

**GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA  
EN LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA,  
GLUCOCORTICOIDEA Y DEL VARÓN.  
SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE INVESTIGACIÓN ÓSEA  
Y DEL METABOLISMO MINERAL  
(3ª versión actualizada 2014)**

© Copyright SEIOMM Madrid 2014

Reservados todos los derechos. El contenido de este documento no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación del mismo

## Tabla de contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>DESARROLLO DEL PROCESO DE ELABORACIÓN DE LAS GUÍAS</b> .....	<b>5</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>6</b>
<i>Búsqueda bibliográfica</i> .....	6
<i>Procedimiento general de evaluación</i> .....	8
<i>Tabla 1: Niveles de evidencia según el Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia Para estudios que evalúan terapia, prevención o daño</i> .....	10
<i>Tabla 2: Grados de recomendación del Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia según los niveles de evidencia</i> .....	11
<b>FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA</b> .....	<b>12</b>
<b>DENSITOMETRÍA ÓSEA</b> .....	<b>14</b>
<i>Tabla 3: Criterios diagnósticos de la OMS</i> .....	16
<b>MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO</b> .....	<b>18</b>
<b>RADIOGRAFÍA CONVENCIONAL</b> .....	<b>19</b>
<b>PROTOCOLO DE ESTUDIO</b> .....	<b>21</b>
<b>HERRAMIENTAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO</b> .....	<b>22</b>
INTRODUCCIÓN. COMENTARIOS GENERALES.....	22
<i>Tabla 4. Escalas de riesgo de osteoporosis: factores considerados por las mismas</i> .....	23
CONSIDERACIONES ESPECIALES RESPECTO AL FRAX.....	25
<b>DECISIÓN TERAPÉUTICA</b> .....	<b>25</b>
<b>REALIZACIÓN DE DENSITOMETRÍA</b> .....	<b>29</b>
<b>COSTES DE LOS FÁRMACOS ANTIOSTEOPORÓTICOS EN ESPAÑA</b> .....	<b>30</b>
TABLA 5. COSTES DE LOS FÁRMACOS ANTIOSTEOPORÓTICOS EN ESPAÑA <sup>86</sup> .....	32
<b>INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS</b> .....	<b>33</b>
<b>CALCIO Y VITAMINA D</b> .....	<b>33</b>
CALCIO.....	34
VITAMINA D .....	35
CALCIO Y VITAMINA D .....	37
CALCIO Y VITAMINA D EN PACIENTES TRATADOS POR OSTEOPOROSIS.....	39
<b>CALCITONINA</b> .....	<b>41</b>
<b>TIAZIDAS</b> .....	<b>42</b>
<b>TERAPIA ESTROGÉNICA</b> .....	<b>42</b>
<b>SERMS</b> .....	<b>44</b>
RALOXIFENO.....	45
BAZEDOXIFENO .....	47
TRATAMIENTO COMBINADO BAZEDOXIFENO / ESTRÓGENOS CONJUGADOS .....	49
<b>TIBOLONA</b> .....	<b>50</b>
<b>FITOESTRÓGENOS E ISOFLAVONAS</b> .....	<b>51</b>
<b>BISFOSFONATOS</b> .....	<b>52</b>

<b>ETIDRONATO</b> .....	52
<b>ALENDRONATO</b> .....	53
<b>RISEDRONATO</b> .....	56
<b>IBANDRONATO</b> .....	58
<b>ZOLEDRONATO</b> .....	60
<b>EFFECTOS ADVERSOS DE LOS BISFOSFONATOS EN GENERAL</b> .....	63
<i>Efectos adversos del tracto digestivo superior</i> .....	64
<i>Dolor musculoesquelético</i> .....	64
<i>Reacción de fase aguda</i> .....	65
<i>Fibrilación auricular</i> .....	65
<i>Insuficiencia renal</i> .....	66
<i>Hipocalcemia</i> .....	67
<i>Osteonecrosis de maxilar</i> .....	67
<i>Fracturas atípicas de fémur</i> .....	69
<i>Efectos adversos oculares</i> .....	70
<i>Otros efectos adversos</i> .....	71
<i>Addendum</i> .....	71
<b>DENOSUMAB</b> .....	71
<b>ASOCIACIONES DE FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS</b> .....	76
<b>RANELATO DE ESTRONCIO</b> .....	77
<b>PTH 1-34 (TERIPARATIDA)</b> .....	79
<b>PTH (1-84)</b> .....	81
<b>TERAPIA COMBINADA O SECUENCIAL CON PTH (1-34 Ó 1-84)</b> .....	81
<b>VERTEBROPLASTIA Y CIFOPLASTIA</b> .....	82
<b>CONTROL DEL TRATAMIENTO</b> .....	84
<b>DURACIÓN DEL TRATAMIENTO</b> .....	86
A) CONSECUCIÓN DE LOS OBJETIVOS.....	87
B) PÉRDIDA DE EFICACIA .....	88
C) AUMENTO DEL RIESGO DE DESARROLLAR EFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES A LARGO PLAZO.....	90
<b>ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS</b> .....	92
<b>ALGORITMOS DE DECISIÓN CLÍNICA: ALGORITMO DE ELECCIÓN DE FÁRMACO Y ALGORITMO DE TRATAMIENTO SECUENCIAL</b> .....	93
ALGORITMO DE ELECCIÓN DE FÁRMACO.....	95
ALGORITMO DE TRATAMIENTO SECUENCIAL.....	99
<b>OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN</b> .....	102
<b>CALCIO Y VITAMINA D</b> .....	102
<b>ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D</b> .....	103
<b>ETIDRONATO</b> .....	103
<b>ALENDRONATO</b> .....	103
<b>RISEDRONATO</b> .....	104
<b>IBANDRONATO</b> .....	105
<b>ÁCIDO ZOLEDRÓNICO</b> .....	105
<b>TIAZIDAS</b> .....	106
<b>PTH 1-34 (TERIPARATIDA)</b> .....	106

DENOSUMAB.....	107
RANELATO DE ESTRONCIO .....	108
TESTOSTERONA Y OTROS ANDRÓGENOS.....	108
CONCLUSIONES.....	109
<b>OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES .....</b>	<b>111</b>
CALCIO Y VITAMINA D.....	112
VITAMINA D .....	112
ALFACALCIDOL Y CALCITRIOL .....	113
BISFOSFONATOS .....	113
SERMs .....	117
PTH 1-34 (TERIPARATIDA) .....	118
DENOSUMAB.....	119
RANELATO DE ESTRONCIO .....	120
ELECCIÓN DE FÁRMACO, PACIENTES A TRATAR, DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y CONTROL DEL MISMO.....	120
CONCLUSIONES.....	123
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>125</b>
<b>COMITÉ DE EXPERTOS DE LA SEIOMM .....</b>	<b>153</b>
<b>GRUPO DE EXPERTOS EN METODOLOGÍA EPIDEMIOLÓGICA Y EVALUACIÓN DE NIVELES DE EVIDENCIA.....</b>	<b>153</b>
<b>BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>153</b>
<b>COORDINACIÓN.....</b>	<b>153</b>
<b>DECLARACIÓN DE INTERESES.....</b>	<b>153</b>
<b>FINANCIACIÓN .....</b>	<b>153</b>

## **Introducción**

En el año 2001 se presentaron las Guías de Práctica Clínica sobre Osteoporosis Posmenopáusica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)<sup>1</sup>. En el año 2008 se publicó una segunda versión, que además de actualizar aspectos diagnósticos y terapéuticos de la osteoporosis postmenopáusica, incluyó la osteoporosis inducida por glucocorticoides (GC) y la osteoporosis del varón<sup>2</sup>. Ahora presentamos una tercera versión, que al margen de lo concerniente al diagnóstico y tratamiento, dedica atención a los importantes problemas de manejo de la osteoporosis que se han planteado en los últimos años, como las llamadas vacaciones terapéuticas, el tratamiento secuencial, el control de la respuesta terapéutica o la valoración del riesgo de fractura. No hace falta insistir en que las Guías proporcionan una orientación que no puede ni debe sustituir el juicio clínico del médico ante cada paciente concreto; simplemente plantean un esquema ordenado y razonado de sugerencias de actuación. Están dirigidas a médicos implicados en el tratamiento médico de la osteoporosis, tanto de Atención Primaria como Hospitalaria.

## **Desarrollo del proceso de elaboración de las Guías**

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

- 1) Creación de un comité de expertos, miembros de la SEIOMM, liderado por un coordinador
- 2) Creación de un grupo de expertos en metodología de estudios clínicos y epidemiológicos, con una persona que se encargó de la búsqueda bibliográfica y otra que se encargó de evaluar los niveles de evidencia.
- 3) Distribución entre los grupos de expertos de la redacción del texto.
- 4) Discusión conjunta.
- 5) Redacción de un borrador de las Guías.

6) Revisión por expertos externos, médicos de diferentes especialidades, representantes de sociedades científicas interesadas en la osteoporosis, y representantes de la asociación de pacientes con osteoporosis. Los representantes del Ministerio de Sanidad declinaron la invitación a revisar las Guías.

8) Debate público en un foro abierto a todos los miembros de la SEIOMM.

## **Metodología**

### **Búsqueda bibliográfica**

La estrategia de búsqueda bibliográfica para los aspectos terapéuticos incluidos en estas Guías se ha basado inicialmente en una selección de artículos con referencia específica al tipo de población (mujeres posmenopáusicas, varones adultos y pacientes de ambos sexos con osteoporosis inducida por corticoides), al tipo de intervención (tratamiento) y a las variables de resultado (densidad mineral ósea [DMO] –incluyendo columna lumbar, cuello femoral y cadera total–, y fracturas clínicas y radiológicas). Para identificar los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de cada uno de los tratamientos analizados, se evaluaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, Cochrane Central Registry of Controlled Trials (OVID), Cochrane Database of Systematic Reviews (OVID) y CINAHL. También se llevaron a cabo búsquedas manuales de las referencias bibliográficas consideradas relevantes y no localizadas a través de dichas bases, así como aquellas referencias sugeridas por los miembros del grupo coordinador. Dos revisores (JLH y JGM) examinaron cada título generado por la búsqueda e identificaron los artículos potencialmente elegibles, de los que se obtuvieron los resúmenes. De aquéllos respecto a los cuales hubo acuerdo en cuanto al cumplimiento de los criterios de elegibilidad del estudio, se obtuvo el texto completo. Se rechazaron aquellos artículos difícilmente asequibles por el país de origen o la lengua en que estaban escritos. Para todas las búsquedas realizadas se consideró como período de análisis el comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2013. En la base MEDLINE se realizó una búsqueda bibliográfica para cada uno de los tipos de enfermos incluidos en estas Guías empleando las siguientes

combinaciones de términos MeSH: *osteoporosis OR osteoporosis, postmenopausal OR osteoporosis AND male OR men OR osteoporosis AND glucocorticoids OR steroids*. En este último caso también se empleó como texto libre *glucocorticoid-induced osteoporosis OR osteoporosis AND steroids*. En cuanto al tipo de estudio, se ha realizado una búsqueda de acuerdo a los siguientes términos (MeSH database): *controlled clinical trial OR randomized controlled trial OR clinical trial OR clinical trial, phase I OR clinical trial, phase II OR clinical trial, phase III OR clinical trial, phase IV OR meta-analysis AND bisphosphonates OR alendronate OR etidronate OR risedronate OR ibandronate OR zoledronate OR denosumab OR raloxifene OR bazedoxifene OR tibolone OR strontium OR strontium ranelate OR flavonoids OR isoflavones OR soybean proteins OR soy foods OR ipriflavone OR anabolic agents OR androgens OR anabolic steroids OR parathormone OR teriparatide OR parathyroid hormone OR human parathyroid hormone (1-34) OR hormone replacement therapy OR estrogen replacement therapy OR estrogens OR estradiol OR thiazides OR hydrochlorothiazide OR calcidiol OR calcifediol OR alphacalcidol OR 25-hydroxycholecalciferol OR 25-hydroxyvitamin D3 OR calcitriol OR 1,25 dihydroxycholecalciferol OR 1 alpha, 25-dihydroxycholecalciferol OR 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 OR hydroxycholecalciferol OR vitamin D OR calcium OR calcium carbonate OR milk*. Todas las búsquedas se completaron empleando como localizadores MeSH: *bone density AND/OR fractures, bone OR spinal fractures OR Colles fracture OR hip fractures OR femoral neck fractures*. No se utilizaron específicamente como localizadores los nombres de los diversos marcadores del recambio óseo; los artículos referentes a ellos se seleccionaron cuando dichos nombres aparecían en el título de los trabajos seleccionados con los demás criterios de búsqueda (por ejemplo, *osteoporosis AND clinical trial*). En la Cochrane Central Registry of Controlled Trials (OVID) para cada grupo de población elegido (*osteoporosis, postmenopausal OR male osteoporosis OR glucocorticoid induced osteoporosis*) se realizó una búsqueda para cada uno de los fármacos descritos anteriormente, que se incluyeron sucesivamente en el campo «Keyword». El procedimiento fue similar en el caso de la Cochrane Database of Systematic Reviews (OVID), salvo que se empleó como limitador el término *systematic reviews*. La estrategia de búsqueda bibliográfica seguida con la base de datos CINAHL fue la descrita para la Cochrane Central Registry of Controlled

Trials. Finalmente, los artículos recomendados por el grupo coordinador de estas Guías se localizaron a través de la base MEDLINE, empleando el campo «Single Citation Matcher». Aunque la búsqueda bibliográfica sistemática abarcó hasta diciembre del año 2013, se incluyeron también aquellos trabajos publicados posteriormente de los cuales tuvieron conocimiento los miembros del Comité de Expertos durante el período de elaboración de las Guías.

### **Procedimiento general de evaluación**

El procedimiento se ha hecho siguiendo protocolos previamente publicados: para ensayos clínicos se ha utilizado el CONSORT<sup>3</sup>, para pruebas diagnósticas el STARD<sup>4</sup>, para metaanálisis el QUOROM<sup>5</sup> y el MOOSE<sup>6</sup>, y para factores pronóstico la serie de preguntas planteadas por Delgado<sup>7</sup>. Los cuestionarios propuestos incluyen las preguntas básicas contenidas en el texto de Sackett et al<sup>8</sup> y en las Guías JAMA<sup>9</sup>. Los aspectos tenidos en cuenta en la evaluación de los trabajos han sido los siguientes:

- 1) Filiación del estudio: autores, revista, procedencia.
- 2) Selección de la población: ámbito del estudio, población de referencia, criterios de elegibilidad, procedimiento de selección, tasa de participación y respuesta, determinación previa del tamaño de la muestra.
- 3) Reparto de la intervención (para ensayos clínicos): técnica y enmascaramiento de la secuencia; adecuación del método.
- 4) Recogida de la información: de la intervención o exposición y de los efectos primarios y secundarios; de la objetividad, reproducibilidad y validez de las mediciones; si hubo seguimiento, la duración, estandarización y periodicidad de contacto; ciego del observador, del observado y del analista, así como aplicación en el estudio de procedimientos de verificación del mismo.
- 5) Análisis estadísticos: enumeración de las técnicas principales, con juicio sobre su idoneidad.
- 6) Resultados: flujo de la población del estudio; resultados con mención expresa de los efectos adversos.
- 7) Conclusiones: las consideradas principales, así como las limitaciones encontradas.



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

- a) La ausencia de grupo control: ensayo con una sola rama (la de la intervención).
- b) La comparación de series históricas.
- c) La aplicación de procedimientos no aleatorios (aunque se afirme que son aleatorios) en el reparto de la intervención.
- d) La no existencia de ciego.
- e) Los análisis *post hoc* cuando son la base del artículo científico.

Por el contrario, un ensayo clínico se consideró que no tenía limitaciones importantes cuando no se dieron ninguna de las características mencionadas con anterioridad.

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

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

siguiendo las recomendaciones del Centro Oxford. Los niveles de evidencia alcanzados tras la lectura y evaluación de los distintos estudios individuales sobre la misma pregunta se han traducido en grados de recomendación y se resumen en la tabla 2. La revisión no se ha hecho de manera enmascarada, esto es, los evaluadores han conocido la procedencia y los autores de cada artículo.

*Tabla 1: Niveles de evidencia según el Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia Para estudios que evalúan terapia, prevención o daño*

## **Nivel**

---

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

---

ECA: ensayo clínico aleatorizado

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

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

## Factores de riesgo de fractura

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

Los dos principales factores del desarrollo de fracturas son la edad y la densidad mineral ósea (DMO), hasta el punto de que herramientas de predicción de riesgo construidas sólo con estos dos factores proporcionan una información muy próxima a la alcanzada cuando además se incluyen otros<sup>10,11</sup>. Es importante tener en cuenta que la edad influye en la trascendencia de la disminución de la masa ósea: en edades jóvenes (50-60 años) el descenso de la DMO supone mucho menor riesgo de fractura que en edades avanzadas. El antecedente de fractura por fragilidad es un tercer factor de gran peso, de manera que, añadido a los dos anteriores, parece predecir el riesgo de fractura con tanta precisión como la herramienta más compleja<sup>12</sup>, y la simple adición del antecedente de fractura a la edad tiene también una buena capacidad predictiva<sup>10,13</sup>. El sexo, particularmente por lo que se refiere a la menopausia en la mujer, es también un factor fundamental, hasta el extremo de haber dado lugar a que se haya definido la osteoporosis postmenopáusica como una entidad clínica. Otros factores asociados de forma estrecha con el desarrollo de fracturas, y al menos parcialmente independientes de la DMO, son el antecedente de fractura por fragilidad en al menos un familiar de primer grado (especialmente una historia materna de fractura de fémur), el tabaquismo y la ingesta alcohólica excesiva (más de tres unidades diarias)<sup>14,15</sup>. El peso corporal bajo (índice de masa corporal [IMC] < 20 kg/m<sup>2</sup>), en cambio, aunque también se asocia al desarrollo de fracturas por fragilidad, lo hace por cursar habitualmente con valores bajos de masa ósea<sup>14,15</sup>. Factores de riesgo reconocidos son, además, las enfermedades y tratamientos causantes de las denominadas osteoporosis secundarias (hipogonadismo, menopausia precoz, amenorrea, anorexia nerviosa, malabsorción, artritis reumatoide, la diabetes -en particular la tipo 1-, inmovilización, tratamiento esteroideo, inhibidores de la aromatasa, agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas<sup>16</sup>). Otras

enfermedades y medicamentos que pueden estar asociados con el desarrollo de osteoporosis, aunque probablemente con menos fuerza, son el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la bomba de protones y los anticonvulsivantes<sup>16</sup>. El déficit de calcio y el déficit de vitamina D se han considerado tradicionalmente factores de riesgo de osteoporosis, aunque su peso exacto continúa discutiéndose.

Se conocen diversos factores asociados al desarrollo de fracturas por determinar un mayor riesgo de caídas<sup>17,18</sup>. Destacan entre ellos la inestabilidad postural, el haber sufrido dos o más caídas durante el último año, la incapacidad para levantarse de una silla y la pérdida de capacidad visual. La marcha lenta suele traducir alteraciones neuromotoras que conducen también al desarrollo de fracturas.

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

Existen también factores protectores, como el uso de estrógenos y, aparentemente, el de diuréticos tiazídicos. Un factor protector bien conocido es la raza negra. El sobrepeso se ha solido considerar un factor protector, pero estudios más recientes señalan que este hecho se cumple sólo respecto a algunos tipos de fracturas (v. gr., la fractura de cadera), pero por el contrario es facilitador del desarrollo de otras (en general, las de las extremidades superiores).

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

## Densitometría ósea

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

De entre las diversas tecnologías disponibles, la técnica de absorciometría por rayos X con doble nivel de energía X (DXA) es el procedimiento óptimo para estimar el riesgo de fractura<sup>19</sup>. Otras técnicas de medición (ultrasonometría cuantitativa, radiogrametría, absorciometría radiográfica, etc.) proporcionan valores que guardan relación con el riesgo de fractura, pero no pueden utilizarse como procedimientos diagnósticos<sup>20</sup>.

La capacidad global de predicción de fractura es similar en las diversas localizaciones (riesgo relativo [RR] para una disminución de la DMO de una desviación estándar [DE] = 1,5; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] = 1,4-1,6). Sin embargo, la disminución en una DE de la DMO en cuello femoral supone un RR de 2,6 (IC 95% = 2,0-3,5) para las fracturas de cadera, y en columna vertebral de un RR 2,3; IC 95% = 1,9-2,8) para las fracturas vertebrales<sup>19</sup>. Es decir, la predicción de riesgo de fractura de una determinada región esquelética mejora al medirla en la misma región donde se desee evaluar el riesgo de fractura.

El diagnóstico de osteoporosis puede verse influido por diversos factores, como la región donde se realiza la medición, los posibles artefactos (fracturas, artrosis, escoliosis, calcificaciones vasculares, etc.), el número de regiones exploradas y los valores de referencia aplicados, por lo que es recomendable explorar al menos dos regiones<sup>20-25</sup>. El riesgo de fractura se evalúa basándose en el valor más bajo calculado mediante DXA en la columna lumbar, fémur total o cuello de fémur<sup>26</sup>.

*Conclusión:* la medición de la DMO en fémur proximal y columna lumbar mediante DXA es una prueba útil en la valoración del riesgo de fractura (recomendación A).

Los resultados de las mediciones de DMO son expresados habitualmente en términos de índice T (o *T-score*), que es el número de desviaciones estándar (DE) en que la medición de DMO difiere de la densidad ósea de la población sana de 20 a 29 años («pico» de la DMO). Otra forma de mostrar los resultados es el índice Z (o *Z-score*), que se obtiene al comparar la medición de DMO con valores de referencia de sujetos de igual sexo y edad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en el año 2004 que el diagnóstico de osteoporosis basado en la DMO se hiciera cuando la paciente presentara un valor de índice T igual o inferior a  $-2,5$ <sup>27,28</sup>. La definición no precisaba que la medición debiera realizarse en un lugar determinado, y señalaba que únicamente era aplicable a mujeres blancas posmenopáusicas. Asimismo, señaló otras categorías diagnósticas que se exponen en la tabla 3. Definió como normalidad la situación en que la DMO se sitúa dentro del valor de  $-1$  DE respecto a la media de los adultos jóvenes de la población de referencia, como osteopenia (o masa ósea baja) la situación en que se encuentra por debajo de  $-1$  T y por encima de  $-2,5$  T, y como osteoporosis establecida o grave la situación en que un valor densitométrico de osteoporosis se acompaña de fractura por fragilidad. En el año 2008 la propia OMS matizó que la medición de la DMO debe realizarse en cuello de fémur utilizando como referencia el Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)<sup>29</sup>. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD), sin embargo, considera que el diagnóstico puede hacerse cuando el referido valor del índice T se da en cualquiera de las tres siguientes localizaciones: columna lumbar, cadera total o cuello femoral<sup>30</sup>. En la referida revisión del año 2008 se consideraron extensibles los mismos criterios a las mujeres postmenopáusicas de otras razas (e incluso a los varones, cuya referencia de acuerdo con ello sería la media juvenil femenina; estos aspectos se comentan más adelante a propósito de la osteoporosis del varón). Los criterios diagnósticos referidos no son aplicables a otras localizaciones esqueléticas u otras técnicas de densitometría<sup>28</sup>. Con frecuencia se suscita la cuestión de si la osteoporosis debe considerarse una enfermedad o un factor de riesgo de la misma. La definición de la OMS parece sugerir lo primero, pero en realidad, la osteoporosis, en sentido estricto, es una entidad clínica descrita mucho antes de que existiera la densitometría.

Ésta ha venido simplemente a aportar una herramienta de valoración de uno de sus factores de riesgo. No obstante, dada la trascendencia de este factor, y la ausencia de otros procedimientos diagnósticos de la enfermedad asequibles, se propuso -y fue aceptado de forma generalizada por la comunidad científica- utilizar la densitometría con este fin. Debe, en cualquier caso, quedar claro que la definición de osteoporosis de la OMS constituye una definición únicamente operativa (en el sentido de que la existencia de determinados valores de densidad ósea puede justificar la instauración de tratamiento), pero no conceptual.

Tabla 3: Criterios diagnósticos de la OMS

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

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

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

La ISCD<sup>30</sup> recomienda utilizar el índice Z con fines diagnósticos para la valoración de la DMO en mujeres premenopáusicas. Un valor Z de -2 o inferior a -2 se considera “inferior al esperado para la edad del paciente”.

Entre las múltiples estrategias propuestas para la indicación de la densitometría ósea con carácter diagnóstico, la más recomendable es la selección de los casos sobre la base de los principales factores de riesgo clínicos, de tal forma que a mayor número de factores de riesgo, especialmente de aquéllos que se asocian a un riesgo elevado de fractura, mayor es la consistencia de la indicación<sup>31,32</sup>. A estos efectos se han desarrollado algunas herramientas de predicción de riesgo a las que nos referiremos después. Además, existen diversas situaciones concretas en las que



estaría indicada la densitometría ósea por asociarse a un aumento del riesgo de fractura o a DMO baja (por ejemplo, hipogonadismo y menopausia precoz, hiperparatiroidismo, tratamiento con corticoides).

La tendencia actual es considerar la medición de DMO como un factor de riesgo más, utilizándolo junto con los factores de riesgo clínicos presentes para calcular el riesgo absoluto de fractura<sup>33</sup>. En cualquier caso, el análisis de los valores del área bajo la curva proporcionados por la DMO o los factores de riesgo clínico indica un valor predominante de la primera<sup>34</sup>. Otra fortaleza de la DMO como factor de riesgo estriba en que todas las evidencias científicas respecto a la eficacia terapéutica de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis proceden de estudios con pacientes seleccionados por criterios de DMO.

Otra posible indicación de realización de densitometría es la evaluación de la eficacia terapéutica. Este aspecto se considera con más detenimiento en el capítulo de valoración de la respuesta terapéutica más adelante.

El intervalo de tiempo que debe transcurrir antes de la realización de una nueva densitometría en el seguimiento de un paciente debe establecerse teniendo en cuenta su situación clínica, así como que el cambio esperado iguale o exceda al cambio mínimo significativo que el sistema de medición sea capaz de detectar. Al objeto de adaptarse a cualquier tipo de escenario clínico se sugiere que el intervalo sea variable<sup>20,26,33</sup>. En pacientes sin tratamiento, el intervalo que debe transcurrir antes de una nueva densitometría depende del valor de DMO: si el paciente está lejos de la osteoporosis pueden aceptarse un periodo de 10 ó más años; en cambio, si está próximo a ella, puede merecer la pena repetir el estudio en 2-3 años. En los pacientes tratados el primer control puede realizarse en 1-2 años y los sucesivos en 2-4 años, según el criterio de cada profesional. Los periodos más largos están justificados si al enfermo se le sigue mediante otros tipos de controles, como los marcadores de remodelado óseo. En circunstancias excepcionales (por ejemplo, trasplante) puede hacerse en 6-12 meses.

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

## **Marcadores de remodelado óseo**

Los marcadores del remodelado óseo proporcionan información adicional y complementaria al estudio de la DMO sobre la dinámica del recambio óseo. Entre los marcadores de formación ósea destacan la osteocalcina, la fosfatasa alcalina ósea y los propéptidos carboxi y aminoteminal del procolágeno tipo I (PICP y PINP) y entre los de resorción, los telopéptidos carboxi y aminoterminal del colágeno I (CTX en sangre y orina, y NTX en orina) y la fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b (FATR 5b). Recientemente, la International Osteoporosis Foundation (IOF) y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) han recomendado el uso del PINP como marcador de formación y del s-CTX como marcador de resorción en los estudios clínicos<sup>35</sup>.

Los marcadores óseos no son útiles para el diagnóstico y teniendo en cuenta la evidencia disponible, no se recomienda su determinación sistemática en la evaluación del paciente con osteoporosis. Sin embargo, su medición puede ser útil para identificar, junto a otros factores de riesgo, los pacientes con un mayor riesgo de fractura <sup>36-39</sup> (evidencia 1a). A pesar de ello, no se han incluido en el algoritmo FRAX<sup>40</sup>. Se considera que los marcadores óseos son especialmente útiles para valorar de forma precoz la respuesta al tratamiento, tanto antirresortivo<sup>41-45</sup> como osteoformador (evidencia 2a)<sup>46,47</sup>. Para su correcto análisis hay que tener en cuenta su variabilidad biológica y recordar que tienen un ritmo circadiano, y por ello, es necesario fijar un horario adecuado para la obtención de las muestras biológicas. Un tema controvertido es el cambio óptimo que debe experimentar un marcador tras instaurar un tratamiento antirresortivo. El cambio debería ser superior al valor del mínimo cambio significativo del marcador utilizado, y se ha sugerido que debería alcanzar los valores de la población sana (mujeres premenopáusicas). Estos valores han sido definidos con precisión en los últimos años<sup>48-50</sup>. El mínimo cambio significativo del PINP se sitúa en torno al 20-25%<sup>51,52</sup>, y el del CTX en torno al 27-30%. Para el NTX es mayor: 37-54%<sup>53</sup>.

Además, recientemente se han identificado reguladores de la diferenciación y de la actividad de las células que participan en el remodelado óseo, como el sistema OPG/RANKL y la esclerostina<sup>54</sup>. Los valores séricos elevados de esclerostina se han relacionado con un aumento del riesgo de fractura de cadera en mujeres de edad avanzada<sup>55</sup>. En su interpretación debe tenerse en cuenta que, a diferencia de los marcadores propiamente dichos, no son el resultado de la actividad resorptiva o formadora de hueso, sino factores determinantes de la misma. Por ello, su modificación no necesariamente refleja los cambios que pueda haber ocurrido en la misma, sino que pueden ser simplemente, por ejemplo, consecuencia de reacciones compensadoras.

*Conclusión:* No se recomienda la determinación sistemática de los marcadores óseos para el manejo de las pacientes con osteoporosis, aunque el comité de expertos considera que pueden suponer una ayuda para algunos aspectos concretos, como el control de la respuesta terapéutica (recomendación B).

## **Radiografía convencional**

La radiografía convencional no ha demostrado ser un método sensible ni específico para valorar los cambios de masa ósea. Los signos radiológicos de osteopenia se observan tardíamente, cuando la pérdida de masa ósea representa alrededor del 30-50% del total (evidencia 3a)<sup>28</sup>. En cambio, la radiología es necesaria para la comprobación de la presencia de fracturas.

Aunque puede sospecharse la existencia de fractura vertebral a partir de la información aportada por la historia clínica (dolor raquídeo, pérdida de altura) o por la exploración física (acentuación de la cifosis dorsal), la práctica de un estudio radiográfico resulta imprescindible para confirmar el diagnóstico de la misma. Para ello suele ser suficiente practicar un estudio lateral de columna dorsal (centrado en D7) y de columna lumbar (centrado en L2), aunque puede ser conveniente en algunas ocasiones disponer de una radiografía en proyección anteroposterior. No existe consenso acerca de la definición de fractura vertebral<sup>56,57</sup>, si bien se han desarrollado

diversos métodos de evaluación, tanto semicuantitativos<sup>56,58</sup> como cualitativos<sup>56,59</sup>. En la práctica clínica<sup>57</sup> el método semicuantitativo desarrollado por Genant et al.<sup>58</sup> resulta especialmente útil. Existe la posibilidad de realizar lecturas de las radiografías convencionales mediante morfometría semiautomatizada<sup>60</sup>.

Antes de atribuir la fractura vertebral a la presencia de osteoporosis, debe realizarse el diagnóstico diferencial con las fracturas traumáticas o de otros orígenes, como las neoplasias (metástasis), e incluso, la osteomalacia. En ocasiones deberá recurrirse a otras técnicas de imagen, esencialmente TAC y RM, para establecer el diagnóstico de certeza<sup>61</sup>.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que el hecho de que los cuerpos vertebrales tengan una altura inferior a la normal, e incluso el que presenten una morfología en cuña, no significa necesariamente que hayan sufrido una fractura. Las deformidades determinadas por anomalías del desarrollo (enfermedad de Scheuermann) o cambios degenerativos (artrosis) son ejemplos de ello. Un dato que se considera característico de la fractura osteoporótica<sup>62</sup> es la presencia de una depresión central de los platillos.

La presencia de fracturas vertebrales es un factor predictor de futuras fracturas, tanto vertebrales como de cadera (evidencia 1a)<sup>28,36,63-65</sup>. Por ello, conocer dicha presencia puede influir en la toma de decisiones. La práctica de una radiografía convencional se contemplará en los pacientes que presenten dolor raquídeo, en los que exista una disminución de la talla (pérdida documentada de 2 cm en la estatura o de 4-6 cm en la talla recordada en la juventud) y en los que presentan valores densitométricos de osteoporosis (índice  $T \leq -2,5 T$ ). Esta última indicación se debe a que con frecuencia las fracturas vertebrales son asintomáticas y pueden haber pasado desapercibidas al paciente. Sin embargo, la detección de su presencia es importante tanto para el seguimiento del enfermo como para la valoración precisa de su riesgo de sufrir fracturas posteriormente. Algunos autores sugieren realizarla en cualquier paciente con factores de riesgo suficientes.

En la actualidad, la técnica de absorciometría focal de rayos X (DXA) cuenta con la posibilidad de medir las dimensiones de las vértebras de columna en proyección

lateral, con una sensibilidad similar a la radiología convencional y con una menor dosis de irradiación (evidencia 2b)<sup>66</sup>.

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

## **Protocolo de estudio**

En las pacientes con osteoporosis, además de la anamnesis y la exploración física, se deben realizar una serie de estudios complementarios que están fundamentalmente orientados a dos aspectos: a) valorar la intensidad de la enfermedad; b) identificar posibles procesos subyacentes determinantes de formas secundarias de la misma. El estudio de los enfermos con osteoporosis debe incluir, en primer lugar, un hemograma y una determinación de los parámetros bioquímicos elementales, entre los que deben contar como mínimo una valoración de las funciones renal y hepática, así como las concentraciones séricas de calcio (junto con la albúmina, para poder calcular la cifra de calcio corregida por ésta) y fosfatasa alcalina. Se considera aconsejable realizar también una determinación de TSH y un proteinograma, así como cuantificar el calcio urinario de 24 h. Una cifra baja sugiere falta de aporte o malabsorción; una cifra elevada, una hipercalcemia, que con frecuencia se asocia a osteoporosis y puede modificar el planteamiento terapéutico (administración de tiazidas). Se considera igualmente aconsejable determinar la cifra de 25OHD sérica. Se discute la conveniencia de determinar tanto la cifra de PTH como la de los marcadores de remodelación ósea. Estos últimos pueden tener interés para el seguimiento de los enfermos. Por razones similares, si la paciente no contaba ya con una densitometría, es recomendable su realización. Y si no contaba con un estudio radiológico de columna, también es conveniente llevarlo a cabo. Los comentarios anteriores deben tener la consideración de opinión de expertos.

Lógicamente, si se sospechan enfermedades concretas como causa de la osteoporosis (hipercortisolismo, celiacua, etc), deben realizarse los estudios pertinentes.

## **Herramientas de predicción de riesgo**

### *Introducción. Comentarios generales.*

Con base en la selección de los factores de riesgo considerados de mayor valor predictivo, se han elaborado diversas escalas de puntuación, de las cuales algunas se han propuesto para valorar el riesgo de padecer osteoporosis (DMO baja), y otras para valorar el riesgo de padecer fracturas osteoporóticas. En este último caso la idea básica es establecer valores absolutos de riesgo de fractura como criterios terapéuticos (v.gr., 3% de riesgo de fractura de cadera en 10 años), en lugar de valores de riesgo relativo (v.gr., el doble que otra persona de determinadas características).

Las escalas elaboradas para predecir el riesgo de osteoporosis (entendido como masa ósea baja), por definición, no incluyen la DMO, y pueden considerarse herramientas útiles para decidir cuándo debe realizarse una densitometría. Cabe mencionar entre ellas, por orden de complejidad, las herramientas OST<sup>67,68</sup>, ORAI<sup>69</sup>, OSIRIS<sup>70</sup>, SCORE<sup>71</sup>, y FRAX<sup>14,15</sup> sin DMO (sobre esta última volveremos después). La tabla 4 recoge los factores de riesgo incluidos en cada una. Merece la pena señalar que OST incluye únicamente la edad y el peso, factores que están presentes en todas las demás. También merece la pena recordar que OSIRIS, SCORE y FRAX sin DMO incluyen además el antecedente de fractura por fragilidad. El trabajo que validó la herramienta OST en población caucásica<sup>68</sup> concluyó que OST, ORAI, SCORE y OSIRIS tienen un rendimiento similar. Más recientemente otro trabajo, llevado a cabo en mujeres danesas de 40-90 años, ha realizado una nueva comparación entre estas herramientas añadiendo el FRAX sin DMO<sup>72</sup>. La capacidad para discriminar las mujeres que habían de sufrir una fractura mayor, valorada por el área bajo las correspondientes curvas ROC, fue similar en todas ellas: 0,703 para OSIRIS; 0,704

para OST; 0,712 para SCORE; 0,713 para ORAI y 0,722 para el FRAX, siendo de 0,720 para la edad considerada de forma aislada. Cuando el análisis anterior se restringió a mujeres de más de 50 años el valor se situó en torno a 0,66; y cuando se restringió a mujeres de más de 65, en torno a 0,59. Lo que es más importante: el porcentaje de mujeres incluidas en el cuartil de riesgo más alto en cada una de las diversas herramientas fue similar. En definitiva, la capacidad para predecir una DMO baja es similar en todas ellas, y en particular, el factor de más peso lo constituye la edad (mayor de 65 años). Este es un dato digno de tenerse en cuenta en nuestro país, dada la dificultad de aplicación en él del FRAX, por las razones que veremos.

