

## OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. VERSIÓN RESUMIDA

GRUPO DE TRABAJO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN  
ÓSEA Y METABOLISMO MINERAL (SEIOMM)

### INTRODUCCIÓN

El aumento progresivo de la incidencia de osteoporosis, paralela al envejecimiento demográfico sanitario en España, su morbilidad y mortalidad, así como su importante impacto sanitario y económico, ha llevado a la SEIOMM a desarrollar una Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis Postmenopásica como un primer paso, dirigido al grupo poblacional más afectado. La SEIOMM ha constituido un Grupo de Trabajo para elaborar dicha guía siguiendo la metodología de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) es decir, en pruebas.

La presente Guía de Práctica Clínica pretende ofrecer un marco indicativo sobre el cual se puedan desarrollar, por los grupos de profesionales interesados, protocolos de actuación adaptados a cada ámbito asistencial. Quiere ello decir que se deben valorar sus recomendaciones como derivadas de la revisión de las pruebas científicas, pero que las decisiones clínicas deberán integrar, además, la experiencia de los profesionales, el escenario asistencial en que se apliquen, así como los valores y preferencias de las pacientes. Pueden haber, por tanto, decisiones clínicas diferentes a las aquí recomendadas que constituyan también pautas de actuación perfectamente válidas.

### ANTECEDENTES

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más prevalente. Afecta a un 35% de mujeres españolas mayores de 50 años, porcentaje que se eleva a un 52% en las mayores de 70 años. Una de cada cinco mujeres mayores de 50 años tiene al menos una fractura vertebral, que se asocia a deterioro de la calidad de vida y a riesgo au-

mentado de otras fracturas. La incidencia anual de fractura de fémur en mujeres mayores de 50 años es de 3 por 1.000. La incidencia de fractura de antebrazo es de casi el doble. En la actualidad, el riesgo de padecer una fractura de fémur en lo que le resta de vida es, para una mujer española de 50 años, de entre un 12% y un 16%. La presencia de fracturas, especialmente la de fémur, produce un aumento de la mortalidad con relación a las pacientes sin fracturas.

### METODOLOGÍA

Durante dos años se ha elaborado el contenido de la Guía en las siguientes etapas: a) reunión de un grupo de expertos en osteoporosis para plantear las preguntas relevantes; b) creación de un equipo de revisión sistemática formado por un experto en MBE y dos becarios, encargados de la búsqueda, revisión estandarizada, análisis crítico y tabulación de los artículos relevantes; c) reuniones de expertos clínicos para organizar las evidencias jerarquizadas en recomendaciones clínicas; d) redacción de un borrador de la Guía, y d) debate público del mismo en un foro abierto a todos los miembros de la SEIOMM y otros especialistas.

En el proceso de debate han intervenido, además de los médicos de diferentes especialidades, representantes de Agencias de Evaluación, representantes del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento. Además han participado, en representación de los pacientes y de la sociedad civil, representantes de la Federación Española de Derecho Farmacéutico, Asociación Nacional de Informadores de la Salud y de la entidad que agrupa a los pacientes de osteoporosis, la Fundación Hispana de Osteoporosis y En-

fermedades Metabólicas Óseas. Todos ellos han realizado las aportaciones al documento que han considerado oportunas. La Guía ha sido revisada por un experto en economía de la salud que ha realizado las consideraciones farmaco-económicas. El Grupo de Trabajo ha aceptado la revisión sistemática realizada en la principal Guía de Práctica Clínica (GPC) basada en la metodología MBE que se ha publicado, la del Real Colegio de Médicos Británico, hasta diciembre de 1995. Se ha revisado sistemáticamente, por el equipo de revisión, la base de datos MEDLINE desde el 1 de enero de 1996 hasta el 1 de enero de 2000, así como la *Cochrane Library Best Evidence* y los artículos recomendados por el Grupo de Trabajo. Se ha realizado una búsqueda complementaria, con estrategia similar, por parte de todo el Grupo de Trabajo desde el 1 de enero de 2000 hasta el 15 de mayo de 2001. Se han aceptado artículos considerados relevantes publicados en los meses posteriores hasta el cierre de debate público sobre el borrador.

Las evidencias se han clasificado, de acuerdo a las recomendaciones del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford, en nivel 1 a 5, otorgando sub-niveles a y b a los tres primeros (tabla 1). Las recomendaciones se han clasificado en cuatro grados de evidencia:

Grado A: basado en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o al menos, un ECA bien diseñado. Estudios de cohortes prospectivos para factores pronósticos.

Grado B: estudios sistemáticos de cohortes, de casos y controles, ECA de baja calidad.

Grado C: series de casos, estudios de cohortes de baja calidad.

Grado D: opinión de expertos sin criterios de valoración explícitos.

**Tabla 1**  
*Niveles de evidencia*

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento/etiología	Pronóstico	Diagnóstico
A	1a	RS (con homogeneidad) de ECA	RS (con homogeneidad) de estudios de cohortes prospectivos GPC validadas	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de nivel 1 a GPC validadas
	1b	ECA con IC estrechos	Cohortes con seguimiento ≥ 80%	Comparación independiente y ciega de un espectro apropiado de pacientes
B	2a	RS (con homogeneidad) de cohortes	RS (con homogeneidad) de estudios de cohortes retrospectivos	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de nivel ≥ 2
	2b	Estudios de cohortes o ECA de baja calidad (tamaño muestral pequeño...)	Estudios de cohortes retrospectivos o GPC no validadas	Ausencia de Comparación objetiva Espectro limitado de pacientes no consecutivos GPC no validadas
	3a	RS (con homogeneidad) de estudios de casos y controles		No realización de la prueba de referencia a todos los sujetos, respetando la independencia, la ceguera y el apropiado espectro de pacientes
C	3b	Estudio de casos y controles		
	4	Series de casos	Series de casos	
D	5	Opinión de expertos	Opinión de expertos	Opinión de expertos

RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico con asignación aleatoria; GPC: Guía de Práctica Clínica.

La estrategia se detalla explícitamente en la versión a texto completo de la presente Guía.

tores de riesgo que afectan al metabolismo óseo y factores de riesgo de fractura. Se ha establecido una definición diagnóstica basada en la densitometría que se detalla más adelante.

oporosis asociada, tienen especial relevancia en la mujer postmenopáusica el hiperparatiroidismo y el tratamiento con corticoides.

## DEFINICIÓN DE OSTEOPOROSIS

Por consenso, la osteoporosis se define como una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura. La resistencia ósea refleja fundamentalmente la integración de densidad y calidad óseas. La densidad ósea viene expresada como gramos de mineral por área o volumen, y en un individuo determinado viene determinada por el pico de masa ósea y por la cantidad de pérdida ósea. La calidad ósea se refiere a la arquitectura, recambio, cúmulo de lesiones (es decir, microfracturas) y mineralización. La fractura ocurre cuando una fuerza inductora de rotura, como un traumatismo, se aplica sobre un hueso osteoporótico. Por lo tanto, la osteoporosis es un factor significativo de riesgo de fractura, si bien se debe distinguir entre fac-

## FACTORES DE RIESGO

Se ha demostrado que numerosos factores se asocian a riesgo elevado de fractura vertebral o de fémur (tabla 2). En general son extraóseos (relacionados con riesgo de caídas o traumatismo) y óseos (relacionados con la resistencia ósea). Hay evidencia consistente de la asociación entre descenso de la densidad mineral ósea (DMO) y riesgo de fractura. Se están estudiando activamente factores genéticos asociados a riesgo de fractura y hay varios polimorfismos genéticos asociados de forma moderada a valores disminuidos de DMO.

