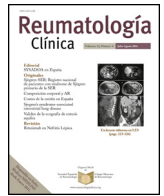




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

## Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis

Antonio Naranjo Hernández<sup>a,\*</sup>, Petra Díaz del Campo Fontecha<sup>b</sup>, María Pilar Aguado Acín<sup>c</sup>, Luis Arboleya Rodríguez<sup>d</sup>, Enrique Casado Burgos<sup>e</sup>, Santos Castañeda<sup>f</sup>, Jordi Fiter Aresté<sup>g</sup>, Laia Gifre<sup>h</sup>, Carmen Gómez Vaquero<sup>i</sup>, Gloria Candelas Rodríguez<sup>k,l</sup>, Félix Manuel Francisco Hernández<sup>a,l</sup> y Núria Guañabens Gay<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>b</sup> Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>d</sup> Sección de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>e</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Parc Taulí (UAB), Sabadell, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Reumatología, IIS Princesa, Madrid, España

<sup>g</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

<sup>h</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>i</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>j</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>k</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>l</sup> Grupo de Revisores de Evidencia de la SER, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 2 de julio de 2018

Aceptado el 19 de septiembre de 2018

On-line el 22 de noviembre de 2018

#### Palabras clave:

Osteoporosis

Diagnóstico, Tratamiento

Fractura

Sociedad Española de Reumatología

Recomendaciones

### R E S U M E N

**Objetivo:** Actualizar las recomendaciones sobre osteoporosis (OP) de la Sociedad Española de Reumatología (SER) basadas en la mejor evidencia posible.

**Métodos:** Se creó un panel formado por nueve reumatólogos expertos en OP previamente seleccionados por la SER mediante una convocatoria abierta. Las fases del trabajo fueron: identificación de las áreas claves para la actualización del consenso anterior, análisis y síntesis de la evidencia científica (utilizando los niveles de evidencia del SIGN) y formulación de recomendaciones a partir de esta evidencia y de técnicas de consenso.

**Resultados:** Esta revisión de las recomendaciones comporta una actualización en la evaluación diagnóstica de la OP y de su tratamiento. Propone unos criterios para considerar alto riesgo de fractura y unas indicaciones para iniciar tratamiento. Las recomendaciones abordan también cuestiones relativas a la seguridad de los tratamientos y al manejo de situaciones especiales como las enfermedades inflamatorias y el tratamiento con glucocorticoides.

**Conclusiones:** Se presenta la actualización de las recomendaciones SER sobre OP.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis

#### A B S T R A C T

**Objective:** To update the recommendations on osteoporosis (OP) of the Spanish Society of Rheumatology (SER) based on the best possible evidence.

**Methods:** A panel of nine expert rheumatologists in OP was created, previously selected by the SER through an open call. The phases of the work were: identification of the key areas for updating the previous consensus, analysis and synthesis of the scientific evidence (using the SIGN levels of evidence) and formulation of recommendations based on this evidence and consensus techniques.

**Results:** This revision of the recommendations implies an update in the diagnostic evaluation and treatment of OP. It proposes some criteria to consider the high risk of fracture and some indications to

#### Keywords:

Osteoporosis

Diagnosis

Treatment

Fracture

Spanish Society of Rheumatology

Recommendations

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [anarher@gobiernodecanarias.org](mailto:anarher@gobiernodecanarias.org) (A. Naranjo Hernández).

start treatment. The recommendations also address issues related to the safety of treatments and the management of special situations such as inflammatory diseases and treatment with glucocorticoids.

**Conclusions:** We present an update of SER recommendations on OP.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción y objetivos

La osteoporosis (OP) es una enfermedad esquelética difusa caracterizada por una disminución generalizada de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas por fragilidad.

En España y en otros países la incidencia de fractura por fragilidad está aumentando debido fundamentalmente a una mayor esperanza de vida<sup>1</sup>. Un estudio determinó que 2,4 millones de españoles (1,9 millones de mujeres y 0,5 de varones) mayores de 50 años padecían OP en el año 2010<sup>2</sup>, y como consecuencia de esta se produjeron 204.000 nuevas fracturas y se gastaron 2.842 millones de euros (el 2,8% del gasto sanitario en España)<sup>3</sup>. Para el año 2025 se estima un aumento de la incidencia de fracturas del 40% y un aumento de los costes del 30%<sup>3</sup>.

En los últimos años se han producido avances en el diagnóstico y tratamiento de la OP; sin embargo, solo una minoría de pacientes con alto riesgo de fractura son evaluados y tratados adecuadamente conforme a las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>4</sup>.

En el presente documento se exponen las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre OP que actualizan las anteriores de 2011<sup>5</sup>. Estas recomendaciones pretenden servir de ayuda en la toma de decisiones en el manejo de la OP posmenopáusica y las OP secundarias (glucocorticoides, enfermedades inflamatorias, OP del varón y otras formas clínicas).

## Metodología

### Diseño

En este proyecto se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos en base a su experiencia clínica y la evidencia científica.

### Fases del proceso

En el desarrollo del documento de Recomendaciones se han seguido una serie de pasos que se describen a continuación:

1. **Creación del grupo de trabajo.** La elaboración del documento se inició con la constitución de un panel de expertos formado por 9 reumatólogos miembros de la SER. Fueron elegidos mediante una convocatoria abierta a todos los socios de la SER. La Comisión de Guías de Práctica Clínica (GPC) y Recomendaciones de la SER valoró el currículum vitae de todos los solicitantes de acuerdo a criterios objetivos de aportación al conocimiento de la OP; se tuvieron en cuenta publicaciones en revistas de impacto en los últimos 5 años. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos fue realizada, respectivamente, por uno de estos reumatólogos como investigador principal (IP) y una especialista en metodología, técnico de la Unidad de Investigación de la SER.
2. **Identificación de las áreas claves para la actualización del consenso anterior.** Todos los miembros del grupo de trabajo participaron en las tareas de dar estructura al documento, así como establecer los contenidos y aspectos claves. Primero se identificaron las preguntas clínicas de investigación que podrían tener más

impacto para ofrecer información sobre el manejo de la OP: diagnóstico, evaluación, prevención, tratamiento y situaciones especiales. Después se fijaron cuáles de ellas precisaban responderse mediante formulación de pregunta PICO (paciente, intervención, comparación, *outcome* o resultado). Se definió también la metodología a seguir en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

3. **Búsqueda bibliográfica.** Para responder a las preguntas clínicas no PICO se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas (RS) y GPC actualizadas en MEDLINE y fuentes especializadas en guías. El resto de las preguntas clínicas se reformularon en cuatro preguntas con formato PICO. Para responder a las preguntas PICO se diseñó una estrategia de búsqueda y se realizó una revisión de la evidencia científica de estudios publicados hasta mayo de 2017. Se utilizaron las bases de datos: PubMed (MEDLINE), EMBASE y Cochrane Library (Wiley Online). Se completó el proceso con una búsqueda manual de referencias, pósteres y resúmenes de congresos que los revisores y expertos consideraron de interés.
4. **Análisis y síntesis de la evidencia científica.** Las RS y GPC identificadas para las preguntas no PICO fueron evaluadas por la coordinadora metodológica. Se acordó que solamente las de calidad alta serían consideradas aptas para su incorporación como fuente de evidencia. Dos reumatólogos, del grupo de trabajo de revisores de la evidencia de la SER, se encargaron de revisar sistemáticamente la evidencia científica disponible para las preguntas PICO. Tras la lectura crítica del texto completo de los estudios seleccionados para cada revisión, elaboraron un resumen mediante el uso de un formulario homogeneizado incluyendo tablas y texto para describir la metodología, los resultados y la calidad de cada estudio. Se detallaron los motivos de exclusión de los artículos no incluidos en la selección. Se evaluó el nivel global de la evidencia científica utilizando los niveles de evidencia del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (ver [anexo 1](#)).
5. **Formulación de recomendaciones.** Finalizada la lectura crítica, el IP y los componentes del panel de expertos procedieron a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica disponible. Esta formulación se ha basado en la «evaluación formal» o «juicio razonado», resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. Se tuvieron en cuenta también la calidad, la cantidad y la consistencia de la evidencia científica, la generalidad de los resultados, su aplicabilidad y su impacto clínico. Para la formulación de las recomendaciones se utilizaron dos rondas de consenso; primero, con el sistema de consenso de «juicio razonado», todos los expertos redactaron y discutieron las recomendaciones; después, en presencia del metodólogo, mediante la técnica modificada de consenso nominal, se consensó el grado de acuerdo de los expertos con la redacción de cada una de las recomendaciones. Se estableció que había alto grado de consenso cuando el porcentaje de expertos que estuvieron de acuerdo con la redacción de la recomendación fue del 75% o superior. El acuerdo se valoró mediante respuesta dicotómica (sí: de acuerdo con el enunciado; no: en desacuerdo con el enunciado). La graduación de las recomendaciones se ha realizado con el sistema SIGN (ver [anexo 1](#)). Las recomendaciones se han dividido en cuatro áreas

principales: diagnóstico y evaluación, tratamiento, situaciones especiales y nuevos tratamientos.

6. *Exposición pública.* El borrador de este documento de Recomendaciones SER fue sometido a un proceso de exposición pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes) con objeto de recoger la valoración y su argumentación científica de la metodología y las recomendaciones. La información completa de este proceso se encuentra en un anexo en la página web de la SER ([www.ser.es](http://www.ser.es)), en el apartado de Investigación y Recomendaciones SER.

### Estructura

El documento recoge todas las recomendaciones formuladas subdivididas en las diferentes áreas ya referidas. A partir de las recomendaciones se han elaborado algoritmos de manejo que presentan de forma resumida la aproximación al tratamiento de la OP.

### Resultados

El total de recomendaciones formuladas sobre OP es de 28 (tabla 1).

### Diagnóstico y evaluación

#### Definición y diagnóstico

La OP es una enfermedad esquelética difusa caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas por fragilidad. El concepto «resistencia ósea» engloba factores relacionados tanto con la densidad mineral ósea (DMO) como con la calidad del tejido óseo<sup>6</sup>.

Se considera fractura por fragilidad la ocasionada por un traumatismo de bajo impacto. Una caída, estando de pie o sentado, estaría incluida en este concepto. Las fracturas más frecuentes y relevantes son las del fémur proximal, de la columna vertebral y del antebrazo distal<sup>7</sup>.

Se define OP en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- T-score en columna lumbar, cuello femoral o cadera total  $\leq -2,5$  DE.
- Fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, en mujeres posmenopáusicas y en varones  $> 50$  años.
- Fractura por fragilidad de vértebra, húmero proximal o pelvis en mujeres posmenopáusicas y en varones  $> 50$  años, si se constata una DMO baja (T-score  $< -1,0$  DE).

