

Recker RR, Cannata Andía JB, del Pino Montes J, Díaz Curiel M, Nogués i Solán X, Valdés Llorca C

Panel de Expertos

Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ

Coordinadores

Papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis

Resumen

Nuestro objetivo ha sido elaborar un documento de posición sobre el papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis, identificando y valorando el grado de evidencia que apoya las recomendaciones.

Para ello, se revisaron los estudios publicados sobre aspectos de farmacocinética del calcio, y la utilidad del calcio y la vitamina D en la reducción del riesgo de fractura por fragilidad, tanto administrados solos como, más comúnmente, utilizados conjuntamente con otros fármacos, elaborándose tras su análisis las presentes recomendaciones. Éstas se efectuaron tras un proceso pre-especificado y reproducible, que incluyó un modelo aceptado para la evaluación y la cita de la evidencia que las apoyaban. El documento, una vez elaborado por los coordinadores, fue revisado y discutido por todos los miembros del panel, elaborándose las recomendaciones definitivas.

El calcio y la vitamina D por sí mismos han mostrado su utilidad en la reducción del riesgo de fractura tanto vertebral como no vertebral y de cadera. Administrados conjuntamente con diferentes fármacos también reducen el riesgo de nuevas fracturas osteoporóticas. Todos los tratamientos indicados para la osteoporosis deben administrarse con un suplemento de calcio y vitamina D. Para asegurarse una absorción óptima, el calcio y la vitamina D debe administrarse en dosis divididas a lo largo del día. La sal de calcio más utilizada es el carbonato de calcio y con la que existe mayor experiencia, siendo además la más económica. El carbonato de calcio debe administrarse en mitad de las comidas para que la absorción sea mejor. No existen estudios pivotaes con fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, realizados con otras sales de calcio. El carbonato de calcio incrementa ligeramente el riesgo de urolitiasis. El citrato cálcico está indicado en los pacientes con aclorhidria y reduce el riesgo de urolitiasis, estando indicado como fármaco de primera elección en estos pacientes.

Role of calcium and vitamin D in the treatment of osteoporosis

Summary

Our objective has been to develop a position document on the role of calcium and vitamin D in the treatment of osteoporosis, identifying and assessing the grade of evidence which supports the recommendations.

To achieve this aim, the published studies on aspects of pharmacokinetics of calcium, and the usefulness of calcium and vitamin D in the reduction of risk of fragility-related fracture, given on its own, as well as, more commonly used in combination with other drugs, have been reviewed, developing through their analysis, the current recommendations. These have been produced through a pre-specified and reproducible process, which included an accepted model for the evaluation and citing of evidence which supports them. The document, once drafted by the co-ordinators, was reviewed and discussed by all the panel members, to produce the definitive recommendations.

Calcium and vitamin D in themselves have shown their usefulness in the reduction of risk of both vertebral fracture, and hip and non-vertebral fracture. Administered in combination with different drugs they also reduce the risk of new osteoporotic fractures. All treatments indicated for osteoporosis should be administered with a supplement of calcium and vitamin D. To ensure optimum absorption, the calcium and vitamin D should be administered in small doses throughout the day. The calcium salt most used is calcium carbonate, of which there has been the greatest experience, it being, also, the cheapest. Calcium carbonate should be administered with meals for the best absorption. There are no pivotal studies with drugs used for the treatment of osteoporosis carried out with other salts of calcium. Calcium carbonate slightly increases the risk of urolithiasis. Calcium citrate is indicated in those patients with achlorhydia and reduces the risk of urolithiasis, being indicated as the drug of first choice for these patients.

1. Introducción

La osteoporosis. Su importancia y los objetivos en su tratamiento

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en el hombre. Inicialmente fue definida por Fuller Allbright como "demasiado poco hueso". Hoy en día, la definición aceptada por consenso es "enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas"¹. Los elementos esenciales de esta definición son la masa ósea baja y la alteración de la microarquitectura, que distinguen a la osteoporosis de otras enfermedades óseas. La alteración de la microarquitectura se caracteriza por la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre las trabéculas óseas, junto con una serie de factores, como alteraciones en el remodelado óseo, la propia geometría del hueso, etc., que se han agrupado bajo el concepto de calidad ósea². Todos ellos producen un deterioro de la integridad estructural del hueso y favorecen la fragilidad esquelética, lo cual lleva a un incremento del riesgo de fracturas. Precisamente, las fracturas y sus complicaciones son las manifestaciones clínicas de la osteoporosis^{3,4}. Se consideran como típicamente osteoporóticas las fracturas de la extremidad proximal del fémur, vértebra y muñeca⁵, aunque, en general, cualquier hueso es susceptible de fracturarse.

Tratamiento de la osteoporosis. Objetivos

El principal objetivo en el tratamiento de la osteoporosis ha de ser evitar o reducir la aparición de fracturas osteoporóticas (ya se trate de la primera vez o con existencia ya de otras fracturas previas), puesto que constituyen su principal complicación y problema clínico^{4,6}. Otros objetivos, como el aumento de la densidad mineral ósea, la modificación de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, o las complicaciones y efectos adversos, son secundarios.

Debe, así mismo, evitarse la idea de que el tratamiento de la osteoporosis consiste únicamente en la administración a largo plazo de un fármaco que reduzca el riesgo de fracturas. El tratamiento correctamente indicado requiere además de una serie de actuaciones no farmacológicas, pero igualmente importantes, como son el abandono de los hábitos tóxicos como el tabaco y el abuso de alcohol, la realización diaria de ejercicio físico, acorde al estado clínico del paciente, y llevar una dieta equilibrada^{7,8}.

La Medicina Basada en la Evidencia (MBE) y los fármacos utilizados para la osteoporosis

En la actualidad disponemos de una gran variedad de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis. La mayor parte de ellos han demostrado su efectividad mediante ensayos clínicos realizados de acuerdo a los criterios de la MBE⁹⁻¹⁴, y cuentan

con la indicación para el tratamiento de la osteoporosis tanto en los Estados Unidos como en la Unión Europea.