*Tabla 4. Escalas de riesgo de osteoporosis: factores considerados por las mismas*

	FRAX	SCORE	OSIRIS	ORAI	OST
Edad	x	x	x	x	x
Peso	x	x	x	x	x
Fractura por fragilidad previa	x	x	x		
Tratamiento estrogénico		x	x	x	
Artritis reumatoide	x	x			
Altura	x				
Fractura de cadera en los padres	x				
Tabaco	x				
Alcohol	x				
Tratamiento esteroideo	x				
Osteoporosis secundaria	x				
Sexo	x				
Raza		x			

Para valorar el riesgo de fracturas directamente se han elaborado, además del FRAX<sup>14,15</sup>, otras herramientas, de las cuales las mejor estudiadas son la del Garvan Medical Research Institute<sup>73-75</sup> y el QFracture Index<sup>76,77</sup>. Sin entrar en los detalles de las mismas, debemos señalar que el índice de Garvan incluye menos factores de riesgo

(edad, sexo, peso, número de fracturas previas y número de caídas previas [la DMO es opcional] que el FRAX, mientras que el QFracture muchos más (su aplicación cuenta con 25 entradas). Diversos trabajos han realizado estudios comparativos entre ellas. Bolland et al<sup>11</sup>, Sambrook et al<sup>13</sup> y van Geel et al<sup>78</sup> han comparado los índices de FRAX y de Garvan, incluyendo además comparaciones con índices más simples, como la edad más DMO, la edad más IMC, la edad más DMO e IMC, o la edad más el antecedente de fractura por fragilidad. Las conclusiones son similares en los tres trabajos: a) las tres herramientas tienen una capacidad discriminadora similar, y son de un rendimiento sólo moderado (el área bajo la curva se sitúa entre 0,60 y 0,70; b) el rendimiento es mayor para la fractura de cadera que para las demás fracturas; c) el rendimiento de las herramientas más simples (con sólo dos variables, y en un caso tres) es igual al de las otras tres herramientas. Pluskiewicz et al<sup>79</sup> y Sandhu et al<sup>80</sup> también han comparado ambas herramientas, encontrando valores de área bajo la curva algo más altos, y un rendimiento algo superior del índice de Garvan. El FRAX y el QFracture han sido comparados por Hippisley-Cox et al<sup>76</sup> y Cummins et al<sup>81</sup>, encontrando también rendimientos similares para ambos algoritmos, aunque los valores de las áreas bajo la curva difieren en ambos trabajos (los primeros autores encuentran valores muy altos, superiores a 0,80, mientras que los segundos encuentran valores en el rango de 0,60-0,70).

Probablemente lo más llamativo de todos estos estudios es el hecho de que el rendimiento de las herramientas más sencillas (dos factores de riesgo) es similar al de las más complejas (cinco, diez, veinticinco factores de riesgo). Esta idea ha sido ya desarrollada en otros trabajos<sup>10,12,82</sup>, y lógicamente es de gran interés práctico. Lo que traduce fundamentalmente es el hecho de que en términos poblacionales el grueso del riesgo se detecta con un número escaso de factores que tienen una asociación estrecha con la fractura y, además, están ampliamente representados en la población (edad, DMO, IMC, antecedente personal de fractura). Otros factores que están menos representados (ej: artritis reumatoide) apenas tienen repercusión poblacional, aunque en el caso concreto del individuo que los presentan sean de gran trascendencia.



### *Consideraciones especiales respecto al FRAX*

De los algoritmos referidos, diversas razones (que sin duda incluyen el hecho de estar auspiciado por la OMS y el de haber sido amplia y efectivamente divulgado, siendo, por ejemplo, el único que se ha adaptado a un gran número de países) han determinado que el FRAX sea el de uso más generalizado. Este algoritmo proporciona dos valores de riesgo de fractura: el de fractura de cadera, y el de fractura osteoporótica mayor (conjunto de la fractura clínica vertebral, fractura de húmero, fractura de radio distal, además de la fractura de cadera). La adaptación a cada país se ha hecho en función de las características epidemiológicas de las fracturas osteoporóticas de los mismos. En España disponíamos de datos epidemiológicos adecuados de fractura de cadera, pero no de las demás. Los autores del FRAX, no obstante, consideraron que esta carencia no suponía un inconveniente, ya que en su opinión en todos los países la relación fractura mayor/fractura de cadera es la misma, de manera que pensaron que podían deducir los datos de fractura mayor de nuestro país tomando como referente la relación mencionada de un país del que sí dispusieran de datos suficientes (como era el caso de Suecia). Sin embargo, la suposición referida es errónea, ya que, aunque se cumple -al menos de forma aproximada- en algunos países, no lo hace en otros, entre los que se encuentra el nuestro. En España la incidencia de fractura de cadera es algo inferior a la mitad que en Suecia, pero la de fractura mayor se aproxima bastante a la de este país. El resultado ha sido que la versión española del FRAX proporciona un riesgo de fractura mayor muy inferior al que le corresponde, como han comprobado diversos estudios realizados al respecto<sup>83-85</sup>. En el apartado siguiente se discute la trascendencia práctica de este hecho.

### **Decisión terapéutica**

Aún no existe una norma consensuada internacionalmente acerca de cuándo hay que instaurar tratamiento en la osteoporosis. No obstante, ha venido siendo aceptado de forma prácticamente universal el hacerlo cuando la DMO es igual o inferior a  $-2,5 T$ , o cuando existe una fractura por fragilidad (aunque el acuerdo ha

sido menos general por lo que se refiere tanto al lugar de medición de la DMO -el cuello femoral según unos; la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total según otros- como al tipo de fractura que debe considerarse indicación terapéutica). La descripción de las nuevas herramientas de cálculo de riesgo, y en particular del FRAX, han aportado una tercera posibilidad: la consideración del valor absoluto de riesgo de fractura (en relación con ello debe tenerse presente que dado que se trata de una variable continua, el uso de este criterio exige decidir previamente un valor umbral a partir del cual sentar la indicación terapéutica).

Un esquema de esta naturaleza es el que sigue, por ejemplo, la National Osteoporosis Foundation (NOF) americana. Las guías de esta sociedad aconsejan tratar: a) en presencia de fracturas vertebrales o de cadera; b) cuando el valor del índice T es igual o inferior a -2,5 en columna, cuello de fémur o cadera total; c) cuando el riesgo absoluto de fractura mayor a 10 años es superior al 20%, o el de cadera superior al 3%, determinados por el FRAX (criterio este último basado en un análisis de coste-efectividad). Otras instituciones se alejan parcialmente de este esquema. Por ejemplo, las guías del británico National Osteoporosis Guideline Group (NOGG), mantienen un primer criterio relativamente similar respecto a las fracturas (aconseja instaurar tratamiento ante cualquier fractura por fragilidad), pero introducen respecto a la utilización del FRAX (que puede realizarse con o sin DMO, según las circunstancias) un planteamiento más especulativo. Recomiendan tratar a cualquier paciente cuyo valor de riesgo medido por el FRAX sea equivalente al que supone el padecimiento de una fractura por fragilidad; y puesto que el riesgo de fractura aumenta con la edad, ello les lleva a proponer que el umbral de tratamiento también aumente con la edad.

La opinión de la Comisión de elaboración de estas Guías considera que para el tratamiento de la osteoporosis en España es más adecuado adoptar un esquema similar al de la NOF, por diversas razones: a) el planteamiento de la NOF es menos dependiente del FRAX, hecho conveniente en nuestro país dada la deficiente calibración de la versión española actual del mismo ya comentada; b) las fracturas por fragilidad y la densitometría son los predictores de fractura en que se han basado los estudios de eficacia de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis; c)

el concepto esencial en las guías NOGG de que el umbral terapéutico aumente con la edad implica anular la misma como factor de riesgo a tener en cuenta para la instauración de tratamiento, lo que resulta un contrasentido (el médico, que para los demás factores de riesgo instaura tratamiento tanto antes cuanto mayor es su intensidad - mayor dosis de corticoides, menor índice de masa corporal, etc.- hace lo contrario con la edad: trata tanto antes cuando más joven es la paciente). Este planteamiento, además, se ve agravado por el hecho de que propone los valores umbrales de forma general para una entidad -la denominada “fractura osteoporótica mayor”- como si fuera unívoca; sin embargo en realidad se trata de una entidad heterogénea, que engloba procesos con repercusiones tan diferentes como la fractura de cadera (repercusión grave) y la fractura de radio distal (repercusión menor), dándose la paradoja de que esta segunda ocurre precisamente en las edades jóvenes, para las que la NOGG propugna umbrales de tratamiento más bajos. No obstante estas limitaciones, la Comisión considera que en relación al criterio terapéutico supuesto por la presencia de fracturas, su postura se encuentra más próxima a la NOGG, al aconsejar tratar ante cualquier fractura por fragilidad, y no sólo ante el padecimiento de una fractura vertebral o de cadera.

Con base en lo anterior, la SEIOMM considera que deben ser tratadas las siguientes enfermas:

1. Aquéllas que padecen una osteoporosis postmenopáusica, haya sido diagnosticada con criterios clínicos (padecimiento de una fractura por fragilidad) o por criterios densitométricos (DMO igual o inferior a -2,5 T en columna lumbar, cuello femoral o cadera total).

2. Aquéllas que no cumpliendo los referidos criterios de osteoporosis (v. gr., osteopenia o masa ósea baja), presentan un riesgo de sufrir fractura que justifica tanto el coste del tratamiento como el riesgo de padecimiento de efectos adversos que éste conlleva. En concreto, cabe mencionar dos situaciones:

- 2.1. Utilización de corticoides.

- 2.2. Asociación de valores densitométricos superiores al umbral de osteoporosis pero próximos a él (por ejemplo, T igual o inferior a -2) con la presencia de otro u otros factores de riesgo que actúan independientemente de la masa ósea

(edad, índice masa corporal inferior a 19, antecedente familiar de fractura, artritis reumatoide, asociación de tabaquismo y alcoholismo severos, diabetes). Si los factores de riesgo actúan a través de su efecto sobre la masa ósea, no deben ser tenidos en cuenta a estos efectos, dado que quedan recogidos en el valor de T.

Como se observa, la SEIOMM no recomienda el uso del FRAX en la versión española actual, por las razones referidas previamente de que su adaptación a la población de nuestro país ha sido inadecuada. En cualquier caso, el esquema de actuación propuesto le haría únicamente necesario en el punto 2; sin embargo, de la lectura del mismo se deduce fácilmente que la falta de disponibilidad del FRAX no supone en la práctica limitaciones en el manejo de los enfermos, ya que el fundamento conceptual que hemos seguido es equivalente.

Merece la pena añadir que la inadecuación en la adaptación del FRAX se refiere a la determinación del riesgo de fractura mayor; la herramienta puede ser útil para valorar el riesgo de fractura de cadera, si bien el interés de dicha valoración se restringe a la población anciana, en que no suelen plantearse problemas. En España no se han hecho estudios de coste-efectividad, pero como orientación podría utilizarse el criterio de la NOF.

Por último, la Comisión de redacción de las Guías es consciente de que existen tres situaciones que pueden ocasionalmente constituir excepciones a las reglas generales comentadas, quedando su consideración al sentido clínico de cada médico:

- a) En mujeres jóvenes (50-60 años) pueden requerirse valores de DMO inferiores a  $-2,5T$  (lo que encuentra un precedente en las Guías francesas, que señalan valores inferiores a  $-3T$  para establecer un tratamiento)
- b) En mujeres jóvenes con fractura de radio distal puede exigirse, antes de instaurar tratamiento, la coexistencia de algún otro factor de riesgo (v. gr., una DMO por debajo de  $-2T$ , de lo que se deduce que en este tipo de enferma es recomendable realizar una densitometría antes de instaurar tratamiento), por si en realidad se trata más de una fractura traumática que de una fractura por fragilidad.

c) Un comentario similar cabe hacer para las mujeres que presenten una deformidad vertebral compatible con fractura grado 1, que no siempre es fácil de interpretar como osteoporótica.

## **Realización de densitometría**

De manera similar a lo señalado para la toma de decisiones terapéuticas, no existen criterios universalmente aceptados respecto a cuándo está aconsejado realizar una densitometría. En EEUU se ha venido recomendando hacerlo en las mujeres de más de 65 años y en aquellas con factores de riesgo. En Europa se ha señalado sólo la segunda recomendación. La aparición del FRAX ha hecho que tanto las guías NOGG como las NOF hayan efectuado recomendaciones en relación con esta herramienta. La inadecuación de la versión española impide su utilización en nuestro país, al menos con un fundamento científico sólido.

Para la toma de decisiones en relación a la realización de una densitometría, cabe clasificar a los factores de riesgo en dos grupos:

A) Factores obligados.- Con este término nos referimos a los factores que, por definición, se encuentran presentes, en una u otra medida, en todas las personas: edad, sexo, índice de masa corporal. Es fácil obtener información respecto a ellos, y son, por la frecuencia de su posible contribución al desarrollo de osteoporosis, los más importantes en términos poblacionales. Por esta razón es en ellos en los que principalmente debemos basar el cribado. Una edad superior a 65 años o un índice de masa corporal inferior a  $19 \text{ kg/m}^2$  en una mujer postmenopáusica pueden justificar una densitometría, particularmente si se añade un componente hereditario

B) Factores circunstanciales.- Al contrario que los anteriores, estos factores se dan en un porcentaje minoritario de personas, y por tanto su valor de cribado es menor. Dentro de ellos cabe distinguir dos tipos, de acuerdo con el médico al que corresponde sentar la indicación de realizar la densitometría

a) Enfermedades habitualmente infrecuentes, cuyo manejo es propio de un especialista determinado, que es quien, en el seno de la atención a la paciente, debe decidir la realización de la densitometría: aunque la lista es más larga, podemos

señalar como ejemplos la artritis reumatoide, la cirrosis biliar primaria, la diabetes tipo I, la mastocitosis o la osteogénesis imperfecta.

b) Enfermedades de mayor prevalencia, en cuya atención con frecuencia se ve implicado el médico general. Una vez más, debemos distinguir dos subtipos:

i/ Situaciones en que es de aceptación general realizar una densitometría: por ejemplo, mujeres con menopausia precoz, mujeres tratadas con corticoides, pacientes con la malabsorción.

ii/ Enfermedades frecuentes en que la indicación de realizar una densitometría no puede hacerse de forma generalizada, sino tras la valoración individual de cada paciente, en función de la gravedad, grado de cronicidad, etc.: es el caso, por ejemplo, del hipertiroidismo, la diabetes tipo II, la litiasis renal hipercalcémica, etc.

Debe tenerse en cuenta, en relación con la idea sugerida en ocasiones de que debe aconsejarse una densitometría por el mero hecho de que exista un factor de riesgo, que se han descrito más de 80 situaciones definidas como tal, lo que obliga a adoptar una postura restrictiva. Cabe señalar como ejemplo que es discutible que deba realizarse una densitometría en una mujer postmenopáusica por el hecho de ser fumadora o de beber más de dos unidades de alcohol al día.

## **Costes de los fármacos antiosteoporóticos en España**

Introducimos este capítulo como elemento de reflexión para que el clínico en el momento prescribir tenga a su alcance de forma asequible y ordenada los costes que su decisión comporta. En un sistema nacional de salud en el que la asistencia sanitaria es universal y gratuita como el nuestro, para garantizar la sostenibilidad del mismo creemos necesario el uso racional y con criterios de la máxima eficiencia de los recursos sanitarios; en el caso que nos ocupa de los fármacos antiosteoporóticos. Lo que adquiere aún más importancia, en la actual coyuntura económica en la que el Estado de Bienestar está en riesgo.

En España, todos los fármacos antiosteoporóticos comercializados han demostrado eficacia frente a la fractura vertebral en ensayos clínicos de buena calidad metodológica, en mayor o menor grado. Algunos también, han demostrado

eficacia frente a fracturas no vertebrales, incluida la fractura de cadera (Ver diversos apartados de la presente Guía).

La Tabla siguiente (Tabla 5<sup>86</sup>) no pretende ser un análisis farmacoeconómico si no como ya se ha manifestado, un elemento de reflexión que pueda ser útil en el momento de prescribir. Evidentemente que se debe tener en cuenta no sólo el coste del medicamento, si no el beneficio que dicho medicamento produce. Dicho en otras palabras: lo que conseguimos (beneficio), a cambio de lo que pagamos. Para ajustar por beneficio se utilizan diversos indicadores. Los más importantes son: coste-beneficio, coste-utilidad y coste-efectividad. Habitualmente, el beneficio se mide en AVACs (Años de vida ajustados por calidad de vida): los años de vida de más y la mejora en la calidad de vida que proporciona la intervención prescrita.

Para el lector interesado les recomendamos la consulta de dos interesantes estudios fármacoeconómicos de los tratamientos antiosteoporóticos en España. El de García-Ruiz AJ et al<sup>87</sup> del 2008 del Centre de Recerca en Economia i Salut de la Universitat Pompeu Fabra de Barcelona y de la Universidad de Málaga, financiado por el Servei Català de la Salut, que mediante revisión sistemática de la literatura sobre economía de la salud de los antiosteoporóticos concluyen que “los antiosteoporóticos son costo efectivos en poblaciones con factores de riesgo importantes: edad alta, densidad ósea baja e historia de fractura previa”. Y que “los bisfosfonatos tienen un mejor perfil farmacoeconómico que el resto, y dentro de ellos, el alendronato se muestra como el de mejor relación coste-efectividad (más costo efectivo)”.

Y, el más reciente de Imaz Iglesia I et al<sup>88</sup> de la Agencia Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III de 2010. A través de un análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en España, concluyen que “ninguna de las intervenciones farmacológicas evaluadas en comparación con calcio más vitamina D o placebo obtienen razones coste-utilidad incremental aceptables si el tratamiento se inicia antes de los 69 años”. Y que: “En un escenario de adherencia parcial al tratamiento, más ajustado a la realidad que los escenarios de óptima adherencia contemplados en los ensayos clínicos aleatorios, el alendronato puede considerarse una opción coste-útil en comparación con la administración de calcio + vitamina D o

placebo a partir de una edad de inicio del tratamiento igual o superior a los 69 años de edad”. De ellos se deduce que los antiosteoporóticos solo son coste-efectivos en poblaciones de más de 69 o más años, o en poblaciones con factores de riesgo importantes: edad alta, DMO baja e historia fractura previa. Y que los bisfosfonatos en especial, el alendronato, son los que presentan un mejor perfil farmacoeconómico: mejores coste-efectividad y coste-utilidad.

Muy recientemente, Pueyo MJ et al<sup>89</sup> han publicado un análisis coste-utilidad con estudio del impacto presupuestario de la prevención primaria de la fractura osteoporótica de cadera con alendronato, en dónde demuestran que la prevención de la fractura de cadera con alendronato en mujeres osteoporóticas mayores de 64 años es coste-útil a largo plazo (20 años) con bajo impacto presupuestario en el grupo de 75 a 79 años.

Tabla 5. Costes de los fármacos antiosteoporóticos en España<sup>86</sup>

COSTE DE LOS FÁRMACOS ANTIOSTEOPORÓTICOS EN ESPAÑA*							
Principio activo	Nombre comercial	Dosis. Periodo. Vía	Presentación	Coste envase (Sin IVA)	Coste envase (Con IVA)	Coste anual (Sin IVA)	Coste anual (Con IVA)
PTH 1-34 (Teriparatida)	Forsteo	20 mcg. Diaria. Subcutánea	Pluma precargada x 28	389,79€	405,38€	5067,27€	5.269,94€
Ranelato de estroncio	Protelos, Osseor	2 g. Diaria. Oral	Sobres x 28	47,49€	49,39€	617,37€	642,07€
Denosumab	Prolia	60 mg. Semestral. Subcutánea	Jeringa precargada x 1	216,56€	225,59€	433,13€	451,18€
Bazedoxifeno	Conbriza	20 mg. Oral. Diaria	Comprimidos x 28	33,09€	34,41€	430,17€	447,33€
Alendronato + Vitamina D (5.600 UI)	Fosavance (5.600) Adroavance (5.600)	70 mg. Semanal. Oral más Vitamina D 5.600 UI	Comprimidos x 4	27,47	28,57€	357,11	371,41€
Alendronato + Vitamina D (2.800 UI)	Fosavance (2.800) Adroavance (2.800)	70 mg. Semanal. Oral más Vitamina D 2800 UI	Comprimidos x 4	26,93€	28,01€	350,12€	364,13€
Raloxifeno	Evista, Optruma	60 mg. Diaria. Oral	Comprimidos x 28	19,85€	20,64€	258,05€	268,32€
Raloxifeno	Genéricos	60 mg. Diaria. Oral	Comprimidos x 28	19,85€	20,64€	258,05€	268,32€
Risedronato mensual	Acrel, Actonel	75 mg. Mensual 2 días. Oral	Comprimidos x 2	20,40€	21,26€*	265,46	276,38
Risedronato semanal	Acrel, Actonel	35 mg. Semanal. Oral	Comprimidos x 4	19,05€	19,84 €	247,65	257,92
Risedronato semanal	Genéricos	35 mg. Semanal. Oral	Comprimidos x 4	19,05€	19,84€*	247,65	257,92
Ibandronato	Bonviva, Bondenza	150 mg. Mensual. Oral	Comprimidos x 1	12,48€	13,00€	162,24	169,00
Ibandronato	Genéricos	150 mg. Mensual. Oral	Comprimidos x 1	12,48€	13,00€	162,24	169,00
Alendronato	Fosamax	70 mg. Semanal. Oral	Comprimidos x 4	11,99€	12,49€	155,87	162,37
Alendronato	Genérico	70 mg. Semanal. Oral	Comprimidos x 4	11,99€	12,49€	155,87	162,37
Alendronato, otras formas farmacéuticas	Binosto Soludronate	70 mg. Semanal. Oral	Comprimidos dispersables x 4 Solución oral (Frascos) x 4	11,99€	12,49€	155,87	162,37
Zoledronato	Aclasta	5 mg. Anual. I.V	Frasco 100 ml	28,10€	29,27€	28,10€	29,27€



Elaborada con la colaboración de las farmacéuticas Carmen Fernández Pérez y Basma Sedraoui

**Notas:**

Los precios están calculados según Real Decreto 16/2012, comunicado 393/2014 en Boletín Oficial del Estado. Dichos precios se muestran con IVA, de aplicación en el territorio peninsular y sin IVA, que no se aplica en las Islas Canarias, ni en las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla

En los medicamentos cuya presentación es en envases de 28 comprimidos se ha multiplicado por 13 para calcular el coste anual (12 envases proporcionan medicación sólo para 336 días, siendo necesario un envase más para alcanzar los 365 días del año). En los de presentación semanal (envases con 4 comprimidos) se ha hecho la misma corrección (multiplicación por 13) para llegar a las 52 semanas. En el caso del ácido zoledrónico se debe añadir al coste del frasco, el coste de la administración por vía IV (jeringas , agujas, suero fisiológico, etc.) más el coste del Hospital de Día que no se ha calculado debido a la variabilidad de cada centro.

## **Intervenciones no farmacológicas**

Se mantienen las recomendaciones de las guías previas. Como medidas poblacionales, son aplicables los consejos generales de promoción de la salud. Son aconsejables la actividad física, el cese del hábito tabáquico, una ingesta de calcio adecuada y unos niveles de 25OHD (alcanzados a través de la ingesta o de la exposición a la luz solar) también adecuados (véase más abajo). Es particularmente importante la prevención de caídas. En pacientes de edad avanzada se deben instaurar medidas y consejos específicos para evitar éstas (recomendación A).

## **Calcio y vitamina D**

La versión previa de estas Guías concluía: a) que los suplementos de calcio y vitamina D reducen la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte de calcio y de vitamina D insuficientes, así como en personas institucionalizadas (nivel de evidencia 1a); b) que las pacientes tratadas con

fármacos antirresortivos o anabólicos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D (recomendación A).

Posteriormente se han publicado diversos estudios que han valorado la eficacia del calcio y la vitamina D administrados en monoterapia, o la de ambos administrados simultáneamente.

### *Calcio*

En una revisión sistemática Tang et al<sup>90</sup> han encontrado que la administración aislada de calcio reduce las fracturas osteoporóticas con una significación marginal (RR 0,90 [0,80-1,00]) (evidencia 1a). Reid et al<sup>91</sup> han repetido el estudio anterior analizando exclusivamente las fracturas de cadera, concluyendo, un tanto sorprendentemente, que el calcio en monoterapia aumenta el riesgo de este tipo de fractura (RR 1,50 [1,06-2,12]) (evidencia 1a). Por otra parte, Bischoff-Ferrari et al<sup>92</sup> también han abordado la eficacia del calcio en monoterapia sobre la fractura de cadera, para lo que han realizado un metaanálisis de estudios de cohortes prospectivos y otro de ensayos clínicos randomizados y controlados. En el primero no observaron asociación entre la ingesta total de calcio y el riesgo de este tipo de fractura (evidencia 1a). En cambio, en el análisis de los ensayos clínicos sí pudieron observar un aumento significativo de la misma, con un RR de 1,64 (1,02-2,64) (evidencia 1a). Por lo tanto, la eficacia de los suplementos de calcio, administrado de forma aislada, sobre el desarrollo de fracturas, es dudosa. De hecho, es incluso posible que, administrado sin vitamina D, pueda ser contraproducente por lo que se refiere a la fractura de cadera.

En cuanto a los posibles efectos secundarios determinados por los suplementos de calcio, éstos son en general de poca importancia, destacando por su frecuencia el estreñimiento y molestias dispépticas. Con más trascendencia se han señalado un aumento del riesgo de nefrolitiasis (RR 1,17 en el estudio WHI<sup>93</sup> [evidencia 1b]); un aumento del riesgo de cáncer de próstata (no confirmado en un metaanálisis reciente<sup>94</sup>[evidencia 1a]), y un aumento del riesgo vascular. Respecto a este último los datos de que disponemos son discrepantes, habiendo metaanálisis que concluyen

resultados afirmativos<sup>95,96</sup>(evidencia 1a) y otros que concluyen resultados negativos<sup>97</sup>(evidencia 1a). Los resultados de un ensayo clínico reciente también han sido negativos<sup>98,99</sup> (evidencia 1b). Los estudios observacionales han proporcionado igualmente resultados discrepantes. En cualquier caso, y aunque no disponemos de resultados concluyentes respecto a estas complicaciones, se considera preferible recomendar calcio como elemento dietético más que en forma de suplementos.

### *Vitamina D*

También los estudios realizados respecto a la eficacia de la vitamina D han mostrado resultados discrepantes. En 2007 se publicó una revisión sistemática por Boonen et al<sup>100</sup>, cuya conclusión fue que la vitamina D por sí sola no reduce el riesgo de fractura de cadera ni de fracturas no vertebrales (evidencia 1a). En el mismo año Cranney et al<sup>101</sup> publicaron un metaanálisis que tampoco encontró una reducción significativa de las fracturas (evidencia 1a). Chung et al<sup>102</sup> ha actualizado en 2009 el trabajo de Cranney et al., con resultados similares: ausencia de efecto sobre las fracturas de la vitamina D administrada sola (evidencia 1a). En una línea similar se encuentra un metaanálisis más reciente de Bischoff-Ferrari et al<sup>103</sup>, que ha analizado la eficacia de los suplementos de vitamina D oral en la prevención de fracturas no vertebrales y de cadera en pacientes de más de 65 años, con la particularidad de que para valorar la exposición a la vitamina tiene en cuenta la adherencia al tratamiento. Se compararon los pacientes asignados a vitamina D oral -con o sin calcio- con los asignados a calcio solo o placebo. Se observó una disminución en el riesgo de fracturas no vertebrales (RR 0,86 [0,77-0,96]), y una tendencia en el de las fracturas de cadera (RR 0,91 [0,78-1,05]). En las personas que recibieron más de 400 UI/d la reducción del riesgo fue significativa para ambos tipos de fracturas (RR para las fracturas no vertebrales, 0,80 [0,72-0,89]; para las de cadera 0,82 [0,69-0,97]) (evidencia 1a). El mismo grupo ha publicado un nuevo metaanálisis en 2012<sup>104</sup> con una idea similar, ya que se plantean estimar los efectos de la suplementación con vitamina D en función del consumo real de la misma. Han comparado pacientes tratados con vitamina D oral

con o sin calcio, con sujetos que recibieron sólo calcio o placebo. Observaron una reducción del 7% en el riesgo de fractura no vertebral (HR 0,93 [0,87-0,99]), y una tendencia a la reducción en el de fractura de cadera (HR 0,90 [0,80-1,01]). En el análisis por cuartiles, la reducción se observó sólo en el cuartil superior (800 o más UI/d de vitamina D): fue del 30% para la fractura de cadera (HR 0,70 [0,58-0,86]) y del 14% para las fracturas no vertebrales (HR 0,86 [0,76-0,96]) (evidencia 1a). El estudio DIPART<sup>105</sup> ha valorado tanto el efecto de la vitamina D sola como administrada con calcio. Enseguida comentaremos este segundo aspecto, pero por lo que se refiere al primero, no observó disminución significativa en el desarrollo de las fracturas. Una revisión sistemática del año 2009 de la Fundación Cochrane<sup>106</sup> tampoco ha encontrado que la vitamina D sola sea eficaz en la reducción de la fractura de cadera, de las fracturas vertebrales, o de cualquier nueva fractura en personas ancianas (evidencia 1a).

En definitiva, da la sensación de que el efecto de la vitamina D administrada en monoterapia se deja notar cuando el análisis de los estudios no se hace por intención de tratar, sino teniendo en cuenta el consumo real. Aunque ello sugiere que la vitamina es eficaz en la reducción de fracturas, la ruptura de la aleatoriedad en la asignación supone un sesgo que resta credibilidad a los resultados.

El mecanismo por el que la administración de vitamina D puede ser beneficioso en la prevención de fracturas es probablemente múltiple, y no se conoce en todos sus detalles. Uno de los mecanismos implicados puede ser una reducción en la incidencia de caídas, de acuerdo con el metaanálisis de Bischoff-Ferrari et al<sup>107</sup>. Respecto a la influencia de una modificación en la densidad ósea, merece señalarse el reciente metaanálisis de Reid et al<sup>108</sup>, de acuerdo con el cual dicha administración determina un pequeño beneficio en la densidad de cuello de fémur (0,8%, IC 0,2-1,4) con heterogeneidad entre los ensayos [I(2)=67%, p<0·00027] y un posible sesgo favorable (evidencia 1a). En cualquier caso, dado que estas Guías se interesan fundamentalmente por el posible desarrollo de fracturas, no nos ocuparemos más de este aspecto.

## *Calcio y vitamina D*

Varios de los trabajos mencionados han estudiado no sólo el efecto del calcio o de la vitamina D administrados en monoterapia, sino de forma conjunta. Por ejemplo, la revisión sistemática de Boonen et al<sup>100</sup>, en la cual, según hemos señalado ya, la vitamina D por sí sola no se mostraba eficaz en la reducción del riesgo de fractura de cadera ni de fracturas no vertebrales, concluye en cambio que la combinación de vitamina D con suplementos de calcio reduce el riesgo de fractura de cadera en un 18% (RR 0,82 [0,71-0,94]) y el de fracturas no vertebrales en un 12% (RR 0,88 [0,78-0,99]). La comparación de la administración de vitamina D más calcio con la de vitamina sola mostró un RR de 0,75 (0,58-0,96) para la fractura de cadera (evidencia 1a). El metaanálisis de Tang et al<sup>90</sup>, según el cual la administración de calcio en monoterapia produce una disminución de las fracturas osteoporóticas que se sitúa en los límites de la significación estadística, encuentra que la adición de vitamina D al calcio apenas modifica la eficacia terapéutica (calcio solo: RR 0,90 [RR 0,80-1,00]; calcio más vitamina D: RR 0,87 [0,77-0,97]), sin que la diferencia (0,90 vs. 0,87) sea significativa (p=0,63) (evidencia 1a). El metaanálisis de Cranney et al<sup>101</sup> concluye que el uso combinado de calcio (500-1200 mg/d) y vitamina D (700-800 UI/d) disminuye la incidencia de fracturas, aunque un análisis por subgrupos indica que el beneficio tiene lugar principalmente en las mujeres que viven en residencias de ancianos (evidencia 1a). En el estudio DIPART<sup>105</sup> la administración conjunta de calcio y vitamina D permitió observar una reducción del riesgo global de fractura del 8% (HR 0,92 [0,86-0,99]). El riesgo de fractura de cadera, sin embargo, no disminuyó significativamente, aunque hubo una tendencia a ello (HR 0,84 [0,70 a 1,01]) (evidencia 1b). Finalmente, la revisión sistemática de la Cochrane<sup>106</sup> ha señalado que las personas tratadas con calcio y vitamina D conjuntamente presentan una reducción en la incidencia de fracturas de cadera (RR 0,84; [0,73-0,96]) en relación a las no tratadas con ninguna de las dos cosas. Un análisis por subgrupos confirmó dicha reducción en las personas institucionalizadas, pero no en las que vivían en la comunidad, si bien las diferencias entre ambos subgrupos no fueron significativas. No

se observó reducción significativa de las fracturas no vertebrales en el conjunto de los participantes, pero sí en las personas institucionalizadas (evidencia 1a).

Por otra parte, en el año 2010 Bergman et al<sup>109</sup> han publicado un metaanálisis bayesiano en el que han analizado, en primer lugar, el efecto de la administración de vitamina D3 junto a suplementos de calcio frente a placebo, observando una reducción tanto del riesgo de fracturas no vertebrales globalmente consideradas (OR 0,77 [0,60-0,93] como del riesgo de fractura de cadera en particular (OR 0,70 [0,53-0,90]). En segundo lugar, han analizado la eficacia de la administración de vitamina D más calcio frente a calcio sólo sobre las fracturas no vertebrales. El riesgo de las mismas disminuyó en una proporción que se situó en el límite de la significación estadística (OR 0,68 [0,43-1,01]). Sin embargo, no redujo el riesgo de fractura de cadera específicamente. (evidencia 1a)

Por último, recientemente Cauley et al<sup>110</sup> han publicado los datos recogidos en el seguimiento de las mujeres que participaron en el ensayo de administración de calcio y vitamina D del estudio WHI<sup>111</sup>. Tras los siete años de duración de dicho estudio, las mujeres han sido seguidas otros cinco, ya sin tratamiento. Al cabo de los doce años de seguimiento total, el análisis por intención de tratar no revela diferencias en la incidencia de fractura de cadera. Sin embargo, cuando se limitó a las mujeres que habían mostrado una adherencia de al menos el 80%, se observó una reducción del riesgo de fractura de cadera del 29%. Un análisis *post hoc*, manteniendo las condiciones del análisis por intención de tratar, ha mostrado que la incidencia de fracturas vertebrales fue inferior en el grupo asignado a tratamiento (HR 0,87; [0,76-0,98]) (evidencia 1b).

Un metaanálisis secuencial de Bolland et al.<sup>112</sup> de publicación reciente concluye que los suplementos de vitamina D, con o sin calcio, no es probable que reduzcan las fracturas en más de un 15% en población no seleccionada (evidencia 1a).

Recientemente el IOM de Estados Unidos ha recomendado para la población general la ingesta de 1200 mg diarios de calcio en el caso de las mujeres de más de 50 años y los hombres de más de 70, y de 1000 mg diarios en el de los hombres de 51-70. En cuanto a la vitamina D, ha recomendado 600 UI/día por debajo de los 70 años, y 800 por

encima<sup>113</sup>. En discrepancia con él, algunas sociedades científicas aconsejan dosis superiores, desde 800 a 2000 UI/día<sup>114-116</sup>.

#### *Calcio y vitamina D en pacientes tratados por osteoporosis.*

Se aconseja que los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis (antirresortivos, anabólicos) se prescriban junto a calcio y vitamina D. Ello se basa en tres tipos de razones. La primera es fisiopatológica: puesto que se considera que la falta de calcio y vitamina D favorecen a la larga -al menos en cierto grado- el desarrollo de fracturas, a un paciente en tratamiento con osteoporosis debe evitársele dicho riesgo asegurando un aporte adecuado de ambos. La segunda es pragmática: la eficacia de los distintos fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis se ha probado administrando conjuntamente calcio y vitamina D, de manera que, de hecho, apenas tenemos información respecto a su eficacia en ausencia de los mismos. La tercera ha venido a subsanar en parte la carencia de información señalada en el punto anterior. En los últimos años se han realizado diversos estudios que han concluido que la eficacia de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis (fundamentalmente de los bisfosfonatos) es menor si no se administra vitamina D. Varios de estos estudios tienen carácter observacional, y su diseño ha consistido en analizar la influencia de los niveles séricos de 25OHD en la respuesta al tratamiento antiosteoporótico.

