

Documento de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica

Panel de Expertos

El proceso de toma de decisiones en medicina se realiza tras analizar los riesgos y los beneficios de las distintas alternativas posibles. Dado que los conocimientos son limitados y las técnicas de valoración son diversas, las decisiones también pueden ser variables. Esta variabilidad puede conducir a la utilización de pautas diagnósticas y/o terapéuticas muy distintas ante situaciones iguales. A fin de mejorar este proceso y aunar criterios de actuación, puede ser útil disponer de un documento que exponga, de forma clara y razonada, las pautas de actuación más adecuadas en cada momento. Las recomendaciones deben basarse en las pruebas científicas disponibles, siempre que éstas existan.

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del hueso, caracterizada por disminución de la masa ósea y alteración de su microestructura, que provoca fragilidad del mismo y aumento del riesgo de fracturas. La disminución de la masa ósea, por sí misma, no provoca síntomas. Las fracturas son las únicas consecuencias clínicas de la osteoporosis y se pueden producir en cualquier localización, aunque las más relevantes afectan a tres regiones: fémur proximal, antebrazo distal y columna vertebral. Aproximadamente, el 40% de las mujeres caucásicas sufrirán, al menos, una fractura osteoporótica después de los 50 años. Debido, fundamentalmente, a que la masa ósea disminuye con la edad, la incidencia de fracturas aumenta exponencialmente y llega a ser un problema alarmante en la población senil, un sector demográfico con clara tenden-

cia ascendente. Estos hechos justifican la puesta en marcha de iniciativas encaminadas a definir las pautas de actuación diagnóstica y terapéutica más recomendables, analizando los problemas desde un punto de vista eminentemente clínico, pero sin dejar de lado los condicionantes socioeconómicos, de importancia indiscutible en cualquier actuación médica responsable, realizada en un entorno de recursos limitados, en el que el médico debe conseguir el equilibrio, a veces difícil, entre los principios de autonomía, justicia y beneficencia.

Consciente del problema, la Sociedad Española de Reumatología ha encargado, a un grupo de reumatólogos con experiencia en patología ósea, la redacción del presente documento, en cuya elaboración se han utilizado herramientas de análisis de la evidencia científica y se ha sometido a discusión entre los componentes del grupo, con la intención de ayudar al médico en su práctica cotidiana, indicándole los aspectos del diagnóstico y del tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica que están claramente establecidos y los que permanecen aún confusos. Para facilitar la elaboración y la lectura del texto, se ha optado por abordar el problema dividiéndolo en dos partes: diagnóstico y tratamiento. Por iguales motivos, se presentan los aspectos que el grupo ha considerado más relevantes como preguntas y respuestas al considerar que este formato puede ser más útil desde la perspectiva del médico.

Primera parte: diagnóstico

¿Qué datos son importantes en la anamnesis y en la exploración física?

Ante la sospecha de osteoporosis, el interrogatorio debe hacer hincapié en algunos datos de especial interés, relacionados con esta enfermedad. Conviene recordar que la osteoporosis, por sí misma, es asintomática, si no ha existido fractura. Cuando ésta se ha producido, debemos preguntar por las características del dolor, aunque no es rara la fractura vertebral asintomática. Si se ha producido fractura periférica, es muy posible que se haya realizado tratamiento quirúrgico, cuyas características conviene precisar. Es importante preguntar sobre la capacidad funcional y la calidad de vida después de la fractura.