Hoy en día, los estudios con fármacos para el tratamiento de la osteoporosis se realizan con el objetivo principal de la reducción del riesgo de fractura, ya que constituye la complicación clínica fundamental de la osteoporosis y la razón de su importancia. Desde un punto de vista práctico, se tiende a separar la reducción del riesgo de fractura vertebral del de otras fracturas, que se han agrupado empíricamente con el nombre de fracturas no vertebrales, que es una terminología muy general^{15,16}, puesto que, como fractura no vertebral, se agrupan fracturas muy diferentes tanto desde el punto de vista de la sintomatología como de su mortalidad, como, por ejemplo, una fractura de costilla y otra de cadera. En el pasado, los estudios se realizaban tomando como objetivo principal evaluar los cambios de la densidad mineral ósea (DMO). Actualmente, aunque se sigue haciendo, su utilidad práctica es mucho menor, ya que se ha observado repetidamente que no existe una correlación entre los incrementos en la DMO y el descenso del riesgo de fractura^{17,18}. Así, con aumentos en la DMO tan discretos como un 5,4%, se ha observado un descenso en el riesgo de fractura del 41% en el caso del risedronato^{19,20}. Incluso en el estudio PROOF, realizado con calcitonina²¹, se observó una reducción del riesgo de fractura pese a que no se observaron modificaciones en la DMO. Estos hallazgos pondrían en evidencia el importante papel que juega la denominada calidad ósea, tanto en la fisiopatología de la osteoporosis como en la resistencia del hueso^{2,5,22}.

También es una norma que los pacientes sean asignados de manera aleatoria al grupo que recibe tratamiento o al de control, de manera tan rigurosa que posteriormente se comprueba que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en sus características basales, con la única excepción del tratamiento que recibe uno y otro. De esta manera, las diferencias que posteriormente observemos podemos atribuir las al fármaco. Sin embargo, aunque metodológicamente impecable, en este tipo de estudios los pacientes del grupo control (que, al igual que los casos, presentaban alto riesgo de sufrir fracturas) recibían hasta ahora únicamente calcio y vitamina D, además del placebo. Esto ha provocado una interesante polémica desde el punto de vista ético²³⁻²⁵. Otra cuestión importante, requerida para los estudios sobre osteoporosis, es que el tamaño muestral sea grande. Ya han pasado a la historia las conclusiones tomadas en base a estudios efectuados con unas pocas decenas de pacientes. En la actualidad, los trabajos se realizan con tamaños muestrales de varios miles de pacientes, lo que, por una parte, tiene la ventaja de ofrecer un rigor estadístico mucho más sólido, pero por otra, el inconveniente de encarecer notablemente el presupuesto de los proyectos, los cuales en su práctica totalidad han de ser cooperativos multicéntri-

cos. Cuando se manejan bases de datos con esta cantidad de pacientes, es posible efectuar estudios estadísticos robustos, que permiten alcanzar conclusiones inequívocas, y, además, permitirnos estudiar determinadas subpoblaciones que llegan a alcanzar un tamaño respetable e, incluso, realizar análisis *post-hoc*.

Los estudios suelen realizarse con una duración aproximada de 3 años. Cuando el seguimiento se prolonga más tiempo suele existir un importante número de casos perdidos, y el tamaño muestral final puede llegar a disminuir tanto que llega a dificultar la valoración de los resultados.

En la Tabla 1 se muestran los criterios propuestos por el *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) de Oxford, con escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales se establecen recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria, así como una evaluación económica^{10,26-29}. Están disponibles en http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp, y se mantienen continuamente actualizadas.

2. Material y métodos

El presente documento de posición se ha elaborado siguiendo los criterios del Grupo de Trabajo de Medicina Basada en la Evidencia para la elaboración de Guías de Práctica Clínica^{10,11,13,26-28,30,31}, así como los criterios propuestos por el *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) de Oxford, con escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales se establecen recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria, así como una evaluación económica³²⁻³⁸ (Tabla 1).

Se ha elaborado el contenido del presente documento de posición en las siguientes etapas:

a) Reunión de un grupo de expertos en osteoporosis para plantear las preguntas clínicas relevantes (Tabla 2).

b) Creación de un equipo de revisión sistemática, formado por dos expertos en metabolismo mineral óseo que realizaron la búsqueda, revisión estandarizada, análisis crítico y tabulación de los artículos relevantes que fueron publicados en castellano e inglés desde enero de 1980 hasta mayo de 2008. La búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) de la *National Library of Medicine of National Institutes of Health* (EE.UU.), relacionados con el tema. Con estos términos, se consultaron las siguientes bases de datos: PubMed, Medline Plus, Biblioteca Cochrane, Up to Date y OVID. Así mismo, se efectuó una búsqueda ascendente a partir de guías de práctica clínica previamente publicadas sobre el tema y artículos sugeridos por el grupo de expertos^{11,12,39-43}.

c) Se han incluido los artículos con el mejor nivel de evidencia disponible para cada pregunta planteada. Los trabajos fueron clasificados y puntuados por dos evaluadores independientes en base a los criterios anteriormente descritos. En caso de desacuerdo, se sometió a la decisión del comité de expertos.

d) Posteriormente, según los resultados obtenidos de la búsqueda y clasificación de las evidencias disponibles, se efectuó la redacción de un borrador del documento de posición por el grupo de expertos clínicos para responder a las preguntas previamente formuladas y consensuar las recomendaciones teniendo en cuenta las repercusiones sociales, económicas y sanitarias. En caso de discordancia, se formuló la opinión de la mayoría, dejando constancia de la ausencia de unanimidad.

3. Resultados

3.1. Calcio y vitamina D

Disponemos de varios estudios que compararon la reducción del riesgo de fractura cuando se utilizaba solamente calcio y vitamina D, no recibiendo nada en absoluto el grupo control, que tomaba un verdadero placebo. Aunque existen varios trabajos publicados que confirman estos hallazgos, hemos preferido referirnos a los meta-análisis (Tabla 3) porque este tipo de estudios tiene la máxima jerarquía en los niveles de evidencia establecidos por el Centro de Medicina Basado en la Evidencia de Oxford (CEBM). Así, Bischoff-Ferrari y cols.⁴⁴, publicaron un meta-análisis en JAMA en 2005 en el que analizaron el efecto del calcio y la vitamina D en la prevención de fracturas de cadera y no vertebrales. El período de revisión abarcó desde 1960 hasta 2005, y finalmente pudieron incluir 5 estudios realizados sobre fractura de cadera con un total de 9.294 pacientes, y 7 estudios para fractura no-vertebral que incluyeron a 9.820 pacientes. Los autores observaron que a dosis de 700-800 UI/día de vitamina D, la reducción del riesgo de fractura de cadera fue del 26% (riesgo relativo, RR: 0,74; IC 95%: 0,61-0,88) y para las fracturas no-vertebrales del 23% (RR: 0,77; IC 95%: 0,68-0,87), mientras que con dosis más bajas de vitamina D, por debajo de 400 UI/día, no se observaba protección frente a las fracturas [Nivel de evidencia 1a].