El sobrepeso es un factor protector de padecer osteoporosis y del riesgo de fracturas. También se asocia con osteoporosis y riesgo de fractura un gran número de enfermedades. Entre éstas, bien por su alta prevalencia, o por el alto riesgo de oste-

## EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Todo caso de osteoporosis debe ser sometido a anamnesis, exploración física y analítica básica que excluya otra patología subyacente. El diagnóstico de osteoporosis se establece con la realización de una densitometría ósea. El método utilizado más ampliamente es la absorciometría radiológica de doble energía (DX A), validado como predictor de riesgo de fractura. Por convención, la DX A se acepta como patrón oro. Las zonas de medición más habituales son la columna lumbar y el cuello de fémur. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una definición densitométrica de osteoporosis, considerando su existencia cuando el paciente presenta un valor de DMO en índice T, en columna lumbar o en cuello de fémur, inferior a -2,5 desviaciones estándar. Asimismo ha establecido otras categorías de

**Tabla 2**  
Factores de riesgo de osteoporosis/fractura

Factores	Riesgo asociado	Riesgo relativo (IC del 95%)	Nivel de evidencia
Factores de riesgo óseo			
≥ dos fracturas vertebrales previas	Fractura vertebral	11,8 (5,1-22,6)	1b
Descenso de DMO* por cada -Δ DE	Fractura de fémur	3,8 a 5,8 (2,2-9,5) <sup>§</sup>	1b
Una o dos fracturas vertebrales previas	Fractura vertebral	1,6 (1,3-1,9)	
Historia materna fractura fémur	Fractura vertebral	3,6 (2,5-5,2)	1b
Sedentarismo	Fractura de fémur	1,8 (1,2-2,7)	1b
Cualquier fractura a edad > 50 años	Fractura de fémur	1,7 (1,2-2,4)	1b
Edad (cada 5 años)	Fractura de fémur	1,5 (1,1-2,0)	1b
Estatura (a los 25 años, por cada 6 cm)	Fractura de fémur	1,4 (1,2-1,6)	1b
Consumo elevado de proteínas	Fractura de fémur o fractura de antebrazo	1,3 (1,1-1,5)	1b
Hábito de fumar	Fractura de fémur	1,22 (1,04-1,43)	1b
Fractura previa de antebrazo	Fractura de antebrazo	1,17 hasta 2,08 (1,05-2,54) según edad	2a
Marcadores de remodelado	Fractura de fémur	2,58 (1,84-3,72)	2b
Nivel indetectable estradiol y SHBG	Fractura de fémur	1,39-2,3	2b
	Fractura de fémur	6,9 (1,5-32) <sup>¥</sup>	3b
	Fractura vertebral	7,9 (2,2-28) <sup>¥</sup>	
Factores de riesgo de caída			
Uso prolongado de benzodiacepinas	Fractura de fémur	1,6 (1,1-1,4)	1b
Incapacidad para levantarse de una silla	Fractura de fémur	1,7 (1,1-1,7)	1b
Frecuencia cardíaca > 80 lpm	Fractura de fémur	1,7 (1,1-2,0)	1b
Factores protectores			
Consumo de alcohol, 5 a 7 dosis/semana**	Fractura vertebral	0,65 (0,53-0,99)	2b
Ejercicio físico moderado	Fractura fémur	0,64 (0,47-0,88)	2 <sup>a</sup>
Ejercicio físico intenso	Fractura fémur	0,64 (0,45-0,89)	2 <sup>a</sup>

Numerosos factores pueden afectar simultáneamente al metabolismo óseo y riesgo de caída. \* Diversas estimaciones. <sup>§</sup>Varía en diferentes áreas medidas. <sup>¥</sup>Ajustado por peso. \*\* En edad superior a 50 años. DMO: densidad mineral ósea.

diagnóstico que se exponen en la tabla 3. El valor de DMO lumbar por DXA (Hologic), en mujeres españolas, que representa el pico de masa ósea (referencia para el índice T) es  $1,040 \pm 0,104 \text{ g/cm}^2$  (media  $\pm$  DE). Este valor de DMO en cuello femoral por DXA (Hologic), es  $0,840 \pm 0,109 \text{ g/cm}^2$ . Los valores equivalentes en equipos de otros fabricantes se pueden calcular mediante fórmulas de conversión. Otras técnicas de medición de la densidad ósea, como ultrasonidos, tomografía axial computarizada o radiología digitalizada han obtenido valores predictivos similares de riesgo de fractura, si bien su uso está más limitado o por razones técnicas, por peor reproducibilidad o por menor experiencia clínica. En general la predicción de riesgo de fractura de determinada región esquelética mejora al medirla directamente. Por cada desviación estándar de descenso de la densidad ósea, por diferentes técnicas, el riesgo relativo asociado de fractura oscila entre 1,3 y 3,9 (nivel de

evidencia 2b). Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, especialmente los de resorción, en pacientes ancianos, se asocian a incremento de riesgo relativo de fractura, para diversos marcadores, de entre 1,39 y 2,3 (nivel de evidencia 2b).

**Tabla 3**  
Definición densitométrica de osteoporosis (OMS)

Valor de DMO+ en índice T	Categoría diagnóstica
Por encima de -1	Normal
Entre 1 y -2,5	Osteopenia
Inferior a -2,5	Osteoporosis
Inferior a -2,5 y con fracturas por fragilidad	Osteoporosis establecida

\* Los valores se refieren como índice (*score*) T (ver glosario), que representa el número de desviaciones estándar que se aparta el sujeto respecto a la media de los valores de un grupo poblacional de adultos jóvenes del mismo sexo. DMO: densidad mineral ósea.

Dado el coeficiente de variabilidad de las exploraciones DXA en columna lumbar y cuello de fémur, parece razonable realizar las mediciones cada dos años. En la tabla 4 se resumen las indicaciones de este Grupo de Trabajo para la realización de una densitometría ósea en mujeres postmenopáusicas.

**Tabla 4**  
Indicaciones de densitometría ósea diagnóstica  
en mujeres postmenopáusicas

Anomalías radiológicas vertebrales sugerentes de desmineralización
Fractura previa por fragilidad (vertebral, femoral, Colles)
Tratamientos prolongados con glucocorticoides
Insuficiencia ovárica prolongada
Historia de trastorno nutricional grave
Hiperparatiroidismo primario
Paciente que consulta por riesgo de osteoporosis/agrupación de factores de riesgo

## CRIBADO DE OSTEOPOROSIS

La estrategia más recomendable es la búsqueda selectiva de casos. Con ella, se pueden detectar casos en los que el médico puede aplicar los diferentes algoritmos de intervención. La confirmación diagnóstica se establecerá por la presencia de fracturas o, en su ausencia, por técnicas densitométricas. No se recomienda el cribado poblacional por no estar demostrado su balance coste-efectividad positivo.

## INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

Como medidas poblacionales, son aplicables los consejos generales de promoción de la salud. Tanto en población general como en sujetos de riesgo, mujeres postmenopáusicas en este caso, es aconsejable un aumento de la actividad física, el cese de hábito tabáquico y el aumento en la ingesta de calcio, a pesar de que no se ha evaluado su efecto sobre la reducción de fracturas. Las diferentes intervenciones, y su grado de recomendación, se resumen en la tabla 5.

Los programas de intervención combinada sobre varios factores de riesgo de caída en ancianos han demostrado eficacia, por lo que disminuyen el factor aleatorio fundamental de fractura (grado de recomendación A).

## INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mujeres cercanas a la menopausia, con factores de riesgo y valores densitométricos en el intervalo definido anteriormente como osteopenia, en ausencia de fractura, son susceptibles de recibir un tratamiento preventivo.