Entre los antecedentes patológicos, la anamnesis debe dirigirse a conocer si se han padecido o se

Panel de Expertos:

A. Alonso Ruiz (Vizcaya)
Ch. Beltrán Audera (Zaragoza)
J. Blanch i Rubió (Barcelona)
M. Caamaño Freire (A Coruña)
J. Carbonell Abelló (Barcelona)
J.A. García Vadillo (Madrid)
N. Guañabens Gay (Barcelona)
J.M. Nolla Solé (Barcelona)
L. Rodríguez Arboleya (Asturias)
M. Rodríguez Pérez (Málaga)
D. Roig Escofet (Barcelona)
E. Salas Heredia (Alicante)
A. Torrijos Eslava (Madrid)

Correspondencia: Dr. J. Blanch i Rubió.
Hospital del Mar.
P.º Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 148-153

padecen las enfermedades que sabemos pueden cursar con osteoporosis o las condiciones clínicas que pueden ser un factor de riesgo de ésta. Igual interés tienen los tratamientos farmacológicos realizados, se trate de fármacos, como los glucocorticoides, que disminuyen la masa ósea, o bien de algunos psicotropos, que pueden disminuir la estabilidad y propiciar caídas.

Los antecedentes personales y familiares tienen una relevancia especial en la osteoporosis: ingesta de productos lácteos y otros hábitos alimentarios, tiempo de exposición solar, actividad física, hábitos tóxicos –alcohol, tabaco–, historia ginecológica, así como antecedentes familiares de fractura osteoporótica.

En la exploración física no hay que olvidar el peso y la talla, ya que es conocida la relación entre el peso y la densidad mineral ósea (DMO). La disminución de la talla puede deberse, en las pacientes osteoporóticas, a la aparición de nuevas fracturas vertebrales o al aumento de las anteriores. La exploración física debe ser la habitual, insistiendo en la del aparato locomotor. La visión del médico debe ser global, teniendo en cuenta que el problema de la osteoporosis se presenta en edades en que son comunes otras enfermedades reumáticas, sobre todo las degenerativas articulares, y conviene diferenciar la osteoporosis de otras manifestaciones que no tienen ninguna relación con ella.

¿Qué datos de laboratorio tienen interés en un enfermo con osteoporosis?

La osteoporosis posmenopáusica no provoca alteraciones en las determinaciones habituales de laboratorio. Ninguna prueba sirve para el diagnóstico, pero algunas pueden ser útiles para descartar otras enfermedades. La recomendación de pruebas de laboratorio es distinta en dos supuestos:

1. Disminución de la DMO sin fractura vertebral. Se realizarán las pruebas necesarias para descartar otras posibles causas de disminución de la misma. En general es suficiente practicar las siguientes: velocidad de sedimentación globular, hemograma, fosfatasa alcalina, creatinina, calcio y fósforo en suero, calciuria y determinación sérica de hormona estimuladora del tiroides (TSH).
2. Presencia de fractura vertebral. Deben realizarse las pruebas necesarias para descartar otras enfermedades que pueden cursar también con fractura vertebral como neoplasias metastásicas o primitivas, mieloma y otras.

La determinación de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo ha recibido considerable atención en los últimos años y su utilidad se ha demostrado, sobre todo, en el campo de la investigación, donde han contribuido al conocimiento de la pato-

genia de la osteoporosis y de la respuesta terapéutica. En la actualidad, podemos medir, en sangre o en orina, varias enzimas sintetizadas por los osteoblastos u osteoclastos y también los productos generados durante la formación o destrucción de la matriz ósea. Los marcadores clásicos son la fosfatasa alcalina en suero y la hidroxiprolina en orina. Recientemente, han aparecido otros marcadores con la pretensión de ser más específicos y sensibles.

Los marcadores no sirven para el diagnóstico de osteoporosis. Sin embargo, su medida puede ser útil para predecir el ritmo de pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura, así como para valorar, de forma temprana, la respuesta a un tratamiento antirresortivo. Por ello, y en ausencia de estudios que documenten de forma apropiada su utilidad clínica, no se puede recomendar su empleo de forma sistemática, aunque la determinación de marcadores sensibles, complementando la medición de la masa ósea, puede ayudar a seleccionar la población con mayor riesgo de osteoporosis y a tomar una decisión terapéutica.