Posteriormente, Boonen y cols.⁴⁵ profundizan en el meta-análisis anterior de Bischoff-Ferrari y encuentran que en 4 estudios clínicos aleatorizados que incluyeron a 9.083 pacientes, el riesgo relativo para la fractura de cadera no fue estadísticamente significativo [RR: 1,10; IC 95%: 0,89-1,36]. En cambio, en los 6 estudios aleatorizados en los que se administró calcio y vitamina D y que incluyeron un total de 45.509 pacientes, el riesgo de fractura de cadera se redujo en un 18% (RR: 0,82; IC 95%: 0,71-0,94). No se observó heterogeneidad entre los estudios y una comparación indirecta ajustada del conjunto de los riesgos relativos de ambos meta-análisis obtuvo una reducción del riesgo de fractura del 25% en las pacientes que habían recibido calcio y vitamina D frente a las que sólo habían tomado vitamina D (RR: 0,75; IC 95%: 0,58-0,96) [Nivel de evidencia 1a].

Más recientemente, Tang y cols.⁴⁶, realizaron otro meta-análisis, a partir de 29 estudios aleatorizados que incluyeron a un total de 63.897 pacientes, analizando tanto la reducción en el riesgo relativo de todas las fracturas, como el incremento en la densidad mineral ósea. Estudiando las

publicaciones en las que el objetivo principal fue la reducción del riesgo de fractura, se obtuvieron 17 estudios que incluyeron a un total de 52.625 pacientes. En ellas se obtuvo una reducción del 12% en el riesgo de sufrir nuevas fracturas por fragilidad (RR: 0,88; IC 95%: 0,83-0,95; $p=0,0004$) y concluyeron que la evidencia apoya la utilización de calcio, o calcio combinado con un suplemento de vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis en personas de 50 y más años y que para un máximo efecto terapéutico, era necesario una dosis de 1.200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D [Nivel de evidencia 1a].

Por otra parte, los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de caídas lo cual influye indirectamente en la reducción del riesgo de fractura. Así, en un meta-análisis publicado por Bischoff-Ferrari y cols.⁴⁷ basado en 5 estudios clínicos aleatorizados en los que se incluyeron a 1.237 pacientes, se observó que la vitamina D corregía el riesgo de caídas en un 22% (OR ajustado: 0,78; IC 95%: 0,64-0,92) comparado con los pacientes que habían recibido calcio solamente o placebo [Nivel de evidencia 1a].

3.2. Calcio y Vitamina D con fármacos anabolizantes

Nos referiremos para cada fármaco al estudio más representativo o estudio pivotal, el habitualmente utilizado por la industria farmacéutica para conseguir la aprobación para el tratamiento de la osteoporosis, tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea.

Entre los fármacos anabolizantes, la PTH 1-34 o teriparatida mostró su capacidad de reducir la aparición de nuevas fracturas vertebrales en un estudio efectuado en 1.637 mujeres postmenopáusicas con al menos una fractura vertebral, que fueron aleatoriamente asignadas a uno de los 3 siguientes grupos de tratamiento: PTH 1-34 (20 β) ó 40 μ g), o placebo, diariamente por vía subcutánea y durante 3 años. En todos los casos se administró también 1.000 mg diarios de calcio y 400-1.200 UI/día de vitamina D. Se observó una reducción del riesgo relativo de sufrir nuevas fracturas vertebrales del 65% en aquellas mujeres que recibieron 20 μ g de teriparatida, comparadas con el grupo placebo (RR: 0,35; IC 95%: 0,22-0,55) y del 69% en el grupo que recibió 40 μ g frente al placebo (RR: 0,31; IC 95%: 0,19-0,50)⁴⁸ [Nivel de evidencia 1b].

Otro estudio fue realizado con la molécula intacta de la PTH (1-84), llamado TOP (*Treatment of Osteoporosis with PTH*), en el que se demostró una reducción del riesgo de fractura vertebral con este fármaco. Realizado en 2.532 mujeres con osteoporosis postmenopáusicas, se trata, igual que los anteriores, de un estudio aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego. Las pacientes fueron asignadas a uno de los 2 grupos siguientes de tratamiento: PTH (1-84) 100 μ g/día, o placebo, por vía subcutánea. El estudio se prolongó durante 18 meses. Una vez más, a todas las pacientes del estudio se les administró 700 mg diarios de

citrato de calcio y 400 UI de vitamina D. Se obtuvo una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales del 61% en las mujeres del grupo que recibió PTH intacta al compararla con el grupo control. El riesgo relativo fue de 0,42 (IC 95%: 0,24-0,72; $p < 0,001$)⁴⁹ [Nivel de evidencia 1b].

3.3. Calcio y vitamina D con fármacos antirresortivos

El etidronato fue utilizado por Storm y cols. en un estudio publicado en 1990 y realizado en 66 mujeres postmenopáusicas, en el que el grupo que recibió etidronato lo tomó a razón de 400 mg diarios durante 14 días, con 13 semanas de descanso, para a continuación repetir el ciclo. Tanto el grupo que recibió etidronato como el grupo placebo recibieron un suplemento de calcio y vitamina D. El estudio se prolongó durante 150 semanas (3,1 años) y se obtuvo una reducción estadísticamente significativa en la aparición de nuevas fracturas vertebrales ($p < 0,02$)⁵⁰ [Nivel de evidencia 1b].