Para la prevención de la pérdida de masa ósea, los estrógenos, el etidronato, el alendronato y el raloxifeno han demostrado ser eficaces (grado de recomendación A). Para la prevención de fracturas vertebrales en mujeres con osteopenia hay datos de eficacia para raloxifeno (grado A) y estrógenos (grado B-C). Para prevención de fracturas de fémur tan sólo hay datos para estróge-

nos (grado B-C). Sin embargo, se trata de mujeres sin enfermedad y con riesgo bajo de fractura. Dados los potenciales efectos secundarios y el elevado número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento, su utilización se debe restringir a casos muy concretos, excepto que el tratamiento se justifique por otros factores diferentes al de la prevención de osteoporosis.

Los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis han demostrado eficacia tan sólo en ensayos clínicos con tratamientos prolongados, en general de al menos dos a tres años. El médico y la paciente deben ser conscientes de la dudosa o nula utilidad de pautas inferiores a dicho período. Se debe asegurar la adherencia al tratamiento mediante el establecimiento de una buena relación médico-paciente y una explicación detallada del tratamiento a seguir. La eficacia de los diferentes fármacos no es comparable entre sí. Dado que no existen ensayos aleatorizados que comparen frente a frente diversas alternativas, datos provenientes de ensayos distintos no son comparables por las diferencias de población estudiada, diseño, intervención y mediciones. Por tanto no se pueden jerarquizar los fármacos en función de la magnitud de su efecto y las decisiones sobre el uso de uno de ellos se deben basar en los datos de eficacia, el objetivo terapéutico deseado, la tolerabilidad, los efectos asociados positivos o negativos y la opinión informada de la paciente.

## CALCIO Y VITAMINA D

El calcio es un requerimiento nutricional básico del hueso. En mujeres postmenopáusicas se recomienda la ingesta de al menos 1.500 mg/día para conseguir un ba-

lance metabólico equilibrado. Administrado como suplementos de la dieta ordinaria de la paciente hasta alcanzar esta cifra, es una medida recomendable y la mayoría de ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECA) sobre los diferentes fármacos administran conjuntamente al menos 500 mg de calcio al día. Es aconsejable, por ser más fisiológico, dividir la administración de calcio en dos tomas.

En mujeres postmenopáusicas con ingesta deficiente, los suplementos farmacológicos disminuyen la pérdida ósea y el riesgo de fractura vertebral (nivel de evidencia 1b). Dosis de 1.000 mg al día muestran un descenso muy pequeño aunque significativo del riesgo de fractura de fémur (nivel de evidencia 2a).

El calcitrol y el alfacalcidiol disminuyen la pérdida ósea y la incidencia de fractura vertebral (nivel de evidencia 2a) aunque no se ha demostrado su eficacia en la postmenopausia reciente (nivel de evidencia 1b). La vitamina D asociada a calcio disminuye la incidencia de fractura de fémur y no-vertebral en población anciana aislada con niveles insuficientes de vitamina D (nivel de evidencia 2a).

## TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

La terapia hormonal sustitutiva (THS) reemplaza la deprivación hormonal por el cese de actividad ovárica.

Hay datos de eficacia sobre DMO provenientes de ECA, si bien los ensayos dirigidos a reducir el riesgo de fractura, y específicamente la fractura vertebral, son escasos y la mayoría de la información sobre este aspecto procede de estudios observacionales o de un ECA con limitaciones metodológicas (nivel de evidencia 2a y 2b

**Tabla 5**  
*Intervenciones preventivas no farmacológicas. Grado de recomendación*

Intervención	DMO	Fractura vertebral	Fractura de fémur
Ejercicio físico*	A	B o C	B
Suplementos de calcio ( $\pm$ vitamina D)	A	B o C	B o C*
Calcio dietético	B o C	B o C	B o C
Cese de fumar	B o C	B o C	B o C
Reducción del consumo de alcohol	D	D	B o C
Protectores de cadera	-	-	A

\* Una revisión sistemática sugiere esta eficacia mientras varias revisiones sistemáticas sostienen que no existen suficientes datos para afirmarla. DMO: densidad mineral ósea.

respectivamente). Cuando se inicia el tratamiento antes de los 60 años de edad tiene eficacia en la reducción de fracturas no vertebrales (nivel de evidencia 1a). El tratamiento induce un ligero pero significativo incremento del riesgo de cáncer de mama, más patente en tratamientos prolongados (nivel de evidencia 2a) y de enfermedad tromboembólica (nivel de evidencia 1b).

## RALOXIFENO

El raloxifeno es un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM). Reduce la pérdida ósea lumbar y femoral así como el riesgo de fractura vertebral (nivel de evidencia 1). No ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales.

El raloxifeno incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso de forma similar a los estrógenos. Disminuye el riesgo de cáncer de mama con receptor estrogénico positivo en población de bajo riesgo, como son mujeres osteoporóticas, y tienen efectos positivos sobre algunos factores de riesgo cardiovascular (nivel de evidencia 1b para todos los datos).

Análisis de subgrupos no predeterminados (*post hoc*) han mostrado eficacia natiifracturaria precoz (nivel de evidencia 2b).

## TIBOLONA

La tibolona actúa de forma similar a los estrógenos de administración oral sobre el tejido óseo.

Es eficaz para prevenir la pérdida ósea (nivel de evidencia 2b). No existen datos de eficacia sobre fracturas.

Es eficaz en el control de los sofocos (nivel de evidencia 1b) por lo que puede ser una alternativa para mujeres en que las pérdidas menstruales cíclicas con THS son mal toleradas.

## BISFOSFONATOS

### **Etidronato**

El etidronato es un biofosfonato no aminado que se administra por vía oral, en ciclos quincenales cada tres meses.

Tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y de fémur. Disminuye el riesgo de fractura vertebral sin mostrar eficacia sobre fractura no vertebral (nivel de evidencia 1a).

### **Alendronato**

El alendronato es un aminobisfosfonato que se administra por vía oral.

Tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral. Disminuye el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de fémur (nivel de evidencia 1a). La administración de una dosis única semanal tiene eficacia análoga a la dosis diaria sobre la DMO (nivel de evidencia 1b) y puede mejorar la adherencia al tratamiento.

Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales y se deben seguir estrictamente las normas de administración para evitar lesiones esofágicas potencialmente importantes. Su baja absorción intestinal hace relevante su administración en ayunas.

Análisis de subgrupos no predeterminados (*post hoc*) han mostrado eficacia anti-fracturaria precoz (nivel de evidencia 2b).

### **Risedronato**

El risedronato es un aminobisfosfonato que se administra por vía oral.

Tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral. Disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral (nivel de evidencia 1b). Ha demostrado reducción de riesgo de fractura de fémur en un ECA diseñado *ad hoc* para dicho resultado de interés (nivel de evidencia 1b).

Estudios endoscópicos demuestran una baja toxicidad sobre la mucosa digestiva (nivel de evidencia 2b). Su baja absorción intestinal hace relevante su administración separada de la ingesta, a varias horas del día.

Análisis de subgrupos no predeterminados (*post hoc*) han mostrado eficacia anti-fracturaria precoz (nivel de evidencia 2b).

### **Otros bisfosfonatos**

Otros bisfosfonatos están en fase de desarrollo preclínico.

Existen estudios, de validez variable, que demuestran un efecto positivo sobre DMO de ibandronato, clodronato, pamidronato y zoledronato.

No hay datos publicados sobre reducción de fracturas.

El tiludronato no demostró eficacia sobre DMO ni sobre fracturas en un ECA (nivel de evidencia 1b).

## OTROS AGENTES INHIBIDORES DE LA RESORCIÓN

### **Calcitonina**

La calcitonina es una hormona que inhibe reversiblemente la actividad osteoclásica.

