Reumat* 2001; 16(3):209-214.
 29. García Borrás JJ, Muñoz ML, Prevención y tratamiento de la osteoporosis. En Paulino J (eds). *Reumatología en Atención Primaria*. Madrid, Grupo Aula Medica, 2001, 429-443.
 30. García Borrás JJ, Fármacos antiresortivos. En Blanco J, Carreira P, Martín E, Mulero J, Navarro F, Olivé A, Tornero J, Manual SER de las Enfermedades Reumáticas 4ª edición. Ed Panamericana, Madrid 2004. 145-149.
 31. Torrijos A. Terapias combinadas en la osteoporosis. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(1):24-30.
 32. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S etc. a1. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327 (23): 1637-42.
 33. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337 (10): 670-6.
 34. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E etc. a1. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 2000; 132 (5) : 345-53.
 35. Heaney RP, Dawson-Hughes B, Gallagher JC, Marcus R, Nieves JW. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: Consensus opinion of the North American Menopause Society 2001; 8 : 84-95.
 36. Reid IR. The roles of calcium and vitamin D in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27 (2) : 389-98.
 37. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM etc. a1. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (12) : 1961-6.
 38. Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-years randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigator. 1999; *JAMA* 282:637-645
 39. Chesnut Ch et al. For the PROOF study group. A randomized trial of nasal spray calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis. The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med.* 2000;109:267-276.
 40. 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; (9):1548-61.
 41. Cranney A, et al. Osteoporosis Methodology Group; The osteoporosis Research advisory Group. Meta-analysis of Alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr. Rev* 2002; 23:508-516.
 42. Cranney A, et al. Osteoporosis Methodology Group; The osteoporosis Research advisory Group. Metaanalysis of Risedronate for the treatment of

- postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Rev* 2002; 23:517-523.
43. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5):333-40. Notes: CORPORATE NAME: Hip Intervention Program Study Group.
 44. Seibel MJ et al. Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidentia in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. *J Miner Res* 2004;19:323-29.
 45. Chesnut Ch, et al. Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently, on fracture risk, in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Mier Res* 2004; 9:1241-1249. (BONE study).
 46. Miller P et al Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE Study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:1315-1322.
 47. Reginster JY 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.
 48. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. 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.
 49. Salas E. La paratirina en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31 (1):18-23.
 50. Greenspan, SL et al: Preventing the first vertebral fracture in postmenopausal women with low bone mass using PTH (1-84): Results from TOP Study. 2005; ASBMR 27th Annual Meeting in Nashville, Tennessee, USA (p12222).
 51. Greespan 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: 326-39.
 52. Ammann P. Strontium ranelate: A novel mode of action leading to renewed bone quality. *Osteoporos Int.* 2005; 16: S11-S15.
 53. Compston J. Prevention of vertebral fractures by strontium ranelate in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16:S4-S6.
 54. Delmas P. Clinical effects of strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16: S16-S19.
 55. Mari PJ. Strontium ranelate: a novel model of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int.* 2005; 16: S7-S10.
 56. Meuniers PJ 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.