La definición conceptual de OP de la Organización Mundial de la Salud (OMS) está basada únicamente en los resultados de la DMO. Un individuo tiene OP si el T-score en columna lumbar, cuello femoral o cadera total es igual o inferior a  $-2,5$  desviaciones estándar (DE) respecto al pico de masa ósea poblacional<sup>8,9</sup>.

En la práctica clínica habitual esta definición es poco operativa debido a que muchas fracturas por fragilidad se producen en pacientes con un T-score  $> -2,5$  DE. Es por ello que la *National Bone Health Alliance* ha propuesto considerar el diagnóstico de OP en mujeres posmenopáusicas y en varones  $> 50$  años con fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, así como ante una fractura de bajo impacto vertebral, del húmero proximal o de la pelvis, si se constata un T-score  $< -1,0$  DE<sup>10</sup>. Hay dudas respecto a la fractura del antebrazo, que en algunos casos podría incluirse según la edad o el mecanismo de la fractura. Los autores incluyen también como diagnóstico de OP para población

americana un riesgo cuantificado con el *Fracture Risk Assessment (FRAX®)* para fractura principal  $\geq 20\%$  (húmero proximal, antebrazo, cadera o fractura vertebral clínica) o un riesgo de fractura de fémur  $\geq 3\%$ <sup>10</sup>.

A la vista de las recomendaciones de estos grupos de expertos y según la experiencia clínica, el panel de expertos considera adecuado incluir en el diagnóstico de OP a las mujeres posmenopáusicas y a los varones  $> 50$  años con fractura por fragilidad de fémur (independientemente de DMO), así como la fractura vertebral, de húmero o de pelvis, si se acompaña de baja masa ósea (GA: 89%).

### Factores de riesgo de fractura

El objetivo principal en el manejo de la OP es la prevención de fracturas, por lo cual es prioritario identificar a los individuos con mayor riesgo de presentarlas<sup>11</sup>.

En la tabla 2 se describen los factores de riesgo (FR) elevados de fractura (riesgo relativo  $\geq 2$ ) y los FR moderados (riesgo relativo 1-2)<sup>5</sup>.

Algunos factores de riesgo, como la edad, el antecedente de fractura y el empleo de glucocorticoides, entre otros, contribuyen al riesgo de fractura independientemente de la DMO. Los pacientes con una fractura reciente tienen un riesgo especialmente alto de sufrir una nueva fractura<sup>11</sup>.

Recientemente se ha propuesto el término «riesgo inminente de fractura» para referirse a los pacientes con un riesgo elevado a corto plazo, como son aquellos con una fractura reciente, ancianos frágiles con caídas frecuentes o los pacientes tratados con glucocorticoides a dosis elevadas<sup>12,13</sup>.

**Recomendación:** Se recomienda que la evaluación del riesgo de fractura por fragilidad no se base exclusivamente en la medición de la DMO sino teniendo en cuenta además factores de riesgo clínicos (GR: B; GA: 100%).

La combinación de la DMO con FR clínicos proporciona la mejor estimación del riesgo de fractura<sup>14,15</sup>. Este hecho ha fomentado el desarrollo de herramientas de cálculo del riesgo de fractura capaces de integrar múltiples factores. Entre ellas la más popular y ampliamente utilizada es el FRAX<sup>®9</sup>.

### Evaluación del riesgo de fractura

**Recomendación:** Se recomienda la utilización de la herramienta FRAX<sup>®</sup>, con o sin DMO, para evaluar el riesgo de fractura (GR: ✓; GA: 78%).

El FRAX<sup>®</sup> calcula la probabilidad de presentar una fractura principal (incluye cadera, vertebral clínica, húmero y antebrazo) o una fractura de cadera en los siguientes 10 años, incluyendo o no el valor de la DMO. Cuando se incluye la DMO en la herramienta FRAX<sup>®</sup> la predicción del riesgo de fractura es más exacta y fiable<sup>16,17</sup>.

Las limitaciones del FRAX<sup>®</sup> vienen determinadas, fundamentalmente, por deficiencias en los datos a partir de los que fue calculado. Así, el FRAX<sup>®</sup> no tiene en cuenta el factor dosis-respuesta para varios FR, no considera la DMO lumbar, obvia el mayor riesgo de fractura en los pacientes con una fractura reciente y no recoge las caídas<sup>9,16-18</sup>.

La versión española del FRAX<sup>®</sup> infraestima el riesgo de fractura principal<sup>19</sup>. Sin embargo, la aplicación de un algoritmo de decisión con umbrales de indicación de densitometría ósea (DXA) y de tratamiento basados en FRAX<sup>®</sup> se ha demostrado coste-efectiva respecto a la utilización exclusiva del T-score  $-2,5$  DE<sup>20</sup>. A pesar de las limitaciones, la versión actual del FRAX<sup>®</sup> español puede ayudar a clasificar mejor a los pacientes en función del riesgo de fractura.

**Tabla 1**  
Recomendaciones SER sobre osteoporosis

Recomendaciones	GR	GA
<i>Diagnóstico y evaluación</i>		
<b>Recomendación:</b> Se recomienda que la evaluación del riesgo de fractura por fragilidad no se base exclusivamente en la medición de la DMO sino teniendo en cuenta además factores de riesgo clínicos	B	100%
<b>Recomendación:</b> Se recomienda la utilización de la herramienta FRAX <sup>®</sup> , con o sin DMO, para evaluar el riesgo de fractura	✓	78%
<b>Recomendación:</b> Se recomienda clasificar a los pacientes como alto riesgo de fractura cuando el riesgo cuantificado por FRAX <sup>®</sup> para fractura de cadera sea $\geq 3\%$	✓	100%
<b>Recomendación:</b> Para clasificar a los pacientes como alto riesgo mediante el FRAX <sup>®</sup> para fractura principal se sugiere utilizar el umbral $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7,5\%$ con DMO	✓	78%
<b>Recomendación:</b> Se recomienda realizar una densitometría en los siguientes casos:	D	
1. Fractura por fragilidad		100%
2. Presencia de dos o más factores de riesgo elevado de fractura		100%
3. FRAX <sup>®</sup> para fractura principal $\geq 5\%$		78%
4. Tratamiento con fármacos inhibidores de aromatasas, antiandrógenos y glucocorticoides		100%
5. Enfermedades asociadas a OP secundaria		100%
<b>Recomendación:</b> Se recomienda realizar un estudio analítico básico para descartar causas secundarias de osteoporosis	✓	100%
<b>Recomendación:</b> El empleo rutinario de los marcadores de recambio óseo no está establecido; sin embargo, podrían considerarse en la evaluación inicial y en el seguimiento de los pacientes con osteoporosis	B	89%
<b>Recomendación:</b> Se recomienda valorar la presencia de fracturas vertebrales en el paciente con riesgo alto de fractura o con osteoporosis cuando se objetiva cifosis o pérdida de altura significativa y ante una dorsalgia o lumbalgia de inicio reciente	D	100%
<i>Tratamiento</i>		
<b>Recomendación:</b> Entre las medidas de prevención primaria y secundaria de osteoporosis y de fractura se recomienda un estilo de vida saludable, incluyendo dieta equilibrada y ejercicio físico regular, evitar el tabaco, limitar el consumo de alcohol e implementar medidas para la prevención de caídas	✓	100%
<b>Recomendación:</b> Se recomienda una ingesta diaria de calcio entre 1.000 y 1.200 mg y que proceda en su mayor parte de la dieta habitual	D	100%
<b>Recomendación:</b> Se recomienda la toma diaria de 800 UI de vitamina D en los siguientes casos:	D	100%
1. Pacientes con osteoporosis		
2. Personas mayores de 65 años con riesgo de fractura		
3. Personas con déficit de vitamina D		
4. Personas con una exposición solar limitada		
5. Personas con un aporte de calcio inadecuado (menos de 700-800 mg diarios)		
<b>Recomendación:</b> Se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de fractura osteoporótica en las siguientes situaciones:	✓	
1. Fractura por fragilidad de vértebra o cadera en pacientes > 50 años		100%
2. Otras fracturas por fragilidad en pacientes > 50 años y baja masa ósea (T-score < -1 DE)		89%
3. OP definida por T-score $\leq -2,5$ DE en columna, cuello de fémur o cadera, valorando siempre la edad, las cifras de DMO y otros factores de riesgo		100%
4. Pacientes con riesgo elevado de fractura de cadera según FRAX <sup>®</sup> con DMO $\geq 3\%$		100%
5. Varones en tratamiento de privación androgénica y T-score $\leq -2,5$ DE		100%
6. Mujeres en tratamiento con inhibidores de aromatasas y T-score $\leq -2$ DE o con un T-score < -1,5 DE y un factor de riesgo adicional, o bien con $\geq 2$ factores de riesgo sin DMO		78%
7. Pacientes que van a recibir glucocorticoides durante más de 3 meses en los siguientes casos: a) dosis inicial $\geq 30$ mg/día de prednisona; b) mujeres posmenopáusicas y varones > 50 años con dosis $\geq 5$ mg/día y fractura previa por fragilidad o T-score $\leq -1,5$ DE o riesgo elevado de fractura: FRAX <sup>®</sup> para cadera $\geq 3\%$ o para fractura principal $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7,5\%$ con DMO		100%
<b>Recomendación:</b> A la hora de elegir el tratamiento, entre otros factores, se recomienda tener en consideración:	✓	100%
1. La eficacia y la seguridad de los fármacos		
2. La relación coste/efectividad		
3. El valor de la DMO		
4. La presencia de fracturas, en particular vertebrales o fracturas múltiples por fragilidad		
5. Los tratamientos previos y la adherencia a los mismos		
6. La edad		
7. Las comorbilidades y polimedición		
8. Las limitaciones para la administración por vía oral		
<b>Recomendación:</b> Se recomienda reevaluar el riesgo de fractura tras 5 años de tratamiento con bisfosfonatos orales o tras 3 años de tratamiento con ácido zoledrónico	D	100%
<b>Recomendación:</b> Cuando se suspenda el tratamiento con denosumab debería contemplarse un tratamiento alternativo para la osteoporosis	D	100%
<b>Recomendación:</b> En pacientes con alto riesgo de fractura, como aquellos con fractura previa por fragilidad, o con T-score de fémur proximal < -2,5 DE, no se recomienda discontinuar el tratamiento de la osteoporosis	D	89%
<b>Recomendación:</b> Se recomienda una valoración clínica periódica para comprobar el cumplimiento y la eficacia del tratamiento, la incidencia de fracturas y la posible aparición de efectos adversos	✓	100%
<b>Recomendación:</b> Si al paciente con OP se le indica algún procedimiento odontológico invasivo (exodoncia o implante) se aconseja posponer el inicio del tratamiento antirresortivo hasta la cicatrización completa de la herida quirúrgica	D	100%
<b>Recomendación:</b> En pacientes tratados con antirresortivos a los que se vaya a realizar un procedimiento dental no se recomienda interrumpir el tratamiento con BF ni con denosumab. Si existen otros factores adicionales de riesgo de osteonecrosis de los maxilares o el procedimiento quirúrgico va a ser extenso se puede considerar una suspensión temporal del tratamiento con BF	D	78%