Para su correcta determinación, debe recordarse que tienen un ritmo circadiano y, por tanto, fijar un horario adecuado de obtención de las muestras. Para la interpretación de los resultados, se debe recordar que tienen una gran variabilidad biológica, en especial los que se miden en orina.

¿Cuándo es aconsejable solicitar radiografías convencionales de columna?

La radiología convencional de columna tiene escasa utilidad en el diagnóstico de osteoporosis, debido al amplio margen de error en su interpretación, excepto en los casos con fracturas.

En una mujer asintomática, con diagnóstico previo densitométrico de osteoporosis, no es excepcional que una fractura vertebral curse de forma silente y que, por tanto, no se pueda presumir su existencia a partir de la historia clínica de la paciente. Conocer su presencia comporta aumentar los fundamentos en los que basar una decisión de intervención, dado que una fractura previa incrementa el riesgo de nuevas fracturas, de forma independiente de la DMO. Por esta razón, cuando se ha detectado una disminución de la DMO, es conveniente disponer de una radiografía lateral de la columna dorsal (centrada en D₇) y de la columna lumbar (centrada en L₂) con el fin de valorar la presencia de fracturas vertebrales.

En una mujer asintomática, que acude a consulta para descartar la osteoporosis, no hay necesidad de solicitar radiografías de forma previa al diagnóstico. En el caso de confirmarse, nos remitimos a lo expresado en el párrafo anterior.

Además, las radiografías sirven para valorar la presencia de calcificaciones aórticas, espondiloartrosis,

hiperostosis, entre otras condiciones que pueden incrementar artificialmente la DMO de la columna vertebral.

¿Cuáles son las indicaciones para la realización de la densitometría ósea?

En el momento actual, no está indicado el cribado densitométrico a toda la población menopáusica por la imposibilidad de su generalización, dado su coste y escasa accesibilidad. Por este motivo, han aparecido diversos criterios de indicación de densitometría, auspiciados por varios organismos nacionales e internacionales. La diversidad de criterios indica que faltan evidencias de suficiente calidad, que permitan establecer unas recomendaciones claras. A todo ello hay que añadir que estos criterios no han sido validados. Ante la ausencia de unas recomendaciones aceptadas de forma unánime, podemos asumir los siguientes puntos:

1. Es indispensable que, antes de solicitar una densitometría, tengamos la seguridad de que su resultado vaya a influir en la decisión terapéutica y que la mujer acepta esta condición.
2. La densitometría está justificada en mujeres con menopausia precoz y en posmenopáusicas con uno o más factores de riesgo de pérdida aumentada de masa ósea o fractura. Entre los factores de riesgo de pérdida aumentada de masa ósea se pueden considerar los siguientes: déficit de aporte cálcico, antecedentes familiares, escasa actividad física, delgadez, algunas enfermedades, tratamiento con glucocorticoides y hábitos tóxicos (tabaco y alcohol). Entre los factores de riesgo de fractura, independientes de la DMO, hay que considerar la discapacidad física, la polifarmacia, la fractura previa y el antecedente materno de fractura de cadera.

Algunas guías indican que hay que realizar densitometría siempre que sea solicitada por una mujer posmenopáusica con temor a padecer osteoporosis. De acuerdo con la evidencia disponible, creemos que no hay razones para negar la realización de dicha prueba a una mujer posmenopáusica que la solicite.

¿Cuál es la técnica densitométrica recomendada?

Se considera que la técnica óptima y el patrón de referencia para determinar la DMO es la absorciometría radiográfica de doble energía (*dual energy X-ray absorptiometry* [DEXA]), por su precisión, baja radiación y posibilidad de determinarla tanto en el esqueleto axial como periférico. La DMO predice mejor el riesgo de fractura en la región analizada. Dado que las fracturas de mayor trascendencia son las de cadera y columna, se recomienda realizar las exploraciones en estas dos localizaciones.