Ya en el año 2006 Adami et al<sup>117</sup> habían publicado un estudio señalando que las mujeres en tratamiento por osteoporosis que son deficientes en vitamina D tienen 1,77 (1,20-2,59) más probabilidades de sufrir una fractura que las que no lo son. En 2012 han aparecido varios trabajos más en el mismo sentido, aunque utilizando como variable de desenlace la respuesta inadecuada, concepto que comprende no sólo la aparición de nuevas fracturas, sino una mala evolución de la masa ósea (evidencia 2b). Díez-Pérez et al<sup>118</sup> han observado que la probabilidad de una respuesta inadecuada es cuatro veces mayor en las pacientes con niveles de 25 (OH) D inferiores a 30 ng / mL (OR, 4,42, 95% CI, 1,22-15,97, p = 0,02) (evidencia 2b). Peris et al<sup>119</sup> han encontrado

resultados similares para las pacientes con niveles de 25OHD inferiores a 20 ng /mL (OR 3,89 [1,55-9,77], p = 0,004) (evidencia 2b). Carmel et al<sup>120</sup> han observado que las pacientes con valores superiores a 33 ng/ml. tienen una probabilidad unas 4,5 veces mayor de presentar una respuesta favorable (4,53 95%CI, 2,17-9,48; P<0,000) (evidencia 2b). Un estudio con diseño de ensayo clínico<sup>121</sup> ha demostrado que la eficacia del alendronato, analizada por su capacidad para disminuir los marcadores de resorción (CTX), es algo más de un 20% menor cuando los niveles de 25OHD están por debajo de 20 ng/ml que cuando están por encima (evidencia 1a). Finalmente, un estudio de pacientes registrados en el Servicio de Salud de Cataluña<sup>122</sup> ha señalado que la aparición de fracturas en pacientes tratados con bisfosfonatos es 2,7 veces más probable (1,27-5,72) en aquellos que presentan deficiencia de vitamina D (evidencia 2b).

No se han realizado ensayos clínicos que comparen la eficacia de diferentes dosis de calcio o vitamina D en enfermos con osteoporosis. La información que puede extraerse de los trabajos comentados más arriba se refiere más bien a la conveniencia de alcanzar, en el tratamiento de estos pacientes, niveles de 25OHD situados al menos por encima de 20 ng/ml., y probablemente mejor por encima de 30 ng/ml. Junto a lo anterior, es preciso conocer que niveles de 25OHD séricos superiores a determinados valores pueden resultar nocivos. No se conoce con exactitud el valor de los mismos, pero se considera recomendable no superar los 50 ng/ml (cifra probablemente segura, dado que se encuentra fisiológicamente en personas con alta exposición solar). La dosis diaria de vitamina D que debe ingerirse para conseguir estos niveles varía de unos enfermos a otros en función de diversas circunstancias, pero la opinión más generalizada la sitúa entre 800 y 1000 UI/D, aunque, como hemos señalado anteriormente, algunas sociedades propugnan dosis más altas. No se recomienda la administración de grandes dosis de vitamina D (p. ej., 500.000 UI/año oral), ya que se ha visto que esta pauta, paradójicamente, aumenta la incidencia de fracturas, así como la de caídas (evidencia 1a)<sup>123</sup>. En cuanto al calcio, la ingesta diaria debe ser de 1000-1200 mg/día, según se ha comentado previamente; se considera preferible conseguir dicha cantidad mediante la dieta, pero si con ésta no se alcanza, deben añadirse suplementos según proceda. En este caso, algunos autores prefieren administrarlo con



los alimentos (se ha señalado que puede ser preferible en la cena intentando evitar el pico nocturno de PTH).

*Conclusión:* Existen dudas respecto a la eficacia de calcio o la vitamina D administradas en monoterapia; administrados de forma conjunta parecen poseer un cierto grado de eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales, que es más claro en personas deficitarias en ellos, como puede ser el caso de ancianos que viven en residencias. No hay prácticamente evidencia de su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales. Independientemente de lo anterior, que se refiere a personas no seleccionadas por padecer osteoporosis, hay consenso universal respecto a que los pacientes con esta enfermedad deben recibir calcio y vitamina D junto al tratamiento principal de la enfermedad (Recomendación B). El aporte recomendado es de 1000-1200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D. Si con la dieta no se alcanzan las cantidades adecuadas, deben añadirse suplementos.

## **Calcitonina**

El año 2012 el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos ha recomendado que los preparados que contengan calcitonina sean utilizados únicamente en tratamientos a corto plazo, ya que existen pruebas de que el uso prolongado de la misma se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer. En concreto, dado que este riesgo parece ser mayor en los pacientes tratados con calcitonina nasal, recomendó la retirada de los productos con este preparado, mientras que permite la utilización de la forma inyectable durante periodos de tiempo cortos, como cuando se usa en la prevención de la pérdida de masa ósea por inmovilización transitoria (de dos a cuatro semanas).

La versión previa de las Guías señalaba, además, que una revisión sistemática había concluido que la calcitonina es eficaz en el tratamiento del dolor agudo por fractura vertebral osteoporótica<sup>124</sup>. Un metaanálisis realizado con posterioridad a la publicación de las Guías concluye que la calcitonina efectivamente mejora el dolor agudo consecuente al desarrollo de fractura, pero no el dolor crónico<sup>125</sup>. Varios

estudios recientes señalan un efecto similar para la elcatonina<sup>126-128</sup>, aunque no hay acuerdo general<sup>129</sup>. En cualquier caso, la utilización del fármaco con esta indicación no está aprobada por las agencias reguladoras.

## **Tiazidas**

La versión anterior de las Guías concluía que no existen datos que avalen el uso de las tiazidas para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, aunque se aceptaba que en ciertos casos de osteoporosis con hipercalciuria o con hipertensión arterial leve moderada, tal vez pudiera contribuir al control de la osteoporosis. Posteriormente se ha publicado un ensayo clínico que compara, en pacientes con hipercalciuria y osteoporosis u osteopenia, el efecto de alendronato solo frente a alendronato más tiazidas<sup>130</sup>(evidencia1b), sin observar que las tiazidas supongan un beneficio adicional en términos de DMO. No se dispone de estudios con fractura osteoporótica como variable de resultado con diseño de ensayo clínico.

*Conclusión:* No disponemos de datos procedentes de ensayos clínicos que nos permitan recomendar el uso de tiazidas en el tratamiento de la osteoporosis.

## **Terapia estrogénica**

La versión previa de estas guías concluía que, aunque la terapia estrogénica es eficaz en la prevención de la pérdida ósea y del desarrollo de fracturas osteoporóticas, los fenómenos secundarios asociados desaconsejaban su uso para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. La conclusión se fundamentaba principalmente en el estudio WHI<sup>131-134</sup>, un ensayo clínico de prevención primaria con estrógenos equinos conjugados (0,625 mg/día más medroxiprogesterona 2,5 mg/día), que puso de manifiesto en la rama de THS (estrógenos más gestágenos) una reducción del riesgo de fractura de cadera del 34% (HR = 0,66; IC 95% = 0,45-0,98), de fracturas vertebrales clínicas del 34% (HR = 0,66; IC 95% = 0,44-0,98) y del total de fracturas del 24% para (HR = 0,76; IC = 0,69-0,85). Sin embargo, encontró también un aumento del 30% del riesgo de enfermedad coronaria (HR = 1,29; IC 95% = 1,02-1,63), del 25%

del de cáncer de mama (HR = 1,26; IC 95% = 1,00-1,59), del 40% del de accidente cerebrovascular (HR = 1,41; IC 95% = 1,07-1,85) y de más del doble de tromboembolismo pulmonar (HR = 2,13; IC 95% = 1,39-3,25). El análisis mostró un efecto beneficioso sobre la aparición de cáncer colorrectal con una disminución del riesgo del 37% (HR = 0,63; IC 95% = 0,43-0,92) (evidencia 1b). No se observaron diferencias significativas en la mortalidad global. La rama de estrógenos solos del mismo estudio mostró resultados semejantes. Un metaanálisis<sup>135</sup> había estimado una reducción del 27% (RR = 0,73; IC 95% = 0,56-0,94) en el total de fracturas no vertebrales (evidencia 1a) y otro<sup>136</sup> una tendencia hacia la disminución de las fracturas vertebrales (RR = 0,66; IC 95% = 0,41-1,07) y no vertebrales (RR = 0,87; IC 95% = 0,71-1,08).

En los últimos años varios autores han sostenido que el reanálisis del WHI ha atemperado el mensaje negativo inicial, planteando la posibilidad de que en mujeres con poco riesgo de desarrollar los efectos secundarios adversos, la relación riesgo/beneficio puede ser aceptable por debajo de los 60 años, y si el fármaco se administra por un tiempo inferior a 10 años. Un análisis de la Fundación Cochrane del año 2012<sup>137</sup> confirma los efectos beneficiosos sobre las fracturas clínicas en su conjunto (disminución de riesgo absoluto de un 87 por 1000 al cabo de 5,6 años), pero también los efectos perjudiciales (aumento al cabo de un año de un 4 por 1000 de riesgo absoluto de enfermedad coronaria y de un 7 por 1000 del de tromboembolismo venoso; aumento al cabo de tres de un 18 por 1000 del riesgo absoluto de ictus; aumento al cabo de 5,6 años de un 23 por 1000 del riesgo absoluto de cáncer de mama, de un 27 por 1000 del riesgo de enfermedad biliar y de un 9 por 1000 del riesgo de muerte por cáncer de pulmón; aumento en mujeres de más de 65 años del riesgo absoluto de demencia del 18 por 1000 tras 4 años de uso). No hubo efecto beneficioso respecto al cáncer de colon (evidencia 1a). Los autores concluyen que la THS sólo puede recomendarse para su uso en la osteoporosis en mujeres con riesgo "significativo" en que no sea adecuado el uso de otros tratamientos. No obstante lo anterior, señalan también la existencia de discrepancias en los datos de eficacia en fractura entre los diversos estudios realizados (particularmente el WHI y el HERS), y comentan la posibilidad de que el análisis de los datos realizado hasta ahora puede

haber tenido insuficiente poder para alcanzar conclusiones definitivas. No se dispone de datos suficientes para conocer el riesgo a largo plazo en mujeres perimenopáusicas o en mujeres postmenopáusicas de menos de 50 años.

Como se señaló en las Guías anteriores, la terapia estrogénica ha demostrado consistentemente que aumenta la DMO lumbar y de cadera en distintas poblaciones de mujeres posmenopáusicas. Un metaanálisis<sup>136</sup> ha estimado que la terapia estrogénica mantenida durante 2 años aumenta la DMO lumbar un 6,76% (IC 95% = 5,83-7,89%), un 4,12% (IC 95% = 3,45-4,80%) en el cuello femoral y un 4,53% (IC 95% = 3,68-5,36%) en el antebrazo (evidencia 1a).

*Conclusión:* Aunque la terapia estrogénica es eficaz en la prevención de fracturas osteoporóticas, el hecho de que su uso prolongado se asocie con efectos secundarios graves ha determinado que no se recomiende en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (recomendación A), salvo en mujeres con alto riesgo de fractura para las que no se disponga de ninguna otra opción terapéutica (recomendación D). En enfermas con osteoporosis que reciben estrógenos por presentar un síndrome climatérico, pueden considerarse adecuados para el tratamiento de la misma.

## **SERMs**

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs) constituyen un grupo de compuestos de estructura diversa que se unen al receptor de estrógenos ejerciendo una acción agonista o antagonista sobre diversos tejidos diana. El objetivo del tratamiento con SERMs es obtener los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el hueso y minimizar sus efectos adversos sobre la mama y el endometrio. En la actualidad el raloxifeno y el bazedoxifeno tienen indicación aprobada para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

## Raloxifeno

La versión previa de las Guías había recogido ya los datos del estudio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*)<sup>138</sup>, del CORE (*Continuing Outcomes Relevant to Evista*)<sup>139</sup> y de un metaanálisis publicado en 2006<sup>140</sup>. En el estudio MORE se evaluó el efecto del raloxifeno sobre las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Para la dosis de 60 mg/día la reducción del riesgo de fractura vertebral a los 3 años fue del 50% en el subgrupo sin fracturas vertebrales prevalentes (RR: 0,5; IC 95%: 0,3-0,7) y del 30% (RR: 0,7; IC 95%: 0,6-0,9) en el subgrupo con fracturas vertebrales prevalentes (evidencia 1b). No se evidenció una reducción significativa de fracturas de cadera ni del conjunto de las no vertebrales. El análisis de los resultados tras cuatro años de tratamiento mostró resultados semejantes<sup>141</sup> (evidencia 2b). Datos provenientes de un análisis *post hoc* del estudio MORE<sup>142</sup> indican que el tratamiento con raloxifeno es eficaz en la prevención de fracturas vertebrales en pacientes con osteopenia sin fracturas prevalentes (RR 0,53; IC 95% 0,32-0,88), en particular de fracturas clínicas (RR 0,25; IC 95% 0,04-0,63) (evidencia 2b). El estudio CORE incluyó 4.011 mujeres que continuaron hasta 8 años el tratamiento con raloxifeno como extensión del estudio MORE. No se observaron diferencias frente al grupo placebo en el riesgo de presentar al menos una nueva fractura no vertebral (22,8% frente al 22,9%; RR= 1,0; IC 95%: 0,82 a 1,21) (evidencia 2b). El referido metaanálisis del año 2006<sup>140</sup> señalaba que el tratamiento con raloxifeno 60 mg/día se asocia a una disminución del riesgo de fracturas vertebrales del 40% (OR 0,60; 0,49-0,74) (evidencia 1a).

Un metaanálisis publicado con posterioridad a la redacción de las Guías anteriores<sup>143</sup> por la agencia NICE *National Institute for Health and Clinical Excellence* señala los siguientes resultados en prevención secundaria: fractura vertebral, RR= 0,65 (IC 0,53-0,79), fractura no-vertebral, RR = 0,92 (0,79-1,07), fractura de cadera, RR = 1,13 (0,66-1,96), fractura de radio distal, RR= 0,89 (0,68-1,15) (evidencia 1a).

Un estudio diseñado para investigar los efectos del raloxifeno sobre los eventos cardiovasculares y el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (estudio RUTH; *Raloxifene Use for The Heart*)<sup>144</sup>, en que las fracturas fueron una variable de resultado

secundaria, mostró que las pacientes en tratamiento con raloxifeno presentan menor riesgo de fracturas vertebrales clínicas en comparación con el grupo placebo (OR= 0,66; IC 95%: 0,48 a 0,90). No hubo diferencias significativas en cuanto a las fracturas no vertebrales (evidencia 2b)

Se ha comprobado un efecto positivo del raloxifeno sobre DMO con aumentos del 2.6% en columna lumbar y de 2.1% en cuello femoral a los 3 años<sup>138</sup> (evidencia 1b) Estudios con seguimiento a 8 años han confirmado el efecto positivo sobre DMO<sup>139</sup> (evidencia 2b)

El tratamiento con raloxifeno en mujeres postmenopáusicas reduce los niveles de marcadores de remodelado como la osteocalcina (26%) y el CTX (34%)<sup>138</sup> (evidencia 1b).

El tratamiento con raloxifeno es bien tolerado. Los efectos secundarios descritos con mayor frecuencia han sido sofocos, calambres en miembros inferiores y la aparición de un leve edema periférico<sup>138,141</sup>(evidencia 1a). Un metaanálisis de ensayos clínicos<sup>145</sup> concluyó la existencia de un mayor riesgo de abandono del tratamiento en la rama asignada a raloxifeno como consecuencia de la aparición de efectos adversos (RR=1,15; IC 95%: 1,0 a 1,33). Este mayor riesgo fue significativo para los sofocos (RR=1,46; IC 95%: 1,23 a 1,74). El efecto adverso grave más común que se ha descrito ha sido el incremento en el riesgo de episodios tromboembólicos (evidencia 1a). Análisis de seguimiento de entre 3 y 8 años<sup>138,144</sup> señalan un RR entre 1,44 (IC 95% 1,06-1,05) y 2.1 (IC 95% 1,2-3,8) (evidencia 2a). En el estudio RUTH el raloxifeno no modificó el riesgo de eventos coronarios (HR 0,95; IC 95%: 0,84-1,07). Tampoco se encontraron diferencias en las tasas de mortalidad o de ictus considerados globalmente, pero en el grupo tratado con raloxifeno se observó un aumento del riesgo de ictus mortal (59 vs. 39 eventos; HR=1,49; IC 95%: 1,00 - 2,24). (evidencia 1b)

Los datos del efecto del raloxifeno sobre el riesgo de cáncer de mama invasivo en diferentes poblaciones de mujeres posmenopáusicas (osteoporóticas, con factores de riesgo para cáncer de mama o enfermedad cardiovascular) son consistentes. Estudios con una duración entre 3 y 8 años<sup>144,146</sup>, han mostrado una reducción en la incidencia que se sitúa entre el 60 y el 70% (evidencia 2b). Un ensayo clínico realizado

en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama<sup>147</sup> ha demostrado que el raloxifeno es tan efectivo como el tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo (evidencia 1b).

*Conclusión:* El raloxifeno tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, y disminuye los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas vertebrales (recomendación A).

### **Bazedoxifeno**

El bazedoxifeno es un SERM de tercera generación que muestra una alta afinidad para los receptores de estrógenos<sup>148</sup>. En los últimos 5 años se han realizado diversos ensayos clínicos para evaluar la eficacia y la seguridad de distintas dosis del mismo en la prevención de pérdida ósea y de fracturas en mujeres postmenopáusicas.

En un ensayo de 3 años de duración<sup>149</sup> se evaluó de forma comparativa la eficacia en prevención de fracturas del bazedoxifeno (20 o 40 mg/día) y el raloxifeno (60 mg/día) frente a placebo en mujeres con osteoporosis postmenopáusica (66,4 ± 6,7 años). Se observó una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales frente a placebo del 42% para 20 mg/día de bazedoxifeno (HR: 0,58; 0,38-0,89), el 37% para 40 mg/día de bazedoxifeno (HR: 0,63; 0,42-0,96) y del 42% para 60 mg/día de raloxifeno (HR: 0,58; 0,38-0,89). No hubo diferencias entre los grupos tratados con bazedoxifeno y raloxifeno. La eficacia del tratamiento fue similar en las pacientes con o sin fracturas vertebrales previas. No se evidenció una reducción significativa de fracturas no vertebrales (evidencia 1b). En un análisis *post hoc* seleccionando un subgrupo de 1772 pacientes con alto riesgo de fractura (índice T menor de -3, una o más fracturas vertebrales leves o severas, o múltiples fracturas vertebrales leves), el tratamiento con 20 mg/día de bazedoxifeno mostró una reducción del 50% de fracturas no vertebrales en comparación con placebo (HR: 0,50; 0,28-0,90), y del 44% (HR: 0,56; 0,31-1,01) en comparación con 60 mg/día de raloxifeno (evidencia 2b).

En un estudio de extensión de 2 años se incluyó al 65% de las pacientes del estudio principal<sup>150</sup>. El brazo de raloxifeno fue suprimido, y el de 40 mg/día de bazedoxifeno pasó a recibir 20 mg/día. A los 5 años, el subgrupo tratado con los 20 mg/día de bazedoxifeno mostró una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales frente a placebo del 35% (HR: 0,65; IC 95% 0,46-0,91). En la muestra total no se observaron diferencias entre la incidencia de fracturas no vertebrales del grupo tratado con el fármaco y la del grupo placebo (evidencia 2b). Sin embargo, en un análisis *post hoc* realizado en pacientes con alto riesgo de fractura que incluyó 1324 enfermas, seleccionadas con los mismos criterios que en el análisis similar del estudio principal, se observó una reducción de fracturas no vertebrales del 37% en el grupo tratado con bazedoxifeno respecto al que recibió placebo (HR: 0,63; IC 95% 0,38-1,03).

En un ensayo de 2 años de duración<sup>151</sup> se evaluó la eficacia en la prevención de la pérdida de densidad ósea de varias dosis de bazedoxifeno (10, 20, 40 mg/día) frente 60 mg/día de raloxifeno o placebo en 1434 mujeres postmenopáusicas (57,6 ± 6,5 años), seleccionadas por presentar osteopenia o factores de riesgo para osteoporosis. Tanto el bazedoxifeno a cualquiera de las dosis como el raloxifeno, aumentaron significativamente la densidad ósea lumbar (1-1,5%) y disminuyeron los marcadores de remodelado óseo en relación con el placebo (en torno a un 20-25%) (evidencia 1b)

Los estudios de prevención y tratamiento con bazedoxifeno han mostrado que el fármaco es generalmente bien tolerado<sup>148,151</sup>(evidencia 1a). Un análisis específico sobre seguridad considerando los resultados del estudio de extensión a 5 años<sup>152</sup> señala que la incidencia de reacciones adversas, reacciones adversas graves y la interrupción del tratamiento por reacciones adversas, fue similar en los grupos tratados con bazedoxifeno y placebo (evidencia 2b). Los efectos secundarios más comunes fueron los sofocos (13%) y los calambres en miembros inferiores (13,6%). El riesgo de eventos tromboembólicos, fundamentalmente trombosis venosa profunda, fue mayor en las pacientes tratadas con bazedoxifeno que en las que recibieron placebo (tasa de eventos por 1000 mujeres/año 2,3 [1,3-2,9] vs 1,6 [0,8-2,9], HR 1,5; IC 95% 0,68-3,35). Los eventos cardiacos coronarios y los eventos cerebrovasculares fueron escasos y no mostraron diferencias respecto al grupo



placebo. En el estudio de registro no se observó reducción del riesgo de cáncer de mama, lo que tal vez sea atribuible a las características de la población del estudio, de bajo riesgo para el mismo<sup>149</sup>. Tampoco se observó en la incidencia de cáncer de endometrio ni en dicho estudio ni en su extensión a cinco años<sup>152</sup> (Evidencia 2b), aunque posteriormente, en una extensión a siete años, se ha comunicado una menor incidencia en la rama tratada<sup>153</sup>(Evidencia 2b). En definitiva, el bazedoxifeno se ha mostrado como un fármaco seguro en relación al desarrollo de cáncer de mama o de endometrio.

*Conclusión:* El bazedoxifeno tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, y disminuye los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas vertebrales (recomendación A).

### **Tratamiento combinado bazedoxifeno / estrógenos conjugados**

Un conjunto de ensayos clínicos denominados SMART (*Selective estrogens, Menopause, And Response to Therapy*) ha evaluado la eficacia y seguridad de varias dosis de bazedoxifeno y estrógenos conjugados sobre los síntomas menopáusicos en mujeres no histerectomizadas<sup>154</sup>. En el estudio SMART 1<sup>155</sup> se aleatorizaron 3.544 mujeres postmenopáusicas (40-75 años) a bazedoxifeno (10, 20 o 40 mg/día) combinado con estrógenos conjugados (0,45 ó 0,625 mg/día), raloxifeno 60 mg/día o placebo, siendo seguidas durante 2 años, para evaluar los cambios en la densidad mineral ósea y los marcadores del remodelado óseo. Todas las dosis de bazedoxifeno más estrógenos conjugados aumentaron la densidad ósea en columna lumbar (0,5-2,8%) y en cadera (0,5-1,7%), y disminuyeron los marcadores de remodelado óseo (CTX en 42-53%, osteocalcina en 19-28%) frente a placebo. El perfil de seguridad fue favorable, sin que se observaran diferencias con el grupo placebo en eventos relacionados con la mama o el útero. (evidencia 1b)

No se dispone de datos sobre la posible eficacia de esta combinación en la prevención de fractura.

## Tibolona

La tibolona es un activador selectivo de la actividad estrogénica tisular que tiene un efecto estrogénico en ciertos tejidos como el hueso, cerebro o vagina, pero no en otros como el endometrio o la mama<sup>156</sup>. Posee además efectos progestagénicos y androgénicos. En la versión previa de la Guía SEIOMM se recogían pruebas de su eficacia en el aumento de la DMO en mujeres post-menopáusicas con y sin osteoporosis.

La eficacia sobre fractura se ha estudiado en el ensayo LIFT (*Long Term Intervention on Fractures with Tibolone*)<sup>157</sup>. En él se ha observado que el tratamiento con tibolona reduce el riesgo de fractura vertebral en un 45% (HR 0,55; 0,41-0,74) y el de fractura no vertebral en un 26% (HR 0,74; 0,58-0,93) (evidencia 1b). El riesgo de fractura de cadera y el de fractura de antebrazo no se redujo significativamente. La eficacia antifracturaria no se comprobó al analizar las mujeres sin fracturas previas de forma aislada.

En este mismo estudio, los valores de DMO aumentaron un 4.8% en la columna lumbar (4,5-5,2) y un 3.1% en el cuello femoral (2,7-4,4) (evidencia 1b), valores que son semejantes a los de otro estudio anterior<sup>158</sup>. En estudios de prevención, al menos 4 ensayos ya evaluados en la versión previa de estas Guías habían mostrado un moderado efecto beneficioso, dosis-dependiente, sobre la DMO lumbar y femoral. Otro ensayo de prevención posterior<sup>159</sup> ha comparado los efectos de la tibolona (1,25 mg/día) y el raloxifeno (60 mg/día) administrados durante dos años. La DMO aumentó significativamente más con la tibolona, tanto en columna lumbar (3.8% frente a 2,1%;  $p < 0,001$ ) como en cadera total (1,3% frente a 0,4%;  $p < 0,05$ ), sin observar diferencias en cuello femoral (1,5 frente a 1,3%) (evidencia 1b). La versión previa de la Guía SEIOMM señaló que una revisión sistemática de estudios comparativos de tibolona y terapia estrogénica concluía la mayor eficacia de la segunda en términos de ganancia de masa ósea (evidencia 1a).

El ensayo LIFT antes mencionado<sup>157</sup> mostró, además de la reducción de fracturas, otros efectos beneficiosos, como una disminución en la incidencia de cáncer

de mama invasivo (RH 0,32; 0,13-0,80) y de cáncer de colon (RH 0,31; 0,10-0,96). Sin embargo, el estudio fue interrumpido antes de su finalización por observarse un aumento del riesgo de ictus (RH 2,19; 1,14-4,23). Los autores consideraron que este riesgo no compensaba los efectos beneficiosos, lo que les llevó a concluir que el uso de tibolona no está aconsejado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres de edad o con riesgo de ictus, y que en los casos en que se pudiera considerar su uso, deben sopesarse cuidadosamente los riesgos y beneficios.

*Conclusión:* La tibolona determina una reducción de fracturas vertebrales y no-vertebrales, pero el aumento del riesgo de accidente vascular cerebral hace desaconsejable su uso (recomendación A).

## **Fitoestrógenos e isoflavonas**

Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos naturales que se encuentran en diferentes plantas, frutas y vegetales y que poseen algunas acciones estrogénicas y anti-estrogénicas. Existen 3 tipos principales de fitoestrógenos: isoflavonas, coumestrol y lignanos. La ipriflavona es un derivado sintético de las isoflavonas<sup>160</sup>. La versión previa de estas Guías señalaba la falta de datos procedentes de ensayos clínicos que avalaran los efectos beneficiosos de la intervención con isoflavonas sobre el riesgo de fracturas. Un estudio prospectivo de cohortes en población china<sup>161</sup> había encontrado que el consumo habitual de soja se asociaba a una menor incidencia de fracturas (RR entre 0,63 y 0,72, según los quintiles analizados) (evidencia 2b). Los efectos sobre la DMO y los marcadores del recambio eran inconsistentes. Se concluía por ello que la evidencia disponible sobre el efecto de la intervención con isoflavonas en la prevención de pérdida ósea y el riesgo de fracturas era insuficiente. Desde la publicación de dicha versión de la Guías han aparecido nuevos trabajos.

Varios metaanálisis<sup>162-166</sup> (evidencia 1a) y un ensayo clínico no incluido en ellos<sup>167</sup> (evidencia 1b) aportan resultados variables, que oscilan desde la ausencia de

efecto, a un aumento de DMO en columna lumbar de hasta el 5%, sin repercusión en otras localizaciones.

Los estudios sobre los marcadores del recambio óseo indican descensos variables de la desoxipiridinolina (14-23%)<sup>168</sup> y, sorprendentemente, aumentos de la fosfatasa alcalina ósea y de la osteocalcina<sup>169</sup>.

No se dispone de datos sobre fracturas ni sobre la seguridad a largo plazo de estos productos.

*Conclusión:* Aunque las isoflavonas puedan tener un efecto favorable sobre la densidad mineral ósea, la ausencia de datos sobre su eficacia en fracturas hace que no se considere recomendable en el tratamiento de la osteoporosis (recomendación A).

## **Bisfosfonatos**

### **Etidronato**

Fue el primer bisfosfonato utilizado en clínica. Se administra por vía oral en ciclos quincenales cada tres meses, aconsejándose que se ingiera al menos 2h después del desayuno y 2 h. antes de la comida. Las primeras ediciones de estas Guías señalaban que aumenta la masa ósea en columna y cadera, y disminuye el riesgo de fractura en aquella, sin presentar ningún efecto sobre las fracturas no vertebrales. Apenas se ha añadido información posteriormente. La Colaboración Cochrane ha actualizado su metaanálisis previo. La versión anterior del metaanálisis<sup>170</sup> señalaba un RR de fractura vertebral de 0,63 (0,44-0,99) y de fractura no vertebral de 0,99 (0,69-1,42). La versión actual<sup>171</sup> concluye de nuevo que el etidronato reduce significativamente las fracturas vertebrales (RR 0,59, 0,36-0,96), pero no las no vertebrales (RR 0,98; 0,68-1,42) (evidencia 1a). Al separar los ensayos que valoran el efecto del etidronato en prevención primaria de los que lo hacen en prevención

secundaria, se observa que sólo en el segundo caso hay una disminución significativa del riesgo de fractura (RR 0,53; 0,32-0,87) (evidencia 1a).

Respecto a la DMO, el metaanálisis anterior<sup>170</sup> señalaba un aumento de la DMO lumbar del 4,06% (3,12-5,00%), y de la DMO de cuello de fémur del 2,35% (1,66-3,04%) en estudios de 1-3 años de duración (evidencia 1a). Estudios de prevención en menopausia reciente<sup>172</sup> han encontrado un aumento de la DMO del 1,5-3% en columna y cadera (evidencia1b). Un estudio del año 2007<sup>173</sup> comparando el efecto del etidronato con el del alfacalcidol, encuentra con el primero un aumento de DMO lumbar del 3,4% al cabo de 48 semanas (evidencia 1b). Los marcadores disminuyen significativamente<sup>174</sup> (evidencia1b)

Los efectos secundarios, de acuerdo con el metaanálisis de Cochrane<sup>170,171</sup>, son similares a los del grupo placebo (evidencia1a). Tras la retirada del fármaco se reanudan las pérdidas óseas, aunque persiste un efecto residual. Los marcadores aumentan.

*Conclusión:* El etidronato tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, y disminuye los marcadores de remodelado; en mujeres con osteoporosis reduce las fracturas vertebrales (recomendación A).

## **Alendronato**

Es un aminobisfosfonato que se administra por vía oral a la dosis de 70 mg semanales (se debe tomar en ayunas, sin ingerir alimentos ni adoptar el decúbito hasta transcurridos 30 minutos). Los datos de eficacia se han obtenido en estudios realizados con la dosis de 10 mg /día<sup>175</sup>, habiéndose comprobado después que la de 70 mg semanales<sup>176-178</sup> no es inferior. Las versiones previas de estas Guías dejaban ya constancia de su eficacia en la disminución de las fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con osteoporosis (evidencia 1a), y señalaba la posibilidad de que la eficacia en la reducción de fracturas vertebrales se extendiera a mujeres con osteopenia sin fracturas previas (evidencia 1b)<sup>179</sup>. Una revisión sistemática realizada

por la Colaboración Cochrane en 2008<sup>180</sup> ha concluido que el alendronato reduce las fracturas vertebrales en un 45% tanto en pacientes osteoporóticas postmenopáusicas con fractura vertebral previa (RR 0,55; 0,43-0,69) como sin ella (RR 0,55; 0,30-0,80). En fracturas no vertebrales la reducción del riesgo sólo fue significativa en pacientes con fractura vertebral previa (RR 0,77; 0,64-0,92). Otro tanto se observó respecto a la fractura de cadera (RR 0,45; IC 95% 0,46-0,70) y de radio distal (RR 0,50; IC 95% 0,34-0,73) (evidencia 1a).

No se dispone de datos convincentes respecto al efecto del fármaco a largo plazo. El estudio FLEX o *Fracture Intervention Trial Long-Term Extension*<sup>181</sup> aleatorizó mujeres que habían recibido alendronato durante 5 años a una de las tres siguientes ramas: placebo, 5 mg/día de alendronato y 10 mg/día del mismo. Las pacientes fueron seguidas durante otros cinco años. Al cabo de los mismos, las participantes asignadas a la rama placebo presentaron más fracturas vertebrales clínicas que las que permanecieron en tratamiento (RR de las ramas tratadas consideradas conjuntamente = 0,40, IC 95% 0,24-0,86 [evidencia 1b]). No hubo diferencias significativas en los otros tipos de fracturas. En un análisis *post hoc* de este estudio se ha observado que en las mujeres con T inferior a -2,5 en cuello femoral y sin fractura vertebral previa, la continuación del tratamiento redujo la incidencia de fracturas no vertebrales en un 50%, (RR 0,50; IC 95% 0,26-0,96)<sup>182</sup>[evidencia 2b]. Algunos autores consideran que estos datos permiten afirmar que la suspensión del tratamiento con alendronato en mujeres de alto riesgo incrementa las posibilidades de fractura, pero otros autores opinan que son insuficientes para alcanzar tal conclusión. Este aspecto se vuelve a considerar más adelante. Otro análisis posterior concluye que tanto una mayor edad como una menor DMO en cuello de fémur en el momento de retirar el alendronato se asocian a un aumento de riesgo de fractura; las pacientes que se encuentran en el tercil inferior de ésta frente a las que se encuentran en los otros dos terciles tienen un riesgo de fractura 2,17 veces superior (IC 95% 1,38-3,41) <sup>183</sup>[evidencia 2b]

El alendronato ha demostrado que aumenta la DMO a nivel de la columna lumbar y de la cadera tanto en estudios de tratamiento como de prevención<sup>184-186</sup>

(evidencia 1a). La administración diaria y la semanal han mostrado una eficacia similar<sup>176-178</sup>(evidencia 1a). También es similar la eficacia en mujeres de raza caucásica, orientales y afroamericanas (evidencia 1a)<sup>187-192</sup>. El aumento de DMO en mujeres osteoporóticas al año de tratamiento se sitúa alrededor del 4-5% en columna y del 3% en cadera<sup>193,194</sup>(evidencia 1a). Tras diez años de tratamiento la DMO lumbar continúa aumentando, aunque discretamente, y la de cadera se estabiliza<sup>195</sup>(evidencia 1b). La suspensión del alendronato se sigue de un efecto residual en la DMO<sup>195-197</sup> (evidencia 1a), que es tanto mayor cuanto, a su vez, mayor (en tiempo y dosis) haya sido la administración del fármaco, y que se deja notar más claramente en la columna que en la cadera. En el estudio FLEX<sup>181</sup>, a los 5 años de haber suspendido el tratamiento la DMO disminuyó un 2,4% (IC 95% 2,9-1,8%) en cadera total y un 3,7% (4,5-3,0%) en columna lumbar, si bien el descenso en esta última no llegó a alcanzar los valores basales (evidencia 1b).

El alendronato reduce los niveles de los marcadores de remodelado<sup>187,188</sup>, como la fosfatasa alcalina ósea (alrededor de un 30%), la osteocalcina (alrededor de un 50%) y los derivados del colágeno (PIR y D-PIR [en torno a un 50%], NTX [a un 70%], CTX [a un 80%]) (evidencia 1a), haciéndolo de forma similar con la administración diaria y la semanal (evidencia 1a). La suspensión del alendronato se sigue también de un efecto residual sobre los marcadores (evidencia 1b). En el estudio FLEX<sup>181</sup>, tras la supresión del alendronato, los valores de CTX se elevaron un 55,6%, los de PINP un 59,5% y los de fosfatasa alcalina ósea un 28,1%, aunque pese a ello los valores finales fueron algo inferiores a las basales de diez años antes.

El alendronato suele ser bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes se refieren al tracto digestivo superior (esofagitis, úlcera de esófago)<sup>197-201</sup> (evidencia 1a). Dichos efectos son menores cuando el fármaco se administra semanalmente. En los últimos años se han descrito nuevos efectos secundarios, algunos de realidad dudosa o alcance impreciso, como es el caso del cáncer de esófago y de la fibrilación auricular. Estos aspectos, así como el aumento de osteonecrosis de mandíbula y de fracturas femorales subtrocantéreas y diafisarias atípicas, se analizan con más detalle más abajo.

*Conclusión:* El alendronato tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, y disminuye los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, incluidas las de cadera (recomendación A).

## **Risedronato**

Es otro aminobisfosfonato que se administra por vía oral a la dosis de 35 mg semanales. También se debe tomar en ayunas, sin ingerir alimentos ni adoptar el decúbito hasta transcurridos 30 minutos. Los datos de eficacia se han obtenido en estudios realizados con la dosis de 5 mg/día<sup>202,203</sup>, habiéndose comprobado después que la de 35 mg semanales<sup>204,205</sup> no es inferior.

Las versiones previas de estas Guías dejaban ya constancia de su eficacia en la disminución de las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis establecida. La reducción del riesgo de fractura vertebral fue del 41%<sup>202</sup> y del 49%<sup>203</sup> en los dos ensayos pivotaes (evidencia 1a). Un análisis *post hoc*<sup>206</sup> sugirió que la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales se observa ya a los seis meses (evidencia 2b). Un metaanálisis del año 2003<sup>207,208</sup> había señalado una cifra de reducción del riesgo de fractura vertebral del 36% (23-46%) (evidencia 1a). La revisión de la Colaboración Cochrane del año 2008<sup>180</sup> concluye que la reducción de fracturas vertebrales determinada por el risedronato en prevención secundaria es del 39%, sin reducción significativa en prevención primaria (evidencia 1a).