Tabla 1 (continuación)

Recomendaciones	GR	GA
<b>Recomendación:</b> En pacientes con alto riesgo de fractura y tratamiento prolongado con bisfosfonatos (> 5 años para los orales o > 3 años para los intravenosos) se recomienda no suspender el tratamiento, ya que el riesgo de fractura atípica de fémur es muy bajo y los beneficios en reducción de fracturas superan en gran manera el riesgo de fractura atípica	D	100%
<i>Situaciones especiales</i>		
<b>Recomendación:</b> Se recomienda que todos los pacientes $\geq 50$ años con fractura reciente por fragilidad sean evaluados de forma sistemática para prevenir nuevas fracturas	D	100%
<b>Recomendación:</b> El tratamiento de elección de la fractura vertebral aguda consiste en reposo, analgesia en escalada rápida para controlar el dolor y, en caso necesario, la utilización de ortesis	✓	100%
<b>Recomendación:</b> Se recomiendan la vertebroplastia y la cifoplastia para el tratamiento de la fractura vertebral únicamente en casos de dolor grave refractario a la escalera analgésica de la OMS, incluyendo opiáceos	D	100%
<b>Recomendación:</b> En pacientes que reciben o van a recibir tratamiento con glucocorticoides debe evaluarse el riesgo de fractura y valorar iniciar tratamiento para la osteoporosis lo antes posible	D	100%
<b>Recomendación:</b> Se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para prevenir la OP en pacientes que van a recibir glucocorticoides durante más de 3 meses en los siguientes casos:	D	
1. Pacientes con dosis inicial $\geq 30$ mg/día de prednisona. En estos casos se recomienda iniciar tratamiento para la OP de forma inmediata		100%
2. Mujeres posmenopáusicas y varones > 50 años con dosis de prednisona $\geq 5$ mg/día que además presenten alguna de las siguientes condiciones:		100%
a) Fractura previa por fragilidad		89%
b) Baja DMO (T-score $\leq -1,5$ DE en columna o cadera)		78%
c) Riesgo elevado de fractura: FRAX® para cadera $\geq 3\%$ o para fractura principal $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7,5\%$ con DMO		100%
3. Mujeres premenopáusicas y varones < 50 años y dosis $\geq 7,5$ mg/día de prednisona que además presenten alguna de las siguientes condiciones:		78%
a) Fractura previa por fragilidad		78%
b) Baja DMO (Z-score $\leq -3$ DE)		
<b>Recomendación:</b> Se aconseja evaluar el riesgo de fractura y considerar la realización de DXA en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y espondilitis anquilosante, particularmente en mayores de 50 años y en los tratados con glucocorticoides o con enfermedad severa o evolucionada	✓	100%
<b>Recomendación:</b> Se recomienda el estudio de causas de osteoporosis secundaria en todos los varones con baja masa ósea o fractura por fragilidad	D	100%
<b>Recomendación:</b> Se recomienda realizar un estudio de causas de osteoporosis secundaria en todas las mujeres premenopáusicas con baja masa ósea o con fractura por fragilidad	✓	100%

DMO: densidad mineral ósea; FRAX®: Fracture Risk Assessment; GA: grado de acuerdo; GR: grado de recomendación (ver anexo 1).

**Tabla 2**  
Factores de riesgo clínicos de fractura

<b>Riesgo elevado (riesgo relativo <math>\geq 2</math>)</b>
Edad mayor de 65 años
Bajo peso: índice de masa corporal < 20 kg/m <sup>2</sup>
Antecedente personal de fractura por fragilidad
Antecedente materno de fractura de fémur
Glucocorticoides (> 5 mg/día de prednisona o equivalente durante > 3 meses)
Más de 2 caídas en el último año
<b>Riesgo moderado (riesgo relativo entre 1 y 2)</b>
Tabaquismo activo
Consumo de > 3 unidades diarias de alcohol <sup>a</sup>
Menopausia precoz (< 45 años), amenorrea primaria y secundaria, hipogonadismo en el varón
Enfermedades que pueden reducir la DMO: artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, patología intestinal inflamatoria, celiaquía, malabsorción, hepatopatías, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anorexia y bulimia, trasplante de órgano sólido, etc.
Fármacos con capacidad de reducir la DMO / aumentar el riesgo de fracturas: hidantoínas, antirretrovirales, anticomiciales, inhibidores de aromatasa, privación androgénica, etc.
Trastornos relacionados con las caídas: trastornos de la visión, enfermedades neurológicas (ictus, Parkinson), empleo de psicofármacos

<sup>a</sup> Una unidad de alcohol equivale a 200 ml de cerveza o 100 ml de vino o 25 ml de licor.

**Recomendación:** Se recomienda clasificar a los pacientes como alto riesgo de fractura cuando el riesgo cuantificado por FRAX® para fractura de cadera sea  $\geq 3\%$  (GR: ✓; GA: 100%).

**Recomendación:** Para clasificar a los pacientes como alto riesgo mediante el FRAX® para fractura principal se sugiere utilizar el umbral  $\geq 10\%$  sin DMO o  $\geq 7,5\%$  con DMO (GR: ✓; GA: 78%).

La validez del FRAX® español ha sido analizada en dos cohortes prospectivas, y en ambas infraestima el riesgo de fractura principal. La relación entre fracturas observadas y fracturas esperadas fue

de 2,2 en el estudio FRIDEX<sup>20</sup> y de 1,5 en el estudio ECOSAP<sup>21</sup>. Sin embargo, la estimación del FRAX® español para fractura de cadera parece adecuada. Un grupo de trabajo ha estimado los umbrales del FRAX® en población española<sup>20,22,23</sup> definiendo alto riesgo de fractura principal un FRAX®, con o sin DMO,  $\geq 7,5\%$  y riesgo intermedio entre el 5 y el 7,5%. Se trata de un único estudio que define umbrales de riesgo en nuestro país, y cuenta con limitaciones metodológicas como no estar validado en otras regiones diferentes de Cataluña, incluir solo un 8,9% de sujetos con riesgo intermedio y un 8,5% con riesgo alto de fractura, además de existir solapamiento en el intervalo de confianza del umbral de alto riesgo. En este sentido, el panel considera que una mujer de unos 70 años con fractura previa (equivalente aproximadamente a un FRAX® español para fractura principal sin DMO del 10%) es un ejemplo de riesgo elevado de fractura.

Dada la escasa evidencia y el poco grado de acuerdo a la hora de clasificar al paciente como alto riesgo de fractura basado en el FRAX®, el panel de expertos ha acordado considerar riesgo elevado de fractura un FRAX®  $\geq 3\%$  para fractura de cadera. Hasta no disponer de más estudios sobre los umbrales de FRAX® y/o de posicionamientos oficiales de alcance nacional, el panel de expertos también considera como riesgo elevado de fractura un FRAX® para fractura principal  $\geq 10\%$  sin DMO o bien  $\geq 7,5\%$  con DMO.

El panel de expertos también ha considerado como alto riesgo de fractura, sin llegar a un grado de acuerdo aceptable (GA: 55%), la asociación de dos o más FR elevados. En caso de no utilizar la herramienta FRAX®, la presencia de dos factores de riesgo elevado puede servir como un punto de partida para evaluar la DMO.

#### Densitometría ósea

La técnica de elección, hoy día, para medir la DMO es la absorciometría de fuente dual de rayos X, o DXA<sup>6,10,11</sup>. La medición se realiza en la columna lumbar y el fémur proximal (cuello de fémur

y cadera total). Según los expertos, la medición mediante DXA del tercio distal del antebrazo solo debería realizarse cuando no sea factible la medición en la columna lumbar o en el fémur proximal y/o en patologías concretas como el hiperparatiroidismo<sup>24</sup>.

La DXA tiene una alta especificidad para la predicción del riesgo de fractura, pero una baja sensibilidad. El riesgo aumenta de manera exponencial a medida que desciende la DMO<sup>25</sup>. No obstante, la mayoría de las fracturas por fragilidad se producen en pacientes con T-score por encima de  $-2,5$  DE. Por otra parte, los estudios realizados en pacientes diagnosticados de OP mediante DXA y sin otros FR de fractura concluyen que podría ser adecuado estimar el riesgo mediante FRAX<sup>®</sup> antes de valorar el tratamiento<sup>26,27</sup>.

Diferentes grupos de expertos coinciden en señalar que la DMO determinada en esqueleto periférico mediante DXA de falange y calcáneo y la técnica de ultrasonidos de calcáneo pueden ser útiles para predecir el riesgo de fractura, pero no para el diagnóstico de OP<sup>28,29</sup>.

#### Indicaciones de la densitometría ósea

Los criterios para solicitar una DXA varían ampliamente a nivel nacional e internacional. La mayoría de las guías internacionales sobre OP recomiendan la valoración de la DMO en mujeres posmenopáusicas  $\geq 65$  años, independientemente de otros FR<sup>30-32</sup>. Existe controversia respecto a la edad de cribado en varones. La *National Osteoporosis Foundation* (NOF) y la *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) recomiendan la medición en varones  $\geq 70$  años, mientras que la guía canadiense sitúa el umbral en  $\geq 65$  años<sup>31</sup>.

Según las conclusiones de un estudio transversal cuyo objetivo era evaluar los criterios de indicación de DXA en mujeres posmenopáusicas españolas basados en la herramienta FRAX<sup>®</sup>, la indicación de la prueba debe basarse en criterios clínicos que permitan seleccionar a pacientes en los que su evaluación resulte más eficiente<sup>33</sup>. Los autores concluyen que la estrategia debería iniciarse con la estimación del riesgo de fractura según los FR clínicos, y en este escenario podría ser útil la utilización del FRAX<sup>®</sup><sup>33</sup>.

Basándose en las recomendaciones internacionalmente aceptadas sobre las indicaciones de la DXA, el panel de expertos considera que sus principales aplicaciones en la práctica clínica son: diagnóstico de OP, valoración del riesgo de fractura, valoración de tratamiento y monitorización de la respuesta al tratamiento.

En pacientes con un riesgo inminente de fractura la realización de una DXA no debe retrasar el inicio del tratamiento. Así, los pacientes con alto riesgo de fractura pueden ser tratados sin necesidad de practicar una DXA, aunque parece oportuno conocer la DMO basal para evaluar más adelante la eficacia del tratamiento. El panel de expertos coincide en que cuando el riesgo de fractura es bajo no se debería realizar una DXA, y que no se debería recomendar realizar una DXA a todas las mujeres en la menopausia.