Tiene un débil efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral (nivel de evidencia 1b). Administrada por vía transnasal es eficaz en la reducción de fracturas vertebrales (nivel de evidencia 2b), en un efecto no dosis-dependiente. Los datos sobre la reducción de fracturas no vertebrales proceden de estudios no aleatorizados (nivel de evidencia 3b).

La calcitonina tiene efecto analgésico moderado demostrado en ECA de calidad variable (nivel de evidencia 3).

### **Flavonoides**

Los flavonoides son agentes antirresortivos con efecto positivo controvertido sobre la masa ósea. No hay datos de eficacia sobre fracturas.

## AGENTES PROMOTORES DE LA FORMACIÓN

### **Parathormona**

La hormona paratiroidea administrada intermitentemente tiene efectos positivos sobre la DMO.

El fragmento 1-34 de la hormona (recombinante) ha demostrado eficacia sobre la DMO y disminución de la incidencia de fractura vertebral y no vertebral administrada en inyección subcutánea diaria. La hipercalcemia transitoria leve es el efecto adverso más significativo (nivel de evidencia para todos los datos 1b).

## Flúor

Las sales del flúor tienen un efecto promotor de la formación ósea trabecular. Tienen eficacia en inducir incremento de los valores de DMO. Sin embargo no reducen el riesgo de fractura vertebral y aumentan, a los cuatro años de uso, el de fractura no vertebral a dosis altas. Las dosis bajas (20 mg) pueden reducir la fractura vertebral tras cuatro años de tratamiento. Inducen efectos secundarios gastrointestinales fundamentalmente. La administración asociada de vitamina D anula el beneficio del flúor. Cuando se usa asociado a THS mejora su efecto sobre fractura vertebral (nivel de evidencia 1a para todos los datos).

## Esteroides anabolizantes

Los esteroides anabolizantes tienen eficacia sobre la DMO (nivel de evidencia 2b). No hay datos de eficacia sobre fracturas y su uso está limitado por sus efectos secundarios.

## COMBINACIONES DE FÁRMACOS

Diversos ECA han analizado la eficacia de combinaciones de fármacos sobre la DMO, demostrando, en general, un efecto aditivo. No hay datos que demuestren que las combinaciones mejoran la eficacia anti-fracturaria de los fármacos individuales. La posibilidad de sumar efectos secundarios así como el aumento de coste desaconsejan el uso de las combinaciones de fármacos. Una excepción general a esta regla, ya mencionada, sería la adición de calcio y, en determinadas poblaciones de riesgo, vitamina D, a los diversos fármacos.

## CONSISTENCIA DE LAS RECOMENDACIONES

En función de los niveles de evidencia, los diferentes fármacos presentan los grados de recomendación, para cada una de las fracturas especificadas, que se resumen en la tabla 6. Todos ellos tienen eficacia so-

**Tabla 6**  
*Grado de recomendación para los diferentes fármacos en la reducción del riesgo de fractura*

Fármaco	Fractura		
	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales	Fracturas de fémur
Calcio	A	B o C	B o C
Vitamina D	C	C	C
Calcitriol, 1 alfa D	A <sup>§</sup>	—	—
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 <sup>¶</sup>
Flúor	A <sup>§</sup>	NE <sup>¶</sup>	NE <sup>¶</sup>
Anabolizantes	—	—	—

NE: no-eficacia demostrada en ECA, no diseñados específicamente para el tipo de fractura. \* Eficaz en población asilar con déficit, asociada a calcio. <sup>§</sup>Datos no consistentes. <sup>¶</sup>Eficacia para fractura no vertebral, que incluye fémur. <sup>¶</sup>Algunos estudios apoyan incremento de riesgo. Los ECA se han realizado prácticamente en su totalidad añadiendo calcio y, en un gran número, vitamina D. THS: terapia hormonal sustitutiva.

bre la DMO, con un grado de recomendación A. Se debe resaltar que los datos de falta de eficacia para determinada(s) fractura(s) se derivan de ECA diseñados para objetivos primarios distintos, generalmente fractura vertebral.

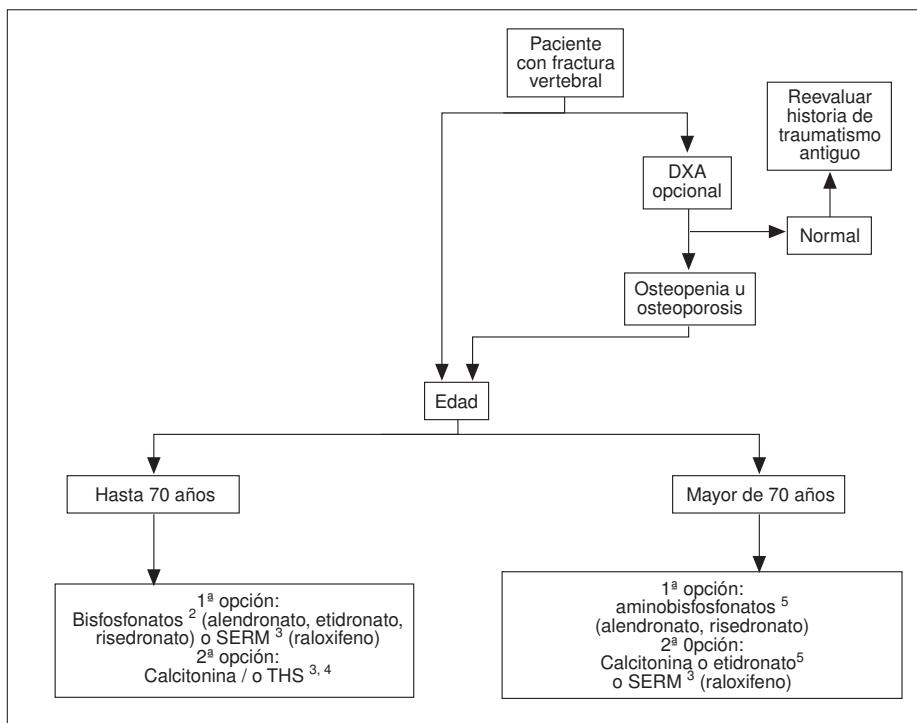
## CONSIDERACIONES SOBRE EL COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

La relación entre el coste del tratamiento y sus beneficios en salud debe considerarse siempre a la hora de hacer recomendaciones. Esto es especialmente importante en tratamientos preventivos o crónicos donde la evaluación del coste del tratamiento, el coste de los efectos adversos o de la no-adherencia, tienen un impacto claro en los resultados esperados en condiciones de práctica clínica habitual a la hora de evitar eventos futuros. Se han realizado diversos análisis coste-efectividad basados en modelos de proyección futura de los costes incurridos en pacientes con fractura osteoporótica, que demuestran que el tratamiento es coste-efectivo tanto en la fractura femoral como vertebral. Sin embargo, los resultados de

estos estudios deben por el momento interpretarse con cautela debido a las suposiciones que se incluyen en los mismos. El único estudio basado en los métodos de metaanálisis usados por la Colaboración Cochrane realizado en Canadá indica que el alendronato y la calcitonina tienen una relación coste-efectividad similar y que son más coste-efectivos que etidronato en la prevención secundaria de fractura vertebral, femoral y de antebrazo, si bien su validez viene fuertemente limitada por la diferente eficacia demostrada por dichos fármacos. No existen estudios coste-efectividad comparando con otros tratamientos ni en otros contextos nacionales.

## ALGORITMOS DE DECISIÓN CLÍNICA

Se han desarrollado los siguientes algoritmos sobre problemas clínicos en los que se realizan recomendaciones explícitas: a) paciente con fractura vertebral (en la figura 1 se desarrolla el algoritmo de paciente con fractura vertebral); b) paciente con osteoporosis, sin fracturas, y c) paciente con fractura no vertebral.