El riesgo de fractura no vertebral se redujo en uno de los ensayos pivotaes<sup>202</sup> en un 39% (6-61%) (evidencia 1b). En el segundo estudio pivotal<sup>203</sup>, sin embargo, la reducción (del 33%) no alcanzó la significación estadística (evidencia 1b). Un metaanálisis<sup>207</sup> proporciona una cifra de reducción del riesgo de fracturas no vertebrales del 27% (IC 95% = 13-39%) (evidencia 1a), y la publicación de la Colaboración Cochrane<sup>180</sup> señala una reducción del 20% (RR 0,80, 95% CI 0,72-0,90) (evidencia 1a). De nuevo, la reducción no fue significativa en prevención primaria.



En un ensayo diseñado para comprobar el efecto sobre la fractura de cadera<sup>209</sup> se observó una reducción de la incidencia de la misma en aquellas mujeres posmenopáusicas de menos de 80 años que habían sido seleccionadas por presentar una DMO en cuello femoral baja (RR = 0,60; IC 95% = 0,4-0,9), pero no en las mujeres de más de 80 años seleccionadas por presentar factores de riesgo fundamentalmente relacionados con las caídas (evidencia 1b). Según el metaanálisis de la Colaboración Cochrane, la reducción de fractura de cadera determinada por el risedronato es del 26% (RR: 0,74, 95% CI 0,59- 0,94) (evidencia 1a)

Los efectos sobre la fractura vertebral, inicialmente observados en estudios a 3 años, se han comprobado en una extensión a 5 años (evidencia 2b)<sup>210</sup>. Una segunda extensión a 7 años<sup>211</sup> mostró que la incidencia de fractura durante los años 6-7 de tratamiento es similar a la de los años 1-3 (evidencia 2b).

Un estudio de no inferioridad ha señalado la eficacia de la administración de 75 mg de risedronato dos días consecutivos al mes en la disminución de fracturas vertebrales<sup>212</sup> (evidencia 1b). Otro lo ha demostrado con 150 mg en un único día al mes<sup>213</sup>. En ambos además se valoran los cambios en la DMO de columna lumbar a los 12 meses. En el primero de los ensayos, la DMO en el grupo tratado con la pauta diaria aumentó en un 3,6%, y el tratado con la mensual en 3,4%. En el segundo ensayo, las cifras respectivas son del 3,4%, y el 3,5%. Ambos ensayos tienen un nivel de evidencia 1b, y a la vista de los mismos cabe considerar aceptable el régimen terapéutico mensual. Dos trabajos posteriores comprueban resultados equivalentes tras un segundo año de estudio<sup>214,215</sup>.

El risedronato tiene en las mujeres osteoporóticas un efecto positivo sobre la DMO, que a los tres años se sitúa en torno a un 5-6% en la columna lumbar y a un 2% en el cuello de fémur <sup>202,203</sup> (evidencia 1a). A los 7 años la DMO en la columna continúa aumentando, y en la cadera permanece estabilizada (evidencia 2b).

El risedronato reduce los niveles de los marcadores de remodelado<sup>216,217</sup>, como la fosfatasa alcalina ósea (en torno a un 25%), la osteocalcina (en torno a un 40%) y los derivados del colágeno (PIR y D-PIR [alrededor del 30-60%], NTX [del 60%], CTX [del 73%]) (evidencia 1a), y lo hace de forma similar con la administración diaria y la semanal (evidencia 1a).

El risedronato es bien tolerado<sup>218</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes descritos han sido los gastrointestinales, aunque en algunos estudios se ha encontrado una frecuencia similar de efectos adversos clínicos en los grupos asignados a placebo y a risedronato. El risedronato semanal no parece asociarse a un aumento de la frecuencia de efectos secundarios digestivos (evidencia 2b). Diversos estudios con biopsias óseas emparejadas<sup>219,220</sup> (antes y después del tratamiento) han demostrado que el risedronato no determina anomalías estructurales ni de la mineralización ósea. Los parámetros histomorfométricos de recambio disminuyen de intensidad, situándose en valores propios de la premenopausia (evidencia 2b).

*Conclusión:* El risedronato tiene un efecto positivo sobre la masa ósea y disminuye los niveles de los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, incluidas las de cadera (recomendación A).

## **Ibandronato**

El ibandronato es un aminobisfosfonato que puede administrarse por vía oral e intravenosa. La administración oral se puede efectuar una vez al mes, y la intravenosa cada dos o tres meses. La baja absorción del fármaco exige que no se tomen alimentos hasta 60 minutos después de su ingesta<sup>221</sup>. La administración diaria de 2,5 mg de ibandronato a las mujeres con osteoporosis densitométrica y fractura vertebral disminuye el riesgo de fractura vertebral en un 60% RR 0,38 [IC 95% 0,25-0,59]] (evidencia 1b). La administración intermitente (20 mg a días alternos durante los primeros 24 días de cada trimestre) tiene efectos similares (RR 0,38 [IC 95% 0,34-0,74]) (evidencia 1b). Las fracturas no vertebrales no disminuyen con ninguna de las dos pautas (evidencia 1b)<sup>222,223</sup>. Un análisis *post hoc* ha señalado que en las pacientes con una DMO en cuello femoral inferior a -3, la administración diaria de 2,5 mg reduce el riesgo de fracturas no vertebrales en un 69% (evidencia 2b). La

administración intravenosa de 0,5 y 1 mg cada tres meses durante tres años no se ha mostrado eficaz en la disminución de fracturas (evidencia 1b)<sup>224</sup>.

En relación a las fracturas no vertebrales, se han publicado dos metaanálisis, recurriendo ambos a la utilización del concepto de “dosis del fármaco acumulada”. Para los ensayos en que el fármaco se administra por vía intravenosa, se considera dosis acumulada la dosis total administrada al cabo de un año. Para los ensayos en que el fármaco se administra por vía oral, se considera dosis acumulada el 0,6% de la dosis total administrada durante el mismo tiempo. El primero<sup>225</sup> utiliza controles históricos, por lo que su calidad es deficiente, y no entraremos en su consideración, ni tampoco en la de una prolongación a cinco años publicada recientemente<sup>226</sup>.

El segundo<sup>227</sup> compara las pacientes con las cantidades de fármaco acumuladas más altas ( $\geq 10,8$  mg) y las enfermas con las cantidades acumuladas más bajas (5,5 mg). La incidencia de fracturas no vertebrales es significativamente menor en el primer grupo que en el segundo, con una HR de 0,621 (0,396-0,974). Tanto en este metaanálisis como en el anterior, las fracturas analizadas se recogieron como efectos adversos (nivel de evidencia 2b).

En las pacientes tratadas con 2,5 mg diarios de ibandronato la DMO aumenta en la columna lumbar un 6,5% a los tres años y en la cadera total un 3,4%<sup>222</sup> (evidencia 1b). Un estudio de no inferioridad respecto a esta dosis (estudio MOBILE, inicialmente de un año de duración) demostró la eficacia de la administración de 100 y 150 mg mensuales<sup>228</sup> (evidencia 1b). La dosis de 150 aumentó la DMO significativamente más que la de 2,5 mg diarios. Una extensión de este estudio a 5 años (MOBILE-LTE) ha observado un aumento de DMO en columna lumbar de un 8.2% con 100 mg y de un 8.4% con 150 mg<sup>229</sup>. La administración de 2 mg por vía intravenosa cada tres meses a mujeres osteoporóticas aumenta la DMO lumbar un 5% y la de cadera total un 3% al cabo de un año (evidencia 1b)<sup>230</sup>. En un estudio de no inferioridad, la administración intravenosa de 2 mg cada dos meses o de 3 mg cada tres meses durante un año (estudio DIVA)<sup>231</sup>, ha demostrado que ambas pautas no sólo no son inferiores, sino que son superiores a la administración de 2,5 mg orales diarios en su efecto sobre la DMO (evidencia 1b). Una extensión del estudio DIVA a cinco años (DIVA-LTE) mostró un aumento de la DMO en columna lumbar del 8,1%

con 3 mg iv. cada 3 meses<sup>232</sup> (evidencia 2c). Ambos estudios de extensión han demostrado el mantenimiento de la seguridad del fármaco cuando se administra durante estos periodos de tiempo.

Los marcadores del remodelado disminuyen con todas las pautas comentadas (evidencia 1a)<sup>233,234</sup>. El CTX sérico desciende entre un 60 y un 70%, el NTX urinario entre un 50 y un 60%, la osteocalcina entre un 30 y un 50%, y la fosfatasa alcalina ósea entre un 30 y un 40%. La tolerancia al ibandronato es buena<sup>235</sup> (evidencia 1a). En los distintos ensayos clínicos la incidencia de reacciones adversas ha sido similar a la del grupo placebo, incluidas las manifestaciones gastrointestinales. Son una excepción las manifestaciones pseudogripales que se observan con las dosis intermitentes más altas (1-3%) y con la administración intravenosa (5-8%), fundamentalmente tras las primeras inyecciones (evidencia 1a). La extensión del estudio MOBILE a 5 años no ha mostrado datos nuevos en cuanto a seguridad y tolerancia. Estudios histológicos<sup>236</sup> han comprobado la disminución del recambio propia de los fármacos antirresortivos sin cambios patológicos (evidencia 2b).

*Conclusión:* El ibandronato tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, y disminuye los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas vertebrales (recomendación A). La administración oral mensual y la intravenosa bi o trimestral no son inferiores a la oral diaria (de estas últimas sólo está comercializada la forma trimestral).

## **Zoledronato**

El zoledronato es un aminobisfosfonato para uso intravenoso que no se incluyó en el algoritmo de las Guías del 2006 por no haberse publicado aún los resultados de su estudio pivotal en mujeres con osteoporosis posmenopáusica (HORIZON-PFT)<sup>237</sup>. En la versión actual incluimos no sólo dicho trabajo, sino también otro que incluye hombres y mujeres, y que se ha realizado en pacientes con fractura de cadera

(HORIZON-RFT)<sup>238</sup>. Este segundo, por tanto, no se refiere estrictamente a la osteoporosis posmenopáusica, sino a la osteoporosis senil.

El HORIZON-PFT es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 3 años de duración, realizado en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas con  $DMO \leq -2,5$  ó  $\leq -1,5$  más una fractura vertebral moderada o dos fracturas vertebrales leves. El 21% de las pacientes seguía tratamiento con otros fármacos antiosteoporóticos distintos de los bisfosfonatos o la PTH, como hormonas sexuales, raloxifeno o calcitonina. Las enfermas fueron asignadas a recibir placebo ó 5 mg de zoledronato i.v. anuales. El objetivo primario fue doble: diferencias en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en las enfermas que no seguían otro tratamiento antiosteoporótico concomitante, y diferencias en la incidencia de fractura de cadera en la totalidad de las pacientes. El RR de fracturas vertebrales morfométricas al cabo del tercer año fue de 0,30 (0,24-0,38). La HR para las fracturas de cadera fue de 0,59 (0,42-0,83) y para las no vertebrales de 0,75 (0,64-0,87) (evidencia 1b). El HORIZON-RFT se efectuó en pacientes de ambos sexos con fractura de cadera previa. La relación mujeres:hombres fue de 75:25. Los enfermos fueron asignados a placebo ó a 5 mg de zoledronato i.v. anuales. Estaba prevista una duración dependiente del número de fracturas alcanzadas (*event driven*); finalmente el seguimiento medio fue de 1,9 años. El objetivo primario fue la aparición de nuevas fracturas clínicas. La HR de las mismas fue de 0,65 (0,50-0,84). La de las fracturas no vertebrales de 0,73 (0,55-0,98); la de fracturas clínicas vertebrales de 0,54 (0,32-0,92), y la de las fracturas de cadera de 0,70 (0,41-1,19) (evidencia 1b).

El estudio HORIZON PFT se ha seguido de una extensión a seis años, en que algo más de 1200 enfermas de la rama tratada se dividieron en dos grupos, uno de los cuales continuó con tratamiento y el otro pasó a placebo. La incidencia de fracturas vertebrales morfométricas en el primer grupo fue un 50% inferior que en el segundo (OR:0,51;0,26-0,95)<sup>239</sup> (evidencia 2b). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en otros tipos de fracturas (evidencia 2b).

Un análisis *post hoc* realizado en mujeres de más de 75 años muestra la eficacia del fármaco a estas edades en la reducción de las fracturas vertebrales y no

vertebrales. La reducción de las fracturas de cadera, sin embargo, no alcanzó la significación estadística<sup>240</sup>(evidencia 2b).

En un ensayo en fase II con diversas dosis y pautas (duración: un año; dosis total al cabo del mismo: 1-4 mg) se ha observado que la DMO aumenta en la columna un 4,3-5,1% y en el cuello de fémur un 3,1-3,5%; el telopéptido C descendió un 60-80% y el NTX un 50-70%<sup>241</sup> (evidencia 1b). En el HORIZON-PFT<sup>237</sup> la DMO, en relación al placebo, aumentó un 6,7% en columna lumbar, un 5,1% en cuello femoral, y un 6,0% en cadera total. En el HORIZON-RFT<sup>238</sup> se observó en cadera total un aumento del 5,5% a los 36 meses, con un descenso simultáneo del 0,9% en el grupo placebo. En cuello femoral el aumento correspondiente fue del 3,6%, con un descenso del 0,6% en el grupo placebo. Respecto a los marcadores de remodelación, en el estudio HORIZON-PFT<sup>237</sup> los niveles de CTX, FA ósea y PINP a los 12 meses fueron un 59%, un 30% y un 58% menores en el grupo tratado que en el placebo, respectivamente. Un estudio histomorfométrico<sup>241</sup> comprobó una disminución del recambio (el 70-85% en los diversos parámetros) sin signos de osteomalacia (evidencia 1b en todos los casos).

Los efectos adversos, en general fueron similares en los pacientes tratados con zoledronato y los que recibieron placebo, con alguna excepción. La más frecuente fue un cuadro “seudogripal” o “de reacción de fase aguda”, que, en el HORIZON-PFT<sup>237</sup> afectó aproximadamente a un 30% de la población en la primera inyección, y a porcentajes muy inferiores en las subsiguientes (en torno a un 6% en la segunda y un 2% en la tercera). En el HORIZON-RFT<sup>238</sup> se observaron también las manifestaciones seudogripales propias de los bisfosfonatos intravenosos, aunque en este caso la incidencia fue bastante inferior (algo menor de un 7% en la primera inyección, y un 0,5-1% en las posteriores). Dicho tipo de manifestación se observó igualmente en el estudio en fase II<sup>241</sup> (evidencia 1a para dicha manifestación). Un segundo efecto adverso a señalar se refiere a la descripción en el estudio HORIZON-PFT de una mayor incidencia de la denominada por los autores “fibrilación auricular grave” en el grupo tratado con zoledronato (2,5% vs.1%,  $p < 0,001$ ) (evidencia 1b); este efecto, en cambio, no se observó en el estudio HORIZON-RFT (evidencia 1b). En éste, sin embargo, se detectó con mayor frecuencia en el grupo tratado una elevación de la creatinina (1,3%

vs 0,4%). De todos modos, éste fue inferior a 0,5 mg/dl y remitió antes de un mes. A los tres años no había diferencias en los niveles de creatinina entre el grupo tratado y el placebo. En los dos estudios HORIZON se observó una tendencia a cifras más bajas de calcemia tras la infusión, que fueron transitorias y asintomáticas (evidencia 1a). Y también en ambos ensayos se detectó una mayor incidencia de problemas oculares inflamatorios (0,4% frente a un 0,1% en el HORIZON-PFT, y 3,3% frente a 2,7% en el HORIZON-RFT) (evidencia 1a). En ninguno de los dos ensayos (HORIZON-PFT y HORIZON-RFT) se comunicaron de forma espontánea casos de osteonecrosis de mandíbula. Una búsqueda posterior dirigida explícitamente a la detección de esta complicación en el primer estudio, señaló la posibilidad de que hubiera habido un caso en cada rama en el HORIZON-PFT<sup>237</sup> (evidencia 2b). El estudio de extensión del zoledronato describe un caso en la rama asignada al mismo<sup>239</sup> (evidencia 2b). En los ensayos clínicos no se han detectado casos de fractura atípica de fémur, aunque en el HORIZON-PTF tres pacientes presentaron fracturas que cumplían el criterio de localización (HR 1,5 [0,25-9,00])<sup>242</sup>.

En el HORIZON-RFT se detectó un efecto beneficioso de particular interés: una reducción del 28% de la mortalidad global (por cualquier causa) en el grupo asignado a zoledronato (p = 0,01) (evidencia 2b).

*Conclusión:* El zoledronato tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, y disminuye los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, incluidas las de cadera (recomendación A).

### **Efectos adversos de los bisfosfonatos en general**

Como se ha señalado más arriba, con la administración de bisfosfonatos se han descrito diversos efectos adversos, que parecen corresponder a “efectos de clase”.

Dichos efectos pueden variar de unos bisfosfonatos a otros dependiendo, entre otros factores, de la vía de administración.

#### Efectos adversos del tracto digestivo superior

Los bisfosfonatos orales pueden provocar esofagitis, úlceras esofágicas e incluso hemorragias. Hasta un 20-25% de los enfermos tratados con formulaciones diarias pueden quejarse de molestias dispépticas. Todos estos efectos digestivos altos son menos frecuentes con las formulaciones semanales o mensuales, y pueden evitarse en gran medida si el fármaco se ingiere de forma adecuada (con un vaso de agua y manteniéndose en posición erguida los 30 [alendronato, risedronato] ó 60 [ibandronato] minutos siguientes). No aparecen con los bisfosfonatos intravenosos.

Algunos autores han señalado la posibilidad de que el uso de bisfosfonatos orales determine un aumento en la incidencia de cáncer de esófago<sup>243,244</sup>, pero otros no han podido confirmarlo<sup>245-247</sup>(evidencia 3b-4 todos ellos). Curiosamente, algunos de estos resultados contradictorios se han obtenido analizando la misma población de forma distinta (UK General Practice Research Database<sup>244,247</sup>). Un estudio realizado en pacientes con esófago de Barret no ha observado asociación entre el uso de bisfosfonatos y el desarrollo de cáncer esofágico<sup>248</sup>(evidencia 3b). Con los datos de que disponemos en la actualidad, no podemos afirmar que el uso de bisfosfonatos orales incremente la incidencia de cáncer de esófago.

En cualquier caso, es recomendable que se evite prescribir bisfosfonatos orales a enfermos con procesos del tracto digestivo superior, particularmente si suponen una dificultad para la deglución o si consisten en un esófago de Barret.

#### Dolor musculoesquelético

Con el uso de bisfosfonatos se ha descrito -aunque como complicación infrecuente- un dolor osteoarticular y muscular difuso, lo que fue objeto de una "alerta" de la FDA en el año 2008<sup>249,250</sup> (evidencia 4). Se trata de un dolor mantenido,



que en general desaparece al retirar el fármaco, y que no debe confundirse con la reacción de fase aguda propia de los bisfosfonatos intravenosos.

#### Reacción de fase aguda

Se ha descrito fundamentalmente tras la administración de bisfosfonatos intravenosos, según se ha señalado ya. Consiste en un cuadro de manifestaciones de tipo gripal, con fiebre, astenia, cefalea y artromialgias. Se instaura en las 24-36 horas siguientes a la administración del fármaco, y habitualmente desaparecen en tres días. Se da en un 25-35% de los enfermos que reciben zoledronato por primera vez. La incidencia y la intensidad de las manifestaciones es menor en las inyecciones sucesivas. Se recomienda la administración de paracetamol (pero no AINEs; ver insuficiencia renal) antes de la inyección del fármaco y durante las 24-48 h. posteriores.

#### Fibrilación auricular

Se describió inicialmente con el zoledronato en el estudio HORIZON<sup>237</sup> (evidencia 1b) y pareció comprobarse también para el alendronato en un estudio de casos y controles<sup>251</sup> (evidencia 3b). Sin embargo, ni un segundo ensayo clínico realizado con zoledronato<sup>238</sup> (evidencia 1b), ni en los ensayos oncológicos en que los pacientes reciben dosis mucho más altas de bisfosfonatos, se han confirmado estos hallazgos. Tampoco lo han podido confirmar análisis *posthoc* de los ensayos pivotaes del alendronato<sup>252</sup> (evidencia 2b), el risedronato<sup>253</sup> (evidencia 2b) o el ibandronato<sup>254</sup> (evidencia 2b), ni varios estudios poblacionales<sup>255-258</sup>(evidencia 3b). Diversos metaanálisis han concluido la misma idea<sup>259-263</sup> (evidencia 1a). Algún trabajo llega incluso a la conclusión contraria<sup>264</sup> (evidencia 1a). Sin embargo, dos metaanálisis recientes sí sugieren un aumento en la incidencia de fibrilación auricular, aunque no acompañada de incremento en la frecuencia de ictus ni de mortalidad<sup>265,266</sup> (evidencia 1a). La FDA considera que los datos de que disponemos actualmente no permiten

apoyar la existencia de asociación entre el uso de bisfosfonatos y la fibrilación auricular, por lo que no aconseja modificar las indicaciones terapéuticas de estos fármacos por temor a la aparición de dicha complicación<sup>267</sup>.

#### Insuficiencia renal

La toxicidad renal de los bisfosfonatos guarda relación fundamentalmente con los niveles séricos del fármaco alcanzados, por lo que en la práctica, y por lo que se refiere a pacientes con valores de filtrado glomerular normales, sólo constituye un problema con los bisfosfonatos que se administran por vía intravenosa<sup>268-270</sup>. Facilitan el desarrollo de nefrotoxicidad el uso simultáneo de otros agentes potencialmente nefrotóxicos (AINEs, diuréticos), la presencia de insuficiencia renal previa (de ahí la necesidad de determinar el filtrado glomerular antes de su administración), la existencia de deshidratación en el momento de la inyección, y el hecho de que ésta sea excesivamente rápida (en el caso del zoledronato se recomienda un tiempo de infusión superior a 15 min, tras observar que con tiempos inferiores aumenta la incidencia de valores elevados de creatinina sérica). Se ha sugerido por algunos autores la valoración de la función renal algún momento en los días siguientes a la administración.

Por otra parte, y aunque no se dispone de información detallada al respecto, se considera que cualquier tipo de bisfosfonato, intravenoso u oral, puede disminuir la función renal si se administra a pacientes con valores de filtrado glomerular bajos, por lo que se desaconseja su uso en pacientes con filtrados glomerulares inferiores a 30-35 ml/min. Algunos autores, no obstante, aceptan la administración en tales circunstancias disminuyendo la dosis (actitud de la que debe excluirse al zoledronato). En cualquier caso, merece recordarse que análisis retrospectivos de los ensayos pivotaes del alendronato y el risedronato no parecen haber puesto de relieve mayor nefrotoxicidad ni pérdida de eficacia en pacientes con filtrados glomerulares inferiores a 30 ml/min<sup>271,272</sup> (evidencia 2b). Ningún ensayo de registro de

bisfosfonatos orales ha incluido pacientes con filtrados inferiores a 15 ml/min (estadío 5 de insuficiencia renal).

En relación con la administración de bisfosfonatos a pacientes con insuficiencia renal debe tenerse en cuenta, finalmente, que no sólo existe el riesgo de que el uso de los mismos deteriore aún más la función renal, sino de que el paciente tenga una enfermedad ósea adinámica, en la que en principio no tiene sentido biológico administrar un inhibidor del recambio e incluso podría ser contraproducente (se ha dicho que aumenta el riesgo de calcificación vascular)<sup>269,273</sup>

### Hipocalcemia

Dada su capacidad para inhibir la resorción ósea, los bisfosfonatos pueden provocar un ligero descenso de la calcemia, en general sin trascendencia funcional, como han puesto de manifiesto ensayos pivotaes<sup>237,238</sup> y trabajos posteriores<sup>274</sup> (evidencia 1a). Hay, sin embargo, varias circunstancias en las que pueden producir hipocalcemia clínicamente significativa: administración intravenosa, disminución del filtrado glomerular, déficit de vitamina D, tendencia previa a valores bajos de calcemia (hipomagnesemia) y recambio muy alto (enfermedad de Paget). Lógicamente, las probabilidades de que se desarrolle hipocalcemia son mayores si coinciden varios de estos factores.

Antes de administrar bisfosfonatos es conveniente asegurarse de que el paciente tiene una dotación de vitamina D correcta, de que la calcemia es normal, y de que la función renal es adecuada. Estos cuidados son particularmente importantes en el caso de los bisfosfonatos intravenosos, respecto a los cuales, además, se sugiere la determinación de creatinina y calcio séricos tras la inyección del fármaco.

### Osteonecrosis de maxilar

Inicialmente se describió en pacientes oncológicos tratados con bisfosfonatos, y se definió como un área de exposición ósea en la región maxilofacial que no cura en

ocho semanas en un paciente que no ha recibido radioterapia en esa región y que ha estado expuesto a tratamiento con este tipo de fármacos. Más tarde, un Consenso Internacional<sup>275</sup> ha señalado que la definición debe incluir el denosumab (ver después). Por otra parte, el mismo Consenso Internacional subraya que la osteonecrosis de maxilar (OM) puede ocurrir en personas no expuestas a dichos fármacos, por lo que, para referirse a la entidad que comentamos ahora, es preferible hablar de "osteonecrosis de maxilar relacionada con fármacos". Las lesiones asientan con más frecuencia en la mandíbula que en la maxila (tal vez por la mayor vascularización de ésta).

Varios grupos de consenso<sup>276</sup> se han pronunciado respecto a este proceso. Sus recomendaciones deben interpretarse como "opinión de expertos", pero en cualquier caso existe una clara coincidencia entre ellos. Cabe señalar lo siguiente:

- a) El riesgo de OM en pacientes tratados con antirresortivos por osteoporosis es muy bajo (1/1500-1/100.000 pacientes y año, según los estudios).
- b) Su desarrollo guarda relación con el mal estado de salud de la boca (periodontitis) y el sufrimiento de traumatismos dentales.
- c) Es probable que esté implicada una disminución del recambio óseo.
- d) Pese a ello, los marcadores de recambio óseo (CTX) no son útiles para identificar personas en situación de riesgo.
- e) Si el padecimiento de osteoporosis aconseja mantener tratamiento antirresortivo para la misma, debe continuarse; introducir unas vacaciones terapéuticas no disminuye el riesgo (al menos en el caso de los bisfosfonatos).
- f) Si el enfermo precisa tratamiento de su proceso bucal, debe procederse al mismo. Se procurará que sea lo menos invasivo posible, y en caso de que sea extenso, puede ser deseable realizarlo por partes.
- g) Es necesaria una buena higiene bucal, con la utilización en su caso de clorhexidina y de antibióticos.
- h) Se ha defendido por algunos la utilización de PTH.

## Fracturas atípicas de fémur

Las fracturas atípicas de fémur tienen en común con la osteonecrosis de maxilar el aparecer fundamentalmente en pacientes tratados durante un tiempo prolongado con bisfosfonatos o denosumab. El año 2009 la ASBMR convocó un grupo de trabajo multidisciplinario internacional para desarrollar una definición de "caso", describiendo unos signos "mayores" y otros "menores". El grupo ha sido convocado de nuevo en 2012, habiendo revisado dicha definición<sup>277</sup>, que establece ahora los siguientes requisitos: 1) localización entre el trocánter menor y la cresta supracondílea; 2) presencia de al menos cuatro de los cinco criterios mayores que se enumeran a continuación, sin que se requiera ninguno de los criterios menores. Son criterios mayores los siguientes: a) traumatismo mínimo o ausente; b) línea de fractura originada en la cortical lateral externa y de orientación transversal, aunque puede hacerse oblicua a medida que progresa medialmente a través del fémur; c) ausencia de conminución o conminución mínima; d) existencia en la cortical externa de un engrosamiento perióstico o endóstico localizado; e) afectación de la cortical del lado externo (fractura incompleta) o de ambas corticales (fractura completa). Se consideran criterios menores los siguientes: a) aumento generalizado del grosor cortical de las diáfisis femorales; b) existencia de síntomas prodrómicos (como dolor sordo en la ingle o el muslo) uni o bilaterales; c) bilateralidad de la fractura; d) retraso en la curación de la misma.

La incidencia aumenta con el uso de dichos fármacos, y con el tiempo de exposición a los mismos (la exposición media a bisfosfonatos cuando aparece una fractura atípica de fémur es de 5-7 años). El riesgo relativo puede llegar a ser muy grande (las cifras descritas oscilan enormemente: entre 2,1 y 128), pero el riesgo absoluto es pequeño (entre aproximadamente 5 y 100 por 100.000 pacientes-año según los trabajos). La incidencia disminuye rápidamente tras la retirada del fármaco. Se ha señalado la asociación con el uso de glucocorticoides, pero los datos de que disponemos al respecto son contradictorios.

Es probable que se trate de una fractura de estrés o por insuficiencia, un tipo de fractura que es más frecuente en las extremidades inferiores por soportar peso. Se

ha señalado que la tendencia de los bisfosfonatos a depositarse en lugares de alto recambio puede inhibir el recambio intracortical, y por ello la reparación de las fracturas de estrés incipientes, lo que permitiría su crecimiento. También se atribuye un papel a las características geométricas del fémur, que podrían facilitar en determinados casos la sobrecarga en la parte lateral externa de la región subtrocantérea o la diáfisis del fémur.

Si se observa en un paciente una zona de engrosamiento cortical, debe realizarse un estudio con RMN, que puede detectar tanto la presencia de fractura cortical como de edema medular, indicativos de fractura de estrés. Puede ser de utilidad realizar previamente una gammagrafía que demuestre una hipercaptación focal en la diáfisis femoral. Si se comprueba la existencia de estas alteraciones, debe suspenderse la administración de antirresortivos potentes. De existir una fractura incompleta, la actitud varía según se acompañe o no de dolor. En el primer caso, debe realizarse una fijación con un clavo intramedular; en el segundo puede realizarse un tratamiento conservador (descarga). Debe recomendarse también la descarga en caso de que se observe simplemente engrosamiento perióstico patológico. En cualquier caso, se debe retirar el antirresortivo, asegurar un aporte adecuado de calcio y vitamina D, y considerar la administración de teriparatida si la evolución no es favorable (se han descrito algunos casos en que dicha administración ha mostrado efectos beneficiosos).

#### Efectos adversos oculares

Con el uso de bisfosfonatos se han descrito diversos tipos de reacciones inflamatorias oculares, como conjuntivitis, uveitis, iritis, episcleritis, escleritis o queratitis. Se trata de complicaciones raras (se han señalado cifras de entre un 0,05 y un 1%), pero indiscutibles<sup>269</sup>, ya que se ha observado su repetición con la reintroducción del fármaco. Son posibles tanto con bisfosfonatos orales como intravenosos, pudiendo variar el momento de aparición de horas a años (la media se sitúa en tres semanas tras el comienzo de la administración). Un estudio reciente<sup>278</sup> (evidencia 2b) ha señalado que la incidencia de procesos inflamatorios oculares es

similar en los pacientes con osteoporosis tratados con bisfosfonatos que en los tratados con otros fármacos (raloxifeno, ranelato de estroncio). En cualquier caso, su aparición debe seguirse de la retirada del tratamiento.

#### Otros efectos adversos

Como con otros fármacos, se han descrito reacciones cutáneas, mucosas y algún caso de hepatitis.

#### Addendum

Antes de abandonar el capítulo de efectos adversos merece señalarse que los bisfosfonatos tienen también efectos secundarios positivos de gran interés, como la disminución de algunas neoplasias y un alargamiento de la esperanza de vida<sup>238</sup>.

### **Denosumab**

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

El denosumab fue ya mencionado en la segunda versión de las guías, pero no se le consideró en la valoración final por no haberse publicado aún los resultados de su estudio pivotal ni estar aprobada su comercialización. Su eficacia ha sido valorada en el estudio FREEDOM<sup>279</sup> (*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres años de duración, que incluyó mujeres de 60-90 años con valores de DMO inferiores -2,5 T en columna lumbar o cadera total. Por razones éticas se excluyeron las que presentaban valores de DMO por debajo de -4,5 T en dichas

localizaciones, y las que habían padecido previamente una fractura vertebral grave o dos moderadas. Un 23% presentaba fractura vertebral previa. Las pacientes fueron asignadas a 60 mg de denosumab o a placebo por vía subcutánea cada 6 meses durante 3 años. El objetivo principal del estudio fue la aparición de nuevas fracturas vertebrales. El RR de nueva fractura vertebral radiográfica fue de 0,32 (0,26-0,41). La HR para la fractura no vertebral fue de 0,80 (0,67-0,95) y para la de cadera de 0,60 (0,37-0,97). Ello supone unas reducciones del riesgo de fractura del 68, el 20 y el 40% respectivamente. La reducción de las fracturas vertebrales sintomáticas fue similar a la de las radiográficas (evidencia 1b). Un análisis *post hoc* sugiere que la eficacia en la reducción de fractura de cadera es superior por encima (62%) que por debajo (no significativa) de los 75 años<sup>280</sup> (evidencia 2b).

Posteriormente se realizó una extensión del ensayo<sup>281,282</sup>, en que las mujeres previamente asignadas a la rama de tratamiento continuaron con el mismo (grupo de “tratamiento prolongado”), y las asignadas a placebo pasaron a recibir el fármaco (grupo “cruzado”). La incidencia de nuevas fracturas vertebrales durante los tres años de la extensión en el grupo de tratamiento prolongado fue del 3,5%, y en el cruzado del 2,8%. Estas cifras son claramente inferiores a las observadas en el grupo placebo del ensayo pivotal (7,2%). Un estudio<sup>282</sup> ha valorado la incidencia de fracturas tras la retirada del tratamiento en las pacientes estudiadas en el FREEDOM que habían abandonado el mismo después de haber recibido entre 2 y 5 dosis. Sus características basales fueron similares a las del resto de las mujeres del ensayo. El periodo de observación comenzó pasados siete meses de la última dosis y duró hasta el final del ensayo. Su duración media fue de 0,8 años. El porcentaje de mujeres que desarrolló una nueva fractura fue similar en las mujeres que habían estado asignadas a denosumab (7%) y las que lo habían estado a placebo (9%) [HR 0,82;IC 95% 0,49–1,38]. Ello sugiere que, al menos a corto plazo, tras la retirada del denosumab no persiste el efecto beneficioso aunque tampoco aumenta el número de fracturas (evidencia 2b). Se trata sin embargo de un estudio a corto plazo que no permite extraer conclusiones respecto a periodos posteriores.

En relación con la DMO, un estudio de fase II de 12 meses de duración realizado en mujeres con valores de índice T en columna lumbar situados entre -1,8 y -4,0, o en



fémur proximal entre -1,8 y -3,5, ha probado el efecto de diferentes dosis de denosumab sobre la DMO, comparándolo con el de placebo y el del alendronato. Con el denosumab se observaron aumentos de la DMO lumbar del 3,0-6,7%, frente a un aumento del 4,6% con el alendronato y un descenso del 0,8% en el grupo placebo; las cifras respectivas en cadera total fueron del 1,9-3,6%, 2,1% y -0,6%; en radio distal fueron del 0,4-1,3%, -0,5% y -2,0%<sup>283</sup>(evidencia 1b). Este estudio se ha prolongado por periodos de dos años consecutivos hasta un total de ocho. Las pacientes tratadas con denosumab durante este tiempo presentaron un aumento de densidad en columna lumbar del 16,5%, y en cadera total del 6,8%<sup>284</sup> (evidencia 2b). Otro estudio en mujeres con osteopenia ha mostrado que 60 mg de denosumab cada 6 meses incrementan la DMO al cabo de 2 años en un 6% en la columna lumbar, frente a un descenso del 0,6% en el grupo placebo<sup>285</sup> (evidencia 1a). En cadera total el aumento fue del 3,4% en el grupo tratado, con un descenso del 1,1% en el placebo. En el estudio FREEDOM<sup>279</sup>, tras 36 meses con denosumab, la DMO en columna lumbar aumentó un 9,2%, y en cadera total un 6,0% respecto al grupo placebo. La extensión del estudio otros dos años<sup>286</sup> permitió observar un aumento progresivo de la DMO en columna lumbar (13,7%), cadera total (7,0%), cuello femoral (6,1%) y radio (2,3%) (evidencia 2b). Al 6º año<sup>287</sup> la ganancia fue de 15,2% en columna lumbar y un 7,5% en cadera total (evidencia 2b).

Miller et al.<sup>288</sup>, en un estudio realizado con distintas dosis para valorar no sólo la respuesta al tratamiento sino las consecuencias de su retirada, observaron que pacientes que habían sido tratadas durante 24 meses, con ganancias de 8,1% y 4,4% en columna y cadera total respectivamente, experimentaron en los 24 meses siguientes una pérdida equivalente a las ganancias referidas, con estabilización posterior en valores similares a los basales (evidencia 2b). Otro estudio<sup>289</sup> realizado con una finalidad similar pero con la dosis habitual (60 mg/6 meses) corrobora los hallazgos anteriores (evidencia 2b). La mayor parte de la pérdida ósea tuvo lugar en los 12 meses siguientes a la suspensión del tratamiento, y se observó en todas las localizaciones. Pese al descenso, a los 48 meses la DMO en los pacientes que habían recibido denosumab permanecía por encima de los valores que presentaba el grupo

placebo, con diferencias de en torno a un 2%. Es de destacar que la relación entre la DMO en el mes 0 y en el mes 40 fue muy estrecha ( $r \sim 0,9$ ).