**Recomendación:** Se recomienda realizar una densitometría en los siguientes casos (GR: D):

1. Fractura por fragilidad (GA: 100%).
2. Presencia de dos o más factores de riesgo elevado de fractura (GA: 100%).
3. FRAX<sup>®</sup> para fractura principal  $\geq 5\%$  (GA: 78%).
4. Tratamiento con fármacos inhibidores de aromatasa, antiandrogénos y glucocorticoides (GA: 100%).
5. Enfermedades asociadas a OP secundaria (GA: 100%).

Basándose en estos estudios internacionales, el panel de expertos ha considerado la utilización del FRAX<sup>®</sup> sin DMO como evaluación inicial del riesgo de fractura. Cuando el riesgo calculado mediante el FRAX<sup>®</sup> español, sin DMO, para fractura principal sea  $\geq 5\%$  se aconseja realizar DXA<sup>34</sup>. Por lo tanto, se aboga por no realizar DXA en los pacientes de bajo riesgo.

El panel también considera realizar la medición de la DMO, independientemente de la edad, en población que presenta FR para fracturas por fragilidad como son: fractura previa por fragilidad, mujeres que inician tratamiento con inhibidores de la aromatasa por cáncer de mama<sup>35</sup>, varones tratados con terapia de privación androgénica por cáncer de próstata y pacientes tratados con glucocorticoides. La reciente guía del *American College of Rheumatology* (ACR) para prevención y tratamiento de la OP por glucocorticoides recomienda realizar DXA en pacientes que inician un tratamiento crónico con glucocorticoides en los siguientes casos: 1) adultos  $< 40$  años si existe antecedente de fractura o algún FR alto de fractura, y 2) adultos  $\geq 40$  años en todos los casos y calcular el FRAX<sup>®</sup> con DMO<sup>36</sup>. Las guías de oncología y de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) aconsejan la DXA para decidir si se inicia tratamiento para la OP en mujeres que reciben inhibidores de aromatasa<sup>35</sup> y en varones en terapia de privación androgénica<sup>37</sup>.

En casos de fractura reciente por fragilidad o tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, los estudios concluyen que la realización de una DXA no debe retrasar el inicio del tratamiento para prevenir nuevas fracturas<sup>12,13</sup>.

Otros pacientes candidatos a DXA por presentar riesgo elevado de OP y fractura por fragilidad son los que padecen enfermedades asociadas a OP secundaria, como las artropatías inflamatorias crónicas, la enfermedad inflamatoria intestinal, los síndromes de malabsorción intestinal, la hepatopatía crónica o la enfermedad renal crónica avanzada. En estos casos el panel considera razonable la evaluación de la DMO para poder instaurar medidas de prevención y tratamiento adecuadas a cada paciente.

#### Trabecular Bone Score

El *Trabecular Bone Score* (TBS) es un análisis de la textura ósea obtenida mediante la DXA que evalúa parámetros relacionados con la microarquitectura ósea de la columna lumbar y que se correlaciona bien con la tomografía computarizada<sup>38,39</sup>. Valores bajos de TBS están asociados con un aumento del riesgo de fractura osteoporótica principal, con independencia de la DMO<sup>38</sup>. La combinación de TBS y DMO lumbar incrementa la predicción del riesgo de desarrollar fracturas<sup>39</sup>. Además, la introducción del TBS en el algoritmo FRAX<sup>®</sup> permite ajustar mejor la predicción de desarrollar futuras fracturas<sup>38,40,41</sup>. Por ello, según los estudios, el TBS podría ser una herramienta adicional para la valoración del riesgo de fractura en pacientes con OP<sup>38-40</sup> y en algunas causas de OP secundaria (diabetes, hiperparatiroidismo, glucocorticoides). Sin embargo, su utilidad en la monitorización de la respuesta terapéutica aún no está establecida<sup>38</sup>.

En resumen, el panel de expertos considera que aunque el TBS podría tener algunas ventajas en la valoración del riesgo de fractura, se necesitan más estudios para recomendar su uso en la práctica clínica.

#### Análítica

**Recomendación:** Se recomienda realizar un estudio analítico básico para descartar causas secundarias de osteoporosis (GR:  $\checkmark$ ; GA: 100%).

Las pruebas de laboratorio básicas para identificar OP secundarias y realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades óseas incluyen<sup>30,42,43</sup>: hemograma, calcio y fosfato séricos, fosfatasa alcalina, proteinograma, albúmina, creatinina, pruebas de función hepática, calciuria y 25-hidroxivitamina D.

Diferentes sociedades científicas<sup>30,42,43</sup> han elaborado documentos con las siguientes recomendaciones:

Se realizarán pruebas adicionales si hay sospecha de un proceso asociado:

1. PTH (hiperparatiroidismo primario o secundario).
2. TSH (hipertiroidismo).
3. Inmunolectroforesis (mieloma).
4. Anticuerpos antitransglutaminasa (celiaquía).
5. Cortisol urinario (Cushing).
6. Triptasa sérica (mastocitosis).
7. Estudio de hormonas sexuales (personas jóvenes).
8. Estudio genético (osteogénesis imperfecta, hipofosfatasa y otras).

#### Marcadores del recambio óseo

**Recomendación:** El empleo rutinario de los marcadores de recambio óseo no está establecido; sin embargo, podrían considerarse en la evaluación inicial y en el seguimiento de los pacientes con osteoporosis (GR: B; GA: 89%).

Las reducciones de mayor magnitud en los marcadores de recambio óseo (MRO) se asocian de forma significativa a reducciones más marcadas en el riesgo de fractura no-vertebral<sup>44</sup>, y los cambios iniciales en un marcador de formación predicen la eficacia de los bisfosfonatos (BF) en la reducción del riesgo de fractura vertebral<sup>45</sup>. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para concluir que los MRO sean capaces de identificar una reducción del riesgo de fractura de forma inequívoca<sup>46</sup>.

La mayoría de GPC recomiendan considerar el uso de MRO en la evaluación inicial y en el seguimiento, como una prueba adicional. En la evaluación inicial, los niveles elevados pueden predecir una pérdida más rápida de masa ósea y un riesgo más elevado de fractura. Pero su principal indicación está en el seguimiento, ya que pueden contribuir a evaluar la adherencia y la eficacia del tratamiento, así como contribuir a monitorizar la duración de las vacaciones terapéuticas<sup>30,42,43,47</sup>. Los grupos de expertos internacionales concluyen que son necesarias más investigaciones antes de poder hacer una recomendación basada en la evidencia<sup>43</sup>. En conclusión, aunque no está establecido el uso de los marcadores de recambio óseo de forma rutinaria, el panel de expertos sugiere que podrían aportar información adicional en la evaluación inicial y en el seguimiento del paciente con OP.

Los dos principales MRO séricos de referencia que recomiendan utilizar la IOF y la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) son el propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (PINP), un marcador de formación, y el telopéptido carboxilo-terminal del colágeno tipo I (CTX), un marcador de resorción<sup>48</sup>.

#### Cribado de fractura vertebral

**Recomendación:** Se recomienda valorar la presencia de fracturas vertebrales en el paciente con riesgo alto de fractura o con osteoporosis, cuando se objetiva cifosis o pérdida de altura significativa y ante una dorsalgia o lumbalgia de inicio reciente (GR: D; GA: 100%).

Las radiografías de columna torácica y lumbar (centradas en T7 y L3, respectivamente) son el método de elección para el diagnóstico de una fractura vertebral. Suele ser suficiente una proyección lateral, minimizando así la radiación que recibe el paciente<sup>49</sup>. Son útiles en la evaluación inicial de todo paciente diagnosticado de OP cuando se objetiva una significativa pérdida de altura o una alteración de la estática relevante (especialmente cifosis torácica) y ante el dolor dorsolumbar de inicio reciente con o sin antecedente de traumatismo<sup>50</sup> en un paciente con riesgo de OP o de fractura. La pérdida de altura que se asocia de manera significativa con la presencia de fracturas vertebrales no está definida, variando entre 2 cm respecto a una medición en años previos a 4 cm de pérdida histórica o desde la juventud<sup>30,51</sup>. La presencia de una fractura vertebral, así como su número y el grado

de severidad, son indicadores muy relevantes del riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales, incluidas las de cadera<sup>52</sup>.

Así, el panel de expertos ha considerado que se debe valorar la presencia de fracturas vertebrales en la evaluación del paciente con OP o con riesgo alto de fractura cuando se objetiva cifosis o pérdida de altura significativa y ante clínica de fractura vertebral. Algunos equipos de DXA también permiten objetivar fracturas mediante el *Vertebral Fracture Assessment* (VFA).

#### Tratamiento

##### Medidas no farmacológicas

**Recomendación:** Entre las medidas de prevención primaria y secundaria de osteoporosis y de fractura se recomienda un estilo de vida saludable, incluyendo dieta equilibrada y ejercicio físico regular, evitar el tabaco, limitar el consumo de alcohol e implementar medidas para la prevención de caídas (GR: √; GA: 100%).

En varios estudios se concluye que el mantenimiento de hábitos de vida saludables constituye la primera medida para prevenir la OP y evitar las fracturas<sup>53-57</sup>. Así, existe evidencia de que el ejercicio tiene efecto, aunque modesto, en la reducción de fracturas y en la prevención de caídas<sup>57</sup>. En la *tabla 3* se presenta un resumen de las medidas más importantes a tener en cuenta.

Los estudios muestran que la adopción de medidas para la prevención de caídas, en las que se incluyen programas de ejercicios y actuaciones sobre la seguridad del entorno y el minimizar el uso de fármacos como hipnóticos, diuréticos, antihipertensivos y otros que empeoren el equilibrio, contribuyen también tanto en la prevención primaria como en la secundaria de fractura por fragilidad<sup>57,58</sup>.

Por el contrario, se desaconsejan los ejercicios que conlleven gran esfuerzo o que sean bruscos, así como los que implican la flexión o los giros repetidos del tronco y los abdominales.

En cuanto a medidas específicas para el paciente con cifosis, los estudios han mostrado la efectividad de los ejercicios, así como del entrenamiento de la fuerza muscular y el equilibrio<sup>59</sup>.

La efectividad de los protectores de cadera en la prevención de fracturas no es concluyente, y la adherencia a su uso es muy baja<sup>60</sup>. Finalmente, las plataformas vibratorias no han demostrado eficacia de manera consistente<sup>61</sup>.

##### Calcio y vitamina D

**Recomendación:** Se recomienda una ingesta diaria de calcio entre 1.000 y 1.200 mg y que proceda en su mayor parte de la dieta habitual (GR: D; GA: 100%).