**Fig. 1.** Paciente con fractura vertebral<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Se entiende fractura que ha acontecido de forma espontánea o tras un traumatismo mínimo en un paciente en que se ha descartado de forma razonable la existencia de enfermedades distintas de la osteoporosis.

<sup>2</sup>Si se valora un riesgo muy elevado de fractura de fémur, los aminobisfósfonatos pueden ser de primera elección. Valorar historia de enfermedad péptica gástrica o esofágica.

<sup>3</sup>Contraindicados en riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

<sup>4</sup>En postmenopáusicas recientes y/o con síntomas climáticos, THS puede ser de primera elección. Contraindicado en historia o riesgo de cáncer de mama.

<sup>5</sup>Valorar historia de enfermedad péptica gástrica o esofágica.

DXA: absorciometría radiológica de doble energía. SERM: modulador selectivo del receptor estrogénico; THS: terapia hormonal sustitutiva.

A las pacientes que consultan sobre riesgo de osteoporosis/agrupación de factores de riesgo se les debe realizar una densitometría y, en caso de tener osteoporosis, aplicar la figura 2, en la que se desarrolla el algoritmo de paciente con osteoporosis sin fracturas. A las pacientes ancianas frágiles, sin fracturas, se les debe aplicar un programa combinado de prevención de caídas y en caso de diagnosticar osteoporosis por densitometría, las traslada a la figura 3, en la que se puede observar el algoritmo de paciente con fractura no vertebral.

En todos los casos debe asegurarse una ingesta adecuada de calcio (incluyendo suplementos si fuera necesario), y administrarse vitamina D en las mujeres con riesgo de deficiencia (ancianas, baja exposición solar, dietas inadecuadas).

En los algoritmos desarrollados los tratamientos se ordenan en función de ser primera o segunda opción (en una ocasión, tercera). En los fármacos se hace mención del grupo farmacológico y del principio o principios activos, citándolos por orden

alfabético, sin que ello indique orden de preferencia.

## CONTRAINDICACIONES DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS APROBADOS

Las contraindicaciones establecidas por las autoridades reguladoras que se exponen en las fichas técnicas de los diferentes fármacos recomendados en esta guía se resumen en el anexo.

## GLOSARIO TERMINOLÓGICO Y DE SIGLAS

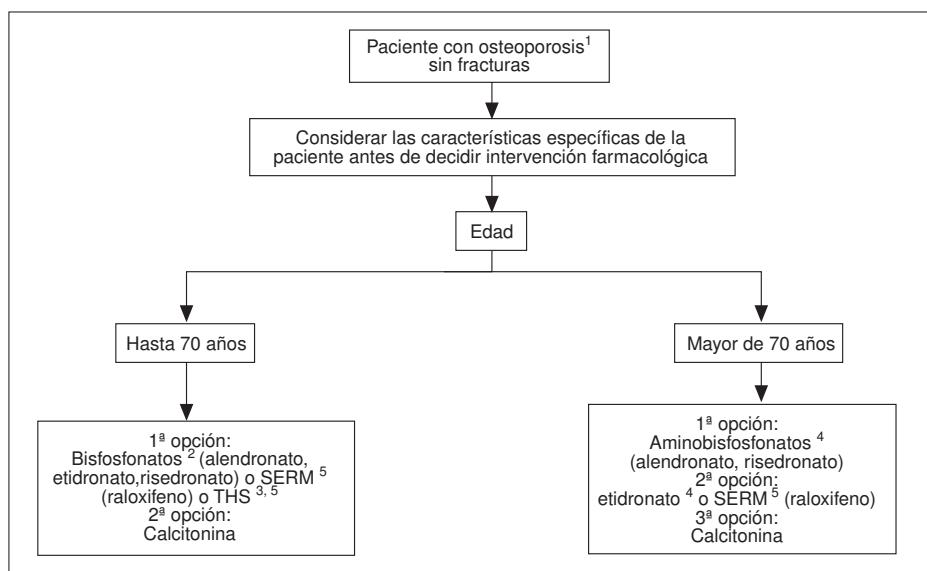
**Best Evidence:** publicación secundaria que recoge resúmenes estructurados con comentarios de publicaciones primarias seleccionadas para cumplir criterios de rigor metodológico.

**CMO:** contenido mineral óseo (*BMC, bone mineral content*).

**DXA:** absorciometría radiológica de doble energía. Sinónimos: DXA, densitometría ósea radiológica.

**DMO:** densidad mineral ósea (*BMD, bone mineral density*).

**Densitometría ósea:** cualquier método de medición del contenido mineral del hueso.

**Fig. 2.** Paciente con osteoporosis sin fracturas.\*

\* Estos pacientes tienen un riesgo muy bajo de fractura, lo que comporta un número elevado de pacientes a tratar para evitar una fractura. Se deben, por tanto, considerar cuidadosamente los costes, aceptabilidad y posibles efectos secundarios frente a las reducidas disminuciones de riesgo absoluto que se obtienen.

<sup>1</sup>Se entiende diagnosticada por absorciometría radiológica de doble energía (DXA). A partir de los 65 años es preferible la medición en cadera.

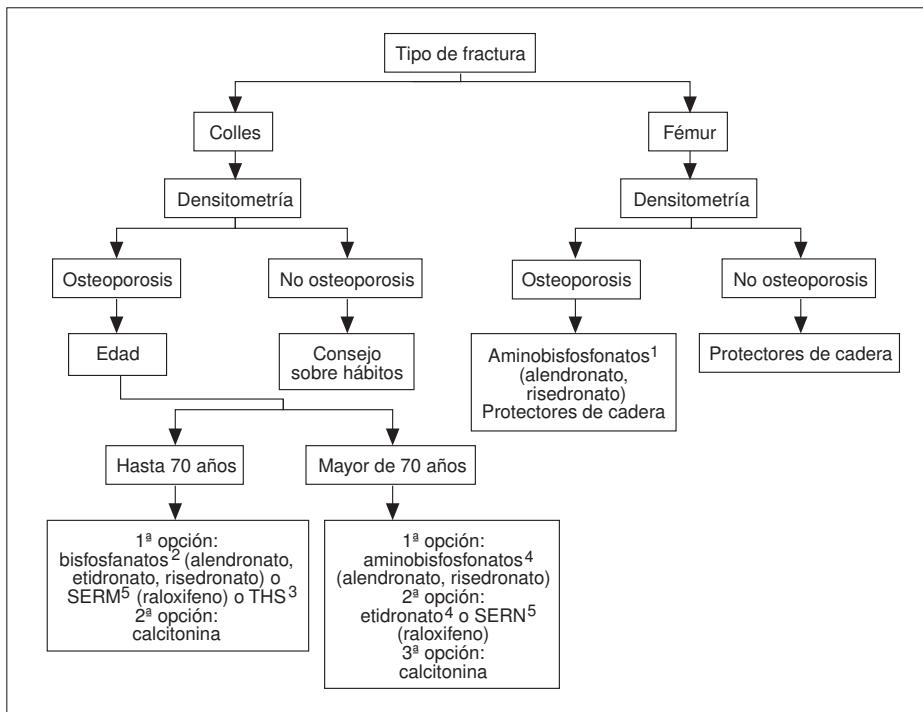
<sup>2</sup>Si se valora un riesgo muy elevado de fractura de fémur, los aminobisfósfonatos pueden ser de primera elección.

<sup>3</sup>En postmenopáusicas recientes y/o con síntomas climáticos, THS puede ser de primera elección. Contraindicada en historia o riesgo de cáncer de mama.

<sup>4</sup>Valorar historia de enfermedad péptica gástrica o esofágica.