Alendronato. El estudio FIT (*Fracture Intervention Trial*), aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, fue diseñado para observar el efecto de alendronato sobre la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea. La investigación se llevó a cabo en 6.459 mujeres postmenopáusicas con una densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral $\leq 0,68$ g/cm² (una *T-score* equivalente de -1,6, aproximadamente), las cuales fueron distribuidas en dos ramas del estudio: en una, aquellas mujeres con fractura vertebral en el momento basal; y en la otra, las mujeres sin ella. El estudio de la primera rama fue realizado en 2.027 mujeres postmenopáusicas con al menos una fractura vertebral, que fueron asignadas aleatoriamente a uno de los dos siguientes grupos de tratamiento: alendronato 5 mg/día o placebo. La dosis de alendronato se incrementó en el grupo de dicho tratamiento a 10 mg/día a los 24 meses del inicio. Se realizó tratamiento complementario con carbonato cálcico (500 mg de calcio elemento) y vitamina D (250 UI) diarios a aquéllas que tenían una dieta baja en calcio (< 1.000 mg/día), las cuales fueron el 82% de las participantes en el estudio. Al cabo de 3 años de seguimiento, el 2,3% de las mujeres que tomaban alendronato sufrieron una nueva fractura vertebral clínica, frente al 5% del grupo de las mujeres con placebo, siendo el riesgo relativo igual a 0,45 (IC 95%: 0,27-0,72), es decir, el riesgo de sufrir una nueva fractura vertebral se redujo a casi la mitad en las pacientes tratadas con alendronato al cabo de 3 años. La segunda rama del estudio se realizó en 4.432 mujeres con baja masa ósea pero sin fractura vertebral, con asignación aleatoria a los dos mismos grupos de tratamiento que en la rama anterior (con igual aumento de la dosis de alendronato a los 24 meses e iguales condiciones de suplementos de calcio y vitamina D). Los resultados mostraron que el riesgo de sufrir una primera fractura

Tabla 1. Niveles de evidencia. CEBM Oxford

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho
1c	Práctica clínica ("todos o ninguno") (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**)
2c	"Outcomes research" (1), estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios caso-control, con homogeneidad
3b	Estudio caso-control
4	Serie de casos o estudios de cohortes y caso-control de baja calidad (2)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, "bench research" o "first principles" (3)

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

(*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

(**) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.

(1) El término "outcomes research" hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(2) Estudio de cohorte: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio caso-control: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(3) El término "first principles" hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

Tabla 2. Preguntas realizadas por el panel de expertos

1. ¿Los suplementos de calcio y vitamina D por sí mismos reducen el riesgo de fractura por fragilidad?
2. ¿Están indicados los suplementos de calcio y vitamina D con otros tratamientos farmacológicos utilizados en la osteoporosis postmenopáusicas?
3. ¿Cuántas sales de calcio se usan para el tratamiento de la osteoporosis y cuánto calcio elemento contiene cada una?
4. ¿Existe diferencia en la absorción de calcio entre las distintas sales?
5. ¿Cuál sería la pauta ideal de administración de calcio?

vertebral fue significativamente menor en las tratadas con alendronato, con una reducción del 44% ($p < 0,002$)⁵¹ [Nivel de evidencia 1b].

Risedronato. El estudio pivotal para el risedronato lo constituye el denominado VERT (*Vertebral Efficacy with Risedronate Treatment*). Este estudio, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, también constó de dos ramas, una norteamericana (NA) y otra europeo-australiana (EA). En la primera, se incluyeron 2.458 mujeres postmenopáusicas menores de 85 años con al menos dos fracturas vertebrales o bien una fractura vertebral y baja masa ósea ($T\text{-score} < -2$). Cada paciente fue asignada a recibir uno de los siguientes tratamientos: a) risedronato 2,5 mg/día; b) risedronato 5 mg/día; y c) placebo. Todas las mujeres recibieron un suplemento de carbonato de calcio (1.000 mg/día) en una dosis única en el almuerzo o en la cena, y las que presentaron niveles bajos de 25 (OH) vit D ($< \text{de } 16 \text{ ng/ml ó } 40 \text{ nmol/l}$) recibieron vitamina D (500 UI). El grupo que recibió 2,5 mg de risedronato dejó el estudio al año por corrección del protocolo. A los 3 años hubo una reducción significativa del riesgo relativo de fractura vertebral morfológica del 41%; (IC 95%: 18-58%; $p = 0,003$) en las pacientes tratadas con risedronato 5 mg respecto al grupo placebo, y ya en el primer año se apreció una reducción del 65% (IC 95%: 38-81%) también significativa ($p < 0,001$). La incidencia acumulada de fracturas no vertebrales a los 3 años fue un 39% menor en el grupo tratado con risedronato (IC 95%: 6-61) de manera significativa ($p = 0,02$). En la rama europeo-australiana, fueron reclutadas 1.226 mujeres postmenopáusicas con al menos dos fracturas vertebrales. Los grupos de tratamiento fueron iguales, incluidos los suplementos de calcio y vitamina D, así como la duración del estudio. El grupo de risedronato 2,5 mg abandonó el ensayo a los 2 años. La

reducción del riesgo de incidencia de fractura vertebral fue del 49% con el risedronato 5 mg frente al placebo a los 3 años de tratamiento ($p < 0,001$). También en el primer año se observó ya una reducción del riesgo con el risedronato, siendo del 61% ($p = 0,001$). El riesgo de fracturas no vertebrales se redujo un 33% comparado con el grupo control a los 3 años ($p = 0,06$)^{52,53} [Nivel de evidencia 1b].

Posteriormente, se publicó otro estudio cuyo objetivo principal fue analizar la reducción de la incidencia de fracturas de cadera. Fue denominado estudio HIP (*Hip Intervention Program*), y en él se incluyó a 9.331 mujeres que cumplían uno de los dos siguientes criterios: edad de 70-79 años y osteoporosis ($n = 5.445$); o edad ≥ 80 años con al menos un factor de riesgo clínico de fractura de cadera (no densitométrico). Se les asignó uno de los 3 grupos de tratamiento indicados en los estudios VERT, también durante 3 años. Los resultados, analizando a todas las mujeres, demostraron que el risedronato disminuye la incidencia de las fracturas de cadera en un 30% (IC 95%: 10-40%; $p = 0,02$). En el grupo de mujeres con osteoporosis (70-79 años de edad) la disminución del riesgo de las tratadas con risedronato fue del 40% (IC 95%: 10-60%; $p = 0,009$). No fue significativa, sin embargo, la reducción en el riesgo de fractura de cadera en el grupo de mujeres con factores de riesgo no densitométrico (RR: 0,8; IC 95%: 0,6-1,2; $p = 0,35$). Al ser el diseño idéntico a los estudios anteriores, el suplemento de calcio y vitamina D fue también de carbonato de calcio (1.000 mg/día) en una dosis única en el almuerzo o en la cena, y las que presentaron niveles bajos de 25 (OH) vit D ($< \text{de } 16 \text{ ng/ml ó } 40 \text{ nmol/l}$) recibieron vitamina D (500 UI/día)⁵⁴ [Nivel de evidencia 1b].