**Recomendación:** Se recomienda la toma diaria de 800 UI de vitamina D en los siguientes casos (GR: D; GA: 100%):

1. Pacientes con osteoporosis.
2. Personas mayores de 65 años con riesgo de fractura.
3. Personas con déficit de vitamina D.

**Tabla 3**

Principales hábitos de vida saludable<sup>53-57</sup>

Cubrir las necesidades nutritivas con una dieta saludable que incluya una ingesta adecuada de proteínas (0,8 g por kilo de peso corporal), calcio, frutas y vegetales
Limitar la ingesta de cafeína
Exposición solar con prudencia
Evitar el consumo de tabaco y limitar la ingesta de alcohol a menos de 3 unidades/día <sup>a</sup>
Fomentar la actividad física con ejercicio regular tanto de carga del propio peso (ejemplo: caminar, bailar, practicar <i>taichí</i> 30–40 min por sesión) como con fortalecimiento muscular y postural, 3–4 días por semana

<sup>a</sup> Una unidad de alcohol equivale a 200 ml de cerveza o 100 ml de vino o 25 ml de un licor.

4. *Personas con una exposición solar limitada.*5. *Personas con un aporte de calcio inadecuado (menos de 700-800 mg diarios).*

Los estudios coinciden en la necesidad de asegurar un aporte adecuado de calcio como aspecto fundamental en cualquier programa de tratamiento de la OP<sup>47</sup>. Así, en los pacientes en tratamiento farmacológico para la OP se deben utilizar suplementos de calcio y vitamina D porque prácticamente todos los ensayos clínicos que han demostrado eficacia de los fármacos antiosteoporóticos incluyen de forma rutinaria suplementos de calcio y colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>). Cuando el aporte de calcio de la dieta es insuficiente, se aconsejan suplementos de calcio y vitamina D. En mujeres posmenopáusicas con OP los grupos de expertos internacionales aconsejan 800-1.200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D<sup>62,63</sup>.

En prevención primaria se aconseja una ingesta diaria de calcio de 1.000-1.200 mg para mujeres > 50 años y hombres > 70 años, preferiblemente con la dieta, y 1.000 mg/día de calcio en mujeres < 50 años y hombres entre 51 y 70 años.

Algunos alimentos son ricos en calcio, como los lácteos (leche, queso, yogur), los pescados azules en conserva, las judías y las almendras. Un listado de alimentos y una calculadora en línea están disponibles en la página de la IOF<sup>64,65</sup>. Si se emplean suplementos, los expertos aconsejan tener en cuenta que la dosis óptima para la absorción del calcio se sitúa en 500 mg de calcio, por lo que si se administran dosis mayores han de tomarse de manera fraccionada<sup>66</sup>.

En cuanto a los posibles efectos secundarios de los suplementos de calcio, destacan por su frecuencia el estreñimiento y las molestias dispépticas. Se ha señalado un aumento del riesgo de nefrolitiasis (RR 1,17) en el estudio *Women's Health Initiative*<sup>67</sup>, achacado a la dieta rica en calcio de las mujeres estudiadas. Sin embargo, una revisión sistemática concluyó que los suplementos de calcio en el tratamiento de la OP, solos o en combinación con otro tipo de tratamiento, no aumentan de manera significativa el riesgo de nefrolitiasis o de cólico renal<sup>68</sup>. Existe controversia acerca del posible aumento del riesgo cardiovascular asociado a los suplementos de calcio, particularmente si se excede la dosis máxima recomendada. La evidencia disponible sugiere que una ingesta diaria total de calcio (obtenida sumando la ingesta dietética más los suplementos) inferior a 2.000 mg no aumenta el riesgo cardiovascular<sup>69,70</sup>.

Respecto a la vitamina D, en pacientes con OP la conclusión de los expertos es la de mantener concentraciones séricas mínimas de 25-hidroxi-colecalciferol (calcidiol) de 30 ng/ml. Por lo tanto, se recomienda medir los niveles de calcidiol en pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D y en pacientes con OP. Dado el papel fundamental de la luz solar como fuente de vitamina D, se aconseja una exposición solar de 10 a 15 min al día<sup>62,63</sup>. Cuando sea necesario, se aconsejan suplementos de vitamina D con una dosis entre 800 y 2.000 UI/día dependiendo de los niveles basales. En los pacientes con hepatopatías, síndromes de malabsorción, tratamiento con anticomiciales u otras situaciones en las que pueda verse comprometida la 25 hidroxilación de la vitamina D, se recomienda la administración del metabolito calcidiol.

La evidencia científica actual permite afirmar que ni aumentar el calcio dietético ni tomar suplementos de calcio de forma aislada protege frente a la aparición de fracturas<sup>71,72</sup>. Tampoco la vitamina D administrada en monoterapia es eficaz en la reducción de fracturas por fragilidad en personas ancianas no institucionalizadas<sup>72,73</sup>. Los suplementos de calcio y vitamina D han mostrado eficacia en población > 65 años institucionalizada reduciendo el riesgo de fractura no vertebral y de forma más marginal de fractura de cadera<sup>72,74</sup>. Este efecto depende en gran parte de la dosis de vitamina D ( $\geq 800$  UI diarias) y es más evidente a mayor

edad y niveles más bajos de vitamina D<sup>72</sup>. Los suplementos de calcio y vitamina D no disminuyen el riesgo de fractura vertebral<sup>72</sup>.

La eficacia de los suplementos de calcio y vitamina D en población > 65 años no institucionalizada (residentes en la comunidad) es cuestionable, como lo evidencian el elevado número necesario para tratar (NNT) para prevenir una fractura en esta población con bajo riesgo<sup>74</sup> y los resultados de un metaanálisis reciente<sup>75</sup>.

Existen datos contradictorios sobre la eficacia de la vitamina D en la prevención de caídas. Algunos resultados indican que los suplementos de vitamina D, con y sin calcio, serían eficaces en la prevención de caídas<sup>76</sup>, especialmente en ancianos con déficit de vitamina D<sup>77</sup>. Otros estudios no demuestran este efecto beneficioso de la vitamina D<sup>78</sup>, e incluso la administración de dosis altas anuales podría aumentar el riesgo de caídas<sup>79</sup>.

*Tratamiento para prevenir fracturas*

**Recomendación:** *Se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de fractura osteoporótica en las siguientes situaciones (GR:  $\checkmark$ ):*

1. *Fractura por fragilidad de vértebra o cadera en pacientes > 50 años (GA: 100%).*
2. *Otras fracturas por fragilidad en pacientes > 50 años y baja masa ósea (T-score < -1 DE) (GA: 89%).*
3. *OP definida por T-score  $\leq -2,5$  DE en columna, cuello de fémur o cadera total, valorando siempre la edad, las cifras de DMO y otros factores de riesgo (GA: 100%).*
4. *Pacientes con riesgo elevado de fractura de cadera según FRAX<sup>®</sup> con DMO  $\geq 3\%$  (GA: 100%).*
5. *Varones en tratamiento de privación androgénica y T-score  $\leq -2,5$  DE (GA: 100%).*
6. *Mujeres en tratamiento con inhibidores de aromataza y T-score  $\leq -2$  o con un T-score < -1,5 DE y un factor de riesgo adicional, o bien con  $\geq 2$  factores de riesgo sin DMO (GA: 100%).*
7. *Pacientes en tratamiento con glucocorticoides y: a) dosis inicial  $\geq 30$  mg/día de prednisona; b) mujeres posmenopáusicas y varones > 50 años con dosis  $\geq 5$  mg/día y fractura previa por fragilidad o T-score  $\leq -1,5$  DE o riesgo elevado de fractura: FRAX<sup>®</sup> para cadera  $\geq 3\%$  o para fractura principal  $\geq 10\%$  sin DMO o  $\geq 7,5\%$  con DMO (GA: 78%).*

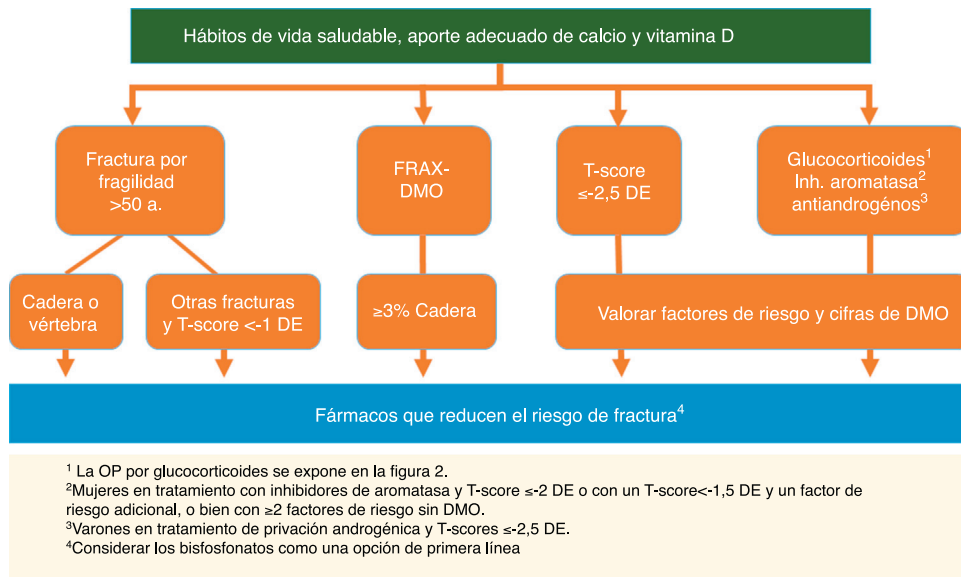
Los fármacos utilizados para el tratamiento de la OP han mostrado ser más eficaces tanto en pacientes con alto riesgo de fractura como en aquellos con una fractura existente, o con un T-score  $\leq -2,5$  DE<sup>80</sup>.

Las recomendaciones de la NOF y otros grupos de expertos respaldan el uso de FRAX<sup>®</sup> para seleccionar candidatos para el tratamiento, incluyendo los casos sin OP mediante DXA<sup>30,80</sup>.

Así, el panel considera que está indicado el tratamiento en pacientes con fractura por fragilidad, OP por DXA T-score  $\leq -2,5$  DE, riesgo elevado de fractura (FRAX<sup>®</sup> para fractura de cadera con DMO  $\geq 3\%$ )<sup>23,34</sup> y en subgrupos de pacientes que toman glucocorticoides, inhibidores de la aromataza<sup>35</sup> o antiandrógenos<sup>37</sup>. Las circunstancias específicas donde deberá valorarse el tratamiento antifractura osteoporótica se comentan en detalle en otros apartados.

En relación con los pacientes con fractura por fragilidad, la NOF recomienda tratar a todas las fracturas de cadera y vértebra, mientras que el resto de las fracturas se tratarían en función del resultado de DXA y del riesgo de nueva fractura calculado mediante el FRAX<sup>®</sup><sup>30</sup>.