<sup>5</sup>Contraindicados en riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

SERM: modulador selectivo del receptor estrogénico; THS: terapia hormonal sustitutiva.

**Fig. 3.** Paciente con fractura no vertebral (Colles o fémur).

En ancianas se debe valorar si sus condiciones individuales permiten un tratamiento farmacológico.

<sup>1</sup>Valorar historia de enfermedad péptica gástrica o esofágica. Contraindicados en pacientes enajenados obligados a permanecer en decúbito.<sup>2,3,4,5</sup>Ver figura 2.

ECA: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Fractura de fémur: fractura no patológica, cervical o trocantérea, que asienta en el tercio proximal del fémur. Sinónimo: fractura de cadera.

Fractura osteoporótica: la producida por traumatismo mínimo en hueso desmineralizado no patológico (neoplasia, lesión localizada). Se acepta en cualquier hueso, excepto macizo facial y cráneo.

Fractura vertebral: hundimiento total o parcial, no patológico, del cuerpo vertebral. Sinónimo: deformidad vertebral.

GPC: Guía de Práctica Clínica.

Índice T (*t-score*): valor densitométrico que representa el número de desviaciones estándar que se aparta el sujeto respecto al promedio de los valores de un grupo poblacional de adultos jóvenes del mismo sexo.

Librería Cochrane: recurso electrónico formado por la Colaboración Cochrane, internacional, sin ánimo de lucro y que realiza revisiones sistemáticas, elabora productos y mantiene un registro de ensayos clínicos.

MBE: medicina basada en la evidencia (*EBM*, *Evidence-Based Medicine*). Sinónimo: medicina basada en pruebas.

MEDLINE: Base de datos bibliográficos de la National Library of Medicine.

NNT: número necesario a tratar o número necesario de pacientes a tratar.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RR: riesgo relativo.

SERM: regulador selectivo del receptor estrogénico (Selective Estrogen Receptor Modulator).

THS: tratamiento hormonal sustitutivo. Se restringe al uso de hormonas ováricas.

## GRUPO DE TRABAJO DE LA SEIOMM

Las recomendaciones recogidas en esta GPC reflejan la opinión colectiva del Grupo de Trabajo, basada en la evidencia científica recogida, analizada y tabulada por el grupo *ad hoc*. El nivel de evidencia que sustenta cada recomendación está explícitamente recogido en la versión amplia de la presente Guía.

Grupo de expertos: Dr. J. Calaf (Ginecólogo), Dr. J. Cannata (Nefrólogo), Dr. B. Díaz (Internista), Dr. M. Díaz Curiel (Internista), Dr. A. Díez Pérez (Internista), Dr. J. González Macías (Internista), Dra. N. Guañabens (Reumatóloga), Dr. F. Hawkins (Endocrinólogo), Dr. A. Morales (Reumatólogo), Dr. M. Muñoz Torres (Endocrinólogo), Dr. X. Nogués (Internista), Dr. J.M. Nolla (Reumatólogo), Dra. P. Orozco (Médico de Familia), Dr. R. Pérez Cano (Internista), Dr. J. del Pino (internista), Dr. J.M. Quesada (Endocrinólogo) y Dr. M. Sosa (Internista).

Experto en economía de la salud: Dr. X. Badia Llach.

Grupo responsable de la búsqueda y lectura crítica bibliográfica: Dr. M. Ángel de la Cal: Coordinador. Dra. A. Monegal y Dr. G. Vallejillo.

## AGRADECIMIENTOS

Las reuniones y revisión sistemática de la literatura han sido financiadas por una ayuda externa, independiente a la elaboración de la Guía, del laboratorio Merck Sharp & Dohme de España.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

AACE clinical practice Guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. J Fla Med Assoc 1996; 83: 552-66.

ANCC. Australian National Consensus Conference 1996. The prevention and management of osteoporosis. Consensus Statement. Med J Aust 1997;167: S1-S15.

Ankjaer-Jensen A, Johnell O. Prevention of osteoporosis: cost-effectiveness of different pharmaceutical treatments. Osteoporos Int 1996; 6: 265-75.

Ball C, Sackett D, Phillips B, Haynes B, Straus S. Levels of Evidence and Grades of Recommendations. NHS R&D Centre for Evidence-Based Medicine. 1999.

Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM, for the study of osteoporotic fractures research group. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly. Arch Intern Med 1997; 157: 629-34

Beardsworth SA, Kearney CE, Purdie DW. Prevention of postmenopausal bone loss at lumbar spine and upper femur with tibolone: a two-year randomised controlled trial. Br J Obstetrics Gyneacol 1999; 106: 678-83.

Berard A, Bravo G, Gautier P. Meta-analysis of the effect of physical activity on the prevention of bone loss in postmenopausal women. Osteoporos Int 1997; 7:331-7.

Best L, Milne R. Bisphosphonates (alendronate and etidronate) in the management of osteoporosis. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development. DEC Report, 1998. N.º 79.

Bjarnason NH. Tibolone prevention of bone loss in late postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 2419-22.

Bone HG, Downs RW Jr, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA, et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 265-74.

Cadarette SM, Jagla SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the osteoporosis risk assessment instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. CMAJ 2000; 16: 1289-94.

Cardona JM, Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. Osteoporos Int 1997; 7: 165-74.

Catalan Calcitonin Working Group. Use of calcitonin in idiopathic osteoporosis. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment.