Los marcadores del recambio óseo disminuyen rápidamente tras la administración de denosumab. En el estudio de búsqueda de dosis<sup>283</sup> se observó un descenso significativo del CTX ya al tercer día de la administración del fármaco (evidencia 1b). El descenso máximo fue del 88%, frente a un 6% del grupo placebo. La duración del descenso fue dosis dependiente. La fosfatasa alcalina ósea también se redujo, aunque hubo un desfase de un mes respecto al CTX. La reducción se mantuvo en los años siguientes. Para analizar posibles modificaciones en la respuesta de los marcadores con la administración mantenida del fármaco, se compararon los valores de CTX uno y seis meses después de la inyección en los años 1 y 5 de tratamiento. La reducción al mes fue del 89,3% y el 91,2% en el primer caso, y del 72,1% y 47,5% en el segundo<sup>290</sup> (evidencia 2b). Finalmente, en el trabajo que señala los datos correspondientes a las mujeres que fueron seguidas durante 8 años<sup>284</sup>, se indica que al cabo de este tiempo los niveles de CTX presentaban una reducción de en torno al 65% en relación a los valores basales (evidencia 2b). La fosfatasa alcalina ósea mantenía reducciones de aproximadamente un 45%. En el estudio realizado en mujeres con osteopenia ya referido<sup>285</sup>, los niveles de CTX mostraron un nadir al mes de la administración del fármaco, con una reducción del 89% (frente a un 3% en el grupo placebo). El descenso se mantuvo en cifras del 63–88% los meses restantes. La fosfatasa ácida resistente al tartrato mostró un patrón similar, aunque con reducciones del 40–50% (0–14% en el grupo placebo). El descenso del PINP fue más lento, con reducciones del 32 % al mes del tratamiento, que se acentuaron posteriormente hasta alcanzar valores del 65-76% (en el grupo placebo los descensos fueron de 4–15%) (evidencia 1b). En el estudio FREEDOM<sup>279</sup> los valores de CTX descendieron en relación al placebo un 86% al cabo del primer mes, siendo la reducción del 72% antes de la siguiente dosis. Esta cifra se mantuvo el resto del tratamiento. El comportamiento del PINP fue diferente, con descensos del 18% al finalizar el primer mes, del 50% al finalizar el sexto, y del 76% a los 36 meses (evidencia 1b).

En el estudio de Miller et al<sup>288</sup> de retirada del fármaco, se observa que tras la misma los niveles de los marcadores aumentan por encima de los basales y de los del grupo control. El CTX llega a elevarse en torno a un 70% por encima de la basal (evidencia 1b). El estudio de retirada de tratamiento de Bone et al<sup>285</sup> confirma los datos anteriores. Tras la retirada del denosumab, las concentraciones de los marcadores aumentaron respecto al mes 0, con elevaciones significativas al mes tercero (sCTX) o al sexto (PINP), según el marcador de que se tratara. El valor máximo se alcanzó entre los 30 (sCTXI) y los 36 meses (PINP), volviendo a los valores basales el mes 48 (evidencia 1b).

Un trabajo ha analizado los efectos del denosumab sobre la DMO y los marcadores cuando se administra a pacientes que han estado previamente en tratamiento con alendronato<sup>291</sup>. La DMO en cadera total aumentó un 1,9% (IC 95% 1,61-2,18) a los 12 meses, frente a un aumento del 1,1% (IC 95% 0,8-1,3%), en las pacientes que continuaron con el alendronato. En columna lumbar los valores fueron de 3,3% (IC 95% 2,6-3,4) y 1,9% (1,4-2,3). También fue significativa la diferencia en cuello femoral y radio. Los valores de CTX permanecieron en valores basales en el grupo que se mantuvo con alendronato, y descendieron significativamente ( $p < 0,0001$ ) en el grupo que cambió a denosumab (evidencia 1b).

En cuanto a los efectos adversos, cabe decir que el denosumab en general se tolera bien. Se ha estado especialmente vigilante respecto a posibles complicaciones infecciosas e incluso tumorales por la posible implicación del RANKL en la actividad del sistema inmune. Varios ensayos clínicos –de buen nivel de evidencia para su objetivo principal- han señalado en el apartado de efectos adversos<sup>279,285,292</sup> una mayor incidencia de infecciones, tanto cutáneas (celulitis, incluidos casos de erisipela) como de órganos internos (neumonía, diverticulitis, infecciones urinarias), aunque con cifras absolutas bajas<sup>293</sup>. Un metaanálisis<sup>294</sup> ha mostrado un aumento de infecciones urinarias ( $p = 0,012$ ) y de eczema ( $p < 0,001$ ) (evidencia 1b), pero otro<sup>295</sup> no ha encontrado un aumento de infecciones significativo (evidencia 1a). No se ha descrito una mayor incidencia de infecciones oportunistas. Tampoco se ha observado un aumento significativo de procesos tumorales.

Durante la realización del estudio de registro no se observó ningún caso de osteonecrosis de maxilar en las pacientes con osteoporosis tratadas con denosumab en los ensayos de fase II ni de fase III. En la extensión del ensayo de fase III, se han identificado ocho casos en las mujeres que recibieron el fármaco<sup>286</sup>. En cualquier caso, puede decirse del denosumab, al igual que de los bisfosfonatos, que con los datos de que se dispone solo cabe concluir que la incidencia de osteonecrosis de mandíbula en la población osteoporótica parece ser muy baja, con tasas que pueden oscilar entre menos del 0,001% y el 0,15% año<sup>296</sup>.

Igualmente, en la fase de extensión del FREEDOM se han observado dos casos de fractura atípica de fémur, comunicados por AMGEN en circulares. Una ventaja del denosumab respecto a otros antirresortivos radica en la posibilidad de administrarlo en sujetos con insuficiencia renal. No obstante, dada la tendencia de los mismos al desarrollo de hipocalcemia, debe estarse atento a la aparición de dicha complicación, y asegurar un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

*Conclusión.*- El denosumab tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, y disminuye los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, incluidas las de cadera (recomendación A).

## **Asociaciones de fármacos antirresortivos**

La asociación de varios fármacos antirresortivos (por ejemplo, alendronato y tratamiento hormonal sustitutivo o raloxifeno<sup>297-300</sup>) induce mayores incrementos de la DMO que el tratamiento aislado con alguno de estos fármacos, pero no se conoce el efecto de estas asociaciones sobre las fracturas, por lo que no nos ocuparemos de este aspecto en la presente versión de las Guías.

## Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio es una molécula compuesta por una parte orgánica (ácido ranélico) y dos átomos de estroncio. Se utiliza por vía oral, administrándose una vez al día. Se recomienda tomarlo dos horas después de cenar, y permanecer en ayunas hasta el día siguiente, debido a que la ingesta de alimentos disminuye su absorción. El ranelato de estroncio reduce la incidencia de fracturas vertebrales, tanto clínicas como radiológicas, en pacientes con osteoporosis postmenopáusica, según indican los resultados de los ensayos SOTI<sup>301</sup> y TROPOS<sup>302</sup> (evidencia 1a). La reducción al tercer año se sitúa en torno al 40%. El efecto se detecta ya al cabo del primer año. Reduce también la incidencia de fracturas no vertebrales en las pacientes osteoporóticas en un 16%<sup>302</sup> (evidencia 1b). Un estudio *post hoc* ha estimado la reducción de la incidencia de fracturas de cadera en pacientes de alto riesgo (más de 74 años e índice T en cuello de fémur inferior a -2,4 en relación a la población NHANES III) en un 36% (IC 95% 29-62%)<sup>302</sup> (evidencia 2b). El estudio TROPOS había sido planificado para tener una duración de cinco años. Los resultados al cabo de este tiempo muestran un RR de fracturas vertebrales del 0,76 (0,65-0,88) y de fracturas no vertebrales de 0,85 (0,73-0,99)<sup>303</sup>(evidencia 1b). El análisis *post hoc* para valorar el efecto sobre la fractura de cadera en mujeres de mayor riesgo mostró un RR de 0,57 (0,33-0,97) (evidencia 2b). También se han publicado los resultados a 4 años<sup>304</sup> del estudio SOTI. El RR de fracturas vertebrales fue del 0,67 (0,55-0,81) y el de fracturas periféricas del 0,92 (0,72-1,19) (evidencia 2b). Finalmente, se han publicado también los resultados de la extensión conjunta de ambos ensayos a ocho<sup>305</sup> y diez<sup>306</sup> años (879 y 233 pacientes respectivamente), en régimen abierto y sin grupo placebo como control. La incidencia acumulada de fracturas en los años 6-8 fue similar a la de los años 1-3 (fracturas vertebrales, 13,7% y 11,5% respectivamente; fracturas no vertebrales, 12,0% y 9,6%) y la incidencia de ambos tipos de fracturas en conjunto en los años 6-10 fue similar a la de los años 1-5 (fracturas vertebrales, 20,6% y 18,5% respectivamente; fracturas no vertebrales, 13,7% y 12,9%) (evidencia 4) Además, los autores elaboran un teórico grupo control con base en pacientes asignadas a placebo en el estudio TROPOS, respecto al cual consideran que el grupo tratado diez años

presentaría una reducción de fracturas vertebrales del 35% y de no vertebrales del 38% (evidencia inclasificable). El efecto antifractorario se ha demostrado en pacientes de todas las edades y en diferentes situaciones, incluso en mayores de 80 años<sup>307-309</sup>(evidencia 2b) y con distintos grados de remodelado óseo al comienzo del tratamiento<sup>310</sup>(evidencia 2b). La eficacia antifractoraria es similar en la osteoporosis del varón pero sólo hay seguimientos hasta 2 años<sup>311</sup>(evidencia 2b).

El ranelato de estroncio aumenta la DMO de forma continua y uniforme durante todo el tiempo de administración, hasta valores del 14% en la columna y del 10% en la cadera al cabo de tres años (evidencia 1b). El estudio a diez años<sup>306</sup> señala un aumento mantenido en columna de hasta un 34,5%; en cadera el aumento se detiene a los siete años en valores de en torno al 11% (evidencia 2b). Parte de estos aumentos se deben a la presencia en el hueso del propio estroncio depositado en él. Se considera -pero no se sabe con precisión- que, tras la corrección por este componente, los valores de incremento de la DMO son un 50% de los referidos.

El ranelato de estroncio aumenta los marcadores de formación y disminuye los de resorción, ambos en porcentajes próximos al 10%<sup>301</sup> (evidencia 1b). Varios investigadores de la molécula consideran que ello es expresión de que el fármaco estimula la formación e inhibe la resorción ósea, aunque no se dispone de pruebas definitivas al respecto.

La tolerancia al ranelato de estroncio en general es buena, con efectos adversos de poca importancia, como molestias abdominales pasajeras o reacciones cutáneas menores. Sin embargo, ocasionalmente puede presentar complicaciones de mayor importancia, como reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de DRESS<sup>312,313</sup>[evidencia 4]) y problemas vasculares, tanto venosos (trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar) como arteriales (infarto de miocardio). Esto último ha determinado que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) haya limitado la indicación del ranelato de estroncio a pacientes en que se den las siguientes condiciones: a) padecimiento de osteoporosis severa y aumento del riesgo de fractura; b) imposibilidad de utilizar otra alternativa terapéutica; c) ausencia de las siguientes circunstancias: i/ hipertensión arterial mal controlada; ii/ historia de cardiopatía isquémica; iii/ enfermedad arterial periférica; iv/ enfermedad

cerebrovascular. El médico debe valorar el riesgo vascular no sólo antes de instaurar el tratamiento, sino periódicamente después de hacerlo. Según la EMA el ranelato de estroncio debería ser utilizado sólo por médicos expertos en el manejo de la osteoporosis<sup>314</sup>.

*Conclusión:* El ranelato de estroncio es un fármaco eficaz en la disminución de fracturas vertebrales y no vertebrales en las mujeres con osteoporosis (recomendación A), pero por indicación de la EMA su uso está restringido a pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que no puedan utilizar otras alternativas terapéuticas y no presentan ni tienen antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular, así como hipertensión arterial no controlada.

### **PTH 1-34 (teriparatida)**

La teriparatida es el fragmento 1-34 de la PTH. A diferencia de los fármacos considerados previamente, actúa a través de un mecanismo osteoformador. La mayor parte de la información actual sobre ella deriva de un ensayo, el Fracture Prevention Trial<sup>315</sup>, realizado en 1.637 mujeres posmenopáusicas con al menos una fractura vertebral moderada o dos fracturas leves y un seguimiento medio de 18 meses. Puso de manifiesto una reducción del riesgo de fractura vertebral del 65% (RR = 0,35; 0,22-0,55). El riesgo de fracturas no vertebrales disminuyó un 35% y el número de fracturas no vertebrales por fragilidad disminuyó un 53% (RR = 0,47; 25-0,88) (evidencia 1b). En un reciente metaanálisis<sup>316</sup> la reducción del riesgo de fractura vertebral con 20 µg de teriparatida fue del 70% (RR = 0,30; 0,21-0,44). El riesgo de fracturas no vertebrales disminuyó un 38% (RR = 0,62; 0,44-0,87) (evidencia 1a).

En el ensayo pivotal la teriparatida, a dosis de 20 µg, aumentó la DMO en columna lumbar un 9,7% y en cadera total un 2,6% respecto a los valores basales; en el radio distal no se observaron cambios<sup>315</sup> (evidencia 1b). Los incrementos de PICP

al mes y PINP a los 3 meses se correlacionan con el incremento de la DMO lumbar a los 18 meses<sup>46</sup> (evidencia 2b). En el metaanálisis comentado antes<sup>316</sup> la teriparatida aumentó la DMO en la columna lumbar un 8,1% (IC95%: 6,7%-9,6%) y en cadera total un 2,5% (95% IC : 1,7%-3,3%). Con la pauta de uso habitual el aumento de marcadores tiende a alcanzar un máximo entre los 6 y los 9 meses, descendiendo después. El aumento de los marcadores de resorción es más lento, y la diferencia en el área bajo la curva de ambos marcadores en la fase de ascenso ha sido denominada por algunos autores “ventana anabólica”, al interpretarla como un predominio de la formación sobre la resorción<sup>317</sup>

El tratamiento con teriparatida se ha asociado a una reducción de la raquialgia en pacientes con osteoporosis<sup>318</sup> (evidencia 2a). Los efectos adversos más frecuentes han sido mareos, vértigo y calambres en extremidades inferiores. Se ha observado un discreto aumento de la excreción urinaria de calcio; un 11% de los pacientes presentaron hipercalcemia leve, y transitoria<sup>315</sup> (evidencia 1b).

Los datos histomorfométricos de biopsias óseas indican que la teriparatida estimula la formación ósea en los osteoblastos que se encuentran activos en las unidades de remodelación, de forma que aumenta el grosor de las hemioseonas (“formación por remodelación”), y además estimula la formación ósea en las superficies quiescentes (“formación por modelación”)<sup>319,320</sup>. El aumento de formación de masa ósea se traduce en un incremento de la conectividad trabecular.

Los beneficios de la teriparatida sobre la DMO son mayores si se llega a completar los 24 meses permitidos y disminuyen tras la retirada del tratamiento, a menos que la misma vaya seguida de la administración de un fármaco antirresortivo<sup>321</sup> (evidencia 2b). Aunque el tratamiento previo con bisfosfonatos retrasa el efecto anabólico de la teriparatida transitoriamente, no impide que posteriormente se alcance el mismo de forma adecuada<sup>322</sup> (evidencia 1b).

*Conclusión:* La teriparatida tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, particularmente en columna lumbar, y aumenta los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales (recomendación A).



## **PTH (1-84)**

La PTH 1-84 se mencionó ya en la versión anterior de las Guías, pero no se la consideró en la valoración final por haberse publicado los resultados de su estudio pivotal después de finalizada la discusión de aquéllas. Dicho estudio<sup>323</sup> consistió en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en que mujeres con osteoporosis postmenopáusia (definida por criterios densitométricos o de presencia de fracturas vertebrales [presentadas por el 19%]) fueron asignadas a 100 µg /d de PTH 1-84 administradas por vía subcutánea, o a placebo, durante 18 meses. El RR de nueva fractura vertebral fue de 0,42 (0,24-0,72) y el de fractura no vertebral de 0,97 (0,71-1,33) (evidencia 1b).

La PTH 1-84 determina un aumento progresivo y dosis dependiente de la DMO lumbar, con cambios no significativos en el fémur, así como un aumento precoz de los marcadores del remodelado óseo, especialmente de los de formación<sup>324</sup> (evidencia 1b)

*Conclusión.-* La PTH 1-84 tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, particularmente en columna lumbar, y aumenta los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas vertebrales (recomendación A). El fármaco no está disponible en estos momentos por desabastecimiento del mercado, por lo que no se le considerará en lo sucesivo en esta edición de las Guías.

## **Terapia combinada o secuencial con PTH (1-34 ó 1-84)**

Se han realizado varios estudios administrando PTH (1-34 o 1-84) asociada a otros fármacos (fundamentalmente bisfosfonatos y denosumab) o en pauta secuencial con los mismos. Algunos de estos trabajos muestran resultados alentadores. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que han considerado como variable de efecto únicamente la masa ósea, pero no las fracturas, por lo que aún no estamos en condiciones de recomendar ninguna pauta en la práctica clínica diaria. En esta versión de las Guías no se considerarán estos regímenes terapéuticos. Son excepción los

aspectos ya señalados en otro lugar de que: a) la administración de PTH debe seguirse de tratamiento con un antirresortivo potente, y b) la administración de bisfosfonatos previamente a la de PTH enlentece el efecto de ésta, pero no lo disminuye.

## **Vertebroplastia y cifoplastia**

La vertebroplastia y la cifoplastia no se consideraron en las guías anteriores por no disponerse de estudios con un grado de evidencia suficiente sobre su eficacia. La vertebroplastia consiste en la inyección de un cemento de metacrilato en una vértebra fracturada, con la finalidad de estabilizar la vértebra y aliviar el dolor.

Numerosos estudios no aleatorios (revisados en varias ocasiones<sup>325-330</sup>) sugieren, efectivamente, un efecto beneficioso de la vertebroplastia en pacientes con dolor secundario a fracturas vertebrales, incluidas las osteoporóticas. Sin embargo, el abordaje del tema mediante estudios aleatorios ha sido menos esperanzador.

Diversos autores (Voormole et al.<sup>331</sup>, Klazen et al.<sup>332</sup>, Farrokhi et al.<sup>333</sup>, Blasco et al.<sup>334</sup>) (evidencia 2b) han observado respuesta del dolor a la vertebroplastia, pero otros no (Rousing et al.<sup>335</sup>) (evidencia 2b). En general, la diferencia entre los grupos tratados y los controles tiene lugar inicialmente, sin que las diferencias se mantengan al cabo del tiempo. Varios estudios han señalado el desarrollo de nuevas fracturas en los pacientes sometidos a vertebroplastia (evidencia 2b). Únicamente hay dos estudios en los que las pacientes del grupo control han sido objeto de una intervención simulada, incluyendo la anestesia local, sin que en ninguno de ellos se hayan observado diferencias significativas<sup>336,337</sup> (evidencia 1b). Tampoco hubo diferencias en el metaanálisis de ambos estudios<sup>338</sup> (evidencia 1a). Ocasionalmente se ha descrito fuga de materiales.

La cifoplastia es similar a la vertebroplastia, en el sentido de que utiliza un cemento para estabilizar la fractura y reducir el dolor; pero a diferencia de ella, antes de inyectar el cemento se coloca dentro de la vértebra un balón que se hincha paulatinamente intentando expandir el cuerpo vertebral y recuperar su forma; en el

hueco formado se introduce una sustancia que una vez que se solidifica presta rigidez al cuerpo vertebral. Con esta técnica la extravasación de cemento es menor.

Se han realizado dos estudios aleatorios con cifoplastia<sup>339,340</sup>[evidencia 2b]]. Ambos pueden considerarse positivos a corto plazo, si bien a la larga no hubo diferencias entre los grupos tratados y los controles.

Un metaanálisis<sup>341</sup> ha analizado comparativamente la eficacia de la vertebroplastia y la cifoplastia, concluyendo que no hay diferencias significativas en la mejoría clínica (dolor, situación funcional) entre ambos grupos. La frecuencia de fuga de contraste tendió a ser algo mayor con la vertebroplastia, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Tampoco encontraron diferencias en la frecuencia de nuevas fracturas (evidencia 1a).

Un estudio<sup>342</sup> ha señalado que los pacientes sometidos a una segunda vertebroplastia tratados con teriparatida evolucionan mejor que los tratados con alendronato o raloxifeno en cuanto al dolor referido en una escala visual y en cuanto a la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (evidencia 2b).

**Conclusión:** La vertebroplastia y la cifoplastia no se recomiendan en pacientes con fracturas vertebrales asintomáticas o con dolor leve, o en aquéllas de más de un año de evolución. Pueden considerarse de manera individualizada, no sistemática, en pacientes con fracturas de menos de 6 semanas de evolución y dolor intenso a pesar del tratamiento médico. Pueden considerarse también de manera individualizada en pacientes con dolor persistente importante por fracturas con una evolución entre 6 semanas y un año que presentan edema en la resonancia magnética. Igualmente, pueden ser de utilidad en pacientes con contraindicación o mala tolerancia a analgésicos (recomendación B). Dada la relación coste-beneficio, la vertebroplastia es en general preferible a la cifoplastia (recomendación B). Puesto que ambas pueden aumentar el riesgo de fracturas en las vértebras adyacentes, su realización debe acompañarse de tratamiento médico de la osteoporosis (recomendación D).

## Control del tratamiento

Se han propuesto tres tipos de factores para controlar la respuesta al tratamiento: las fracturas, la DMO y los marcadores.

a) Fracturas.- Ningún tratamiento actual anula el riesgo de fractura, aunque pueda disminuirlo; en consecuencia, el que se desarrolle una fractura mientras un paciente sigue un determinado tratamiento, no significa que dicho tratamiento no sea efectivo. Sin embargo, las probabilidades de que se desarrollen nuevas fracturas son inversamente proporcionales a la eficacia del fármaco. En este sentido, el que una fractura se repita por segunda vez aumenta las dudas respecto a dicha eficacia. Por ello un grupo de la IOF<sup>343</sup> ha considerado que la aparición de una segunda fractura debe poner sobre aviso respecto a la posibilidad de que el fármaco no sea eficaz y de que, por tanto, deba considerarse un cambio de tratamiento (evidencia 5).

b) DMO.- El comportamiento de la DMO varía con el tipo de fármaco utilizado, pero en cualquier caso, con ninguno de ellos debe descender (el radio constituye una excepción en lo que se refiere a la Teriparatide). Por ello se considera ausencia de respuesta el descenso de la DMO en el año o los años inmediatos al comienzo del tratamiento. No hay acuerdo respecto a qué grado de descenso debe exigirse para considerar que existe una falta de respuesta terapéutica, pero suele aceptarse<sup>343</sup> el mínimo cambio significativo (igual al coeficiente de variación de la técnica x 2,8) (evidencia 5). Antes de aceptar que realmente se ha producido un descenso en la DMO, debe repetirse la medición de la misma. La modificación de la DMO debe valorarse en términos absolutos ( $\text{g/cm}^2$ ), y no mediante la consideración de los cambios en la T.

Respecto a la frecuencia con que debe realizarse una densitometría de control durante el tratamiento, no existe evidencia basada en ensayos clínicos que permita establecer una norma fundada en más elementos que la opinión de expertos. Un grupo de autores defiende hacerlo bianualmente, mientras que otros consideran que puede hacerse más espaciadamente. Esta postura podría combinarse con

controles anuales de los marcadores del recambio óseo, de los que hablamos a continuación.

c) Marcadores del recambio óseo.- Consideraremos sólo su comportamiento con los fármacos antirresortivos. Los marcadores deben descender si estos fármacos están siendo activos. De nuevo, la intensidad del cambio que indica acción del fármaco suele considerarse definida por el mínimo cambio significativo. Este está establecido en aproximadamente un 30%<sup>343</sup> para los marcadores séricos más modernos (PINP, CTX). Los antirresortivos más potentes (bisfosfonatos, denosumab) superan con facilidad esta cifra, por lo que no es difícil valorar la respuesta a los mismos mediante la utilización de estos marcadores. En cambio, con marcadores más antiguos -para los que el mínimo cambio significativo es mayor-, y con antirresortivos menos potentes, - que disminuyen los marcadores en menor medida-, este criterio puede no ser de utilidad.

Es importante tener en cuenta que puede ocurrir que un fármaco esté siendo activo (disminución de los marcadores, mantenimiento de la DMO), y sin embargo se produzcan nuevas fracturas. Ello ocurre especialmente si las condiciones del hueso al comienzo del tratamiento son de intenso deterioro, dado que el efecto beneficioso del fármaco (fundamentalmente consistente en un aumento de resistencia ósea por disminución del espacio en remodelación en el caso de los fármacos antirresortivos) puede ser insuficiente. En este sentido, se plantea para el futuro el desarrollo del concepto de "valoración de la respuesta por objetivos terapéuticos", que frente al planteamiento respuesta/no respuesta, admite posibilidades intermedias (p. ej., respuesta, pero inferior a la deseable).

De acuerdo con lo anterior, y de acuerdo también con la posición mantenida por el grupo de trabajo de la IOF<sup>343</sup>, la SEIOMM considera que, sin que actualmente estemos en condiciones de poder definir con precisión si existe o no fracaso terapéutico ante un paciente concreto, debe valorarse el cambio de tratamiento en las siguientes circunstancias (recomendación D):

- a) Desarrollo de dos fracturas sucesivas
- b) Coincidencia de dos de los tres siguientes factores:

- desarrollo de una nueva fractura
- disminución de la DMO por encima del mínimo cambio significativo
- descenso de los MRO inferior al mínimo cambio significativo (o permanencia de sus niveles por encima de valores premenopáusicos)

Debe recordarse que, ante una aparente falta de respuesta, antes de proceder a un cambio terapéutico hay que considerar las siguientes posibles explicaciones ajenas al fármaco:

- a) falta de vitamina D
- b) padecimiento de formas secundarias de osteoporosis
- c) cumplimiento inadecuado
- d) tendencia a las caídas
- e) defectos en las técnicas de medida tanto de DMO como de marcadores de remodelación
- f) existencia de un grave deterioro óseo, que hace que sea esperable una nueva fractura aunque el fármaco sea activo

## **Duración del tratamiento**

La duración exacta que debe tener el tratamiento en la osteoporosis no se conoce. Sabemos que se trata de una enfermedad crónica que hoy por hoy no estamos en condiciones de curar, por lo que debe plantearse como una enfermedad que exige tratamiento indefinido. Esto, sin embargo, no significa que la administración de fármacos deba ser necesariamente permanente ni que el fármaco administrado deba ser siempre el mismo. Está justificado interrumpir el tratamiento cuando la relación riesgo/beneficio se hace desfavorable. Esta situación puede darse en varias circunstancias: a) por haber alcanzado los objetivos terapéuticos; b) por pérdida de eficacia; c) por aumento del riesgo de desarrollo de efectos secundarios.

### *a) Consecución de los objetivos*

En principio, una vez alcanzados los objetivos terapéuticos (por ejemplo, una masa ósea adecuada), y mientras éstos se mantengan, apenas cabe esperar beneficio adicional; sin embargo, persiste el riesgo de efectos secundarios del fármaco utilizado. Sería procedente por tanto retirar éste. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que por la propia naturaleza de la enfermedad, los objetivos alcanzados tienden a desaparecer rápidamente tras la suspensión del tratamiento (reanudación de la pérdida ósea), por lo que de hecho puede resultar difícil justificar su retirada. Constituye una excepción el tratamiento con bisfosfonatos, ya que éstos, por permanecer unidos al hueso, poseen un efecto residual que permite mantener los objetivos un cierto tiempo. Ya que dicho efecto se acaba agotando, el tratamiento debe reintroducirse posteriormente. El periodo durante el cual la paciente permanece sin recibir el fármaco se conoce como “vacaciones terapéuticas”.

Los objetivos a alcanzar en el tratamiento de la osteoporosis no están bien definidos. Por lo que se comenta después, se tiende a considerar que en una paciente que no presente fracturas, el objetivo terapéutico puede establecerse en  $-2,5$  T en cuello de fémur, de forma que, alcanzado este valor, el tratamiento puede retirarse. Si existe fractura previa, cabe distinguir dos posibilidades: a) que la fractura se haya desarrollado recientemente (en los últimos 3-5 años, cuando probablemente la paciente ya estaba en tratamiento); en tal caso se debe continuar con tratamiento independientemente del valor de DMO; b) que la fractura se haya desarrollado con anterioridad a los 3-5 últimos años (probablemente, de hecho, antes de empezar el tratamiento); en este caso puede considerarse un objetivo densitométrico un poco más exigente que el señalado para cuando no existe fractura previa:  $-2,0$  T. (Recomendación D).

Nos hemos referido al valor de T en cuello de fémur porque así se señala en los diversos documentos internacionales de posicionamiento respecto a este tema. Sin embargo, consideramos que probablemente es adecuada su aplicación a la columna lumbar.

## *b) Pérdida de eficacia*

En los últimos años se ha planteado la posibilidad de que los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis -o algunos de ellos- pierdan su eficacia con el tiempo. La información de que disponemos al respecto es escasa, fundamentalmente debido a que los ensayos clínicos han interrumpido la rama placebo al cabo de 3-5 años de estudio, con lo que deja de estar disponible el referente de eficacia habitual. No obstante, existen formas indirectas de abordar el estudio de este tema. Básicamente se ha recurrido a dos.

b.1. Comparación de la incidencia de fracturas en las personas a las que se retira el fármaco con la de aquellas en las que se mantiene.- Estudios realizados con el zoledronato y el alendronato sugieren que pueden evolucionar peor (mayor incidencia de fracturas) aquéllas pacientes a las que se retira el tratamiento, al menos si se trata de pacientes con riesgo de fractura alto. El estudio pivotal del zoledronato (HORIZON PFT) tuvo una duración de tres años, tras los cuales algo más de 1200 enfermas de la rama tratada se dividieron en dos grupos, de los que uno siguió con tratamiento otros 3 años, completando así 6, mientras que el otro pasó a placebo. Durante los tres años de la extensión, la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas en el primero fue un 50% inferior que en el segundo (OR: 0,51; 0,26-0,95)<sup>239</sup> (evidencia 2b). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en otros tipos de fracturas, pero los intervalos de confianza fueron muy amplios, y no excluyen posibles efectos beneficiosos. Posteriormente se han realizado análisis por subgrupos<sup>344</sup> para tratar de identificar subpoblaciones específicas en las que fuera particularmente arriesgado suspender el tratamiento. Se han identificado tres: i/ pacientes con DMO en cuello de fémur igual o inferior a -2,5; ii/ pacientes con una fractura vertebral morfométrica desarrollada durante los tres años del ensayo pivotal; iii/ pacientes con una fractura presente al comienzo de la extensión (aunque fuera previa a la inclusión en el ensayo pivotal). En dichas poblaciones las posibilidades de desarrollar una fractura en el grupo que abandonó el tratamiento fueron entre 2 y 5 veces superiores respecto a las que no lo abandonaron (dependiendo del tipo de



fractura considerada) (evidencia 2c). Estudios similares se han realizado con el alendronato. En el estudio FLEX<sup>181</sup>, enfermas que habían recibido alendronato durante 5 años, continuaron con el mismo otros 5 ó pasaron a recibir placebo. En aquéllas se observó, respecto a éstas, una reducción del riesgo de sufrir fracturas vertebrales clínicas del 55% (RR: 0,45; 0,24-0,85). En las demás fracturas no se observaron cambios significativos (evidencia 1b). Sin embargo, en un análisis *post hoc* se comprobó que de las pacientes sin fractura vertebral, pero con una T en cuello femoral igual o inferior a -2,5, aquellas que continuaron con alendronato redujeron a la mitad el riesgo de sufrir una fractura no vertebral (RR: 0,50; 0,26-0,96;)<sup>182</sup>. En las mujeres sin fractura vertebral previa, sin embargo, no se observó esta reducción. En cualquier caso, el análisis se basa en un número de fracturas pequeño, con poco poder estadístico (evidencia 2b).

b.2. Comparación de la incidencia de fracturas en los pacientes asignados a tratamiento durante la extensión con la de los pacientes asignados a tratamiento durante los ensayos pivotaes.- Esta aproximación ha sido utilizada con otros fármacos, como el denosumab y el ranelato de estroncio. Respecto al primero, enfermas pertenecientes a la rama asignada a tratamiento en el estudio FREEDOM<sup>279</sup>, han seguido recibiendo el fármaco tres años más; la incidencia anual de fractura vertebral observada en ellos fue de 0,9% para los años 4-5<sup>286</sup> y de 1,5% para el año 6<sup>287</sup>, frente al 0,9-1,1% en los años del FREEDOM (en estos primeros tres años la incidencia en el grupo placebo había sido de 2,2-3,1%) (evidencia 2b). Con el ranelato de estroncio se ha realizado un análisis análogo con las pacientes tratadas en el SOTI y TROPOS que han seguido recibiendo tratamiento por diversos periodos (el más largo, de 10 años). La incidencia acumulada de fracturas en los años 6-8 fue similar a la de los años 1-3 (fracturas vertebrales, 13,7% y 11,5% respectivamente; fracturas no vertebrales, 12,0% y 9,6%)<sup>301</sup> y, por otra, la incidencia de ambos tipos de fracturas en conjunto en los años 6-10 es similar a la de los años 1-5 (fracturas vertebrales, 20,6% y 18,5% respectivamente; fracturas no vertebrales, 13,7% y 12,9%)<sup>306</sup> (evidencia 4). Además, tanto los autores que han desarrollado los estudios del denosumab como los de ranelato de estroncio han elaborado -con base en las pacientes asignadas a placebo en los correspondientes estudios pivotaes- unos teóricos grupos controles, respecto a

los cuales consideran que en la extensión del tratamiento se consiguen reducciones de fracturas vertebrales de en torno al 40% (también de las no vertebrales para el ranelato de estroncio, según dichos autores).

Aunque el grado de evidencia proporcionado por estos estudios es bajo (particularmente en los casos en que el número de enfermas seguidas ha sido pequeño, por ir disminuyendo a lo largo de los años de seguimiento) y la información de que disponemos para unos y otros fármacos no es uniforme, en líneas generales -y con las reservas que imponen las ideas comentadas- pueden extraerse dos conclusiones: i/ hay razones para creer que los fármacos mantienen, al menos en cierta medida, su eficacia a largo plazo; ii/ esta eficacia se deja notar sobre todo en las pacientes que, tras años de tratamiento, se encuentran aún en situación de riesgo de fractura alto.

*c) Aumento del riesgo de desarrollar efectos secundarios indeseables a largo plazo*

Tal posibilidad constituye una razón obvia para retirar el tratamiento, al menos transitoriamente, mientras desaparece el riesgo del efecto secundario. En la práctica, cuando se plantea dicha posibilidad se tiene presente una complicación concreta: la fractura atípica de fémur inducida por los bisfosfonatos y el denosumab. Ya nos hemos referido a ella a propósito de los efectos adversos de los bisfosfonatos. En relación con el concepto de relación riesgo/beneficio que estamos desarrollando ahora, debe señalarse que se ha calculado que por cada fractura atípica presumiblemente atribuible a los bisfosfonatos se evitarían alrededor de 50-100 fracturas de cadera<sup>345,346</sup>, y lógicamente una cifra mayor de fracturas osteoporóticas en general. La validez de este dato es difícil de precisar. De todos modos, también es importante tener en cuenta que la incidencia de fractura atípica de fémur disminuye rápidamente tras la retirada del fármaco.

Las ideas comentadas permiten concluir unas normas generales de comportamiento en relación a la duración del tiempo que debe mantenerse el tratamiento. Dichas normas revisten el carácter de consenso de expertos, y están cristalizando internacionalmente en una postura<sup>242,347-350,351</sup> que puede concretarse en los puntos siguientes (recomendación D):

1. Las enfermas tratadas con bisfosfonatos o denosumab deben evaluarse a los 3-5 años de tratamiento
2. Tras dicha evaluación, el tratamiento debe mantenerse (con el mismo fármaco o con otro) si se da una de las siguientes circunstancias
  - Ausencia de fracturas pero DMO en cuello de fémur inferior a  $< -2,5 T$
  - Desarrollo de fracturas en los 3-5 años anteriores a la evaluación
  - Presencia de fracturas con anterioridad a este periodo y DMO en cuello de fémur inferior a  $-2,0 T$  (aunque los estudios en que se basan estos criterios están realizados con determinaciones de DMO en cuello femoral -por lo que se señala esta localización en las normas enunciadas-, es probable que puedan utilizarse los valores de DMO en columna lumbar de forma similar).

Si no se da ninguna de estas circunstancias el tratamiento puede retirarse

Si el tratamiento se mantiene, debe reevaluarse periódicamente la posibilidad de retirarlo. No se sabe cada cuanto debe realizarse la reevaluación, ni si existe un tiempo máximo de tratamiento. Con frecuencia se establece un límite de diez años, por la doble razón de que no existen trabajos sobre la eficacia de los fármacos más allá de este tiempo, y de que al cabo del mismo las posibilidades de fractura atípica de fémur pueden ser altas. Si se decide retirar el tratamiento antirresortivo, pero la paciente continúa en situación de riesgo, no debe dejársela desprotegida, y se debe administrar otro fármaco en su lugar, como teriparatida o, si no fuera posible, ranelato de estroncio. De todos modos, no existen datos que acrediten fehacientemente que los antirresortivos no puedan administrarse más de diez años.