Respecto a la valoración de tratamiento en base al resultado de la DXA con un T-score  $\leq -2,5$  DE, el panel quiere resaltar que en estos casos deben también tenerse en cuenta los factores de riesgo clínicos y el FRAX<sup>®</sup> en la toma de decisiones.



**Figura 1.** Recomendaciones para iniciar tratamiento para la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis o riesgo de osteoporosis.

La profilaxis y el tratamiento de la OP inducida por glucocorticoides se tratan en un capítulo aparte.

Varias guías internacionales, incluyendo las de oncología, aconsejan indicación de tratamiento para la OP en las mujeres que reciben inhibidores de aromatasa y un T-score menor o igual a  $-2$  DE o con un T-score  $< -1,5$  DE con un factor de riesgo adicional, o con  $\geq 2$  factores de riesgo sin DMO<sup>35</sup>. Para los varones en terapia de privación androgénica, la IOF sitúa el umbral para tratar OP en un T-score de  $-2,5$  DE o un riesgo de fractura elevado por FRAX<sup>®</sup><sup>37</sup> (fig. 1).

#### Elección del tratamiento anti fractura

**Recomendación:** A la hora de elegir el tratamiento, entre otros factores, se recomienda tener en consideración (GR:  $\checkmark$ ; GA: 100%):

1. La eficacia y seguridad de los fármacos.
2. La relación coste/efectividad.
3. El valor de la DMO.
4. La presencia de fracturas, en particular vertebrales o fracturas múltiples por fragilidad.
5. Los tratamientos previos y la adherencia a los mismos.
6. La edad.
7. Las comorbilidades y la polimedicación.
8. Las limitaciones para la administración por vía oral.

El objetivo final del tratamiento de la OP es la prevención de las fracturas. En la tabla 3 se expone la eficacia en prevención primaria y secundaria de fractura vertebral y no vertebral de los fármacos empleados en España<sup>81-94</sup>.

En los principales estudios realizados con fármacos en pacientes que tenían solo osteopenia sin fractura prevalente (prevención primaria) no se ha demostrado reducción de fracturas en el desenlace primario.

En prevención primaria de fractura en pacientes con OP, los fármacos que han demostrado reducción de fractura vertebral son: ácido alendrónico, ácido zoledrónico, raloxifeno, bazedoxifeno y denosumab, mientras que denosumab también reduce la fractura no vertebral y de cadera en este grupo.

En pacientes con OP y fractura vertebral, ácido alendrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico reducen nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, mientras que

teriparatida reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales y denosumab reduce las fracturas vertebrales. Por su parte, ácido ibandrónico, raloxifeno y bazedoxifeno reducen las fracturas vertebrales en pacientes con fractura previa<sup>81-94</sup>. Respecto a la fractura de antebrazo, el ácido alendrónico demostró en un metaanálisis reducción significativa de nuevas fracturas de muñeca en pacientes con fractura vertebral previa<sup>81</sup>.

En las tablas 4-7 se expone en detalle la reducción de riesgo de distintas fracturas en los estudios publicados<sup>83-94</sup>.

En pacientes con al menos dos fracturas vertebrales moderadas o al menos una severa, teriparatida fue significativamente más eficaz que ácido risedrónico a la hora de reducir nuevas fracturas vertebrales morfométricas y clínicas tras 24 meses de tratamiento. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales<sup>95</sup>.

En estas recomendaciones no se ha incluido el ranelato de estroncio, por haberse suspendido su comercialización, ni la calcitonina, por tener limitación en ficha técnica en la indicación y duración del tratamiento. Por otra parte, la terapia con estrógenos reduce las fracturas vertebrales y de cadera, pero actualmente no se emplea por su perfil riesgo/beneficio desfavorable y existir tratamientos más seguros.

Se han de tener en cuenta los siguientes aspectos a la hora de integrar en la práctica clínica los resultados de los ensayos: 1) el perfil de paciente incluido es de mujer posmenopáusica con un nivel de riesgo basal alto por edad y presencia de fracturas previas; 2) las poblaciones de los ensayos son diferentes entre sí, por lo cual no se pueden comparar entre ellas de manera directa; 3) los estudios se han llevado a cabo con suplementos de calcio y/o vitamina D, y 4) la adherencia real al tratamiento es más baja que la reportada en los ensayos. En cualquier caso, el tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta las circunstancias de cada paciente.

Otro aspecto a tener en cuenta es la relación coste/efectividad del tratamiento. Los estudios llevados a cabo en otros países fijan el umbral de FRAX<sup>®</sup> para fractura principal, para que el tratamiento resulte coste-efectivo, en el 8,8% (Portugal)<sup>96</sup>, el 13,8% (Suiza)<sup>97</sup> y el 10-15% (Grecia)<sup>98</sup>. Para el cálculo se tuvo en cuenta el coste del ácido alendrónico (Portugal y Suiza) y el coste promedio del tratamiento para OP (Grecia). Cuando se eligieron otros fármacos distintos del ácido alendrónico, el umbral de FRAX<sup>®</sup> para resultar coste efectivo fue más elevado<sup>96-98</sup>. A pesar de que no existen estudios de coste-efectividad para España basados en el riesgo de

**Tabla 4**  
Eficacia de los fármacos para reducir la fractura vertebral, no vertebral y de cadera

	Vertebral			No vertebral		Cadera	
	Osteopenia	Osteoporosis (sin fractura vertebral previa)	Osteoporosis establecida (con fractura vertebral previa)	Osteoporosis (sin fractura vertebral previa)	Osteoporosis establecida (con fractura vertebral previa)	Osteoporosis (sin fractura vertebral previa)	Osteoporosis establecida (con fractura vertebral previa)
Ácido alendrónico <sup>83,84</sup>	ND	SI	SI	ND	SI	SG	SI
Ácido risedrónico <sup>85,86</sup>	ND	PH	SI	ND	SI	ND	SI
Ácido zoledrónico <sup>87</sup>	ND	SI	SI	ND	SI	ND	SI
Denosumab <sup>88</sup>	ND	SI	SG	SI	ND	SI	ND
Teriparatida <sup>89</sup>	ND	ND	SI	ND	SI	ND	ND
Ácido ibandrónico <sup>90</sup>	ND	NA	SI	ND	PH	ND	ND
Raloxifeno <sup>91</sup>	PH	SI	SI	ND	PH	ND	ND
Bazedoxifeno <sup>92</sup>	ND	SI	SI	PH	PH	ND	ND

ND: no demostrado; PH: análisis por subgrupos *post hoc* (diseñado después de conocer los resultados del ensayo); SG: análisis por subgrupos diseñado antes de conocer los resultados del ensayo; SI: análisis ITT (intención de tratar).

**Tabla 5**  
Eficacia de los tratamientos para reducir fractura vertebral. Estudios de referencia utilizados para la aprobación de cada fármaco

Estudio (duración)	Fármaco	Perfil de riesgo basal	Edad media (años)	RRR (%)	RRA (%)	NNT
FIT-1 <sup>83</sup> (3 años)	Ácido alendrónico	Fx vertebral	71	47	7	14
FIT-2 <sup>84</sup> (3 años)	Ácido alendrónico	Sin Fx vertebral	68	44	1,7	60
BONE <sup>90</sup> (3 años)	Ácido ibandrónico	Fx vertebral	69	62	4,9	27
VERT NA <sup>85</sup> (3 años)	Ácido risedrónico	Fx vertebral	69	41	5	20
VERT MN <sup>86</sup> (3 años)	Ácido risedrónico	Fx vertebral	71	49	10,9	10
HORIZON <sup>87</sup> (3 años)	Ácido zoledrónico	T < -1,5 DE + Fx vertebral o T < -2,5 DE ± Fx vertebral	73	70	7	14
MORE <sup>91</sup> (3 años)	Raloxifeno	Fx vertebral o T < -2,5 DE	67	35	3,5	16
Silverman et al. <sup>92</sup> (3 años)	Bazedoxifeno	Sin Fx vertebral T < -2,5 DE y > -4 DE Con Fx vertebral T > -4 DE	67	38	1	82
FPT <sup>89</sup> (2 años)	Teriparatida	Fx vertebral	70	65	9,3	11
FREEDOM <sup>88</sup> (3 años)	Denosumab	T entre -2,5 y -4 DE	72	67	4,9	20

DE: desviación estándar; Fx: fractura; NNT: número necesario para tratar; RRA: reducción riesgo absoluto; RRR: reducción riesgo relativo; T: T-score.

**Tabla 6**  
Eficacia de los tratamientos para reducir fractura no vertebral. Estudios de referencia utilizados para la aprobación de cada fármaco

Estudio (duración)	Fármaco	Perfil riesgo basal	Edad media (años)	RRR (%)	RRA (%)	NNT
FIT-1 (3 años) <sup>83</sup>	Ácido alendrónico	Fx vertebral	71	20	3	-
FIT-2 (3 años) <sup>84</sup>	Ácido alendrónico	Sin Fx vertebral	68	12	1,8	-
VERT NA (3 años) <sup>85</sup>	Ácido risedrónico	Fx vertebral	69	40	3,2	31
VERT MN (3 años) <sup>86</sup>	Ácido risedrónico	Fx vertebral	71	33	5,1	-
HIP (3 años)	Ácido risedrónico	Grupo 1	74	20	1,8	55
HORIZON (3 años) <sup>87</sup>	Ácido zoledrónico	T < -4 DE o < -3 DE y FR T < -1,5 DE + Fx vertebral o T < -2,5 DE ± Fx vertebral	73	28	2,7	37
HORIZON-R <sup>93</sup>	Ácido zoledrónico	Fx cadera	75	27	3,3	30
FPT (2 años) <sup>89</sup>	Teriparatida	Fx vertebral	70	35	2,9	34
FREEDOM (3 años) <sup>88</sup>	Denosumab	T entre -2,5 y -4 DE	72	20	1,5	66

DE: desviación estándar; FR: factor de riesgo; Fx: fractura; NNT: número necesario para tratar; RRA: reducción riesgo absoluto; RRR: reducción riesgo relativo; T: T-score.

**Tabla 7**  
Eficacia de los tratamientos para reducir fractura de cadera. Estudios de referencia utilizados para la aprobación de cada fármaco

Estudio (duración)	Fármaco	Perfil riesgo basal	Edad (años)	RRR (%)	RRA (%)	NNT
FIT-1 <sup>83</sup> (3 años)	Ácido alendrónico	Fx vertebral	71	51	1	90
HIP <sup>94</sup> (3 años)	Ácido risedrónico	Grupo 1	74	40	1,3	77
HORIZON <sup>87</sup> (3 años)	Ácido zoledrónico	T < -4 DE o < -3 DE y FR Fx vertebral + T < -1,5 DE o T < -2,5 DE ± Fx vertebral	73	41	0,9	109
FREEDOM <sup>88</sup> (3 años)	Denosumab	T < -2,5 y > -4 DE	72	39	0,4	230

DE: desviación estándar; FR: factor de riesgo; Fx: fractura; NNT: número necesario para tratar; RRA: reducción riesgo absoluto; RRR: reducción riesgo relativo; T: T-score.

fractura, el panel de expertos aconseja tener en cuenta los BF como una opción de primera línea en el tratamiento de la OP.