- Health Council of the Netherlands Gezondheidsraad (GR). IN95002. 1995
- Chrischilles EA, Dasbach EJ, Rubenstein LM, Cook JR, Tabor HK, Black DM. The effect of alendronate on fracture-related healthcare utilization and costs: the fracture intervention trial. *Osteoporos Int* 2001;12:654-60.
- Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 488-95.
- Compston JE, Papapoulos SE, Blanchard F. Report on osteoporosis in the European Community: current status and recommendations for the future of the Working Party from European Union Member States. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 531-4.
- Cornuz J. Smoking, smoking cessation and risk of hip fracture in women; *Am J Med*; 1999; 106; 311-4.
- Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Shen V, Lindsay R. Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Min Res* 1998; 13: 1051-5.
- Cosman F, Lindsay R. Is parathyroid hormone a therapeutic option for osteoporosis? A review of the clinical evidence. *Calcif Tissue Int*. 1998; 62:475-80.
- Coyle D, Cranney A, Lee KM, Welch V, Tugwell P. Cost-effectiveness of nasal calcitonin in postmenopausal women: use of Cochrane Collaboration methods for meta-analysis within economic evaluation. *Pharmacoconomics* 2001; 19: 565-5.
- Cranney A, Coyle D, Welch V, Lee KM, Tugwell P. A review of economic evaluations in osteoporosis. *Arthritis Care Res* 1999; 12: 425-34.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
- Cumming DS, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 1997; 12: 1321-9.
- Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1997; 339: 733-8.
- Cummings SR, Black DM, Thomson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Muslinen TA. Effect of alendronate on risk fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
- Dargent-Molina P, Hans D, Schott AM et al. Separate and combined predictive value of measurements of bone fragility and fall risk. *Osteoporos Int* 1996; 6: 86.
- Delmas PD. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in post menopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-7.
- Díaz MN; The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women. *Bone* 1997; 20: 145-9.
- Díaz Curiel M, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a spanish population. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 59-64.
- Eastell R. Treatment of postmenopausal Osteoporosis: *N Engl J Med* 1998; 338: 736-46.
- Eddy DM, Johnstone Jr CC, Cummings, et al. Osteoporosis: a review of the evidence for prevention and diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998; 8 (S4): S1-S80.
- Eiken P, Kolthoff N, Nielsen SP. Effect of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. *Bone* 1996;19 (S1):191S-3.
- Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SI, Marsh MS, Lees B, Banks LM, et al. Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 6-11.
- Espallargues M, Estrada MD, Sola M, Sampietro-Colom L, del Río L, Granados A. Guidelines for the indication of bone densitometry in the assessment of fracture risk. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment (CAHTA). Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). BR99005.1999. 19
- Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Setoain J, Granados A. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001;12:811-22.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. For the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
- Feskanich D. Protein consumption and bone fractures in women. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 472-9.
- Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, Toth TL, Hornstein MD, Neer RM. Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone (1-34): a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280: 1067-73.
- Friedman Asch E, Smith, LG. Osteoporosis. In Diagnostic Strategies for Common Medical Problems 1999: 438-49. Best Evidence [CD-ROM 2000]. Philadelphia: American College of Physicians. American Society of Internal Medicine.
- Fujita T. Clinical Guidelines for the treatment of osteoporosis in Japan. *Calcif Tissue Intern* 1996; 59 (S1): S34-7.
- Fujita T, Inoue T, Morii H, Morita R, Norimatsu H, Orimo H, et al. Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis: a randomized double-masked prospective study using three dose levels. *Osteoporos Int* 1999; 9: 296-306.
- Garg P P, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstetrics Gynecol* 1998; 92: 472-9.
- Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996 ; 11:1531-8.
- Garton M J, Cooper C, Reid D. Perimenopausal bone density screening: will it help prevent osteoporosis? *Maturitas* 1997; 26: 35-43.
- Geelhoed E, Harris A, Prince R. Cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy and life-style intervention for hip fracture. *Aust J Public Health* 1994; 18: 153-60.
- Genant HK. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-force for Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999; 6: 259-64.
- Gennari C, Adami S, Agnusdei D, Bufalino L, Cervetti R, Crepaldi G, et al. Effect of chronic treatment with ipriflavone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcified Tissue International* 1997; 61 (1): S19-22.
- Giannini S. Continuous and cyclical clodronate therapies and bone density on posmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 431-6.
- Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
- Gillespie LD, Gillespie WJ, Cumming R, Lamb SE, Rowe BH. Interventions for preventing falls in the elderly (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
- Gregg EW. Physical activity and osteoporotic fractures risk in older women; *Ann Intern Med* 1998; 129: 81-8.
- GRIO. Rapport du Comité Scientifique du GRIO. Revue du Rheum 7-8 bis. Miller PD; Guidelines for the Clinical Utilization of bone mass measurement in the adult population. *Calcif Tissue Int* 1994;57: 251-2.
- Gonnelli S, Cepollaro C, Montomoli M, Gennari L, Montagnani A, Palmieri R, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with recombinant human growth hormone and salmon calcitonin a placebo controlled study; *Clin Endocrinol (Oxf)*; 1997; 46: 55-61.
- Guañabens N, Farrerons J, Perez-Edo L, Monegal A, Renau A, Carbonell J, et al. Cyclical etidronate versus sodium fluoride in established postmenopausal osteoporosis: a randomized 3 year trial. *Bone* 2000; 27: 123-8.
- Haguenauer D, Welch V, Shea B, Tugwell T, Wells G. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
- Hanley DA, Josse RG. Prevention and management of osteoporosis: Consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. *Can Med Assoc J* 1996; 155: 921-1133.
- Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, et al. For the EPIDOS

- prospective study group. *Lancet* 1996; 348: 511-14.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group*. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
- Harris ST, Eriksen E, Davidson M, Ettinger B, Mofette Jr AH, Baylink DJ, et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1890-7.
- Hayward RSA, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. User's guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? *JAMA* 1995; 274: 570-4.
- Heikkilä JE, Selander KS, Laitinen K, Arnala I, Vaananen HK. Short-term intravenous bisphosphonates in prevention of postmenopausal bone loss. *J Bone Min Res* 1997; 12: 103-10.
- Herd RJ, Balena R, Blake GM, Ryan PJ, Fogelman I. The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med* 1997; 103: 92-9.
- Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, Ostbye T, Stitt LW, Adachi JD, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 620-8.
- Hodsman AB, Kisiel M, Adachi JD, Fraher LJ, Watson PH. Histomorphometric evidence for increased bone turnover without change in cortical thickness or porosity after 2 years of cyclical hPTH(1-34) therapy in women with severe osteoporosis. *Bone* 2000; 27: 311-8.
- Holloway L. Skeletal effects of cyclic recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1111-7.
- Homik J, Hailey D. Quantitative ultrasound for bone density measurement (English). Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). 1896956114. HTA 11. 1998.
- Homik J, Hailey D. Selective testing with bone density measurement (English). Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Basque Office for Health Technology Assessment (Osteba). 1896956122. Health Technology Br. 1999.
- Houq FS. Guidelines for the early detection of osteoporosis and prediction of fractures. Council of the National Osteoporosis Foundation.; SAMJ 1996; 86: 1113-6.
- INAHTA. Efectividad de la medida de densidad ósea y de los tratamientos asociados en la prevención de fracturas. 1996.
- Johnston CC Jr, Slemenda CW, Melton LJ. III Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991; 324: 1105-9.
- Kanis J, Devogelaer JP, Gennari C. Practical guide for the use of mineral measurements in the assessment of treatment of osteoporosis: A position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone disease. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 256-61.
- Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torner JG, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 390-406.
- Kapetanos G. A double blind study intranasal calcitonin for osteoporosis. *Acta Orthop Scand* 1997; 275 (S1): 108-11.
- Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC, Adami S, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate: a meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 1159-64.
- Kaufman JM. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. National Consensus of the Belgian Bone Club. November 1996: *Clinical Rheum* 1997; 16: 343-5.
- Kelley G. Aerobic exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *J Am Geriatrics Soc* 1998; 46: 143-52.
- Kelley GA. Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analytic review of randomized trials. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77: 76-87.
- Kelley GA. Aerobic exercise and bone density at the hip in postmenopausal women: a meta-analysis. *Preventive Med* 1998; 27: 798-807.
- Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkilä AM, Alhava E, Honkanen R, et al. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women: a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998; 31: 45-54.
- Lanza F, Schwartz H, Sahba B, Malaty HM, Musliner T, Reyes R, et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3112-7.
- Lauritsen JB, Petersen MM, Lund B. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 11-3.
- Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315: 841-6.
- Levinson W. Primary Prevention of Postmenopausal Osteoporosis. *JAMA* 1998; 280: 1821-2.
- Lindsay R, Nieves J, Henneman E, Shen V, Cosman F. Subcutaneous administration of the amino-terminal fragment of human parathyroid hormone-(1-34): kinetics and biochemical response in estrogenized osteoporotic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1535-9.
- Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, 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.
- Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Min Res* 1998; 13: 1747-54.
- Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire (SCORE) to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Managed Care* 1998; 4: 37-48.
- Macedo JM, Macedo CR, Elkis H, De Oliveira IR. Meta-analysis about efficacy of anti-resorptive drugs in post-menopausal osteoporosis. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 345-52.
- 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.
- Masud T, Mulcahy B, Thompson AV, Donnelly S, Keen RW, Doyle DV, et al. Effects of cyclical etidronate combined with calcitonin versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 346-9.
- McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eismar J, Weinstein RS, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253-61.
- 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: 333-40.
- Meunier PJ, Confavreux E, Tupinon I, Hardouin C, Delmas PD, Balena R. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double-blind, placebo-controlled study and 1-year follow-up). *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2784-91.
- Meunier PJ. Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: Clinical Guideline. *Clinical Therap* 1999; 21: 1025-44.
- Meunier PJ. Evidence-based medicine and osteoporosis. A comparison of fractures risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials. *IJPC* 1999; 53:122-9.
- Meunier PJ, Vignot E, Garner P, Confavreux E, Paris E, Liu-Leage S, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. *Raloxifene Study Group*. *Osteoporos. Int* 1999; 10: 330-6.
- Michaëlon K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Person PG, et al. On behalf of the Swedish hip fracture study group. *BMJ* 1998; 316: 1858-63.
- Miller PD. Consensus of an International Panel on the Clinical Utility of Bone Mass Measurements in the Detection of low bone mass in the adult population. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 207-14.
- Miller P, Bonnick SL, Rosen CJ. For the Society of Clinical Densitometry. Clinical utility of bone mass measurements in adults: Consensus of an international panel. *Sem Arthritis Rheum* 1996; 25: 361-72.
- Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997; 103: 468-76.