El ibandronato tiene como estudio de referencia el denominado BONE (*Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe*). Se trata de un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que se realizó en 2.946 mujeres postmenopáusicas con una $T\text{-score}$ en la DMO ≤ -2 en al menos una vértebra lumbar (L1-L4) y entre 1 y 4 fracturas vertebrales (T4-L4). Cada paciente se asignó a uno de los siguientes grupos de tratamiento: a) ibandronato oral 2,5 mg diarios; b) ibandronato oral 20 mg/día en días alternos hasta tomar 12 dosis y repetir cada 3 meses; y c) placebo. Todas las pacientes recibieron calcio diario (500 mg de calcio elemento) y suplementos de vitamina D (400 UI). Tras un seguimiento de 3 años, se apreció una reducción significativa del riesgo de incidencia de nuevas fracturas morfológicas en las mujeres que tomaron ibandronato oral, tanto diaria (reducción de un 62%; $p = 0,0001$; IC 95%: 43-75) como intermitentemente (un 50%; $p = 0,0005$; IC 95%: 26-65), comparados con el grupo placebo. Respecto a las fracturas vertebrales clínicas, se produjo una reducción del riesgo relativo del 45% en el grupo de ibandronato 2,5 mg y del 48% en el de 20 mg⁵⁵ [Nivel de evidencia 1b].

Tabla 3. Meta-análisis que analizan el efecto de la vitamina D y el calcio, solos o conjuntos, sobre el riesgo de fractura

Meta-análisis Primer autor (Cita)	Año	Nº de estudios analizados	Grupo tratado	Fármaco analizado	% reducción del riesgo de Fx	Valor de p
Bischoff-Ferrari (44)	2005	5 (Fx cadera) 7 (Fx NV)	> 60 años	Vitamina D vs. calcio o placebo	> 700-800 UI/día: Fx cadera: 26% Fx NV: 23%	---
Boonen (45)	2007	10 (Fx cadera)	Mujeres postmenopáusicas y/u hombres > 50 años	Vitamina D, con o sin calcio	Vitamina D + calcio: Fx cadera: 18%	p= 0,0005
Tang (46)	2007	29 aleatorizados	Hombres y mujeres > 50 años	Calcio, con o sin vitamina D	12%	p= 0,0004

Fx: fractura; NV: no vertebral

Zoledronato. El último bifosfonato que ha sido aceptado para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis es el zoledronato, y su estudio de referencia se denomina HORIZON (*The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly*). En él se demostró la reducción de fracturas vertebrales y de cadera en las mujeres postmenopáusicas tratadas con zoledronato 5 mg anuales por vía intravenosa, junto con un suplemento de calcio diario (1.000 a 1.500 mg) y vitamina D (400 a 1.200 IU). Fue un estudio aleatorizado, doble ciego, en el cual 3.889 mujeres, con una edad media de 73 años, recibieron 5 mg de zoledrónico intravenoso, mientras que 3.876 mujeres formaron el grupo control. El estudio se prolongó durante 3 años y los objetivos principales fueron la reducción del riesgo de fractura vertebral y fractura de cadera. Los resultados mostraron un descenso del riesgo de fractura vertebral a los 3 años del 70% (3,3% en el grupo tratado frente al 10,9% en el grupo placebo), lo cual mostró un riesgo relativo de 0,30 con un IC 95% de 0,24 a 0,38, y una reducción del riesgo de fractura de cadera del 41% (1,4% en el grupo tratado con zoledrónico frente al 2,5% en el grupo placebo; *hazard ratio* de 0,59 con un IC al 95% de 0,42 a 0,83). Las fracturas no vertebrales, las fracturas clínicas y las fracturas clínicas vertebrales se redujeron en un 25%, 33% y 77%, respectivamente, siendo $p < 0,001$ en todos los casos⁵⁶ [Nivel de evidencia 1b].

Raloxifeno. El estudio principal que mostró la eficacia de raloxifeno es el MORE (*Multiple Outcome Research*): multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, fue realizado en 7.705 mujeres de al menos 2 años de menopausia y que cumplían criterio densitométrico de osteoporosis. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a uno de los siguientes grupos de tratamiento: a) raloxifeno 60 mg/día; b) raloxifeno 120 mg/día; y c) placebo, y se les realizó un segui-

miento de 3 años. Todas las mujeres recibieron, además, un suplemento de calcio (500 mg/día) y de vitamina D (400-600 UI/día de colecalciferol). Al final del estudio, el riesgo de fractura vertebral morfológica se redujo en ambos grupos tratados con raloxifeno frente al placebo (raloxifeno 60 mg, RR: 0,7; IC 95%: 0,5-0,8; raloxifeno 120 mg, RR: 0,6; IC 95%: 0,4-0,7; lo que supuso una reducción del 30% y el 40%, respectivamente)⁵⁷ [Nivel de evidencia 1b].

La calcitonina tiene su estudio de referencia en el PROOF (*Prospective Reduction of Osteoporotic Fractures*), ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, que fue realizado en 1.255 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis establecida. Los grupos de tratamiento a los que fueron asignadas eran: calcitonina de salmón intranasal, a dosis de 100, 200 y 400 UI diarias, y grupo placebo. Todas las mujeres recibieron 1.000 mg diarios de calcio elemento divididos en 2 dosis y 400 UI/día de vitamina D.

Es uno de los pocos estudios diseñados con un seguimiento de 5 años y al final del mismo se observó que la dosis de 200 UI diarias de calcitonina de salmón producía un descenso del 33% en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales frente al placebo (RR: 0,67; IC 95%: 0,47-0,97; $p < 0,03$)²¹ [Nivel de evidencia 1b].

3.4. Calcio y Vitamina D con fármacos de acción dual.

Ranelato de Estroncio

El ranelato de estroncio es un fármaco de acción dual, anabolizante y antirresortiva, con el que se realizó el estudio TROPOS, para valorar su eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales, y el SOTI para la prevención de las fracturas vertebrales.