El panel de expertos considera, por tanto, que en la elección del tratamiento para prevenir fracturas debe tenerse en cuenta la eficacia y la seguridad de los fármacos, la relación coste/efectividad, las cifras de DMO, la presencia de fractura previa (localización, número y antigüedad) y las limitaciones para la administración por vía oral. Otros factores que también deben tenerse en cuenta en la decisión son los tratamientos previos y la adherencia a los mismos, las comorbilidades y las preferencias del paciente. Así, en los pacientes con varias fracturas, intolerancia oral, demencia, malabsorción y mala adherencia se puede contemplar el uso de la terapia parenteral.

#### *Terapia secuencial y combinada*

El riesgo de complicaciones a largo plazo de los tratamientos para la OP<sup>99-101</sup> y el aumento del riesgo de fractura tras la suspensión de los mismos<sup>102,103</sup> obliga en muchas ocasiones a plantear una estrategia secuencial de tratamiento.

Aunque actualmente no se dispone de resultados sobre reducción de fracturas con el tratamiento secuencial<sup>104,105</sup>, la secuencia osteoformador (teriparatida) seguida de antirresortivo (denosumab o BF)<sup>104-106</sup> es la más eficaz en términos de ganancia de DMO. Teriparatida seguida de denosumab parece más eficaz que teriparatida seguida de BF<sup>107</sup>.

La administración de teriparatida después de antirresortivo también es eficaz, aunque su efecto anabólico puede verse ralentizado (menor cambio en los marcadores óseos y menor aumento de la DMO)<sup>108</sup>, y en el caso de administrarse después de denosumab se ha descrito una pérdida de DMO inicial en cadera<sup>106</sup>. El tratamiento secuencial con romosozumab seguido de antirresortivo se comenta en el apartado de nuevos tratamientos.

Sobre el empleo de un antirresortivo después de otro antirresortivo existe poca información, especialmente si el primero se ha administrado durante años. Una revisión de 11 estudios prospectivos de pacientes tratados previamente con ácido alendrónico o risedrónico mostró que el cambio a ranelato de estroncio o denosumab consiguió un incremento adicional de la DMO<sup>109</sup>. Sin embargo, tampoco se dispone de datos en reducción de fracturas<sup>109</sup>. En uno de los trabajos, denosumab demostró incrementos de DMO en pacientes que habían sido tratados con ácido zoledrónico<sup>110</sup>.

Hay estudios que muestran mayor eficacia de la terapia combinada (osteoformador y antirresortivo) frente a la monoterapia. La combinación de ácido zoledrónico y teriparatida se ha asociado con un mayor incremento de la DMO femoral al año de tratamiento comparado con teriparatida en monoterapia<sup>104,111</sup>. La asociación de denosumab y teriparatida se ha asociado con mayor incremento de DMO en columna lumbar y fémur proximal, comparado con ambos fármacos en monoterapia<sup>112</sup>; sin embargo, no hay evidencia en reducción de fracturas con dichas combinaciones. Tras la revisión de la literatura, el panel concluye que el tratamiento combinado (osteoformador más antirresortivo) no parece ser una opción a recomendar de forma generalizada, aunque su uso podría estar justificado en casos muy seleccionados de OP grave.

#### *Duración del tratamiento*

La OP es una enfermedad crónica, con lo que el tratamiento deberá mantenerse de forma indefinida o al menos durante varios años. Sin embargo, no existe una duración máxima recomendada para cada uno de los fármacos que se utilicen<sup>42,100</sup>.

Los fármacos antirresortivos (moduladores selectivos del receptor estrogénico SERM, BF y denosumab) por lo general reducen el riesgo de fractura a partir de los 12-18 meses<sup>88,91,113</sup> y no tienen una duración máxima aprobada.

En el caso de los BF, su eficacia, en términos de DMO y reducción del riesgo de fractura, se mantiene como mínimo hasta los 3 años de tratamiento<sup>114,115</sup>. Algunos estudios muestran que a partir del 4.º o 5.º año la DMO aumenta discretamente o se mantiene estable, y aumenta el riesgo de algunas complicaciones, por lo que tras 5 años de tratamiento con BF orales o 3 años con ácido zoledrónico es recomendable valorar el riesgo/beneficio de continuar el tratamiento<sup>116</sup>. Los grupos de expertos coinciden en recomendar mantener el tratamiento (hasta 10 años los BF orales o hasta 6 años ácido zoledrónico) en pacientes con alto riesgo de fractura (fracturas previas o durante el tratamiento, edad > 75 años o T-score  $\leq -2,5$  DE en cuello de fémur o cadera total)<sup>42,100,117,118</sup>.

Denosumab produce un aumento progresivo de la DMO durante al menos 10 años de tratamiento, manteniendo su eficacia antifractura a lo largo del tiempo<sup>119</sup>. Aunque no hay consenso sobre la duración de dicho tratamiento, algunos autores indican que podría establecerse según un objetivo predefinido (estrategia *treat-to-target*), es decir, tras alcanzar un determinado valor de DMO<sup>120</sup>. Sin embargo, no debería suspenderse el tratamiento con denosumab sin instaurar otro tratamiento para la OP (ver el apartado «Suspensión o interrupción del tratamiento»).

Aunque hay datos de eficacia y seguridad de los SERM (raloxifeno y bazedoxifeno) hasta 8 años, la duración máxima del tratamiento está condicionada por el riesgo de complicaciones como tromboembolismo, más frecuentes en pacientes mayores de 70 años<sup>121</sup>.

En cuanto a los pacientes que reciben glucocorticoides, inhibidores de aromataza o terapia de privación androgénica, el panel de expertos considera que el tratamiento antirresortivo debería mantenerse al menos mientras el paciente reciba el fármaco inductor de OP (ver «Osteoporosis por glucocorticoides»).

Teriparatida ha demostrado reducir el riesgo de fractura tras 6-12 meses de iniciado el tratamiento. No obstante, para conseguir una máxima eficacia del mismo, tanto en hueso trabecular como cortical, diversos grupos de expertos coinciden en que es recomendable mantenerlo durante 2 años, que es el período máximo aprobado<sup>42,100,108</sup>.

#### *Suspensión o interrupción del tratamiento*

**Recomendación:** Se recomienda reevaluar el riesgo de fractura tras 5 años de tratamiento con bisfosfonatos orales o tras 3 años de tratamiento con ácido zoledrónico (GR: D; GA: 100%).

**Recomendación:** Cuando se suspenda el tratamiento con denosumab debería contemplarse un tratamiento alternativo para la osteoporosis (GR: D; GA: 100%).

**Recomendación:** En pacientes con alto riesgo de fractura como aquellos con fractura previa por fragilidad, o con T-score de fémur proximal  $< -2,5$  DE, no se recomienda discontinuar el tratamiento de la osteoporosis (GR: D; GA: 89%).

El tratamiento de la OP implica que el paciente va a recibir medicación durante años, si bien en algunos casos es posible realizar interrupciones. Las llamadas «vacaciones terapéuticas» son una estrategia de interrupción temporal del tratamiento con BF para reducir la aparición de efectos adversos, debido a que estos se acumulan en el tejido óseo y mantienen su efecto incluso años después de ser suspendidos<sup>115,122-124</sup>. Este efecto residual no se observa con otros fármacos como SERM, denosumab o teriparatida.

Aunque la decisión de interrumpir el tratamiento con BF debe ser individualizada, los consensos de expertos aconsejan reevaluar el tratamiento en pacientes con bajo riesgo de fractura y que no han presentado fracturas incidentes tras 5 años de tratamiento con BF orales o 3 años con ácido zoledrónico<sup>100</sup>. La duración de esta interrupción es desconocida y ha llegado a estimarse entre 2-3 años, dependiendo del BF utilizado<sup>100,125</sup>. Aunque la evidencia es

escasa, los cambios en la DMO y en los marcadores de recambio óseo podrían ayudar en la toma de decisiones<sup>100</sup>.

La mayoría de las guías internacionales aconsejan no suspender el tratamiento con BF en pacientes con alto riesgo de fractura, como serían aquellos con fractura previa por fragilidad, un bajo T-score en cadera o en los que presentan alguna fractura por fragilidad a lo largo del tratamiento<sup>100,126,127</sup>. Respecto al valor de la DMO capaz de predecir un riesgo alto de fractura al suspender el tratamiento, el análisis *post hoc* de los estudios FLEX y HORIZON lo sitúan en un T-score femoral  $< -2,5$  DE<sup>122,124</sup>. En caso de prolongar el tratamiento con BF, parece razonable reevaluar tras otros 5 años de tratamiento con BF orales o 3 años con ácido zoledrónico<sup>100,126</sup>.

Según diferentes sociedades científicas y grupos de expertos, el concepto de suspensión del tratamiento no debe aplicarse a otros fármacos como denosumab, ya que su retirada puede conllevar un aumento de remodelado óseo, con descenso de la DMO y un incremento del riesgo de fractura, incluyendo fracturas múltiples tras su suspensión<sup>127-130</sup>. Por este motivo, concluyen que si se decide suspender por algún motivo el tratamiento con denosumab, se debe contemplar siempre un tratamiento alternativo<sup>128</sup>. El panel de expertos, a pesar de las escasas evidencias sobre las consecuencias de la suspensión de denosumab y de la eficacia del tratamiento alternativo, recomienda que cuando se suspenda el tratamiento con denosumab debe contemplarse un tratamiento alternativo para la OP.

#### Seguimiento, monitorización y adherencia

**Recomendación:** Se recomienda una valoración clínica periódica para comprobar el cumplimiento y la eficacia del tratamiento, la incidencia de fracturas y la posible aparición de efectos adversos (GR: ✓; GA: 100%).

#### Adherencia

La baja adherencia al tratamiento de la OP es un problema frecuente, de manera que tras 12 meses de tratamiento menos de la mitad de los pacientes mantienen la terapia indicada<sup>131</sup>. Además, la baja adherencia se asocia a un incremento del riesgo de fractura<sup>132</sup>.