- Morley DC, Wheatley T. Education intervention designed to reduce risk factors for the development of osteoporosis and subsequent fragility fractures in post menopausal women. Sussex: Mid Sussex National Health Service Trust; 1998. p. 1-13.
- Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 396-402.
- Mussolino ME. Phalange bone density and hip fracture risk. *Arch Intern Med* 1997; 157: 629-34.
- Naves Diaz M. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity European vertebral osteoporosis study group. *Osteoporos Int* 1997; 7: 65-71.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
- NOF. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. Springer: National Osteoporosis Foundation; 1998.
- Norlund A. Prevention of osteoporosis- a cost-effectiveness analysis regarding fractures. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 42-5.
- Ohta H, Komukai S, Makita K, Masuzawa T, Nozawa S. Effects of 1-year ipriflavone treatment on lumbar bone mineral density and bone metabolic markers in postmenopausal women with low bone mass. *Hormone Res* 1999; 51: 178-83.
- Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
- Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM, van der Schafft DB, Prelevic G, Bennink HJ. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 230-7.
- Pouilles JM, Tremolieres F, Roux C, Sebert JL, Alexandre C, Goldberg D, et al. Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy. *Osteoporosis Int* 1997; 213: 8.
- Prince RL. Practice Guidelines for the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Intern* 1996; 59 (S1): S20-3.
- Ravn P. The effect on bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1996; 19: 527-33.
- Ravn P, Christensen JO, Baumann M, Clemmesen B. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment. *Bone* 1998; 22: 559-64.
- Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 897-904.
- Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *BMJ* 1980; 280: 1340-4.
- Reginster JY. Harmonization of clinical practice guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis and osteopenia in Europe: A difficult challenge. *Calcif Tissue Intern* 1996; 59 (S1): S24-29.
- Reginster JY, Agnusdei D, Gennari C, Kicovic PM. Association of tibolone and fluoride displays a pronounced effect on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 361-8.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91.
- Rittmaster RS, Bolognesi M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodzman AB, Kendler DL, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2129-34.
- Rockville, MD. Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ). Bone densitometry for estrogen deficient women - nonsystematic review. Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ). 1998.
- Rosner AJ, Grima D T, Torrance G W, Bradley C, Adachi J D, Sebaldt R J, et al. Cost-effectiveness of multi-therapy treatment strategies in the prevention of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Pharmacoeconomics* 1998; 14: 559-73.
- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114: 919-23.
- Royal College of Physicians. Osteoporosis: Clinical Guidelines for the prevention and treatment. 1999.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB, editores. Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. New York: Churchill Livingstone; 1997.
- Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo study. *JAMA* 1997;277: 543-7.
- Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F, Hausherr E, Dargent Molina P, et al. How hip and whole body bone mineral density predict hip fracture. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 247-54.
- Scott PJ. Consensus viewpoint on the treatment of postmenopausal osteoporosis. *New Zealand Med J* 1997; 110: 397-9.
- Sosa M. El Documento Canario sobre la Osteoporosis. 1998.
- Sosa M. Genetic polymorphism of vitamin D receptor and osteoporosis; *Med Clin (Barc)*, 1998; 110: 646-50.
- Stock JL, Bell NH, Chesnut CH 3rd, Ensrud KE, Genant HK, Harris ST, et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997; 103: 291-7.
- Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kroker H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstetrics Gynecol* 1998; 92: 574-9.
- Thamsborg G, Jensen JE, Kollerup G, Hauge EM, Melsen F, Sorensen OH. Effect of nasal salmon calcitonin on bone remodeling and bone mass in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1996; 18: 207-12.
- The writing Group for the PEPI study. Effects of hormone therapy on Bone mineral density. Results from the Postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;276: 1389-96.
- Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttmann JR, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 298-307.
- Tsai KS, Hsu SH, Yang RS, Cheng WC, Chieng P. The effectiveness of cyclic and continuous oral clodronate therapy on bone density and markers in osteopenic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 384-8.
- Tucci JR. Effect of three years alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996; 101: 488-501.
- Vestergaard P, Hermann AP, Gram J, Jensen LB, Kolthoff N, Abrahamsen B, et al. Improving compliance with hormonal replacement therapy in primary osteoporosis prevention. *Maturitas* 1997; 28: 137-45.
- Weiss SR, Ellman H, Dolker M, for the Transdermal Estradiol Investigator group for preventing postmenopausal bone loss. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 330-6.
- Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998; 104: 219-26.
- Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC, Koskense PJ, Twisk JW. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 1-12.
- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843. 1994. Geneva: WHO.

## ANEXO

### Estrógenos orales

Embarazo. Neoplasia mamaria o estrogenodependiente, metrorragias no diagnosticadas, hepatopatías graves, enfermedad tromboembólica recurrente. Contraindicaciones relativas: enfermedad fibroquística mamaria, miomas uterinos, endometriosis e historia familiar de cáncer mamario.

### Estrógenos transdérmicos

Cáncer de mama o endometrio; endometriosis; sangrado vaginal de origen desconocido; lesión hepática grave; tromboflebitis activa o procesos tromboembólicos; hipersensibilidad a los estrógenos o a los componentes del preparado farmacológico. Embarazo y lactancia.

### Progestágenos (medroxiprogesterona)

Tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, hepatopatías graves, metrorragias y menorragias no diagnosticadas, aborto retenido y en casos de sensibilidad conocida a acetato de medroxiprogesterona.

### Raloxifeno

No se debe administrar a mujeres que pudieran quedar embarazadas o que no hubieran presentado la menopausia. Antecedentes pasados o actuales de episodios tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa de la retina. Hipersensibilidad al raloxifeno u otros ingredientes del comprimido. Alteración hepática, incluyendo colestasis. Alteración renal severa. Sangrado uterino inexplicado. No se debe utilizar raloxifeno en pacientes con cáncer de endometrio o de mama porque no se ha comprobado su seguridad en estos grupos de pacientes.

### Tibolona

Embarazo o lactancia. Tumores hormonodependientes conocidos o sospechados. Trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares, como tromboflebitis, procesos tromboembólicos o historial previo de tales trastornos. Sangrado vaginal de etiología desconocida. Trastornos hepáticos graves.

### Etidronato

Intolerancia conocida a etidronato. Osteomalacia. Insuficiencia renal grave.

### Alendronato

Anormalidades esofágicas que retrasan el vaciamiento esofágico, como las estenosis o la acalasia. Imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos. Hipersensibilidad a cualquier componente del producto. Hipocalcemia. En pacientes con aclaramiento de creatinina < 35 ml/min.

### Risedronato

Hipersensibilidad conocida a risedronato sódico o a cualquiera de sus excipientes. Hipocalcemia. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

### Calcio + vitamina D

Hipersensibilidad a algunos de los componentes. Hipercalcemia. Hipercaliuria. Insuficiencia renal grave.

### Calcitonina

Hipersensibilidad a la calcitonina o a cualquiera de los componentes del preparado. Embarazo y lactancia. Congestión/initis en administración nasal.