El estudio TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis Study*) se realizó en 5.091 mujeres postmenopáusicas afectas de osteoporosis a las

que se les administró 2 g/día de ranelato de estroncio o placebo de forma aleatorizada. Todas las mujeres recibieron un suplemento diario de calcio (> 1.000 mg) y vitamina D (400-800 UI) antes y a lo largo del estudio. El estudio se prolongó durante 5 años, realizándose un primer estudio estadístico a los 3 años. Se observó que las mujeres que recibieron ranelato de estroncio más calcio y vitamina D presentaron un descenso del riesgo relativo para todas las fracturas no vertebrales del 16% ($p=0,04$) y un descenso del 19% para las fracturas por fragilidad más importantes (cadera, muñeca, pelvis, sacro, húmero, etc.), siendo $p=0,031$.⁵⁸ [Nivel de evidencia 1b].

En el estudio SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*), se incluyeron 1.649 mujeres postmenopáusicas que tenían osteoporosis densitométrica y al menos una fractura vertebral. Fueron aleatorizadas y al grupo que recibió tratamiento se le administró 2 g diarios de ranelato de estroncio durante 3 años. Tanto el grupo al que se le administró el estroncio como el grupo placebo recibieron un suplemento de calcio y vitamina D de forma similar al estudio anterior: dependiendo de la ingestión de calcio de la dieta se administró al menos 1.000 mg de calcio diarios y la vitamina D se administró en dosis de 400 a 800 UI día, dependiendo de los niveles basales de 25-hidroxivitamina D. En las mujeres tratadas, se obtuvo una reducción del 41% en el riesgo de presentar nuevas fracturas vertebrales (RR: 0,59; IC 95%: 0,48-0,73)⁵⁹ [Nivel de evidencia 1b].

En la Tabla 4 mostramos un resumen de estos estudios. Se observa que en todos ellos el fármaco estudiado se administró siempre con un suplemento de calcio y vitamina D.

3.5. Absorción y dosificación del calcio y la vitamina D

Cuanto mayor es la dosis de calcio que se administra de una sola vez, menor es su absorción fraccional. Así, Heaney y cols.⁶⁰, en voluntarios sanos, utilizando calcio radiactivo para valorar la absorción del calcio, observaron que administrando 300 mg de calcio se absorbía un 36% del mineral, mientras que si se administraban 1.000 mg de calcio su absorción disminuía al 23,5%. En el mismo estudio, los autores comprobaron que administradas con las comidas, la absorción de las sales de calcio (carbonato y citrato) era similar.

Los mismos autores realizaron un estudio similar en 24 mujeres postmenopáusicas, a las que se les administró una sobrecarga oral de calcio, tanto citrato como carbonato de calcio, en dosis repetidas, y analizaron los incrementos en el calcio sérico total, calcio sérico iónico, el descenso de la PTH y el aumento en la excreción urinaria de calcio, llegando a la conclusión de que la absorción y biodisponibilidad del carbonato y del citrato de calcio es similar, pero que el menor precio del carbonato lo hace más recomendable, desde un punto de visto del costo/beneficio⁶¹.

Por otro lado, las distintas dosis de calcio también afectan de manera diferente a los cambios en

los niveles de PTH; Karkkainen y cols. realizaron un estudio en 30 mujeres jóvenes sanas para estudiar esos efectos dosis-dependientes en la hormona calciotropa y no encontraron evidencia de que sea más o menos beneficioso tomarlo por la mañana o por la noche⁶². Desde el punto de vista fisiopatológico, probablemente sea más útil en personas con baja ingesta de calcio dividir las dosis diarias para reducir los niveles de PTH y la resorción ósea⁶³.

La absorción del calcio es similar, independientemente de la fuente. En un estudio realizado por Recker y cols. se comparó la absorción de calcio radiactivo (⁴⁵Ca) en un grupo de voluntarios sanos, administrando el mismo por medio de leche entera, leche con chocolate, yogur, productos de imitación de la leche (preparados a partir de derivados lácteos o no), queso y carbonato cálcico. La absorción de calcio osciló entre el 21 y el 26% y ninguna forma de administración fue significativamente superior a las otras⁶⁴.

Por ello, la Sociedad Canadiense de Osteoporosis (*Osteoporosis Society of Canada*) recomendaba que los suplementos de calcio se administraran en dosis divididas⁶⁵. Más recientemente, la Sociedad de Menopausia de Norteamérica (*The North American Menopause Society*) en sus recomendaciones de 2006 indica que, para maximizar su absorción, los suplementos de calcio deben ser tomados en dosis de 500 mg de calcio elemento o menores a lo largo del día, y con las comidas⁶⁶. El consumo de los suplementos de calcio con las comidas puede también minimizar los posibles, aunque infrecuentes, efectos secundarios.

Sales de calcio disponibles en el mercado español

Son varias las sales de calcio que actualmente están disponibles y aprobadas para su comercialización en nuestro país: carbonato, pidolato, fosfato, acetato y lactato cálcico. Son muchos los preparados farmacéuticos que contienen dichas sales, y sus contenidos de calcio elemento varían de unos a otros, siendo las cantidades más generalizadas de 0,5 a 1 g. Según datos proporcionados por *IMS Health*, empresa encargada de hacer estudios de mercado de productos farmacéuticos referentes al 90% del territorio nacional y extrapolados al resto, es el carbonato cálcico el tipo de sal cálcica más empleada en nuestro país, con un crecimiento anual en alza y superior al resto.

3.6. La importancia del cumplimiento terapéutico en la osteoporosis

La adherencia al tratamiento ha sido reconocida recientemente como un factor clave para el éxito del tratamiento de la osteoporosis⁶⁷. Como es de esperar, los pacientes que toman regularmente la medicación para la osteoporosis tienen mejores resultados, tanto en lo referente a los cambios en la densidad mineral ósea, como, más importante, en la reducción en la tasa de fracturas y en el descenso de la mortalidad.