Cuando se retira un tratamiento con bisfosfonatos, la suspensión debe ser temporal (“vacaciones terapéuticas”). No se sabe cuál debe ser la duración del tiempo de suspensión, ni cómo decidir cuándo finalizarlo. Se considera que de uno a tres años -en función del bisfosfonato utilizado- puede ser un periodo adecuado (tal vez un año

para el risedronato, dos para el alendronato y tres para el zoledronato). Se ha sugerido que el control de los marcadores y de la DMO puede ayudar a tomar la decisión, aunque no estamos en condiciones de asegurarlo. En teoría, si la DMO continúa por encima del valor “objetivo” (p.ej.  $-2,5 T$ ), tal vez pueda mantenerse a la paciente sin tratamiento. En el caso del denosumab es probable que no deban concederse vacaciones terapéuticas en sentido estricto, ya que tras su retirada no sólo no existe un efecto residual, sino que el recambio aumenta más allá de valores basales (“efecto rebote”)<sup>289</sup> (evidencia 1b). Se ha señalado la conveniencia de instaurar un régimen de inhibición de la resorción más suave (p.ej., un SERM, bisfosfonatos orales a media dosis, una única dosis de zoledronato).

En el manejo de las situaciones comentadas sería de utilidad poder conocer qué pacientes tienen mayor riesgo de sufrir una fractura atípica; sin embargo, y a pesar de que se han descrito varios factores de riesgo (inicio del tratamiento a edades tempranas, pluripatología, tratamiento con glucocorticoides, engrosamiento de la cortical diafisaria, etc.)<sup>352</sup> (evidencia 4), por el momento no disponemos de criterios fiables que nos puedan ayudar en la toma de decisiones.

## **Alternativas terapéuticas**

Un cambio de tratamiento puede plantearse por varios motivos, y cada uno de ellos puede determinar una elección distinta del fármaco sustituto. Razones para cambiar un tratamiento son las siguientes: a) cambio por intolerancia; b) cambio por modificación en la indicación; c) cambio por aparente falta de respuesta.

a) Cambio por intolerancia.- En este caso está justificada la elección de un fármaco de potencia o mecanismo de acción similares (no es necesario administrar un fármaco más potente o que se administre por una vía más segura) (recomendación D)

b) Cambio por modificación en la indicación.- Se trata de casos específicos:

\* Finalización de un ciclo de tratamiento con PTH.- Debe administrarse un antirresortivo, que en principio debería ser potente, dado que la indicación para la administración de PTH es un riesgo de fractura alto (recomendación B).

\* Retirada de SERMs por aumento de riesgo de fractura o en relación con la edad de la paciente.- Hemos señalado la posibilidad de administrar un SERM al empezar un tratamiento en una mujer joven con poco riesgo de fractura de cadera. Si la paciente desarrollara una fractura (lo que por sí mismo no puede considerarse fracaso terapéutico) o cumpliera los 65-70 años, dejaría de cumplir los requisitos que indicaron la utilización del SERM, y debería cambiarse a un tratamiento convencional con bisfosfonatos (recomendación D).

\* Retirada de un fármaco antirresortivo potente tras varios años de tratamiento, por considerar que existe riesgo de efectos secundarios.- En este caso caben dos posibilidades: que el enfermo no esté ya en situación de riesgo, en cuyo caso pueden concederse unas vacaciones terapéuticas, o que persista en situación de riesgo. En el apartado anterior se ha comentado la conducta a seguir en este caso (recomendación B).

c) Cambio por aparente falta de respuesta.- Una vez más, no disponemos de datos basados en ensayos clínicos para decidir lo que debemos hacer en este caso, pero la IOF aconseja seguir las siguientes reglas generales<sup>343</sup> (recomendación D):

\* Elegir un fármaco considerado de mayor potencia (mayor capacidad de reducción de fracturas)

\* Elegir un fármaco que actúe por otro mecanismo (p. ej., cambiar un antirresortivo por un osteoformador)

\* Elegir un fármaco que actúe por otra vía (p. ej., cambiar un fármaco oral por otro inyectable).

## **Algoritmos de decisión clínica: algoritmo de elección de fármaco y algoritmo de tratamiento secuencial**

Las guías previas de la SEIOMM proponían un algoritmo en que establecían tres posibles escenarios terapéuticos. La razón de establecer estas tres situaciones se basaba en los tipos de fármacos de que disponíamos en aquel momento: a) Un fármaco -el único- con potencial osteoformador y con notable eficacia frente a las fracturas, de mayor coste económico y administración subcutánea diaria: la teriparatida; b) un fármaco menos eficaz, capaz de disminuir únicamente las fracturas vertebrales, pero muy bien tolerado, con un buen precio, fácil de tomar, con el beneficio añadido de reducir el riesgo de cáncer de mama, pero limitaciones para el uso en pacientes de edad (aumento del riesgo de trombosis venosa y ausencia de eficacia en la prevención de las fracturas no vertebrales y de cadera): el raloxifeno; c) unos fármacos con eficacia en todos los tipos de fracturas, relativamente baratos (de hecho, uno de ellos se comercializaba ya como genérico), de administración aceptablemente cómoda, y sin efectos secundarios de particular importancia: el alendronato y el risedronato; d) finalmente, el resto de los fármacos, con distintos grados de eficacia y efectos secundarios: el ranelato de estroncio (eficaz en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales); y el etidronato, el ibandronato y la calcitonina (eficaces sólo en la prevención de la fractura vertebral).

De acuerdo con ello, los escenarios propuestos eran tres: a) paciente con riesgo de fractura elevado (definido como el equivalente a dos o más fracturas vertebrales): en esta situación recomendábamos teriparatida, seguida a los 18 meses de un bisfosfonato; b) paciente joven con riesgo moderado de fractura vertebral y poco riesgo de fractura de cadera (situación definida por una densitometría baja exclusivamente en columna, y sin fracturas): para esta situación recomendábamos el raloxifeno; c) resto de situaciones de riesgo: en este tercer supuesto recomendábamos el alendronato y el risedronato como fármacos de primera elección, el ranelato de estroncio de segunda, y el resto de tercera.

El panorama terapéutico ha cambiado en estos años, y de acuerdo con ello proponemos también un cambio en los escenarios terapéuticos. Se han incorporado el zoledronato y el denosumab como fármacos de gran eficacia (no sólo son eficaces sobre los tres tipos de fracturas, sino que lo hacen de forma marcada: disminuyen el riesgo de fractura vertebral en aproximadamente un 70%). Se ha incorporado

también el bazedoxifeno, un fármaco de comportamiento similar al raloxifeno, aunque en un estudio *post hoc* se ha mostrado capaz de disminuir la fractura no vertebral en personas de alto riesgo. Y ya no sólo disponemos en forma genérica del alendronato sino de la del risedronato e incluso del zoledronato. También el raloxifeno existe en forma de genérico. Por otra parte, se han desaconsejado o dejado de utilizar varios fármacos: a) la calcitonina se ha desaconsejado para el tratamiento de la osteoporosis por haberse revelado como carcinógena; b) no está disponible en el mercado la PTH 1-84, que de hecho se había incorporado después de las guías anteriores; c) prácticamente se ha prescindido del etidronato, porque su fundamental ventaja (el precio) ha dejado de constituir tal al aparecer los genéricos, más eficaces; d) el ranelato de estroncio se recomienda sólo en pacientes con osteoporosis severa que no puedan utilizar otras alternativas terapéuticas y no presenten enfermedad vascular ni hipertensión arterial mal controlada. El tratamiento con PTH1-34, que antes se limitaba a 18 meses (siguiendo la normativa europea; en EEUU se administraba 24 meses), se acepta ahora que tenga una duración de 24, vista la seguridad de la misma. Y junto a ello, ha venido a modificar de forma relevante los usos terapéuticos la descripción, como complicación de los antirresortivos potentes, de la fractura atípica de fémur, lo que ha planteado la posible conveniencia de limitar la duración del tratamiento con estos fármacos. Por otra parte, se ha puesto de manifiesto otro hecho igualmente importante: la necesidad de tener programados tratamientos alternativos para las ocasiones en que suspendemos un tratamiento previo, lo que ha venido a cristalizar en el término de “terapia secuencial”. Esto último ha determinado que hoy no sólo haya que pensar en el fármaco con que iniciamos un tratamiento, sino en el fármaco con que lo vamos a continuar. Dada la dificultad de hacerlo de otra forma, para responder a estas dos necesidades, hemos elaborado dos algoritmos independientes.

#### *Algoritmo de elección de fármaco*

Este algoritmo es el resultado de modificar el algoritmo de las guías anteriores en función de los cambios surgidos desde su elaboración en el campo de la osteoporosis. Mantenemos los mismos escenarios terapéuticos propuestos en las guías anteriores, aunque se modifique el abordaje de alguno de ellos (figs. 1 y 2):

- Paciente con riesgo de fractura vertebral elevado (definido como el equivalente a dos o más fracturas vertebrales).- En esta situación recomendamos la teriparatida durante 24 meses, seguida de la administración de alendronato o risedronato, zoledronato o denosumab. Si por alguna razón el médico o la propia paciente no desean utilizar teriparatida, puede administrarse desde el principio uno de los otros cuatro fármacos. La Comisión considera que la teriparatida puede estar indicada incluso en ausencia de fracturas si la DMO es muy baja (p.ej.,  $\leq -4$  T).
- Paciente joven con riesgo moderado de fractura vertebral y poco riesgo de fractura de cadera (situación definida por la ausencia de fracturas y la existencia de valores densitométricos de osteoporosis exclusivamente en columna).- Continuamos considerando una situación adecuada para administrar un SERM, añadiendo el bazedoxifeno a la propuesta anterior de raloxifeno. A las razones que nos movían a recomendar este tipo de fármaco en las guías anteriores se ha añadido ahora la descripción de la fractura atípica de cadera como complicación a largo plazo de los bisfosfonatos y el denosumab, que aconseja retrasar el uso de los mismos. Análogamente, la utilización de un SERM, cuando está justificada, obvia los problemas relacionados con la manipulación dentaria. Como en el caso anterior, si el médico o la propia paciente no desean utilizar un SERM, puede administrarse alendronato o risedronato.
- Paciente con otras situaciones de riesgo.- Para esta situación disponemos de cuatro fármacos: alendronato, risedronato, zoledronato y denosumab. Todos ellos tienen en común ser eficaces en los tres tipos de fracturas, ser aceptablemente baratos, y ser de administración relativamente cómoda. Los cuatro son antirresortivos. Hay dos hechos que permiten separarlos en dos grupos. El primero es

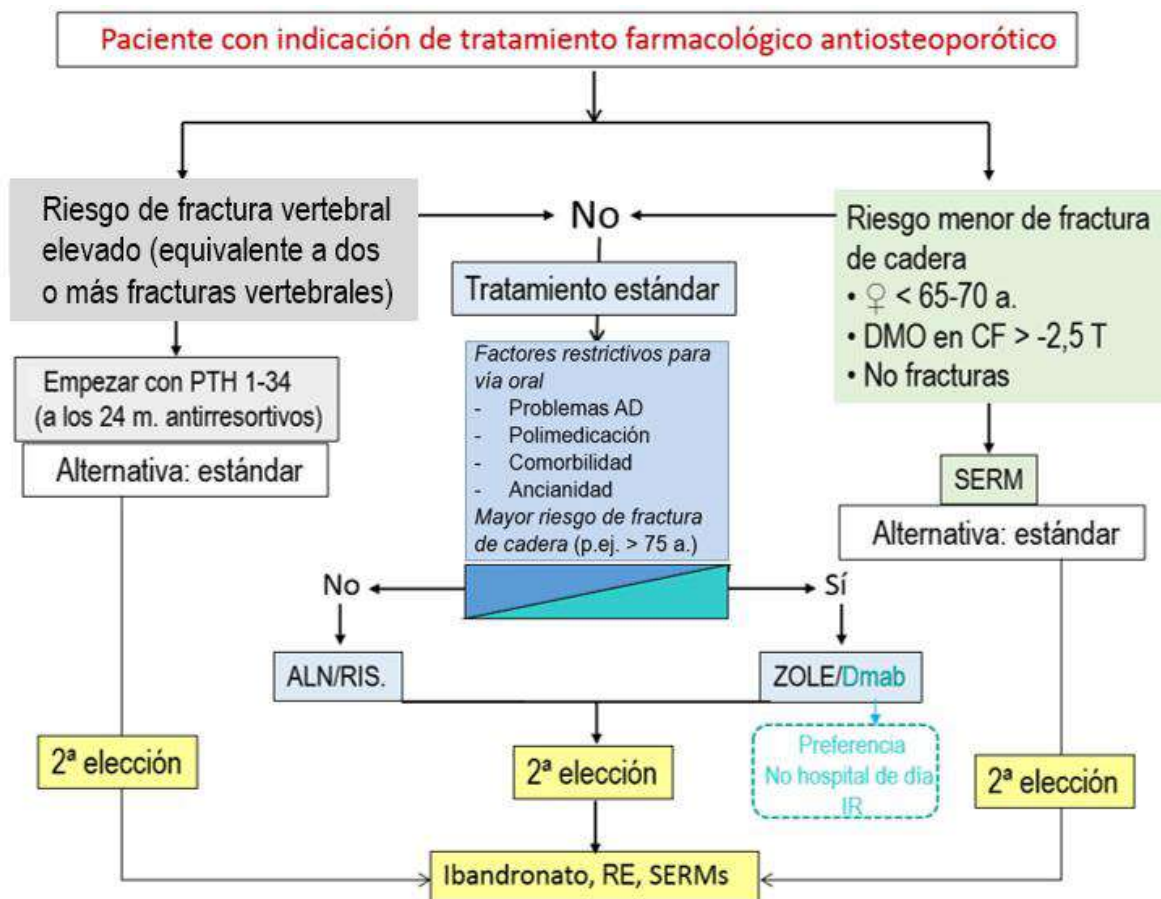


la vía de administración, oral para el alendronato y el risedronato, inyectable para el zoledronato y el denosumab. El segundo es el precio. Los dos primeros son más baratos, por disponerse para ellos de formulaciones genéricas. También se dispone de formulación genérica para el zoledronato, pero el hecho de que se administre por vía endovenosa en un hospital de día supone un aumento en los costes. El denosumab tiene un coste superior. Estos dos últimos, aunque resultan más caros, presentan en cambio una indudable ventaja en términos de tolerancia oral, particularmente en enfermos polimedcados, lo que es frecuente en los pacientes ancianos. Ello facilita la adherencia, lo que es de gran interés en el momento de mayor propensión a la fractura osteoporótica más temida (la fractura de cadera). El denosumab tiene la ventaja respecto al zoledronato de no requerir hospital de día, no presentar reacción pseudogripal, y no estar contraindicada su administración en pacientes con filtrado glomerular bajo (inferior a 30-35 ml/min), algo que no es infrecuente en edades avanzadas de la vida. De acuerdo con lo anterior pensamos que en esta tercera situación pueden considerarse dos grandes tipos de posibilidades terapéuticas: a) alendronato o risedronato; b) zoledronato o denosumab. La elección entre una u otra no puede hacerse de forma categórica, sino en función de la ausencia o presencia de una serie de factores - y en particular de la coincidencia de varios de ellos-, que de forma genérica podríamos denominar "factores restrictivos para la administración oral". Entre ellos cabe señalar la intolerancia oral, la comorbilidad, la probable polimedicación acompañante de la misma, la presunción de falta de adherencia, y la ancianidad. Cuantos menos de estos factores estén presentes, más aconsejados consideramos el alendronato o el risedronato; cuantos más lo estén, el zoledronato o el denosumab. La existencia de un alto riesgo de fractura de cadera (y la ancianidad es uno de los más importantes) puede ser otra razón para preferir los fármacos parenterales, en general más potentes. A este respecto cabe recordar que estudios *post hoc* con denosumab y zoledronato en pacientes con más de 75 años, el primero parece haberse mostrado más efectivo. Otras circunstancias que aconsejan la elección de denosumab son la disponibilidad de hospital de día (limitada en Atención Primaria) y la disminución del filtrado glomerular (el zoledronato está contraindicado con aclaramientos inferiores a 30 ml/min, lo que no ocurre con el denosumab).

También deben tenerse en cuenta las preferencias del enfermo respecto a la forma de administración.

Como fármacos de segunda elección para todas las situaciones quedan el ibandronato, el ranelato de estroncio y los SERM.

Queremos insistir en la idea de que el algoritmo plantea unas líneas de actuación que no pueden interpretarse rígidamente. La Comisión es consciente de que entre los perfiles clínicos de los pacientes a los que hemos asignado las diversas opciones terapéuticas existen zonas intermedias, de superposición, en que puede ser correcta la aplicación de más de un tipo de fármaco. Lo que se ofrece aquí son actitudes terapéuticas que la Comisión considera preferible, pero no excluyentes ni únicas.



Problemas AD: Problemas en el Aparato Digestivo

IR: Insuficiencia renal (ver indicación según filtrado glomerular en el texto)

### *Algoritmo de tratamiento secuencial*

El concepto de tratamiento secuencial se refiere a situaciones terapéuticas definidas por cambios predecibles en el fármaco utilizado. No se recogen, por tanto, bajo este concepto, los cambios realizados porque se considera que un fármaco no es efectivo, o porque el paciente presenta mala tolerancia. Las situaciones en que cabe prever la necesidad o conveniencia de cambio terapéutico, y que por tanto quedan incluidas bajo el concepto de tratamiento secuencial, son las siguientes:

- Paciente que comienza tratamiento con teriparatida.- Como ya se ha señalado, estas pacientes deben suspender dicho tratamiento al cabo de 24 meses. Debe intentar mantenerse el beneficio alcanzado administrando un fármaco antirresortivo potente, como el alendronato, el risedronato, el zoledronato o el denosumab (para la elección entre ellos cabe aplicar el razonamiento utilizado en el punto anterior).
- Paciente que comienza tratamiento con SERM.- Dado que éste está indicado en mujeres con riesgo moderado de fractura vertebral y escaso riesgo de fractura de cadera, que además son relativamente jóvenes (menos de 65-70 años), debe cambiarse por otro fármaco si uno de estos dos requisitos desaparece. A saber: si desarrolla una fractura o disminuye la masa ósea en cadera (lo que aumenta el riesgo de fracturas en general y de fractura de cadera en particular) y cuando alcanza la edad señalada. El fármaco por el que debe sustituirse, dadas las características de la paciente que estamos comentando, debe ser alendronato, risedronato, zoledronato o denosumab.
- Paciente que comienza tratamiento con alendronato, risedronato o zoledronato.- Tras 5-10 años con dichos fármacos (3-6 para el zoledronato), en función de lo comentado en el apartado de "duración del tratamiento", debe plantearse la necesidad de continuar o no con el mismo, de acuerdo con que persista o no un riesgo de fractura elevado.
  - Si persiste el riesgo aumentado, debe mantenerse el tratamiento; mantener el tratamiento no significa mantener el mismo fármaco. Se puede efectivamente

mantener (por ejemplo si el paciente lleva con él menos de diez años), pero también, si se desea evitar el posible riesgo de fractura atípica de fémur, se puede pasar a otro fármaco que actúe por un mecanismo distinto (no debe cambiarse un antirresortivo por otro antirresortivo). El más claramente aconsejado es la teriparatida, pero si fuera preciso podría recurrirse al ranelato de estroncio. Tras dos años con el mismo, deberá volverse a un antirresortivo (el mismo u otro diferente).

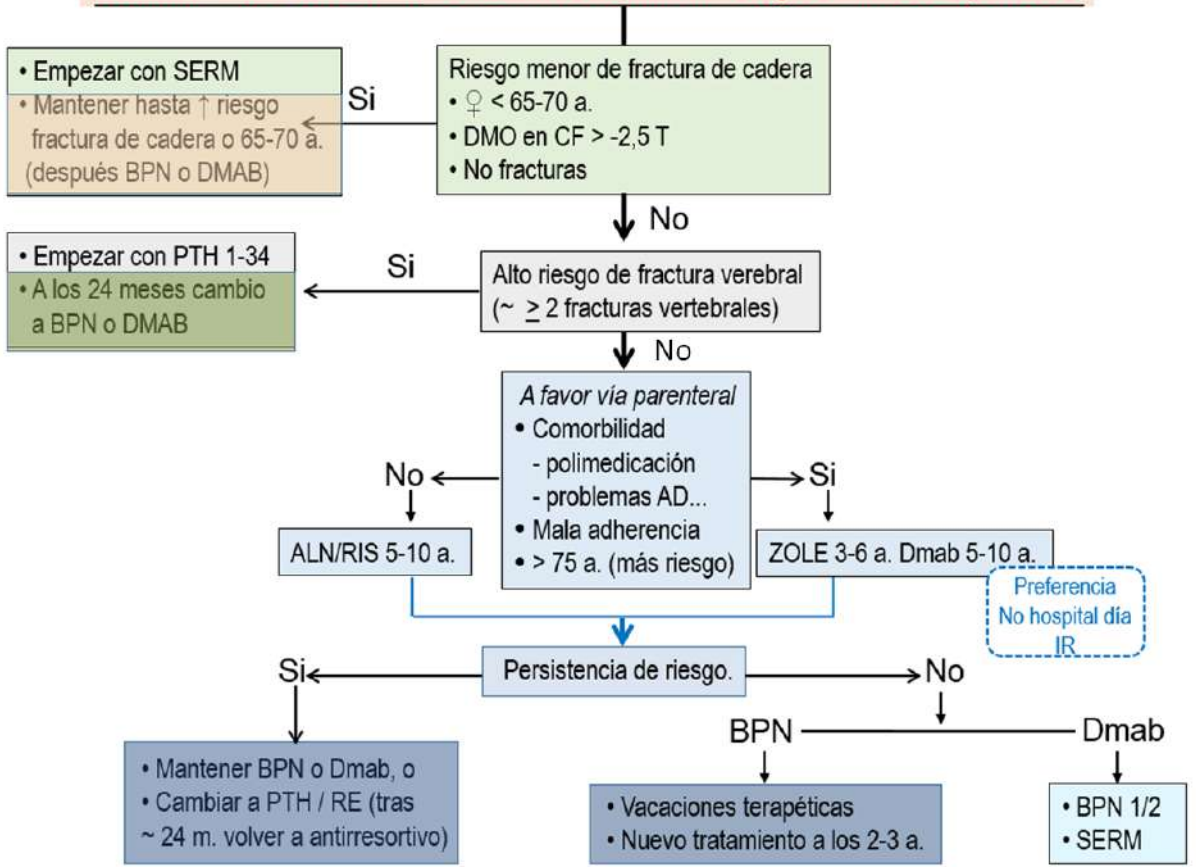
- Si el riesgo no está aumentado, se puede entrar en el periodo de vacaciones terapéuticas. Lo que parece más aconsejable es que tras dos o tres años de las mismas, se reanude el tratamiento anterior u otro equivalente.

- Paciente que comienza tratamiento con denosumab.- La conducta es muy similar a la anterior, aunque la exponemos de manera separada en atención a las diferencias que plantea la actitud respecto a las vacaciones terapéuticas. De nuevo, tras 5-10 años, debe plantearse la necesidad de continuar o no con el fármaco, según el riesgo de fractura existente.

- Si persiste el riesgo aumentado, debe mantenerse el tratamiento; de nuevo, se puede seguir con denosumab o cambiar a teriparatida, o incluso ranelato de estroncio, según las circunstancias.

- Si el riesgo no está aumentado, se puede entrar en un periodo de descanso del fármaco, pero a cambio de lo comentado para los bisfosfonatos, y debido a que el denosumab no sólo no tiene efecto residual, sino que el cese en su administración se sigue de un fenómeno de rebote en el aumento de resorción, se ha señalado por algunos autores que lo aconsejable es administrar un antirresortivo suave (SERM), un bisfosfonato a mitad de dosis, o una única inyección de zoledronato, según los autores

**Paciente con indicación de tratamiento farmacológico antiosteoporótico**



Problemas AD: Problemas en el Aparato Digestivo

IR: Insuficiencia renal (ver indicación según filtrado glomerular en el texto)

## **OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN**

En los últimos años ha aumentado el interés en el estudio de la osteoporosis del varón, sin embargo los ensayos controlados siguen siendo escasos e incluyen un número muy inferior de sujetos que los realizados en la osteoporosis posmenopáusica.

La mayoría de los estudios han tenido como objetivo primario los cambios de masa ósea y no la prevención de fracturas, a causa del tamaño muestral. Además incluyen poblaciones poco homogéneas, tanto en su etiología (varones con osteoporosis idiopática y con osteoporosis por hipogonadismo) como en los criterios diagnósticos utilizados, basados en los valores de índices T ó Z. No hay evidencia, no obstante, de que el metabolismo esquelético sea esencialmente diferente entre el hombre y la mujer.

### **Calcio y vitamina D**

Al igual que ocurre en la mujer, hay acuerdo en indicar el uso de suplementos de calcio y vitamina D en los varones con osteoporosis. El aporte recomendado es de 1000-1200 mg diarios de calcio asociando suplementos en caso de no alcanzarlo con dieta y de 800 UI de vitamina D en caso de presentar una insuficiencia y/o deficiencia de esta vitamina. Sin embargo, los pocos estudios realizados<sup>353,354</sup> son de pequeño tamaño muestral, e incluyen una baja proporción de varones y poblaciones con diversos grados de déficit de vitamina D o de ingestión de calcio, habiendo arrojado resultados inconsistentes (desde una reducción del riesgo de fractura de fémur del 24% hasta ausencia de eficacia)<sup>355-358</sup> (evidencia 2b).

## **Análogos de la vitamina D**

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

### **Etidronato**

Algunos estudios no controlados de baja calidad metodológica sugieren que el etidronato (400 mg/día durante 14 días al trimestre seguido de calcio) produce un aumento de la DMO lumbar (evidencia 2b). No se ha identificado ningún ECA, por lo que no se pueden establecer recomendaciones respecto a su uso. Un estudio reciente<sup>359</sup> muestra que tanto el etidronato como el alendronato producen un aumento de la DMO lumbar (superior con el alendronato) y una tendencia al mantenimiento de la DMO femoral y a la disminución de las fracturas (evidencia 2b).

### **Alendronato**

En un estudio doble ciego de dos años Orwoll et al. estudiaron la eficacia de 10 mg/día de alendronato en 241 varones<sup>360</sup>, observando un aumento de DMO en la columna lumbar del 7% y en cuello femoral del 2,5%; estos aumentos no se vieron influidos por los niveles de hormonas sexuales; no se observaron diferencias en la incidencia de fracturas, pero el trabajo no tenía el tamaño muestral necesario para ello (evidencia 1b). En un estudio abierto, Ringe et al<sup>361</sup>, han comparado la eficacia de 10 mg de alendronato semanal con la de 1 µg diario de alfacalcidol en 134 varones, poniendo de manifiesto un aumento de DMO del 10,1% en columna y un 5,2% en cadera con el primero, y del 2,8% y 2,2% con el segundo; la incidencia de fracturas vertebrales fue un 60% menor con el bisfosfonato, pero la diferencia no alcanzó la

significación estadística ( $p=0,07$ ) (evidencia 2b). Otro estudio similar de los mismos autores<sup>362</sup> a tres años encuentra resultados equivalentes, con la diferencia de que la reducción de fracturas, de un 57%, fue significativa ( $p=0,04$ ) (evidencia 2b). El aumento de densidad ósea en varones tratados con alendronato ha sido señalado también por otros autores, tanto en sujetos con función gonadal normal<sup>363,364</sup> (evidencia 2b y 1a) como en hipogonadales<sup>365</sup> (evidencia 2b). Iwamoto et al.<sup>366</sup> y Hwang et al.<sup>367</sup> han descrito además una disminución de los marcadores de remodelación (evidencia 2b).

## **Risedronato**

Un estudio aleatorizado, pero abierto<sup>368,369</sup>, ha valorado la eficacia del risedronato (5 mg/día) en varones con osteoporosis primaria o secundaria, observando una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales de un 60% al cabo de un año y de un 61 % al cabo de dos; no se encontraron diferencias significativas en las fracturas no vertebrales (evidencia 2b); la DMO a los dos años de tratamiento aumentó significativamente respecto al grupo placebo (6,5%, 4,4% y 3,2% en columna lumbar, fémur total y cuello femoral, respectivamente). Otro estudio<sup>370</sup> aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dos años de duración, y con una pauta de administración de risedronato de 35 mg de risedronato, no pudo demostrar la eficacia del fármaco en la disminución de fracturas, si bien el número de pacientes fue menor; se comprobó un aumento significativo de la DMO en columna lumbar (4,5%) y en todas las localizaciones del fémur proximal (evidencia 1b). Un trabajo realizado en varones japoneses con hemiplejía tras un accidente cerebrovascular ha encontrado que, administrado a la dosis de 2,5 mg/día, el risedronato reduce el riesgo de fractura de fémur (RR = 0,19) y aumenta la DMO valorada por radiogrametría (2,5%)<sup>371</sup> (evidencia 1b). Por último un metaanálisis que incluía cuatro ensayos clínicos aleatorizados de pacientes con osteoporosis primaria y



secundaria tratados con risedronato ha mostrado una reducción del 69% del riesgo de fractura vertebral y del 60% de no vertebral<sup>372</sup> (evidencia 1a).

### **Ibandronato**

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en varones con osteoporosis primaria o hipogonadismo, ha concluido que el ibandronato, a la dosis de 150 mg/mes, aumenta significativamente la DMO en columna lumbar, fémur total y cuello femoral respecto al grupo control (2,6%, 1,43% y 2,13%, respectivamente); se observó, además, un descenso significativo de los marcadores del recambio óseo (CTX y FAO)<sup>373</sup> (evidencia 1b).

### **Ácido zoledrónico**

Un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, ha estudiado la eficacia del tratamiento con ácido zoledrónico (5 mg endovenosos cada 12 meses durante 2 años) en 1199 varones con osteoporosis primaria o asociada a hipogonadismo, observando una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas del 67% (RR, 0,33; IC 95% 0,16-0,70; p=0,002), aunque sin encontrar diferencias en la incidencia de fracturas vertebrales clínicas o de fracturas no vertebrales; la DMO aumentó significativamente tanto en columna lumbar como en fémur proximal; los marcadores de recambio óseo fueron significativamente más bajos en los pacientes asignados a la rama de tratamiento (P<0.001 para todas las comparaciones); los niveles séricos de testosterona no influyeron en los resultados<sup>374</sup> (evidencia 1b). Otro ensayo ha comparado la eficacia del ácido zoledrónico (5 mg endovenosos al año) respecto a la del alendronato (70 mg semanales por vía oral) en varones con osteoporosis primaria o asociada a hipogonadismo; no se encontraron diferencias en la incidencia de

fracturas ni en los cambios en la DMO lumbar (aumentos del 6,1% y el 6,2% respectivamente); los marcadores del remodelado óseo disminuyeron de forma similar en ambos grupos tanto a los 12 como a los 24 meses; a los 3 y 6 meses habían sido más marcados en el grupo tratado con zoledrónico<sup>375</sup> (evidencia 1b). En otro estudio realizado en varones con fractura de fémur, la administración anual de 5 mg de ácido zoledrónico endovenoso aumentó la densidad mineral ósea de fémur total un 3.8% (p=0,002) respecto al grupo asignado a placebo<sup>376</sup> (evidencia 1b).

## **Tiazidas**

Pese a no haberse podido identificar ningún ensayo clínico sobre sus efectos en varones con osteoporosis, los datos disponibles –procedentes de metaanálisis de estudios transversales<sup>377</sup>, series de casos y de ensayos en sujetos sanos, sugieren la posible eficacia de las tiazidas en los varones osteoporóticos con hipercalciuria concomitante (evidencia 2b).

## **PTH 1-34 (teriparatida)**

Un estudio ha comparado el efecto de placebo y 20 o 40 µg de teriparatida en varones jóvenes con densidad ósea baja (menos de -2 T) durante 11 meses. La DMO lumbar aumentó respecto a los valores basales un 5,9% en el grupo asignado a 20 mcg., y un 9,0% en el asignado a 40 µg.; en cuello de fémur aumentó un 1,5 y un 2,9% respectivamente. La respuesta fue independiente de la función gonadal<sup>378</sup> (evidencia 1b). Tras finalizar el estudio, fueron atendidos por sus médicos según su práctica habitual, pero se les solicitó que participaran en un estudio observacional de seguimiento, para conocer el comportamiento de la DMO y valorar la posible aparición de fracturas. A los 30 meses, la DMO en columna lumbar y cadera total en los

pacientes que habían recibido teriparatida fue mayor que en los que habían recibido placebo. Además, en ellos la incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue un 51% menor ( $p=0,07$ ); la de las fracturas moderadas o graves se redujo en un 83% ( $p=0,01$ )<sup>379</sup> (evidencia 2b). Un ensayo con teriparatida demostró un aumento de la DMO lumbar (6-9%), femoral (1,5-2,9%) y corporal total (0,6-0,9%) en varones con osteoporosis idiopática o por hígono adismo, así como un aumento dosis-dependiente de las concentraciones de los marcadores de remodelado (un 30-75% los de formación y un 50-120% los de resorción)<sup>378,380</sup> (evidencia 1b). Se ha estudiado también el efecto del tratamiento combinado con teriparatida y alendronato durante 30 meses; dicha combinación induce menor ganancia en la DMO que la PTH, pero mayor que el alendronato solo: para la columna lumbar los incrementos fueron del 18,1 del 7,9 y del 14,8%, y para la DMO femoral total del 9,7, del 3,2 y del 6,2%, respectivamente; sucedió algo similar con la fosfatasa alcalina: +75, -20 y +20%, respectivamente<sup>381</sup> (evidencia 1b). Estudios no controlados de pequeño tamaño muestral<sup>382</sup> sugieren el uso inmediato de bisfosfonatos tras finalizar el tratamiento con teriparatida con el fin de mantener o aumentar las ganancias de masa ósea producidas por el fármaco (evidencia 2b).

## **Denosumab**

Un estudio reciente ha valorado el efecto del denosumab (60 mg subcutáneo cada 6 meses) frente al placebo durante 12 meses en varones con DMO baja; se observó un aumento en columna lumbar del 5,7 % y del 0,9 % respectivamente ( $P<0,0001$ ); también hubo un aumento significativo en fémur proximal y radio distal ( $P\leq 0,014$  para todas las comparaciones). Los valores séricos bajos de testosterona no modifican el efecto. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de fracturas clínicas ni en la de fracturas vertebrales. El tratamiento con denosumab determinó una disminución significativa del CTX sérico (-60% vs. + 3% a los 12 meses,  $p<0,0001$ ). Los efectos adversos fueron similares en los grupos<sup>383</sup> (evidencia

1b). También se ha realizado un estudio con denosumab en pacientes con tratamiento antiandrogénico por cáncer de próstata; el denosumab redujo en un 62% el riesgo de fracturas vertebrales (RR 0,38; IC 95% 0,19 a 0,78; p=0,006), y aumentó la DMO respecto al placebo<sup>384</sup> (evidencia 1b).

### **Ranelato de estroncio**

Un ensayo abierto aleatorizado comparando en 152 varones el efecto del ranelato de estroncio (2 gr al día) con el alendronato (70 mg semanales) demostró un aumento de DMO en columna lumbar con ranelato de estroncio del 5,8% y en cadera total del 2,5% a los 12 meses de tratamiento (con alendronato los aumentos correspondientes fueron del 4,5% y 2,7%, respectivamente; no hubo diferencias en la incidencia de fracturas)<sup>385</sup> (evidencia 2b).

Por indicación de la EMA, debido a sus efectos secundarios, su uso está restringido a pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que no puedan utilizar otras alternativas terapéuticas y no presentan ni tienen antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular, así como hipertensión arterial no controlada.

### **Testosterona y otros andrógenos**

Los escasos estudios disponibles sobre el efecto de los andrógenos en varones de edad con osteoporosis idiopática no permiten recomendar su uso en ausencia de hipogonadismo franco. En este caso se ha probado un aumento de la DMO con el tratamiento<sup>386</sup>, aunque por el bajo número de casos incluidos no ha podido probarse una reducción de la aparición de fracturas (evidencia 2b). Un metaanálisis sobre los efectos de la testosterona en varones en riesgo de osteoporosis (hipogonadismo, senectud o tratamiento corticoideo)<sup>387</sup> ha mostrado un efecto beneficioso de la

testosterona intramuscular (pero no de la administración transdérmica) sobre la DMO lumbar, sin poder inferirse ningún resultado sobre el riesgo de fractura (evidencia 1a).

## **Conclusiones**

La evidencia disponible respecto al tratamiento de la osteoporosis masculina es escasa y poco concluyente, debido a la falta de ensayos clínicos con la fractura como variable de desenlace principal y tamaño muestral adecuado. La mayor parte de los estudios han tenido como objetivo primario la DMO. Respecto a ésta, los resultados son similares a los observados en mujeres, lo que hace pensar que su eficacia es probablemente similar también en términos de fracturas. Precisamente por esta razón cabe plantear para el varón una estrategia de elección de fármaco similar a la de la mujer: a) alendronato o risedronato en los pacientes sin problemas digestivos en los que se espera una adherencia adecuada; b) zoledronato o denosumab en los enfermos con intolerancia digestiva, polimedicados y de más edad, con mayor riesgo por ello de fractura de cadera; c) teriparatida en caso de osteoporosis grave con alto riesgo de fractura. Puede considerarse el ranelato de estroncio como fármaco de segunda elección, teniendo en cuenta las limitaciones recientemente planteadas por la EMA.