¿Son útiles otras mediciones periféricas de la densidad mineral ósea?

Recientemente, se ha intensificado el interés por otras técnicas diagnósticas, que podrían aumentar la accesibilidad a la densitometría y que se caracterizan por su menor coste, fácil manejo y mayor rapidez de la exploración. Las técnicas de medición de masa ósea por ultrasonidos, sobre todo en calcáneo, de forma adicional a su capacidad para medir la DMO, pueden aportar información sobre otros aspectos del hueso, como la calidad ósea. Sin embargo, en el momento actual no se conocen bien su valor predictivo ni su precisión. Su utilización sólo podría estar justificada si no se dispone de la DEXA de columna y cadera y en estudios poblacionales.

Segunda parte: prevención y tratamiento

Medidas no farmacológicas

Éstas deben aconsejarse a toda la población y con especial énfasis a las mujeres con osteopenia (T-score T entre -1 y -2,5) u osteoporosis (T-score igual o inferior a -2,5).

Se trata de recomendaciones de salud general, pero haciendo hincapié en el ejercicio físico, en la eliminación de tóxicos y en una dieta adecuada. En los ancianos y discapacitados es importante tomar las medidas necesarias para evitar las caídas.

No se conoce cuál es la magnitud, el tipo y la duración del ejercicio físico óptimo para mantener una masa ósea normal. En todo caso, hay que evitar el sedentarismo. Lo más prudente es recomendar una actividad física moderada, específica para cada individuo.

La supresión del tabaco y la moderación en las bebidas alcohólicas son dos medidas básicas.

Es necesario un aporte de productos lácteos que cubra las necesidades mínimas de calcio. Estas necesidades varían con la edad, durante el embarazo y la lactancia. También son recomendables una adecuada ingesta de proteínas y exposición solar.

En los ancianos o discapacitados, sobre todo si tienen osteoporosis, hay que extremar la prevención de las caídas o traumatismos (uso de bastones, evitar psicofármacos, mantenimiento de visión adecuada, adaptación de la vivienda, entre otras). Podría ser conveniente, sobre todo en poblaciones de alto riesgo de caída, el uso de protectores de cadera.

Fármacos antirresortivos

En la actualidad, están comercializados en nuestro país los estrógenos, las calcitoninas, los difosfonatos (etidronato, alendronato y risedronato) y el raloxifeno para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Durante el tratamiento antirresortivo se

debe garantizar un aporte diario de 1.500 mg de calcio elemento y de 800 U de vitamina D.

Todos ellos han demostrado su eficacia manteniendo o aumentando las DMO de los grupos tratados, en mayor o menor grado con respecto a las de los grupos control.

Tratamiento hormonal sustitutivo (THS)

Los estrógenos, en estudios observacionales principalmente, han demostrado, cuando se administran entre 5 y 10 años, su capacidad para reducir la incidencia de fracturas. Su eficacia antifractura es mayor cuando el tratamiento se inicia al comienzo de la menopausia, aunque también se ha demostrado su efectividad en edades más avanzadas. Además de prevenir las fracturas, mejoran las manifestaciones del climaterio y el perfil lipídico. Es posible que reduzcan el riesgo de enfermedad cardiovascular y que retarden el comienzo de la enfermedad de Alzheimer.

Habitualmente, se administran por vía oral o transdérmica. En las mujeres no histerectomizadas, deben añadirse progestágenos durante un mínimo de 12 días al mes, para evitar el aumento del riesgo de padecer cáncer de endometrio.

Aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica y su uso prolongado puede aumentar el riesgo de sufrir cáncer de mama y de endometrio, este último contrarrestado por la administración de progestágenos. Precisan controles ginecológicos periódicos.

Están contraindicados cuando hay riesgo aumentado de padecer enfermedad tromboembólica, cáncer de mama o de endometrio.