Tabla 4. Estudios pivotaes con fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Objetivo principal: incidencia de fracturas

Fármaco	Nombre del estudio	Año	Primer autor (cita)	Grupo tratado	Calcio y Vitamina D	Seguimiento
Etidronato	---	1990	Storm (50)	Mujeres con OP postmenopáusicas	Calcio y vitamina D (cantidades ND)	3 años
Alendronato	FIT	1996	Black (51)	Mujeres postmenopáusicas con DMO con FxV/ sin FxV	Carbonato calcio (500 mg/día de calcio elemento) y vitamina D (250 UI/día) si dieta baja en calcio (< 1000 mg/día)	3 años
Risedronato	VERT	1999/2000	Harris/Reginster (52/53)	Mujeres postmenopáusicas < 85 años con al menos 2 FxV o una FxV y baja DMO (<i>T-score</i> < -2)	Carbonato calcio (1.000 mg/día), y vitamina D (500 UI/día) si 25 (OH) vit D < de 16 ng/ml ó 40 nmol/l	3 años
	HIP	2001	McClung (54)	Mujeres de 70-79 años y osteoporosis; o edad ≥ 80 años con al menos un factor de riesgo clínico de Fx cadera		3 años
Ibandronato	BONE	2004	Chesnut (55)	Mujeres postmenopáusicas con <i>T-score</i> ≤ -2 en al menos una vértebra lumbar y entre 1-4 FxV	Calcio (500 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	3 años
Zoledronato	HORIZON	2007	Black (56)	Mujeres con OP densitométrica con <i>T-score</i> < -2,5 sin fracturas; ó <i>T-score</i> < -2,5 y ≥ 1 FxV	Calcio (100-1.500 mg/día) y vitamina D (400-1.200 UI/día)	3 años
Raloxifeno	MORE	1999	Ettinger (57)	Mujeres de ≥ 2 años de menopausia con OP densitométrica	Calcio (500 mg/día) y colecalciferol (400-600 UI/día)	3 años
Teriparatida	---	2001	Neer (48)	Mujeres postmenopáusicas con al menos una FxV	Calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (400-1.200 UI/día)	3 años inicial (19 meses)
PTH intacta	TOP	2007	Greenspan (49)	Mujeres de 45 a 54 años postmenopáusicas con <i>T-score</i> < -3; ó <i>T-score</i> < -2,5 más 1-4 FxV	Citrato calcio (700 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	18 meses
Ranelato de Estroncio	TROPOS	2005	Reginster (58)	Mujeres postmenopáusicas con <i>T-score</i> < -2,5; ó, si > 70 años, también con 1 riesgo de Fx	Calcio (>1.000 mg/día) y vitamina D (400-800 UI/ día)	5 años (preliminar 3 años)
	SOTI	2004	Meunier (59)	Mujeres postmenopáusicas (> 5 años), edad > 50 años, con al menos 1 FxV y DMO 0,840 g/cm ²	calcio (> 1.000 mg/día) y vitamina D (400-800 UI/día)	3 años
Calcitonina	PROOF	2000	Chesnut (21)	Mujeres postmenopáusicas con OP establecida	Calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	5 años

OP: osteoporosis; DMO: densidad mineral ósea; Fx: fractura; FxV: fractura vertebral; ND: no disponible

Así, en un estudio publicado por Siris y cols.⁶⁸ sobre una amplia población de mujeres postmenopáusicas de más de 45 años, a las que se les había indicado un bifosfonato como tratamiento de la osteoporosis, se observó que tras 2 años de seguimiento, aquellas mujeres que tomaban el tratamiento correctamente (43%) tenían una reducción del riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, del 21%, frente al 57% de pacientes que no seguían correctamente el tratamiento. Resultados similares habían sido previamente publicados por Caro y cols.⁶⁹, quienes encontraron una reducción en la aparición de nuevas fracturas del 16% entre aquellas pacientes que eran cumplidoras frente a las que no lo eran. En este estudio, el período de seguimiento fue de 2 años, y los fármacos evaluados, calcitonina, el THS y los bifosfonatos. Los mismos autores repitieron el estudio utilizando una base de datos más amplia, con una cohorte de más de 38.000 mujeres afectas de osteoporosis, y obtuvieron cifras similares: la escasa adherencia al tratamiento se asociaba a un incremento en el riesgo de fractura del 17% tras un seguimiento de 1,7 años⁷⁰.

Varios estudios más avalan estos resultados. Así, McCombs y cols.⁷¹ realizaron un trabajo similar, estudiando la adherencia en una población de 58.109 mujeres postmenopáusicas de más de 55 años de edad, diagnosticadas de osteoporosis y demostrando que la adherencia al tratamiento durante el período de 1 año se traducían en una reducción mayor del riesgo de fractura, tanto de cadera como vertebral.

4. Recomendaciones del panel de expertos

1. Existe evidencia de máximo nivel (1ª, grado de recomendación A) de que los suplementos de calcio y vitamina D por sí mismos reducen el riesgo de fractura tanto vertebral, como no vertebral y de cadera, pero a una dosis mínima de 800 UI/día de vitamina D. En relación al calcio, el máximo beneficio se obtiene con dosis iguales o superiores a 1.200 mg/día.
2. Todos los estudios realizados con fármacos que han demostrado reducir el riesgo de fractura en la osteoporosis postmenopáusica han utilizado suplemento de calcio y vitamina D, por lo que es aconsejable que todos los tratamientos indicados con un fármaco, ya sea anabolizante, antirresortivo, o de acción dual, se administre con suplemento de calcio y vitamina D. Es recomendable reforzar y mejorar las medidas dirigidas a garantizar el cumplimiento del tratamiento.
3. Las sales de calcio comercializadas en nuestro país para el tratamiento de la osteoporosis son: carbonato, pidolato, fostato, acetato y lactato cálcico, siendo la más empleada el carbonato cálcico. Son muchos los preparados farmacéuticos que contienen dichas sales, y sus contenidos de calcio elemento varían de unos a otros, siendo las cantidades más generalizadas de 0,5 a 1 g.
4. La absorción de las distintas sales de calcio es similar, siempre y cuando se administren con las comidas.