Los fármacos aprobados en España para el tratamiento de la osteoporosis del varón son el risedronato, el zoledronato, el denosumab, la teriparatida y el ranelato de estroncio. Por las mismas razones que en la mujer, es recomendable la administración de calcio y vitamina D a todos los pacientes. Los andrógenos sólo están justificados si existe hipogonadismo. Aun en ese caso probablemente deba asociarse alguno de los fármacos anteriores si además de hipogonadismo existe osteoporosis. Otros tratamientos como SERM, GH o análogos de vitamina D no pueden recomendarse en la osteoporosis del varón. Cuando se detecte hipercalciuria debe valorarse la administración de tiazidas. El planteamiento señalado tiene categoría de acuerdo de expertos (recomendación D).



## OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES

La administración de glucocorticoides es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. En la pérdida ósea influyen la dosis diaria y el tiempo de administración (dosis acumulada). En los adultos, dosis superiores a 7,5 mg/día de prednisona o equivalentes, administradas durante períodos prolongados, disminuyen la DMO en la columna vertebral y en la cadera<sup>388</sup> (evidencia 2b), siendo difícil establecer con exactitud la dosis por debajo de la cual los corticoides pueden considerarse seguros, aunque la tendencia actual es considerar 5 mg/día. La disminución de masa ósea se produce sobre todo en los seis primeros meses de tratamiento, y el riesgo de fractura aumenta a partir del tercer mes del mismo<sup>389</sup> (evidencia 2b). En conjunto, la incidencia de osteoporosis se estima en un 50% en enfermos tratados durante más de 6 meses<sup>390</sup> (3) (trabajo de revisión). En la osteoporosis por glucocorticoides hay que valorar, además, otros posibles factores de riesgo. Por ejemplo, las enfermedades de base pueden contribuir a disminuir la DMO y alterar la calidad del hueso en distinto grado; por otra parte, la influencia de los glucocorticoides seguramente es diferente en las mujeres pre y posmenopáusicas<sup>391</sup> (trabajo de revisión). Según los resultados de un amplio metaanálisis, el RR global de fracturas en pacientes tratados con corticoides es de 1,33. Más específicamente, el de fractura vertebral es de 2,60, el de fractura de cadera de 1,6 y el de fractura de antebrazo de 1,09. En este mismo metaanálisis se señala que dosis de entre 2,5 y 7,5 mg/día aumentan el riesgo de fractura de cadera<sup>392</sup> (evidencia 1a). La información obtenida de la *General Practice Database* en el Reino Unido indica una mayor importancia de la dosis diaria en la aparición de fracturas, pero el resultado del metaanálisis antes citado se inclina por una mayor trascendencia de la dosis acumulada. Los efectos de los glucocorticoides sobre la DMO y las fracturas son parcialmente reversibles al retirar los glucocorticoides, particularmente en personas jóvenes. Los glucocorticoides inhalados tienen menor impacto en el hueso que los administrados por vía sistémica.

En el estudio del efecto de los fármacos sobre el riesgo de fractura en pacientes en tratamiento con corticoides suelen distinguirse los conceptos de prevención y tratamiento, o prevención primaria y secundaria. Se habla de prevención primaria cuando el fármaco antiosteoporótico se administra al comenzar el tratamiento con glucocorticoides o durante los tres primeros meses del mismo. La prevención secundaria, o tratamiento propiamente dicho, tiene lugar cuando dicha administración se efectúa en pacientes que han estado recibiendo los glucocorticoides previamente durante un periodo de tiempo superior a tres meses.

### **Calcio y vitamina D**

Apenas hay estudios que hayan valorado la eficacia del calcio en la osteoporosis esteroidea. Dos trabajos<sup>393,394</sup> han analizado el efecto del calcio en mujeres premenopáusicas con LES en tratamiento con corticoides, ambos en el seno de estudios más amplios. Al cabo de dos años, uno de ellos no encontró cambios en la DMO<sup>393</sup> (evidencia 1b), mientras que el segundo observó un descenso de la misma de aproximadamente un 1%<sup>394</sup> (evidencia 2b).

### **Vitamina D**

En cuanto a la vitamina D, se han probado la propia vitamina D<sub>3</sub>, el calcifediol y los metabolitos hidroxilados en el carbono 1 en posición alfa (calcitriol y alfacalcidol). Aunque varios trabajos no han encontrado por si mismos efectos beneficiosos de la vitamina D sobre la masa ósea<sup>395,396</sup> (evidencia 2b), una revisión de la Cochrane del año 2000 (que incluyó sólo un total de 274 pacientes) concluyó que, administrada junto con calcio, mejora la DMO en columna, aunque no en cadera<sup>397</sup>. Lógicamente, dado el número de pacientes incluidos, no se pudieron observar efectos favorables en la incidencia de fracturas (evidencia 2a).



## **Alfacalcidol y calcitriol**

En un metaanálisis comparativo del alfacalcidol y el calcitriol con la vitamina D, Richy et al.<sup>398</sup> concluyen que aquéllos son más efectivos que ésta (evidencia 1a). Por otra parte, los mismos autores, en otro metaanálisis<sup>399</sup>, señalan que el alfacalcidol y el calcitriol tienen una eficacia similar, aumentando la DMO en torno a un 0,5%, pero sin reducir las fracturas (evidencia 1a).

Con posterioridad a la publicación de estos metaanálisis, Yeap et al.<sup>394</sup> han realizado un estudio de acuerdo con el cual el calcitriol, administrado durante dos años a mujeres premenopáusicas con osteoporosis esteroidea (por tanto, previamente tratadas con corticoides, de forma que el estudio puede considerarse de prevención secundaria), preserva la DMO lumbar cuando se administra. En cambio, en pacientes asmáticos tratados con corticoides inhalados de forma continua, o con corticoides orales de forma intermitente, McDonald et al.<sup>400</sup> han comunicado resultados negativos (evidencia 1b). Una revisión sistemática realizada en 2007 no ha encontrado efecto beneficioso del calcitriol sobre las fracturas vertebrales ni sobre las no vertebrales<sup>401</sup> (evidencia 1a).

## **Bisfosfonatos**

a) Etidronato.- Se han publicado varios ensayos sobre el efecto del etidronato cíclico. Adachi et al.<sup>402</sup>, en una revisión del año 2000, señalan que este fármaco, administrado desde el punto de vista preventivo, tiene un efecto beneficioso en la incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas, y produce un aumento de DMO en la columna y en el cuello femoral del 3,7% y el 1,7% respectivamente (evidencia 2a). Administrado como tratamiento produjo un aumento de DMO del 5,4% al cabo de 2 años. En cambio, otra revisión del año 2007<sup>401</sup> no encontró efectos favorables sobre las fracturas -vertebrales o no vertebrales-, si bien ninguno de los estudios considerados en la misma tenía poder suficiente para valorar este aspecto (evidencia 2a). Un estudio más reciente, en una muestra pequeña, ha observado un efecto

beneficioso en los marcadores de resorción, pero no en los de formación; de nuevo, el efecto sobre las fracturas no fue valorable por el tamaño muestral<sup>403</sup> (evidencia 2b). Finalmente, otro trabajo japonés, en que se utilizó una dosis mitad de la empleada en los países occidentales, ha observado una vez más, y por las mismas razones, ausencia de eficacia sobre la incidencia de fracturas, aunque la DMO aumentó<sup>404</sup> (evidencia 2b).

b) Alendronato.- Saag et al.<sup>405</sup>, en un estudio de un año de duración realizado en 477 pacientes, han observado una tendencia a una menor incidencia de fracturas vertebrales en aquellos que recibieron alendronato frente a los que fueron asignados a placebo (evidencia 1b). La DMO lumbar aumentó un 2,9% y la de cuello femoral un 1% (en el grupo placebo disminuyó un 0,4% y un 1,2% respectivamente). En una extensión de 12 meses en que participaron 208 pacientes, se mantuvieron los efectos beneficiosos sobre la masa ósea, y se pudo detectar una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales (0,77% vs. 6,8%;  $p = 0,026$ ), pero no en la de fracturas no vertebrales<sup>406</sup> (evidencia 2b).

En pacientes que inician tratamiento con corticoides, estudios comparativos con el alfacalcidol (1 mg/d) han puesto de manifiesto que el alendronato es superior en su efecto sobre la masa ósea<sup>407-409</sup> y sobre los marcadores del recambio óseo<sup>407,409</sup> (evidencia 1b). Se observó también una menor tendencia al desarrollo de fracturas vertebrales<sup>408</sup> (evidencia 2b).

En un estudio desarrollado en pacientes con tratamiento esteroideo prolongado, el alendronato (5 mg/d en mujeres premenopáusicas y varones, y 10 mg/d en mujeres postmenopáusicas) demostró una mayor capacidad que el placebo tanto para aumentar la masa ósea (3,7% vs. 1,07%) como para disminuir los niveles de marcadores de resorción; sin embargo, no se observaron diferencias en la incidencia de fracturas<sup>410</sup> (evidencia 1b). En otro estudio en mujeres premenopáusicas el alendronato fue superior al calcio y al calcio más calcitriol<sup>394</sup> (evidencia 2b). Más recientemente, nuevos estudios con alendronato han confirmado su efecto beneficioso sobre la masa ósea en diferentes tipos de enfermos<sup>411,412</sup> (evidencia 1b y 2b). El tamaño muestral no ha permitido valorar el efecto sobre las fracturas.

c) Risedronato.- En un estudio de prevención primaria de 12 meses de duración en 224 hombres y mujeres con procesos de diversa naturaleza, Cohen et al<sup>413</sup> han evaluado la eficacia de 2,5 ó 5 mg/d de risedronato, encontrando una diferencia de DMO frente a placebo del 3,8% en columna lumbar y del 4,1% en cuello femoral; no hubo reducción significativa de las fracturas, aunque se observó una tendencia a la reducción de las fracturas vertebrales. En otro estudio de prevención primaria en mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide, el risedronato a la dosis de 5 mg/d redujo las fracturas vertebrales en un 70%, y a la de 2,5 mg/d en un 58%; no hubo diferencias en las fracturas no vertebrales<sup>414</sup> (evidencia 1b).

Reid et al<sup>415</sup>, en un estudio de prevención secundaria en 290 pacientes de ambos sexos han comparado el efecto de 2,5 ó 5 mg/d de risedronato con el de placebo. La DMO aumentó en el grupo que recibió 5 mg un 2,9% en columna y un 1,8% en cuello femoral al cabo de 12 meses. El conjunto de pacientes tratados con risedronato presentó un 70% menos de fracturas vertebrales (evidencia 2b). Wallach et al<sup>416</sup>, en un estudio de diseño similar realizado en 518 pacientes, observó un aumento de DMO en columna lumbar del 1,9% en el grupo que recibió 5 mg frente a un descenso del 1,0% en el grupo asignado a placebo; el cuello de fémur la DMO se mantuvo en aquél y descendió en este. Hubo también una reducción de fracturas vertebrales del 70% en el grupo tratado con 5 mg de risedronato, que fue igualmente eficaz en ambos sexos (evidencia 2b).

En un estudio en varones, Reid et al<sup>417</sup> han comprobado un efecto beneficioso del fármaco tanto en prevención primaria como secundaria, aumentando la DMO un 4,8% en columna y un 2,1% en cuello de fémur al cabo de 12 meses. La incidencia de fracturas vertebrales fue un 82% menor en los pacientes tratados con risedronato (evidencia 1b).

d) Ibandronato.- El año 2003, en un estudio de prevención secundaria de tres años de duración, realizado en 115 pacientes y con diseño abierto, Ringe et al<sup>418</sup> compararon la eficacia del ibandronato intravenoso con la del alfacalcidol. La incidencia de fracturas vertebrales fue menor en los pacientes tratados con aquel (8,6% vs. 22,8%).

La DMO aumentó con el ibandronato un 13,3% en columna lumbar y un 5,2% en cadera, y con el alfacalcidol un 2,6% en aquella y un 1,9% en esta (evidencia 2b).

En 2012, Haakala et al<sup>419</sup>, en un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, desarrollado en 140 mujeres postmenopáusicas en tratamiento previo con corticoides, observaron que 150 mg mensuales de ibandronato administrados por vía oral aumentaron significativamente tanto la DMO lumbar como la de cadera; además, disminuyeron significativamente los marcadores de remodelación (evidencia 1b). Este mismo año, Li et al<sup>420</sup>, en un ensayo de diseño similar realizado en 40 mujeres con LES, encontraron también un mejor comportamiento de la masa ósea con el ibandronato que con el placebo (aumento en columna lumbar del 4,9% en la rama tratada y del 2,6 en la asignada a placebo; en cuello femoral los aumentos fueron de un 1% y un 0,83% respectivamente) (evidencia 2b).

e) Zoledronato.- Reid et al<sup>421</sup> han llevado a cabo un estudio de no inferioridad, multicéntrico, de un año de duración, en que han comparado la eficacia de 5 mg iv. de zoledronato con la de 35 mg semanales de risedronato oral respecto a su capacidad para modificar la masa ósea. Se establecieron dos grupos de pacientes: los que se consideraban en situación de tratamiento (si llevaban más de tres meses con corticoides; n = 272 con zoledronato y 273 con risedronato), y los que se consideraban en situación de prevención (144 en cada rama). El zoledronato no sólo no fue inferior, sino que fue superior en su efecto sobre la DMO lumbar tanto en los pacientes en tratamiento (4,06% vs 2,71%), como en los pacientes en prevención (2,60% vs 0,64%) (evidencia 1a). El estudio no tenía el diseño adecuado ni el tamaño muestral suficiente para valorar el efecto sobre las fracturas. Un análisis *post hoc* ha señalado que la eficacia del zoledronato se pudo comprobar para los diversos subgrupos en que se estratificó la población estudiada: mujeres y hombres; mujeres pre- y postmenopáusicas; personas con osteoporosis y con osteopenia<sup>422</sup> (evidencia 2b).

Devogelaer et al.<sup>423</sup> han comparado el efecto del zoledronato y el del risedronato en personas tratadas con corticoides, tanto en prevención primaria (n =

144 en cada rama) como secundaria (n = 272 asignados a zoledronato y 273 a risedronato), respecto a su capacidad para modificar los marcadores de remodelación. En líneas generales, éstos disminuyeron más con el zoledronato en las dos formas de prevención; además, la disminución se comprobó tanto en hombres como en mujeres, y dentro de éstas, tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas (evidencia 2b).

f) Clodronato y neridronato.- Aunque se han realizado estudios con estos fármacos en la osteoporosis esteroidea, ya que no están disponibles en el mercado, no los comentaremos.

De lo anterior puede concluirse que los bisfosfonatos son fármacos eficaces en la disminución de las fracturas vertebrales en pacientes en tratamiento con corticoides, particularmente en las mujeres postmenopáusicas. Aumentan la DMO en columna y cadera tanto en prevención primaria como secundaria.

## **SERMs**

Mok et al.<sup>424</sup> han evaluado la eficacia del raloxifeno (60 mg/día) en la prevención de la pérdida de masa ósea en 114 mujeres en tratamiento mantenido con glucocorticoides mediante un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La duración del estudio fue de 12 meses, y el objetivo principal lo constituyeron los cambios en DMO; las modificaciones de los marcadores de remodelación y la incidencia de fractura fueron objetivos secundarios. El grupo tratado con raloxifeno aumentó la DMO en columna lumbar un 1,3% y en cadera total un 1%, mientras que en el grupo placebo se observó un descenso del 0,9% y 0,8% respectivamente. Todos los cambios mencionados fueron significativos. No hubo modificaciones en cuello femoral. Las tres únicas fracturas vertebrales que se produjeron durante el estudio tuvieron lugar en el grupo placebo. Los marcadores de

recambio óseo (PINP y CTX) descendieron significativamente en el grupo tratado, pero no en el placebo (evidencia 1b)

### **PTH 1-34 (teriparatida)**

En 1998 Lane et al.<sup>425</sup> estudiaron el efecto de la teriparatida sobre la masa ósea de mujeres osteoporóticas, menopáusicas desde al menos tres años antes, que estaban tomando estrógenos y dosis bajas de glucocorticoides. Al cabo de un año de tratamiento la DMO lumbar fue un 9,8% superior en las pacientes que además de estrógenos recibían teriparatida. No se observaron diferencias en cadera (evidencia 2b). En un seguimiento de 12 meses tras retirar la PTH, se comprobó que el grupo tratado con ella previamente mantenía una DMO mayor en columna (12,6%); en esta ocasión también fue mayor en cadera total<sup>426</sup> (evidencia 2b).

En un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego, Saag et al<sup>427</sup> han comparado la eficacia de 20 µg de teriparatida con la de 10 mg de alendronato diarios en 428 pacientes de ambos sexos con osteoporosis, que habían sido tratados con glucocorticoides (al menos 5 mg/día durante 3 meses). El objetivo primario fue conocer los cambios en la DMO lumbar. La incidencia de fracturas (vertebrales y no vertebrales) fue un objetivo secundario. A los 18 meses de tratamiento la DMO lumbar había aumentado un 7,2% en los pacientes tratados con PTH y un 3,4% en los tratados con alendronato. La incidencia de fracturas vertebrales fue significativamente inferior en los primeros (0,6%) que en los segundos (6,1%;  $p = 0,004$ ). No hubo diferencias en las fracturas no vertebrales (evidencia 1b). Un análisis *post hoc*<sup>428</sup> ha analizado la influencia de la dosis de corticoides. El aumento de DMO fue del 8,1%, 6,6%, y 4,6% con teriparatida, y del 3,6%, 2,8%, y 2,3% con alendronato, para dosis de menos de 5 mg/d, 5-15 mg/d y más de 15 mg/d, respectivamente. No hubo asociación entre la dosis basal y el efecto en cadera (evidencia 2b). En otro estudio de seguimiento a 36 meses<sup>429</sup>, los aumentos en DMO lumbar fueron de 11,0% con la teriparatida y 5,3%

con el alendronato; las cifras respectivas en cadera total fueron 5,2% y 2,7%, y en cuello de fémur 6,3% y 3,4% ( $p= 0,001$ ). El porcentaje de pacientes con fracturas vertebrales en el primer grupo fue de 1,7%, y en el segundo de 7,7%, sin que se observaran diferencias en las fracturas no vertebrales (evidencia 2b). Un nuevo análisis *post hoc* estratificando por sexo y estado menopáusico<sup>430</sup> ha concluido que la diferencia en la eficacia de ambos fármacos en términos de su efecto sobre la DMO lumbar es similar en hombres, en mujeres premenopáusicas y en mujeres postmenopáusicas. No hubo fracturas vertebrales en ninguna de las mujeres premenopáusicas. Hubo más en las postmenopáusicas y los varones tratados con alendronato que en los tratados con teriparatida (evidencia 2b).

Gluer et al.<sup>431</sup> han comparado el efecto de la teriparatida (20 µg /d) con el del risedronato (35 mg semanales) en varones tratados con corticoides en un estudio randomizado pero abierto. Los pacientes habían recibido más de 5 mg de prednisona diarios al menos tres meses; el índice T en columna lumbar era de -1,5 o menos. El objetivo principal fue conocer los cambios en la DMO lumbar medida por QCT. La PTH aumentó la DMO volumétrica más que el risedronato (17,1% vs. 5,3%,  $p = 0,004$ ). La resistencia vertebral, así como la rigidez, aumentaron con ambos tratamientos, aunque más con la PTH. En el grupo tratado con teriparatida no hubo ninguna fractura vertebral, mientras que en el del risedronato hubo 5 ( $p=0,056$ ) (evidencia 2b).

También se ha comparado la eficacia de la teriparatida con la del ibandronato<sup>432</sup> en un estudio de dos años de duración, realizado en mujeres postmenopáusicas, utilizando como criterios de valoración los cambios en la DMO lumbar y el índice óseo trabecular (TBS, *trabecular bone score*). La teriparatida aumentó más la masa ósea (7,6 % vs. 2,9 %), y mejoró más el TBS (4,3 % vs. 0,3%) (evidencia 2b).

## **Denosumab**

Dore et al.<sup>433</sup> han realizado un análisis *post hoc* de un ensayo fase II llevado a cabo con denosumab en un subgrupo de 218 pacientes con artritis reumatoide

tratados con metotrexate. La finalidad era conocer si los efectos del denosumab se veían influidos por el hecho de que los pacientes recibieran otros tratamiento, como, por ejemplo, corticoides (dosis media 5mg/d; límites 1-15 mg/d). Los parámetros de evaluación fueron la DMO y los marcadores de recambio. El ensayo permitía que los pacientes recibieran bisfosfonatos e incluso tratamiento con antiTNF. Tras estratificar los enfermos en aquéllos que recibían corticoides y aquéllos que no, se comprobó que, dentro de los que los recibían, los tratados con denosumab mostraban una mejor evolución en términos de DMO y de marcadores de recambio que los asignados a placebo. La respuesta fue equiparable a la de los pacientes que no recibían corticoides (evidencia 2b).

### **Ranelato de estroncio**

No se han encontrado trabajos que aporten información respecto a la eficacia de este fármaco en la osteoporosis esteroidea.

### **Elección de fármaco, pacientes a tratar, duración del tratamiento y control del mismo.**

Los trabajos existentes respecto a la osteoporosis esteroidea son epidemiológicamente menos sólidos que los correspondientes a la osteoporosis postmenopáusica; de hecho, por ejemplo, su objetivo principal ha sido en general la densidad mineral ósea, recogiendo las fracturas como objetivo secundario. Ello determina que las recomendaciones que puedan hacerse respecto a este tipo de osteoporosis sean más débiles que respecto a la postmenopáusica. De todos modos, puede aceptarse que existen pruebas suficientemente convincentes de la eficacia en ella de los bisfosfonatos y la teriparatida. Por razones de precio y comodidad de uso, los primeros constituyen los fármacos de primera elección. La teriparatida puede



estar especialmente aconsejada en los casos más graves. Lógicamente, tras finalizar su administración, debe continuarse con un fármaco antirresortivo.

Un aspecto particularmente difícil de decidir en el caso de la osteoporosis esteroidea se refiere al tipo de paciente en que debe instaurarse tratamiento. En primer término, dado que parece existir evidencia de que los pacientes que reciben corticoides se fracturan con valores de DMO más altos que las pacientes con osteoporosis postmenopáusica, es probable que no pueda utilizarse el mismo criterio densitométrico de un valor de T igual o inferior a -2,5. Por otra parte, el hecho de que el riesgo de fractura aumente rápidamente tras el comienzo de la administración de corticoides (ya en los primeros meses), plantea la necesidad de utilizar pronto los fármacos antiosteoporóticos, incluso con valores de densidad ósea que se hubieran considerado aceptables en la forma postmenopáusica de la enfermedad. Adquiere así más importancia que en ésta el concepto de prevención primaria, aceptándose la administración de bisfosfonatos desde el momento en que se introducen los corticoides, y antes de que se desarrolle la osteoporosis. Debe matizarse, de todas formas, que -al igual que ocurre en la osteoporosis primaria-, la tendencia a las fracturas es menor en las mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas, y en los varones de menos de 50 años que en los de edades superiores, por lo que en tales situaciones se prefiere adoptar una actitud más conservadora. En tales casos únicamente estaría aconsejado utilizar bisfosfonatos en las siguientes circunstancias: a) si existe una fractura por fragilidad previa; b) si la masa ósea es muy baja (tal vez pueda considerarse como punto de referencia un valor inferior a -2,0 Z); c) si la dosis de corticoides a utilizar es muy elevada (superior a 20 mg/d). Un factor añadido para recomendar la limitación del tratamiento con bisfosfonatos en las enfermas jóvenes es el potencial efecto teratogénico de los mismos, aunque existen dudas bien fundamentadas respecto a que tal complicación sea una realidad. Finalmente, debe tenerse también en cuenta, en relación con la menor tendencia a instaurar tratamiento en estas edades, que el efecto deletéreo de los corticoides sobre el hueso es en gran medida reversible en las personas de menos de 50 años. En todo caso, si una paciente premenopáusica desarrolla una osteoporosis esteroidea grave, debe tenerse en cuenta, la posibilidad de administrar teriparatida.

En las mujeres postmenopáusicas y en los varones de más de 50 años que están –o van a estar- en tratamiento esteroideo, por el contrario, y de acuerdo con el mayor riesgo de fractura que presentan, se aconseja administrar fármacos antiosteoporóticos antes que en el caso de la osteoporosis primaria. En líneas generales se considera que está justificada dicha administración si la dosis de corticoides es igual o superior a 5 mg/d de prednisona (o equivalente), y la duración de la misma es (o está previsto que sea) superior a tres meses. Algunos autores son más exigentes, y requieren un índice T inferior a -1,5 si el paciente tiene menos de 70 años; por encima de esta edad la DMO no sería un factor condicionante.

En los últimos años se ha planteado la posibilidad de incorporar la herramienta FRAX a la toma de decisiones respecto al momento de instaurar tratamiento en pacientes que reciben esteroides. Ya que esta herramienta incluye a los corticoides como factor de riesgo, dicho planteamiento significa considerar que la osteoporosis esteroidea no es una entidad en sí misma, y que los corticoides no son sino un factor de riesgo más a tener en cuenta en la valoración de la osteoporosis en general. Como novedad, y dado que en el FRAX el uso de corticoides se considera de forma binaria (presencia/ausencia), con posterioridad a la elaboración de la herramienta se han sugerido unos factores correctores en función de la dosis, si bien no están incorporados a la versión disponible en internet.

Se piensa que la administración de fármacos antiosteoporóticos en los pacientes que están recibiendo corticoides debe mantenerse tanto tiempo como dure el tratamiento con los mismos. Algunos trabajos han sugerido que la incidencia de algunos efectos secundarios de los bisfosfonatos (como la fractura atípica de fémur o la osteonecrosis de mandíbula) podría ser más alta en enfermos que reciben corticoides, y de hecho, por ejemplo, se encontraban incluidos entre los "signos menores" de fractura atípica femoral en el documento del año 2010 de la correspondiente ASBMR Task Force. Sin embargo, no existe información convincente al respecto y, de acuerdo con ello, ya no figuran entre los criterios de la versión del 2013. En consecuencia, y dado el elevado riesgo de fractura que presentan los pacientes en tratamiento con corticoides, se considera justificada la administración de bisfosfonatos sin las restricciones temporales que se han propuesto para el caso de la

osteoporosis primaria. Una vez retirados los corticoides, los bisfosfonatos deben mantenerse si el paciente cumple criterios para ello.

Otro punto de diferencia entre la osteoporosis esteroidea y la postmenopáusica se refiere a los intervalos que deben transcurrir entre las determinaciones densitométricas de control. Se cree que debe ser menor en el caso de la osteoporosis esteroidea, por la mayor agresividad de la enfermedad.

Los corticoides inhalados no parecen determinar osteoporosis habitualmente. Por ello en este caso no se cree que sea preciso adoptar medidas de prevención.

Finalmente, al igual que en la osteoporosis postmenopáusica, en la esteroidea debe administrarse calcio y vitamina D, y deben aconsejarse medidas generales no farmacológicas como el ejercicio físico, el abandono del tabaco y la ingesta moderada de alcohol, y ello pese a que la utilidad real de estas medidas no está bien establecida. Hay que tener en cuenta que la realización de ejercicio físico puede estar restringida por la enfermedad de base. Deben darse instrucciones para que, en la medida de lo posible, el enfermo evite las caídas, los traumatismos y los esfuerzos excesivos. Y hay que seguir la norma general cuando se instaura un tratamiento con glucocorticoides de dar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible.

## **Conclusiones**

- 1) Los fármacos de elección en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides son los bisfosfonatos (recomendación A).
- 2) Cuando la osteoporosis es intensa (p. ej., si el paciente presenta varias fracturas), está justificado el tratamiento preferente con teriparatida (recomendación A)
- 3) Junto a lo anterior, los pacientes deben recibir calcio y vitamina D, así como seguir las recomendaciones habituales respecto al estilo de vida de la osteoporosis en general (recomendación B).
- 4) Los metabolitos activos de la vitamina D tienen por sí mismos una cierta acción preventiva sobre la pérdida ósea, pero no disponemos de datos convincentes respecto

a su efecto en la prevención de fracturas, por lo que no existe base suficiente para recomendarlos.

5) Deben ser tratadas las mujeres postmenopáusicas y los varones de más de 50 años que reciban o vayan a recibir dosis de prednisona iguales a superiores a 5 mg/d (o su equivalentes) durante más de tres meses (recomendación A). Algunos autores aconsejan que en los pacientes de menos de 70 años lo anterior se restrinja a personas con índice T inferior a -1,5.

6) En las mujeres premenopáusicas y los varones de menos de 50 años, el tratamiento está indicado sólo si existen fracturas previas, la DMO es muy baja o la dosis de corticoides a utilizar es muy elevada (consenso de expertos, recomendación D).

7) El tratamiento debe mantenerse tanto tiempo como el enfermo reciba prednisona a dosis iguales o superiores a 5 mg/día, o su equivalente (recomendación D). Si dicha circunstancia deja de darse, pero el paciente cumple los criterios generales para recibir tratamiento antiosteoporótico, éste debe mantenerse (recomendación A)

8) En los pacientes con corticoides puede estar justificado un control densitométrico a intervalos más cortos que en las enfermas con osteoporosis postmenopáusica (recomendación D).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Revista Clínica Española 203, 2003
2. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, et al: Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Revista Clínica Española 208, Supplement 1:1-24, 2008
3. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al: The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 134:663-94, 2001
4. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al: Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. BMJ 326:41-4, 2003
5. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. The Lancet 354:1896-1900, 1999
6. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al: Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 283:2008-12, 2000
7. Delgado Rodríguez M: Sesgos en el estudio de factores pronóstico. Medicina clínica 112:Supl.1:51-8, 1999
8. Sackett D, Richardson W, Rosenberg W, et al: Medicina basada en la evidencia. Cómo ejercer y enseñar la MBE. Madrid: Churchill Livingstone España, 1997. . 1997
9. Guyatt G, Rennie D, O. Meade M, et al: Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. McGraw-Hill, 2ª Ed, 2008
10. Ensrud KE, Lui L, Taylor BC, et al: A comparison of prediction models for fractures in older women: Is more better? Archives of Internal Medicine 169:2087-2094, 2009
11. Bolland MJ, Siu ATY, Mason BH, et al: Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. Journal of Bone and Mineral Research 26:420-427, 2011
12. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, et al: FRAX and Risk of Vertebral Fractures: The Fracture Intervention Trial. Journal of Bone and Mineral Research 24:1793-1799, 2009
13. Sambrook PN, Flahive J, Hooven FH, et al: Predicting fractures in an international cohort using risk factor algorithms without BMD. Journal of Bone and Mineral Research 26:2770-2777, 2011
14. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al: FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporosis International 19:385-397, 2008
15. <https://www.shef.ac.uk/FRAX>:
16. Office of the surgeon general(US).Bone Health and Osteoporosis:A Report of the Surgeon General. Rockville (MD);Office of the surgeon general(US);. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45513/>, 2004

17. Deandrea S, Bravi F, Turati F, et al: Risk factors for falls in older people in nursing homes and hospitals. A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 56:407-415, 2013
18. Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM: Risk factors for falls among older adults: A review of the literature. *Maturitas* 75:51-61, 2013
19. Marshall D, Johnell O, Wedel H, Wedel H: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312:1254-9, 1996
20. Brown JP, Josse RG: The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Canadian Medical Association Journal* 167:S1-S34, 2002
21. Moayyeri A, Soltani A, Tabari NK, et al: Discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and hip bone densitometry. *BMC Endocr Disord* 5:3, 2005
22. O'Gradaigh D, DeBiram I, Love S, et al: A prospective study of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and proximal femur bone densitometry. *Osteoporosis International* 14:13-8, 2003
23. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al: The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporosis International* 17:527-34, 2006
24. Williams ED, Daymond TJ: Evaluation of calcaneus bone densitometry against hip and spine for diagnosis of osteoporosis. *Br J Radiol* 76:123-8, 2003
25. Melton LJ, 3rd, Looker AC, Shepherd JA, et al: Osteoporosis assessment by whole body region vs. site-specific DXA. *Osteoporosis International* 16:1558-64, 2005
26. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, et al: Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom* 9:4-14, 2006
27. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. . Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, (WHO Technical Report Series, No. 843), 1994
28. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, et al: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:1137-41, 1994
29. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al: A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 42:467-75, 2008
30. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, et al: International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* 43:1115-1121
31. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. . Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004., 2004
32. Estrada M, Ferrer A, Borrás A: Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura y el control evolutivo de la osteoporosis. Actualización Diciembre 2004. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. *CatSalud. Generalitat de Catalunya*. Febrero 2006. (GPC01/2006). <http://www.gencat.cat/salut/depsan/pdf/gp0601esgr.pdf>, 2006
33. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, et al: Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 137:529-41, 2002

34. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al: The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporosis International* 18:1033-1046, 2007
35. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al: Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis International* 22:391-420, 2011
36. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, et al: Identification of Osteopenic Women at High Risk of Fracture: The OFELY Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 20:1813-1819, 2005
37. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al: Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 11:1531-8, 1996
38. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al: Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 15:1526-36, 2000
39. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, et al: Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 19:386-93, 2004
40. McCloskey EV, Vasikaran S, Cooper C: Official Positions for FRAX(R) clinical regarding biochemical markers from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(R). *J Clin Densitom* 14:220-2, 2011
41. Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al: Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 19:1250-8, 2004
42. Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al: Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 18:1051-6, 2003
43. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al: Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1586-92, 2002
44. Delmas PD, Munoz F, Black DM, et al: Effects of Yearly Zoledronic Acid 5 mg on Bone Turnover Markers and Relation of PINP With Fracture Reduction in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 24:1544-1551, 2009
45. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, et al: Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 26:530-7, 2011
46. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, et al: Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 20:962-70, 2005
47. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, et al: Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3970-7, 2005
48. Glover SJ, Garnero P, Naylor K, et al: Establishing a reference range for bone turnover markers in young, healthy women. *Bone* 42:623-30, 2008

49. Eastell R, Garnero P, Audebert C, et al: Reference intervals of bone turnover markers in healthy premenopausal women: results from a cross-sectional European study. *Bone* 50:1141-7, 2012
50. Rogers A, Glover SJ, Eastell R: A randomised, double-blinded, placebo-controlled, trial to determine the individual response in bone turnover markers to lasofoxifene therapy. *Bone* 45:1044-52, 2009
51. Eastell R, Krege JH, Chen P, et al: Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Curr Med Res Opin* 22:61-6, 2006
52. Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N: Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem* 54:188-96, 2008
53. Baxter I, Rogers A, Eastell R, et al: Evaluation of urinary N-telopeptide of type I collagen measurements in the management of osteoporosis in clinical practice. *Osteoporosis International* 24:941-7, 2013
54. Garnero P: New biochemical markers of bone turnover. *IBMS BoneKEY* 5:84-102, 2008
55. Arasu A, Cawthon PM, Lui LY, et al: Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2027-32, 2012
56. Ferrar L, Jiang G, Adams J, et al: Identification of vertebral fractures: an update. *Osteoporosis International* 16:717-28, 2005
57. Ensrud KE, Schousboe JT: Clinical practice. Vertebral fractures. *N Engl J Med* 364:1634-42, 2011
58. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al: Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8:1137-48, 1993
59. Kaptoge S, Armbrrecht G, Felsenberg D, et al: Whom to treat? The contribution of vertebral X-rays to risk-based algorithms for fracture prediction. Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporosis International* 17:1369-81, 2006
60. Sanfelix-Genoves J, Arana E, Sanfelix-Gimeno G, et al: Agreement between semi-automatic radiographic morphometry and Genant semi-quantitative method in the assessment of vertebral fractures. *Osteoporosis International* 23:2129-34, 2012
61. Abdel-Wanis ME, Solyman MT, Hasan NM: Sensitivity, specificity and accuracy of magnetic resonance imaging for differentiating vertebral compression fractures caused by malignancy, osteoporosis, and infections. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 19:145-50, 2011
62. Jiang G, Eastell R, Barrington NA, et al: Comparison of methods for the visual identification of prevalent vertebral fracture in osteoporosis. *Osteoporosis International* 15:887-96, 2004
63. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, et al: Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. *J Bone Miner Res* 20:1921-8, 2005
64. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al: The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. *Osteoporosis International* 17:471-7, 2006
65. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Prevention of hip fracture among people aged 65 years and over. Full guidelines. Wellington (New Zealand).