Calcitoninas

La calcitonina de salmón, administrada por vía intranasal a dosis de 200 U/día, previene el desarrollo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales previas. Pero no se ha demostrado su eficacia en la prevención de las fracturas periféricas. Esta evidencia se deriva de un estudio controlado a 5 años. Además, posee un efecto analgésico de interés en el tratamiento del dolor por fractura vertebral reciente.

Los efectos secundarios no son graves e incluyen los derivados de su uso tópico, como rinitis y sequedad nasal, y los de excesiva sensibilidad al fármaco (rubefacción facial, náuseas y vómitos).

Etidronato

El etidronato es eficaz en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres osteoporóticas, aunque no existe evidencia suficiente sobre su eficacia frente a las fracturas no vertebrales. La FDA estadounidense (*Food and Drug Administration*) no ha autorizado su uso en la prevención y el tratamiento

de la osteoporosis. Se administra a dosis de 400 mg/día, por vía oral, en ciclos de 2 semanas cada trimestre. Sus efectos adversos son poco importantes e infrecuentes y, de forma ocasional, puede causar intolerancia digestiva.

Alendronato

Se ha demostrado que es eficaz en mujeres con osteoporosis o con antecedentes de fracturas por fragilidad ósea, reduciendo de forma significativa el riesgo de sufrir fracturas vertebrales y no vertebrales, incluida cadera.

Se administra por vía oral, a dosis de 10 mg/día. Debe tomarse como mínimo 30 min antes de la primera comida, bebida o medicación del día, únicamente con agua. La FDA ha aprobado la dosis de 5 mg/día para la prevención de osteoporosis y, últimamente, la dosis única semanal de 70 mg para el tratamiento.

El efecto adverso más frecuente es la intolerancia digestiva y, aunque se han descrito casos de esofagitis, generalmente asociados a la toma inadecuada del fármaco, los ensayos clínicos publicados y los datos de farmacovigilancia poscomercialización han puesto de manifiesto que es un fármaco con un perfil de seguridad aceptable.

Está contraindicado en estenosis y acalasia esofágicas; otras contraindicaciones son hipocalcemia e insuficiencia renal graves.

Risedronato

Ha demostrado tener un efecto beneficioso en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y con fracturas.

Se administra por vía oral a dosis de 5 mg/día, tomado con agua y separado de las comidas. Los efectos adversos y contraindicaciones son similares a los del alendronato. En los ensayos clínicos realizados no se encuentran diferencias en cuanto a efectos secundarios con el placebo. Dada su reciente introducción en el mercado, aún no se dispone de datos de farmacovigilancia a largo plazo.

Raloxifeno

Es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos que ha demostrado su capacidad de disminuir la tasa de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis posmenopáusica con y sin fracturas. No ha demostrado eficacia en reducir el riesgo de fracturas no vertebrales. Tiene un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico y puede disminuir la incidencia de cáncer de mama. Se administra por vía oral a dosis de 60 mg a cualquier hora del día. Entre sus efectos secundarios destacan: episodios tromboembólicos venosos y sofocos. Está contrain-

dicado en mujeres con antecedentes o riesgo elevado de enfermedad tromboembólica.

¿En qué enfermas y a qué edad hay que iniciar un tratamiento antirresortivo?

Aunque se suele afirmar que el umbral diagnóstico, en atención a la densitometría, no conlleva necesariamente el establecimiento de un tratamiento antirresortivo y que debe distinguirse claramente del umbral de intervención terapéutica, tanto la estadounidense National Osteoporosis Foundation en 1998, como más recientemente el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud, han realizado recomendaciones concretas basadas en los valores densitométricos. Existen otros condicionantes, como la presencia previa de fracturas, la edad y otros factores de riesgo que también hay que tener en cuenta al tomar una decisión terapéutica. Consideramos que los fármacos antirresortivos están indicados en las siguientes circunstancias:

1. Menopausia precoz (< 45 años). Existe evidencia de que se desencadena una pérdida muy rápida de DMO, por lo que es una indicación de prevención farmacológica.
2. Mujeres con osteopenia (DMO entre -1 y -2,5 en la T-score), sin fractura. Es preciso individualizar cuidadosamente la decisión dependiendo de la DMO (el intervalo -1 a -2,5 es amplio), edad y factores de riesgo de fractura o de pérdida aumentada de masa ósea. Las incluidas en este grupo pueden clasificarse según la edad en: a) *menores de 65 años*: la decisión de tratar será más firme a medida que la DMO se acerque a -2,5 en la T-score y cuando existan otros factores de riesgo de fractura o de pérdida aumentada de masa ósea. La evolución de la DMO en el curso de unos pocos años puede ayudar en la toma de decisiones. En este caso, puede facilitar la determinación de algún marcador sensible de remodelado óseo, y b) *mayores de 65 años*: la conveniencia de instaurar tratamiento es más discutible, sobre todo si no existen factores de riesgo. Especialmente, en este grupo debe valorarse la esperanza de vida. En edades avanzadas, puede ser suficiente la administración de calcio y vitamina D.
3. Osteoporosis (DMO igual o inferior a -2,5 en la T-score, en columna o en fémur) con o sin fracturas.
4. Fractura por traumatismo de baja intensidad, independientemente del valor de DMO. Se considera que es un grupo de alto riesgo para nuevas fracturas.

¿Durante cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento y cómo valorar su eficacia?

No existe suficiente información para decidir el tiempo que debe mantenerse el tratamiento una vez iniciado. Aunque los datos que poseemos, en

la actualidad, nos permiten afirmar que debe ser prolongado y continuo.

La respuesta al tratamiento antirresortivo debe ser evaluada, puesto que entre el 15 y el 30% de los pacientes continúan perdiendo DMO, a pesar del mismo. La práctica de densitometría ósea (DEXA) de columna y cadera, cada 1 o 2 años es un buen método de valoración de la misma, conjuntamente con la evaluación clínica.

¿Cuál es el fármaco antirresortivo más indicado?

Es difícil diseñar un esquema de indicaciones y muy necesario individualizar la decisión, sopesando cuidadosamente los diferentes factores (riesgo, edad, densitometría, clínica) en cada individuo.

En la menopausia precoz y en los años inmediatos a la menopausia, la THS es el tratamiento de elección. En el caso de contraindicaciones o de negativa de la paciente a iniciar o continuar el mismo, se recomendará otro antirresortivo. El alendronato y el risedronato tienen capacidad antifractura, tanto vertebral como no vertebral y específicamente, en cadera. El raloxifeno es otra opción que ha demostrado eficacia antifractura vertebral y tiene efectos extraóseos. Asimismo, se puede recomendar calcitonina o etidronato.

En la posmenopausia tardía la THS deja de ser el tratamiento de elección, por lo que se aconseja utilizar otros antirresortivos, valorando su eficacia en la reducción del riesgo de fractura vertebral y periférica. La selección del fármaco debe hacerla cada médico, teniendo en consideración la eficacia demostrada en estudios controlados, pero sin olvidar que dichos estudios están diseñados con metodología y pacientes que tienen unas determinadas características que no siempre permiten que sus resultados sean extrapolables a una paciente en concreto.

Bibliografía general

- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
- Chapuy MC, Arlot M, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
- Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
- Eddy DM, Jonhston CC, Cummings SR, Dawson-Hughes B, Lindsay R, Melton LJ III et al. Osteoporosis: Review of evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998; 8 (Supl 4): S1-S88.

- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. 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.
- 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.
- Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1169-74.
- Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1-9.
- NIH Consensus Conference: Optimal calcium intake. NIH Consensus development panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994; 272: 1942-8.
- Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodelling. *Clin Chem* 1999; 45: 1359-68.
- Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-9.
- WHO Study Group on assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Ginebra: WHO, 1994.