5. La pauta ideal de administración de calcio es en dosis divididas y con las comidas.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J* 2001;94(6): 569-73.
2. Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. *Curr Osteoporos Rep* 2004;2(3):97-100.
3. Becker C. Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2006;8(1):19-27.
4. Hermoso de Mendoza MT. [Classification of osteoporosis. Risk factors. Clinical manifestations and differential diagnosis]. *An Sist Sanit Navar* 2003;26 Suppl 3:29-52.
5. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359(9319):1761-7.
6. Tarantino U, Cannata G, Lecce D, Celi M, Cerocchi I, Iundusi R. Incidence of fragility fractures. *Aging Clin Exp Res* 2007;19(4 Suppl):7-11.
7. Schwab P, Klein RF. Nonpharmacological approaches to improve bone health and reduce osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(2):213-7.
8. Odvina CV. Osteoporosis: how should it be treated? *J Investig Med* 2006;54(3):114-22.
9. Zarowitz BJ, Stefanacci R, Hollenack K, O'Shea T. The application of evidence-based principles of care in older persons (issue 1): management of osteoporosis. *J Am Med Dir Assoc* 2007;8(3 Suppl 2):51-7.
10. Guyatt GH. Evidence-based management of patients with osteoporosis. *J Clin Densitom* 1998;1(4):395-402.
11. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16(3):239-54.
12. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13(3): 340-67.
13. Maxwell L, Santesso N, Tugwell PS, Wells GA, Judd M, Buchbinder R. Method guidelines for Cochrane Musculoskeletal Group systematic reviews. *J Rheumatol* 2006;33(11):2304-11.
14. Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice. *QJM* 2005;98(6):403-13.
15. Kehoe T. Bone quality: a perspective from the Food and Drug Administration. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4(2):76-9.
16. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. ¿Qué queremos decir exactamente con "fracturas no vertebrales"? (O ¿por qué no llamar a las cosas por su nombre?). *Rev Esp Enf Metabol Oseas* 2005;14:39-40.
17. Small RE. Uses and limitations of bone mineral density measurements in the management of osteoporosis. *MedGenMed* 2005;7(2):3.
18. Meunier PJ. Evidence-based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials. *Int J Clin Pract* 1999;53(2):122-9.
19. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):517-23.
20. Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S, Li Z, Meredith MP, Chesnut CH, 3rd. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in post-menopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data. *Aging Clin Exp Res* 2005;17(2):150-6.
21. Chesnut CH, 3rd, 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. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109(4):267-76.
22. Bouxsein ML. Bone quality: where do we go from here? *Osteoporos Int* 2003;14 Suppl 5:S118-27.
 23. Ragi-Eis S, Zerbinì CA, Provenza JR, Griz LH, de Gregorio LH, Russo LA, et al. Is it ethical to use placebo in osteoporosis trials? *J Clin Densitom* 2006;9(3):274-80.
 24. Rosenblatt M. Is it ethical to conduct placebo-controlled clinical trials in the development of new agents for osteoporosis? An industry perspective. *J Bone Miner Res* 2003;18(6):1142-5.
 25. Watts NB. Is it ethical to use placebos in osteoporosis clinical trials? *Curr Osteoporos Rep* 2004;2(1):31-6.
 26. Guyatt G. Evidence-based medicine in everyday practice. *Cleve Clin J Med* 1999;66(8):461-4.
 27. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284(10):1290-6.
 28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336(7652):1049-51.
 29. Rycroft-Malone J, Seers K, Titchen A, Harvey G, Kitson A, McCormack B. What counts as evidence in evidence-based practice? *J Adv Nurs* 2004;47(1):81-90.
 30. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268(17):2420-5.
 31. Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, Nuki G, Syversen U, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int* 2004;15(7):511-9.
 32. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about the therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271(1):59-63.
 33. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995;274(22):1800-4.
 34. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993;270(17):2093-5.
 35. Sackett DL. Evidence-based medicine and treatment choices. *Lancet* 1997;349(9051):570.
 36. Sackett DL. Evidence-based medicine. *Semin Perinatol* 1997;21(1):3-5.
 37. Sackett DL. Evidence-based medicine. *Spine* 1998;23(10):1085-6.
 38. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312(7023):71-2.
 39. Barlow DH. Osteoporosis guidelines. *Climacteric* 2007;10 Suppl 2:79-82.
 40. Bartl R. Practical guidelines for the management of osteoporosis: evidence-based and cost-effective. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132(18):995-9.
 41. Compston J. Guidelines for the management of osteoporosis: the present and the future. *Osteoporos Int* 2005;16(10):1173-6.
 42. Geusens PP, Lems WF, Verhaar HJ, Leusink G, Goemaere S, Zmierczack H, et al. Review and evaluation of the Dutch guidelines for osteoporosis. *J Eval Clin Pract* 2006;12(5):539-48.
 43. Johnston CC, Jr. Development of clinical practice guidelines for prevention and treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996;59 Suppl 1:S30-3.
 44. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257-64.
 45. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1415-23.
 46. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9588):657-66.
 47. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291(16):1999-2006.
 48. 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(19):1434-41.
 49. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(5):326-39.
 50. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322(18):1265-71.
 51. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535-41.
 52. 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(14):1344-52.
 53. 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. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83-91.
 54. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(5):333-40.
 55. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241-9.
 56. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.
 57. 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. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637-45.
 58. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2816-22.
 59. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on

- the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
60. Heaney RP, Dowell MS, Barger-Lux MJ. Absorption of calcium as the carbonate and citrate salts, with some observations on method. *Osteoporos Int* 1999;9(1):19-23.
 61. Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, Hale CA, Bendich A. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J Am Coll Nutr* 2001;20(3):239-46.
 62. Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ, Ahonen S, Valimaki M. Does it make a difference how and when you take your calcium? The acute effects of calcium on calcium and bone metabolism. *Am J Clin Nutr* 2001;74(3):335-42.
 63. Reginster J-Y, Zegels B, Lejeune E, Michelletti, Kvsaz A, Seidel L, et al. Influence of daily regimen calcium and vitamin D supplementation on parathyroid hormone secretion. *Calcif Tissue Int* 2002;70:78-82.
 64. Recker RR, Bammi A, Barger-Lux MJ, Heaney RP. Calcium absorbability from milk products, an imitation milk, and calcium carbonate. *Am J Clin Nutr* 1988;47(1):93-5.
 65. Murray TM. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 4. Calcium nutrition and osteoporosis. *CMAJ* 1996;155(7):935-9.
 66. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13(6):862-77.
 67. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burllet N, Cahall D, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Ost* 18:1311-7.
 68. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.
 69. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003-8.
 70. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922-8.
 71. McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271-87.