[http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/hip\\_fracture\\_prevention\\_fulltext.pdf](http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/hip_fracture_prevention_fulltext.pdf), 2003

66. Bazzocchi A, Spinnato P, Fuzzi F, et al: Vertebral fracture assessment by new dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone* 50:836-41, 2012

67. Koh LKH, Ben Sedrine W, Torralba TP, et al: A Simple Tool to Identify Asian Women at Increased Risk of Osteoporosis. *Osteoporosis International* 12:699-705, 2001

68. Richey F, Gourlay M, Ross PD, et al: Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium. *QJM* 97:39-46, 2004

69. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, et al: Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 162:1289-94, 2000

70. Sedrine WB, Chevallier T, Zegels B, et al: Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. *Gynecol Endocrinol* 16:245-50, 2002

71. Lydick E, Cook K, Turpin J, et al: Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care* 4:37-48, 1998

72. Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, et al: Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone* 56:16-22, 2013

73. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al: Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporosis International* 18:1109-1117, 2007

74. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al: Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporosis International* 19:1431-1444, 2008

75. <http://garvan.org.au/promotions/bone-fracture-risk/calculator/> Frca:

76. Hippisley-Cox J, Coupland C: Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 339:b4229, 2009

77. Hippisley-Cox J, Coupland C: Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 344:e3427, 2012

78. Van Geel TACM, Eisman JA, Geusens PP, et al: The utility of absolute risk prediction using FRAX® and Garvan Fracture Risk Calculator in daily practice. *Maturitas* 77:174-179, 2014

79. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E, et al: Ten-year probability of osteoporotic fracture in 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al.—Conformity between methods and their clinical utility. *Bone* 46:1661-1667, 2010

80. Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, et al: Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX™ algorithm and Garvan nomogram. *Osteoporosis International* 21:863-871, 2010

81. Cummins NM, Poku EK, Towler MR, et al: clinical risk factors for osteoporosis in Ireland and the UK: a comparison of FRAX and QFractureScores. *Calcif Tissue Int* 89:172-7, 2011

82. Trémollières FA, Pouillès J-M, Drewniak N, et al: Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: Sensitivity of the WHO FRAX tool. *Journal of Bone and Mineral Research* 25:1002-1009, 2010
83. Del Río Barquero L, Tebé Cordomi C, Johansson H, et al: Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX® en una cohorte española. *Revista de Osteoporosis y metabolismo mineral* 3:85-94, 2010
84. Gonzalez-Macias J, Marin F, Vila J, et al: Probability of fractures predicted by FRAX(R) and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone* 50:373-7, 2012
85. Azagra R Fau - Roca G, Roca G Fau - Zwart M, Zwart M Fau - Encabo G, et al: Differences in the predictive values of the FRAX tool between the Spanish and United Kingdom population and considerations about the intervention threshold. *Medicina clínica* 137:713-4, 2011
86. Díaz González J, Groba Marco M, Sosa Henríquez M: Coste anual de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis tras la revisión de los precios de referencia. *Revista de Osteoporosis y metabolismo mineral* 4:43-44, 2012
87. García -Ruiz A, Martos F, García-Agua N, et al: Revisión sistemática de evaluaciones económicas de los medicamentos para la osteoporosis postmenopáusica comercializados en España. [http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/farmaeconomica/CAEIP/informes\\_dictaments/osteoporosis/osteoporosis.informe.es.2008.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/farmaeconomica/CAEIP/informes_dictaments/osteoporosis/osteoporosis.informe.es.2008.pdf), 2008
88. Imaz Iglesia I, Rubio González B, López Delgado M, et al: Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en ESPAÑA. [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/63\\_Osteoporosis\\_Coste\\_utilidad\\_farmacos.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/63_Osteoporosis_Coste_utilidad_farmacos.pdf), 2010
89. Pueyo MJ, Larrosa M, Surís X, et al: Análisis de coste-utilidad e impacto presupuestario de la prevención primaria con alendronato de la fractura osteoporótica de cadera en Cataluña. *Reumatología Clínica* 08:128-134, 2012
90. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, et al: 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. *The Lancet* 370:657-666, 2007
91. Reid IR, Bolland MJ, Grey A: Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporosis International* 19:1119-23, 2008
92. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al: Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 86:1780-90, 2007
93. Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, et al: Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 94:270-7, 2011
94. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al: Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 155:827-38, 2011
95. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 341:c3691, 2010

96. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al: Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 342:d2040, 2011
97. Wang L, Manson JE, Song Y, et al: Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 152:315-23, 2010
98. Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al: Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 26:35-41, 2011
99. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, et al: The Effects of Calcium Supplementation on Verified Coronary Heart Disease Hospitalization and Death in Postmenopausal Women: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Bone and Mineral Research* 30:165-175, 2015
100. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al: Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1415-23, 2007
101. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al: Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*:1-235, 2007
102. Chung M, Balk EM, Brendel M, et al: Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*:1-420, 2009
103. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al: Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 169:551-61, 2009
104. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al: A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 367:40-9, 2012
105. DIPART-GROUP: Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 340:b5463, 2010
106. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al: Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000227, 2009
107. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al: Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339:b3692, 2009
108. Reid IR, Bolland MJ, Grey A: Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 383:146-55, 2014
109. Bergman GJ, Fan T, McFetridge JT, et al: Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 26:1193-201, 2010
110. Cauley JA, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al: Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt)* 22:915-29, 2013
111. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 354:669-83, 2006
112. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, et al: The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:307-20, 2014

113. Ross A, Taylor C, Yaktine A: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US). . Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>, 2011
114. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al: IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis International* 21:1151-1154, 2010
115. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96:1911-1930, 2011
116. Shifren JL, Gass MLS, Group fNRfCCoMWW: The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause* 21:1038-1062 10.1097/GME.0000000000000319, 2014
117. Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al: Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 21:1565-70, 2006
118. Diez-Perez A, Olmos JM, Nogues X, et al: Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res* 27:817-24, 2012
119. Peris P, Martinez-Ferrer A, Monegal A, et al: 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 51:54-8, 2012
120. Carmel AS, Shieh A, Bang H, et al: The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml. *Osteoporosis International* 23:2479-87, 2012
121. Olmos JM, Hernandez JL, Llorca J, et al: Effects of 25-hydroxyvitamin D3 therapy on bone turnover markers and PTH levels in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 97:4491-7, 2012
122. Prieto-Alhambra D, Pages-Castella A, Wallace G, et al: Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 29:268-74, 2014
123. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al: Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 303:1815-22, 2010
124. Knopp JA, Diner BM, Blitz M, et al: Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporosis International* 16:1281-90, 2005
125. Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook CV, Homik J, et al: Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International* 23:17-38, 2012
126. Ikegami S, Kamimura M, Uchiyama S, et al: Anti-nociceptive effects of elcatonin injection for postmenopausal women with back pain: a randomized controlled trial. *Open Orthop J* 4:132-6, 2010
127. Fujita T, Ohue M, Nakajima M, et al: Comparison of the effects of elcatonin and risedronate on back and knee pain by electroalgometry using fall of skin impedance and quality of life assessment using SF-36. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 29:588-97, 2011

128. Takakuwa M, Iwamoto J: Elcatonin in Combination with Risedronate Is More Effective than Risedronate Alone for Relieving Back Pain in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 35:1159-1165, 2012
129. Iwamoto J, Makita K, Sato Y, et al: Alendronate is more effective than elcatonin in improving pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International* 22:2735-2742, 2011
130. Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, de Haro-Munoz T, et al: Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria, and recurring renal calcium lithiasis. *Urology* 81:731-7, 2013
131. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-33, 2002
132. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al: Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290:1729-38, 2003
133. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291:1701-12, 2004
134. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al: Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 21:817-28, 2006
135. Torgerson DJ, Bell-Syer SE: Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 285:2891-7, 2001
136. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al: Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 23:529-39, 2002
137. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al: Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD004143, 2012
138. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, 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* 282:637-45, 1999
139. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al: Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 20:1514-24, 2005
140. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, et al: Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 17:313-6, 2006
141. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al: Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3609-17, 2002
142. Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al: Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 33:293-300, 2003

143. NICE: Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women [attended]. NICE technology appraisal guidance 161. . Available from [www.nice.org.uk/guidance/TA160](http://www.nice.org.uk/guidance/TA160), 2011
144. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al: Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 355:125-37, 2006
145. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al: Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23:524-8, 2002
146. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al: Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 96:1751-61, 2004
147. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 295:2727-41, 2006
148. Duggan S, McKeage K: Bazedoxifene: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 71:2193-2212, 2011
149. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al: Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 23:1923-34, 2008
150. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, et al: Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporosis International* 23:351-63, 2012
151. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, et al: Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 23:525-35, 2008
152. de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, et al: Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporosis International* 22:567-76, 2011
153. Palacios S, de Villiers TJ, Nardone FDC, et al: Assessment of the safety of long-term bazedoxifene treatment on the reproductive tract in postmenopausal women with osteoporosis: Results of a 7-year, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Maturitas* 76:81-87, 2013
154. Komm BS, Mirkin S: Incorporating bazedoxifene/conjugated estrogens into the current paradigm of menopausal therapy. *Int J Womens Health* 4:129-40, 2012
155. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, et al: Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 92:1045-52, 2009
156. Kloosterboer HJ: Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 48, Supplement 1:30-40, 2004
157. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al: The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 359:697-708, 2008

158. Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM, et al: 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* 13:230-7, 1999
159. Delmas PD, Davis SR, Hensen J, et al: Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporosis International* 19:1153-60, 2008
160. Martin KA BR: Preparations for postmenopausal hormone therapy. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA USA, 2012
161. Zhang X, Shu XO, Li H, et al: Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 165:1890-5, 2005
162. Liu J, Ho SC, Su YX, et al: Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 44:948-53, 2009
163. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, et al: Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 27:57-64, 2008
164. Ricci E, Cipriani S, Chiaffarino F, et al: Soy isoflavones and bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal Western women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)* 19:1609-17, 2010
165. Taku K, Melby MK, Kurzer MS, et al: Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 47:413-23, 2010
166. Taku K, Melby MK, Takebayashi J, et al: Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 19:33-42, 2010
167. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, et al: Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 171:1363-9, 2011
168. Wei P, Liu M, Chen Y, et al: Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. *Asian Pac J Trop Med* 5:243-8, 2012
169. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, et al: Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 62:155-61, 2008
170. Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al: Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003376, 2001
171. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al: Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003376, 2008
172. Adami S, Bruni V, Bianchini D, et al: Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate. *J Endocrinol Invest* 23:310-6, 2000
173. Fujita T, Orimo H, Inoue T, et al: Clinical effect of bisphosphonate and vitamin D on osteoporosis: reappraisal of a multicenter double-blind clinical trial comparing etidronate and alfacalcidol. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 25:130-7, 2007

174. Kitatani K, Nakatsuka K, Naka H, et al: Clinical usefulness of measurements of urinary deoxypyridinoline (DPD) in patients with postmenopausal osteoporosis receiving intermittent cyclical etidronate: advantage of free form of DPD over total DPD in predicting treatment efficacy. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 21:217-24, 2003
175. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al: Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4118-24, 2000
176. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al: Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 12:1-12, 2000
177. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, 3rd, et al: Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 17:1988-96, 2002
178. Luckey MM, Gilchrist N, Bone HG, et al: Therapeutic equivalence of alendronate 35 milligrams once weekly and 5 milligrams daily in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 101:711-21, 2003
179. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, et al: Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc* 80:343-9, 2005
180. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al: Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001155, 2008
181. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296:2927-38, 2006
182. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al: Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 25:976-82, 2010
183. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, et al: Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study. *JAMA Intern Med* 174:1126-34, 2014
184. McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, et al: Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4879-85, 2004
185. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, et al: Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1492-7, 2000
186. Sambrook PN, Rodriguez JP, Wasnich RD, et al: Alendronate in the prevention of osteoporosis: 7-year follow-up. *Osteoporosis International* 15:483-8, 2004
187. Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG, 3rd, et al: Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2792-7, 2002
188. Chailurkit LO, Jongjaroenprasert W, Rungbunnapun S, et al: Effect of alendronate on bone mineral density and bone turnover in Thai postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 21:421-7, 2003



189. Kung AW, Yeung SS, Chu LW: The efficacy and tolerability of alendronate in postmenopausal osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int* 67:286-90, 2000
190. Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, et al: Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 22:462-8, 2004
191. Lau EM, Woo J, Chan YH, et al: Alendronate prevents bone loss in Chinese women with osteoporosis. *Bone* 27:677-80, 2000
192. Yen ML, Yen BL, Jang MH, et al: Effects of alendronate on osteopenic postmenopausal Chinese women. *Bone* 27:681-5, 2000
193. Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, et al: Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 136:742-6, 2002
194. Aki S, Gulbaba RG, Eskiuyurt N: Effect of alendronate on bone density and bone markers in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 17:27-31, 2004
195. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, et al: Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 33:301-307, 2003
196. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al: Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350:1189-99, 2004
197. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al: Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 19:1259-69, 2004
198. Cryer B, Miller P, Petruschke RA, et al: Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther* 21:599-607, 2005
199. Eisman JA, Rizzoli R, Fau - Roman-Ivorra J, Roman-Ivorra J, Fau - Lipschitz S, et al: Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Current Medical Research & Opinion* 20:699:705, 2004
200. Lanza F, Sahba B, Schwartz H, et al: The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 97:58-64, 2002
201. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, et al: Tolerability of Once-Weekly Alendronate in Patients With Osteoporosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Mayo Clinic Proceedings* 77:1044-1052, 2002
202. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 282:1344-52, 1999
203. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al: Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporosis International* 11:83-91, 2000

204. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al: The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 71:103-11, 2002
205. Harris ST, Watts NB, Li Z, et al: Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 20:757-64, 2004
206. Roux C, Seeman E, Eastell R, et al: Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Current Medical Research and Opinion* 20:433-439, 2004
207. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al: Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23:517-23, 2002
208. Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, et al: Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004523, 2003
209. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al: Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344:333-40, 2001
210. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al: Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 32:120-6, 2003
211. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al: Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 75:462-8, 2004
212. Delmas PD, Benhamou CL, Man Z, et al: Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporosis International* 19:1039-45, 2008
213. Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, et al: Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 42:36-42, 2008
214. McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, et al: Efficacy and safety of risedronate 150-mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis: 2-year data. *Osteoporosis International* 24:293-9, 2013
215. McClung MR, Benhamou CL, Man Z, et al: A novel monthly dosing regimen of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: 2-year data. *Calcif Tissue Int* 92:59-67, 2013
216. Leung JY, Ho AY, Ip TP, et al: The efficacy and tolerability of risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Bone* 36:358-64, 2005
217. Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, et al: Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporosis International* 11:615-20, 2000
218. Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, et al: Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc* 77:262-70, 2002
219. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, et al: Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Bone* 34:736-46, 2004

220. Borah B, Ritman EL, Dufresne TE, et al: The effect of risedronate on bone mineralization as measured by micro-computed tomography with synchrotron radiation: correlation to histomorphometric indices of turnover. *Bone* 37:1-9, 2005
221. Tanko LB, McClung MR, Schimmer RC, et al: The efficacy of 48-week oral ibandronate treatment in postmenopausal osteoporosis when taken 30 versus 60 minutes before breakfast. *Bone* 32:421-6, 2003
222. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, et al: Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241-9, 2004
223. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, et al: Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 21:391-401, 2005
224. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH, 3rd, et al: Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 34:890-9, 2004
225. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD: Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 24:237-45, 2008
226. Miller PD, Recker RR, Harris S, et al: Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. *Osteoporosis International* 25:349-357, 2014
227. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, et al: Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporosis International* 20:291-7, 2009
228. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al: Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 20:1315-22, 2005
229. Miller PD, Recker RR, Reginster JY, et al: Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporosis International* 23:1747-1756, 2012
230. Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, et al: Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 62:969-75, 2003
231. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al: Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 54:1838-46, 2006
232. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, et al: Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporosis International* 23:1769-1778, 2012
233. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, 3rd, et al: Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporosis International* 15:792-8, 2004
234. Tanko LB, Mouritzen U, Lehmann HJ, et al: Oral ibandronate: changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy and during different suboptimally dosed treatment regimens. *Bone* 32:687-93, 2003

235. Reginster J-Y, Wilson KM, Dumont E, et al: Monthly Oral Ibandronate Is Well Tolerated and Efficacious in Postmenopausal Women: Results from the Monthly Oral Pilot Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90:5018-5024, 2005
236. Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH, 3rd, et al: Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporosis International* 15:231-7, 2004
237. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-22, 2007
238. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al: Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357:1799-809, 2007
239. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al: The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 27:243-54, 2012
240. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, et al: Efficacy and Safety of a Once-Yearly Intravenous Zoledronic Acid 5 mg for Fracture Prevention in Elderly Postmenopausal Women with Osteoporosis Aged 75 and Older. *Journal of the American Geriatrics Society* 58:292-299, 2010
241. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al: Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 346:653-61, 2002
242. Eriksen EF, Diez-Perez A, Boonen S: Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone* 58:126-35, 2014
243. Wysowski DK: Reports of Esophageal Cancer with Oral Bisphosphonate Use. *New England Journal of Medicine* 360:89-90, 2009
244. Green J, Czanner G, Reeves G, et al: Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 341:c4444, 2010
245. Abrahamsen B EP, Eastell R: More on Reports of Esophageal Cancer with Oral Bisphosphonate Use. *New England Journal of Medicine* 360:1789-1792, 2009
246. Solomon DH, Patrick A, Brookhart MA: More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 360:1789-90; author reply 1791-2, 2009
247. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al: Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 304:657-63, 2010
248. Nguyen DM, Schwartz J, Richardson P, et al: Oral bisphosphonate prescriptions and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 55:3404-7, 2010
249. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=73#3>: 250.
- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/ucm124165.htm>:
251. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, et al: Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Archives of Internal Medicine* 168:826-831, 2008
252. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM: Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 356:1895-6, 2007

253. Karam R, Camm J, McClung M: Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 357:712-3; author reply 714-5, 2007
254. Lewiecki EM, Cooper C, Thompson E, et al: Ibandronate does not increase risk of atrial fibrillation in analysis of pivotal clinical trials. *International Journal of Clinical Practice* 64:821-826, 2010
255. Bunch TJ, Anderson JL, May HT, et al: Relation of bisphosphonate therapies and risk of developing atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 103:824-8, 2009
256. Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al: Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 336:813-816, 2008
257. Abrahamsen B, Eiken P, Brixen K: Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Intern Med* 265:581-92, 2009
258. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, et al: Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis. *PLoS One* 4:e4720, 2009
259. Barrett-Connor E, Swern AS, Hustad CM, et al: Alendronate and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Osteoporosis International* 23:233-45, 2012
260. Mak A, Cheung MW, Ho RC, et al: Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskelet Disord* 10:113, 2009
261. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S: Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 32:219-28, 2009
262. Bhuriya R, Singh M, Molnar J, et al: Bisphosphonate use in women and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 142:213-217, 2010
263. Kim SY, Kim MJ, Cadarette SM, et al: Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 12:R30, 2010
264. Sharma A, Chatterjee S, Arbab-Zadeh A, et al: Risk of serious atrial fibrillation and stroke with use of bisphosphonates: evidence from a meta-analysis. *Chest* 144:1311-22, 2013
265. Rhee CW, Lee J, Oh S, et al: Use of bisphosphonate and risk of atrial fibrillation in older women with osteoporosis. *Osteoporosis International* 23:247-254, 2012
266. Sharma A, Einstein AJ, Vallakati A, et al: Risk of atrial fibrillation with use of oral and intravenous bisphosphonates. *Am J Cardiol* 113:1815-21, 2014
267. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Default.htm>: Food and Drug Administration (2008) Information on bisphosphonates
268. Miller PD: The kidney and bisphosphonates. *Bone* 49:77-81, 2011
269. Abrahamsen B: Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 86:421-35, 2010
270. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270199.htm>: FDA Drug Safety Communication: New contraindication and updated warning on kidney impairment for Reclast (zoledronic acid). Available at: .
271. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al: Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 22:503-8, 2007

272. Miller PD, Roux C, Boonen S, et al: Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 20:2105-15, 2005
273. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P, et al: Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 28:2049-59, 2013
274. Vouri SM, Alvarez CA, Blaszczyk AT: Effects of oral bisphosphonate therapy on serum calcium in elderly veterans with poor kidney function. *Am J Geriatr Pharmacother* 10:178-84, 2012
275. [LB-SU30] A: International Consensus on Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw. . Presented at the 2013 Annual Meeting of The American Society for Bone and Mineral Research., October 6, 2013
276. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al: Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 142:1243-51, 2011
277. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al: Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 29:1-23, 2014
278. Pazianas M, Clark EM, Eiken PA, et al: Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: Cohort analysis using a national prescription database. *Journal of Bone and Mineral Research* 28:455-463, 2013
279. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756-65, 2009
280. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al: Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96:1727-1736, 2011
281. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al: The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4483-92, 2013
282. Brown JP, Roux C, Torring O, et al: Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res* 28:746-52, 2013
283. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al: Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 354:821-31, 2006
284. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, et al: Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporosis International* 24:227-35, 2013
285. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al: Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2149-57, 2008
286. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al: Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 27:694-701, 2012

287. Papapoulos S LK, Roux C, Hall J, Kendler D, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwiński E, Lakatos P, Mautalen C, Minisola S, Reginster JY, Jensen S, Daizadeh N, Wang A, Geller M, Wagman RB, Bone HG: Eight Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From the First Five Years of the FREEDOM Extension. Oral Poster Session, Presentation Number: LB-MO26. ASBMR Annual Meeting, 2013
288. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al: Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 43:222-9, 2008
289. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al: Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 96:972-80, 2011
290. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, et al: Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 96:394-402, 2011
291. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al: Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 25:72-81, 2010
292. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al: Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 22:1832-41, 2007
293. Watts NB, Roux C, Modlin JF, et al: Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporosis International* 23:327-37, 2012
294. Silva-Fernandez L, Rosario MP, Martinez-Lopez JA, et al: Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatol Clin* 9:42-52, 2013
295. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, et al: Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 41:178-86, 2011
296. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al: Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research* 30:3-23, 2015
297. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al: Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:720-6, 2000
298. Evio S, Tiitinen A, Laitinen K, et al: Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 89:626-31, 2004
299. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA: Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA* 289:2525-33, 2003
300. Palomba S, Orio F, Jr., Colao A, et al: Effect of estrogen replacement plus low-dose alendronate treatment on bone density in surgically postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1502-8, 2002

301. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 350:459-68, 2004
302. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al: Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2816-22, 2005
303. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al: Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 58:1687-95, 2008
304. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al: Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International* 20:1663-73, 2009
305. Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, et al: Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 45:1059-64, 2009
306. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al: Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International* 23:1115-22, 2012
307. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, et al: Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 67:1736-8, 2008
308. Seeman E, Boonen S, Borgstrom F, et al: Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone* 46:1038-42, 2010
309. Rolland Y, Abellan Van Kan G, Gillette-Guyonnet S, et al: Strontium ranelate and risk of vertebral fractures in frail osteoporotic women. *Bone* 48:332-8, 2011
310. Collette J, Bruyere O, Kaufman JM, et al: Vertebral anti-fracture efficacy of strontium ranelate according to pre-treatment bone turnover. *Osteoporosis International* 21:233-41, 2010
311. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, et al: Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 98:592-601, 2013
312. Cacoub P, Descamps V, Meyer O, et al: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate. *Osteoporosis International* 24:1751-7, 2013
313. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International* 24:23-57, 2013
314. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_02-2014-ranelato-estroncio.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_02-2014-ranelato-estroncio.htm):
315. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-41, 2001
316. Han SL, Wan SL: Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 66:199-209, 2012



317. Yu EW, Neer RM, Lee H, et al: Time-dependent changes in skeletal response to teriparatide: Escalating vs. constant dose teriparatide (PTH 1–34) in osteoporotic women. *Bone* 48:713-719, 2011
318. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, et al: Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 17:273-80, 2006
319. Lindsay R, Cosman F, Zhou H, et al: A Novel Tetracycline Labeling Schedule for Longitudinal Evaluation of the Short-Term Effects of Anabolic Therapy With a Single Iliac Crest Bone Biopsy: Early Actions of Teriparatide. *Journal of Bone and Mineral Research* 21:366-373, 2006
320. Ma YL, Zeng Q, Donley DW, et al: Teriparatide Increases Bone Formation in Modeling and Remodeling Osteons and Enhances IGF-II Immunoreactivity in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 21:855-864, 2006
321. Prince R, Sapos A, Hossain A, et al: Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 20:1507-13, 2005
322. Ma YL, Zeng QQ, Chiang AY, et al: Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in postmenopausal women with or without prior alendronate treatment. *Bone* 59:139-47, 2014
323. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al: Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:326-39, 2007
324. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al: Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5212-20, 2003
325. Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, et al: Vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. *Spine (Phila Pa 1976)* 31:1983-2001, 2006
326. Robinson Y, Olerud C: Vertebroplasty and kyphoplasty--a systematic review of cement augmentation techniques for osteoporotic vertebral compression fractures compared to standard medical therapy. *Maturitas* 72:42-9, 2012
327. Boonen S, Wahl DA, Nauroy L, et al: Balloon kyphoplasty and vertebroplasty in the management of vertebral compression fractures. *Osteoporosis International* 22:2915-34, 2011
328. Perez-Nuñez MI RJ: Vertebroplastia y cifoplastia como tratamiento de las fracturas vertebrales osteoporóticas. *Revista de Osteoporosis y metabolismo mineral* 2:27:33, 2010
329. McGirt MJ, Parker SL, Wolinsky JP, et al: Vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures: an evidenced-based review of the literature. *Spine J* 9:501-8, 2009
330. Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, et al: Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. *Spine J* 8:488-97, 2008
331. Voormolen MH, Mali WP, Lohle PN, et al: Percutaneous vertebroplasty compared with optimal pain medication treatment: short-term clinical outcome of patients with subacute or chronic painful osteoporotic vertebral compression fractures. The VERTOS study. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:555-60, 2007

332. Klazen CA, Lohle PN, de Vries J, et al: Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet* 376:1085-92, 2010
333. Farrokhi MR, Alibai E, Maghami Z: Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures. *J Neurosurg Spine* 14:561-9, 2011
334. Blasco J, Martinez-Ferrer A, Macho J, et al: Effect of vertebroplasty on pain relief, quality of life, and the incidence of new vertebral fractures: a 12-month randomized follow-up, controlled trial. *J Bone Miner Res* 27:1159-66, 2012
335. Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, et al: Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)* 34:1349-54, 2009
336. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al: A Randomized Trial of Vertebroplasty for Painful Osteoporotic Vertebral Fractures. *New England Journal of Medicine* 361:557-568, 2009
337. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al: A Randomized Trial of Vertebroplasty for Osteoporotic Spinal Fractures. *New England Journal of Medicine* 361:569-579, 2009
338. Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA, et al: Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis. *BMJ* 343, 2011
339. Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al: Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet* 373:1016-24, 2009
340. Boonen S, Van Meirhaeghe J, Bastian L, et al: Balloon kyphoplasty for the treatment of acute vertebral compression fractures: 2-year results from a randomized trial. *J Bone Miner Res* 26:1627-37, 2011
341. Han S, Wan S, Ning L, et al: Percutaneous vertebroplasty versus balloon kyphoplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Int Orthop* 35:1349-58, 2011
342. Tseng YY, Su CH, Lui TN, et al: Prospective comparison of the therapeutic effect of teriparatide with that of combined vertebroplasty with antiresorptive agents for the treatment of new-onset adjacent vertebral compression fracture after percutaneous vertebroplasty. *Osteoporosis International* 23:1613-1622, 2012
343. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al: Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporosis International* 23:2769-74, 2012
344. Cosman F CJ, Boonen S, Palermo L, Reid I, Cummings SR, Black D.: Who is at highest risk for new vertebral fractures after 3 years of annual zoledronic acid and who should remain on treatment? Presented at: ASBMR 2011 Annual Meeting; San Diego, CA., 2011
345. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, et al: Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporosis International* 22:373-90, 2011

346. Wang Z, Bhattacharyya T: Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996–2007. *Journal of Bone and Mineral Research* 26:553-560, 2011
347. McClung M, Harris ST, Miller PD, et al: Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 126:13-20, 2013
348. Diab DL, Watts NB: Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 5:107-111, 2013
349. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al: Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *N Engl J Med* 366:2051-3, 2012
350. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, et al: Bisphosphonates for Osteoporosis — Where Do We Go from Here? *New England Journal of Medicine* 366:2048-2051, 2012
351. Ro C, Cooper O: Bisphosphonate drug holiday: choosing appropriate candidates. *Curr Osteoporos Rep* 11:45-51, 2013
352. Maravic M, Ostertag A, Cohen-Solal M: Subtrochanteric/femoral shaft Versus hip fractures: Incidences and identification of risk factors. *Journal of Bone and Mineral Research* 27:130-137, 2012
353. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al: Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 365:1621-8, 2005
354. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT: Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 326:469, 2003
355. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al: Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 293:2257-64, 2005
356. Smith H, Anderson F, Raphael H, et al: Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology* 46:1852-1857, 2007
357. Reid IR, Ames R, Mason B, et al: Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men. *Arch Intern Med* 168:2276-82, 2008
358. Kukuljan S, Nowson CA, Sanders KM, et al: Independent and combined effects of calcium-vitamin D3 and exercise on bone structure and strength in older men: an 18-month factorial design randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 96:955-63, 2011
359. Olszynski WP, Davison KS, Ioannidis G, et al: Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study. *Osteoporosis International* 17:217-24, 2006
360. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 343:604-10, 2000
361. Ringe JD, Faber H, Dorst A: Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5252-5, 2001
362. Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al: Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatol Int* 24:110-3, 2004

363. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, et al: Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 73:133-9, 2003
364. Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, et al: Weekly oral alendronic Acid in male osteoporosis. *Clin Drug Investig* 24:333-41, 2004
365. Shimon I, Eshed V, Doolman R, et al: Alendronate for osteoporosis in men with androgen-repleted hypogonadism. *Osteoporosis International* 16:1591-6, 2005
366. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, et al: Comparison of the Effects of Alendronate and Alfacalcidol on Hip Bone Mineral Density and Bone Turnover in Japanese Men Having Osteoporosis or Osteopenia with Clinical Risk Factors for Fractures. *Yonsei Med J* 50:474-481, 2009
367. Hwang J-S, Liou M-J, Ho C, et al: The effects of weekly alendronate therapy in Taiwanese males with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 28:328-333, 2010
368. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, et al: Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 26:427-31, 2006
369. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, et al: Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int* 29:311-5, 2009
370. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, et al: Once-Weekly Risedronate in Men With Osteoporosis: Results of a 2-Year, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 24:719-725, 2009
371. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al: Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med* 165:1743-8, 2005
372. Zhong ZM, Chen JT: Anti-fracture efficacy of risedronic acid in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 29:349-57, 2009
373. Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM, et al: Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone* 46:970-6, 2010
374. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al: Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 367:1714-23, 2012
375. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, et al: Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: A randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *Journal of Bone and Mineral Research* 25:2239-2250, 2010
376. Boonen S, Orwoll E, Magaziner J, et al: Once-Yearly Zoledronic Acid in Older Men Compared with Women with Recent Hip Fracture. *Journal of the American Geriatrics Society* 59:2084-2090, 2011
377. Menzies GJ, Nguyen T, Sambrook PN, et al: Thiazide diuretics and fractures: Can meta-analysis help? *Journal of Bone and Mineral Research* 10:106-111, 1995
378. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al: The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18:9-17, 2003
379. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al: Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporosis International* 16:510-6, 2005

380. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, et al: Parathyroid Hormone as a Therapy for Idiopathic Osteoporosis in Men: Effects on Bone Mineral Density and Bone Markers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85:3069-3076, 2000
381. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al: The Effects of Parathyroid Hormone, Alendronate, or Both in Men with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 349:1216-1226, 2003
382. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, et al: The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. *Osteoporosis International* 15:992-7, 2004
383. Orwoll E, Teglbjaerg CS, Langdahl BL, et al: A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3161-9, 2012
384. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, et al: Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 361:745-755, 2009
385. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P: Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 60:267-72, 2010
386. Basurto L, Zarate A, Gomez R, et al: Effect of testosterone therapy on lumbar spine and hip mineral density in elderly men. *Aging Male* 11:140-5, 2008
387. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, et al: Testosterone Use in Men and Its Effects on Bone Health. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91:2011-2016, 2006
388. Verstraeten A, Dequeker J: Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 45:852-7, 1986
389. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, et al: Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 39:1383-1389, 2000
390. Reid IR: Glucocorticoid-induced osteoporosis: assessment and treatment. *J Clin Densitom* 1:65-73, 1998
391. Sambrook PN: Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 15:1645-9, 2000
392. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C: The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 13:777-87, 2002
393. Lambrinoudaki I, Chan DT, Lau CS, et al: Effect of calcitriol on bone mineral density in premenopausal Chinese women taking chronic steroid therapy. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 27:1759-65, 2000
394. Yeap SS, Fauzi AR, Kong NC, et al: A comparison of calcium, calcitriol, and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 35:2344-7, 2008
395. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, et al: Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol* 23:995-1000, 1996
396. Bijlsma JW, Raymakers JA, Mosch C, et al: Effect of oral calcium and vitamin D on glucocorticoid-induced osteopenia. *Clin Exp Rheumatol* 6:113-9, 1988

397. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, et al: Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000952, 2000
398. Richy F, Schacht E, Bruyere O, et al: Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 76:176-86, 2005
399. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, et al: Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporosis International* 15:301-10, 2004
400. McDonald CF, Zebaze RMD, Seeman E: Calcitriol does not prevent bone loss in patients with asthma receiving corticosteroid therapy: a double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporosis International* 17:1546-1551, 2006
401. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, et al: Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 11:iii-iv, ix-xi, 1-231, 2007
402. Adachi JD, Roux C, Pitt PI, et al: A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 27:2424-31, 2000
403. Furukawa F, Kaminaka C, Ikeda T, et al: Preliminary study of etidronate for prevention of corticosteroid-induced osteoporosis caused by oral glucocorticoid therapy. *Clin Exp Dermatol* 36:165-8, 2011
404. Sato S, Takada T, Katsuki Y, et al: Longterm effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 7-year followup. *J Rheumatol* 35:142-6, 2008
405. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med* 339:292-9, 1998
406. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al: Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 44:202-11, 2001
407. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al: Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 355:675-84, 2006
408. Jacobs JW, de Nijs RN, Lems WF, et al: Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis with alendronate or alfacalcidol: relations of change in bone mineral density, bone markers, and calcium homeostasis. *J Rheumatol* 34:1051-7, 2007
409. Ikeda T, Maruyama K, Kaji H, et al: Effects of alendronate or alfacalcidol on bone metabolic indices and bone mineral density in patients with ophthalmologic disease treated with glucocorticoid. *Mod Rheumatol* 24:671-6, 2014
410. Lems WF, Lodder MC, Lips P, et al: Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporosis International* 17:716-23, 2006
411. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, et al: Once-Weekly Oral Alendronate 70 mg in Patients with Glucocorticoid-Induced Bone Loss: A 12-Month Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of Rheumatology* 36:1705-1714, 2009

412. Tee SI, Yosipovitch G, Chan YC, et al: Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 148:307-14, 2012
413. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al: Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 42:2309-18, 1999
414. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, et al: Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporosis International* 11:331-7, 2000
415. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al: Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 15:1006-13, 2000
416. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al: Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 67:277-85, 2000
417. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, et al: Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 69:242-7, 2001
418. Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al: Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporosis International* 14:801-7, 2003
419. Hakala M, Kroger H, Valleala H, et al: Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 41:260-6, 2012
420. Li EK, Zhu TY, Hung VY, et al: Ibandronate increases cortical bone density in patients with systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoid. *Arthritis Res Ther* 12:R198, 2010
421. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al: Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 373:1253-63, 2009
422. Roux C, Reid DM, Devogelaer JP, et al: Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis International* 23:1083-90, 2012
423. Devogelaer JP, Sambrook P, Reid DM, et al: Effect on bone turnover markers of once-yearly intravenous infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate in patients treated with glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 52:1058-69, 2013
424. Mok CC, Ying KY, To CH, et al: Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 70:778-84, 2011
425. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al: Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *The Journal of Clinical Investigation* 102:1627-1633, 1998

426. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al: Bone Mass Continues to Increase at the Hip After Parathyroid Hormone Treatment Is Discontinued in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Results of a Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 15:944-951, 2000
427. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al: Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 357:2028-39, 2007
428. Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C, et al: Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol* 37:141-8, 2010
429. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al: Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 60:3346-55, 2009
430. Langdahl BL, Marin F, Shane E, et al: Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporosis International* 20:2095-104, 2009
431. Gluer CC, Marin F, Ringe JD, et al: Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res* 28:1355-68, 2013
432. Senn C, Gunther B, Popp AW, et al: Comparative effects of teriparatide and ibandronate on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) in postmenopausal women with osteoporosis: a 2-year open-label study. *Osteoporosis International* 25:1945-51, 2014
433. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al: Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 69:872-5, 2010



## **Comité de Expertos de la SEIOMM**

Josep Blanch Rubió, José Ramón Caeiro Rey, Jorge B Cannata Andia, Antonio Cano Sánchez, Cristina Carbonell Abella, Luis Corral Gudino, Javier Del Pino Montes, Luis del Río Barquero, Manuel Díaz Curiel, Bernardino Díaz López, Adolfo Díez Pérez, Alberto García Vadillo, Carlos Gómez Alonso, Jesús González Macías, Nuria Guañabens Gay, Federico Hawkins Carranza, Esteban Jódar Gimeno, Jorge Malouf Sierra, Ana Monegal Brancós, M<sup>a</sup> Jesús Moro Alvarez, Manuel Muñoz Torres, Xavier Nogués Solán, Joan Miquel Nolla Solé, José Manuel Olmos Martínez, Pilar Orozco López, Ramón Pérez Cano, José Luis Pérez Castrillón, Pilar Peris Bernal, J. Manuel Quesada Gómez, José Antonio Riancho Moral, Manuel Sosa Henríquez y Antonio Torrijos Eslava.

## **Grupo de expertos en metodología epidemiológica y Evaluación de niveles de evidencia**

Miguel Delgado

## **Búsqueda bibliográfica**

José Luis Hernández, Maria Rodríguez Sanz

## **Coordinación**

Jesús González Macías

## **Declaración de intereses**

Los miembros del Comité de Expertos de la SEIOMM han realizado una declaración de sus potenciales conflictos de intereses.

## **Financiación**

Las Guías han sido financiadas con fondos propios gestionados por la SEIOMM.