Se ha estudiado la eficacia de diferentes medidas para mejorar la adherencia, como llamadas de teléfono o reuniones con pacientes, pero ninguna de ellas parece ser realmente efectiva<sup>133</sup>. En una revisión sistemática de 20 estudios se observó que la simplificación de la posología, la prescripción electrónica y la intervención del farmacéutico mejoraron la adherencia o la persistencia al tratamiento de la OP. La educación del paciente ha demostrado su efectividad en varios estudios, pero no en todos, mientras que la monitorización y la supervisión no tuvieron impacto significativo en la adherencia<sup>134</sup>. Por otra parte, las unidades *Fracture Liaison Service* (FLS) de prevención secundaria de fractura han comunicado una adherencia  $> 70\%$  a 1-2 años, lo cual se relaciona en parte con la labor educativa realizada por la enfermera<sup>135,136</sup>.

Los MRO podrían ayudar al seguimiento y a la adherencia. La IOF y la *European Calcified Tissue Society* (ECTS), en un grupo de trabajo constituido para analizar la utilidad de los MRO en la adherencia a BF orales, recomendó medir PINP y CTX al inicio del tratamiento y a los 3 meses, para verificar una disminución superior al cambio mínimo significativo del MRO<sup>137</sup>. El mismo grupo de trabajo considera un cambio significativo una disminución mayor del 38% para PINP y mayor del 56% para CTX, mientras que la ausencia de cambio sugiere la conveniencia de una reevaluación para identificar problemas con el tratamiento, principalmente baja adherencia<sup>137</sup>. En un metaanálisis de 6 estudios que evaluó la eficacia de los MRO para mejorar la adherencia al tratamiento, el cumplimiento fue en promedio elevado, por lo que resultó difícil valorar la repercusión del acto de informar de los resultados de los MRO<sup>46</sup>. En el metaanálisis se destacaba un estudio que observó una mejor persistencia si se informaba al paciente de su respuesta al tratamiento (HR para

discontinuación 0,71; IC 95%: 0,53-0,95), mientras que informar de mala respuesta al fármaco la disminuyó (HR para discontinuación 2,22; IC 95%: 1,27-3,89)<sup>138</sup>. Así, el refuerzo usando los resultados de los MRO influye en la persistencia, dependiendo de la respuesta del MRO.

#### Monitorización

La monitorización del tratamiento de la OP incluye las determinaciones analíticas y la DXA, además de preguntar al paciente por la aparición de nuevas fracturas. Algunos estudios concluyen que los marcadores de remodelado óseo pueden ser útiles para monitorizar de forma precoz el cumplimiento y la respuesta al tratamiento<sup>139</sup>, pero el panel de expertos considera que no puede recomendarse su determinación sistemática en el seguimiento de los pacientes. El panel recomienda monitorizar la respuesta al tratamiento mediante DXA central, teniendo en cuenta las características del paciente.

No hay estudios controlados y de calidad sobre la frecuencia con que se debe repetir la medición de la DMO durante el tratamiento<sup>140</sup>. La posible variación en la DMO con los tratamientos actuales se produce lentamente y suele ser de pequeña magnitud. Dado el riesgo de error de medición de la DXA, los expertos internacionales concluyen que la medición debería realizarse cuando el cambio esperado sea igual o superior a la diferencia mínima significativa<sup>32</sup>. Por este motivo, en general, no se aconseja repetir la medición de la DMO antes de 2-3 años<sup>5,141</sup>. Otras guías aconsejan alargar este plazo a 3 años para ácido zoledrónico y hasta 5 años para los BF orales<sup>126,142,143</sup>. En situaciones de muy alto riesgo de fractura<sup>5</sup>, en tratamiento con dosis altas de glucocorticoides o si se sospecha fracaso terapéutico, como ante una nueva fractura, el plazo para repetir la DXA podría acortarse<sup>144</sup>. El objetivo es detectar a los pacientes que, a pesar del tratamiento, sufren un descenso significativo de la DMO. También se aconseja realizar una DXA al planear la suspensión temporal de un fármaco por «vacaciones terapéuticas»<sup>124</sup>. Aunque los mayores cambios en la DMO se detectan en la columna lumbar, es útil monitorizar también la cadera, pues es menos dependiente de artefactos provocados por cambios degenerativos.

Algunos autores proponen utilizar en la OP una estrategia *treat-to-target* en la que el objetivo sea alcanzar un determinado valor del T-score (por ejemplo, T-score:  $-2,5$  DE) o de DMO. En este supuesto, la monitorización de la DMO permitiría conocer si se ha alcanzado el objetivo terapéutico. Sin embargo, no todos los fármacos conducen a una mejora de la DMO proporcional a la reducción del riesgo de fractura, por lo que está por definir el valor real de esta estrategia en la práctica clínica<sup>117</sup>.

La determinación del TBS proporciona información sobre los cambios que el tratamiento produce sobre la microarquitectura ósea<sup>145</sup>, pero no hay datos suficientes para recomendar su utilización en el seguimiento clínico.

#### Fracaso terapéutico

La definición de fracaso terapéutico en el tratamiento de la OP es un tema complejo, y no existen criterios establecidos. Los consensos de expertos aconsejan sobre la conveniencia de asegurar que la adherencia al tratamiento sea correcta, confirmar un aporte adecuado de calcio y vitamina D y excluir causas de OP secundaria. Por lo que respecta a fallo al tratamiento, después de un año de tratamiento con algún fármaco antiosteoporótico, un grupo de expertos internacionales propone los siguientes criterios de valoración de cambio de tratamiento<sup>144</sup>:

1. Incidencia de dos o más fracturas por fragilidad durante el tratamiento.

2. Incidencia de una fractura por fragilidad junto con uno de los siguientes factores:
  - Pérdida significativa de DMO (> 5% en columna lumbar o > 4% en fémur proximal).
  - Ausencia de cambios significativos en los MRO (disminución de PINP o CTX > 25% con el tratamiento antirresortivo, o incremento > 25% con el tratamiento osteoformador, a los 6 meses).
3. Ausencia de cambios significativos en los MRO junto con una pérdida significativa de DMO.

### Seguridad de los tratamientos

En general, los fármacos aprobados para el tratamiento de la OP son seguros y presentan una buena tolerabilidad<sup>146</sup>. Los BF orales pueden ocasionar una serie de efectos adversos digestivos (pirosis, dispepsia, esofagitis, disfagia o dolor abdominal) y oculares (conjuntivitis, uveítis anterior), de intensidad leve en la mayoría de los casos, que desaparecen al retirar el fármaco. Tras la primera infusión de ácido zoledrónico se ha descrito un cuadro de origen no aclarado que se caracteriza por fiebre, mialgias y dolores óseos y se produce en el 20 y el 30% de los pacientes. En las infusiones siguientes el cuadro tiende a desaparecer. Este efecto puede también ocurrir, aunque rara vez, con los BF orales.

El tratamiento con BF no aumenta el riesgo cardiovascular. Por otra parte, no se ha demostrado una asociación entre el desarrollo de fibrilación auricular y el tratamiento con BF orales. En un estudio se observó un aumento del riesgo de fibrilación auricular con el uso de ácido zoledrónico por vía intravenosa<sup>147</sup>. Se han publicado casos aislados de cáncer de esófago en pacientes con BF orales, aunque los estudios más recientes no han confirmado esta relación<sup>148</sup>. El dolor osteomuscular, el daño renal y la hepatotoxicidad por BF son excepcionales y rara vez ocasionarán la retirada del fármaco<sup>149</sup>. No se aconseja la utilización de BF en pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min, dado que no se dispone de estudios que hayan demostrado reducción de fracturas en estos pacientes y, por el contrario, incrementan el riesgo de deterioro de una osteodistrofia de bajo remodelado.

El denosumab, en la pauta aprobada para el tratamiento de la OP, es un fármaco en general bien tolerado. Se ha observado una mayor incidencia de infecciones, sobre todo cutáneas<sup>88</sup> y urinarias<sup>150</sup>, aunque su incidencia global es muy baja<sup>151</sup>. Por otro lado, dada su estructura, no se elimina por el riñón, lo que constituye una ventaja en pacientes con enfermedad renal, en los que se debe vigilar un mayor riesgo de hipocalcemia. Al igual que con los BF, no se debe utilizar denosumab si existe sospecha clínica o evidencia histomorfométrica de osteodistrofia de bajo remodelado.

Las reacciones adversas a teriparatida en general no son graves. Son frecuentes los dolores musculares, los calambres y los mareos. El tratamiento con teriparatida puede elevar la calcemia y la calciuria, por lo que se aconseja determinar los niveles de calcio en sangre y orina antes de iniciar el tratamiento.

En los últimos años han aparecido complicaciones que se han asociado al tratamiento prolongado con antirresortivos (BF y denosumab) y que han generado incertidumbre acerca de su seguridad. La importancia relativa de estos raros efectos adversos (osteonecrosis de los maxilares y fractura atípica de fémur) en el tratamiento de la OP es un tema de gran controversia.

El temor de los pacientes a sufrir estas complicaciones puede ser un impedimento para la adherencia y el cumplimiento terapéutico, aunque el balance beneficio-riesgo de mantener el tratamiento es muy favorable para los pacientes con riesgo alto de fractura. A continuación se realiza un breve análisis de ambas complicaciones

basadas en las revisiones sistemáticas realizadas como parte de la elaboración de este documento.

### Osteonecrosis de los maxilares

**Recomendación:** Si al paciente con OP se le indica algún procedimiento odontológico invasivo (exodoncia o implante) se aconseja posponer el inicio del tratamiento antirresortivo hasta la cicatrización completa de la herida quirúrgica (GR: D; GA: 100%).

**Recomendación:** En pacientes tratados con antirresortivos a los que se vaya a realizar un procedimiento dental no se recomienda interrumpir el tratamiento con BF ni con denosumab. Si existen otros factores adicionales de riesgo de osteonecrosis de los maxilares o el procedimiento quirúrgico va a ser extenso, se puede considerar una suspensión temporal del tratamiento con BF (GR: D; GA: 78%).

La osteonecrosis de los maxilares se ha asociado al uso prolongado de BF o denosumab, aunque su incidencia en pacientes con OP es muy baja (entre 1/10.000 y 1/100.000)<sup>152-154</sup>.

Según los resultados de una revisión previa, publicada en 2013, sobre los BF la evidencia disponible es escasa y de baja calidad<sup>154</sup>. No hay datos suficientes para afirmar que los BF por vía oral o intravenosa utilizados para el tratamiento de la OP confieran un riesgo significativo de osteonecrosis de los maxilares. No hay suficientes estudios que hayan evaluado el papel del denosumab en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares (nivel de evidencia 3)<sup>152,153</sup>. Algunos factores sistémicos, como el tratamiento previo con BF o las extracciones dentales, se asocian con el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con denosumab (nivel de evidencia 3)<sup>153</sup>.

Varias asociaciones médicas han publicado recomendaciones para reducir el riesgo de esta complicación. En general las guías incluyen en sus propuestas una correcta higiene dental y revisión por un odontólogo si se objetiva una mala salud dental. Si se prevé realizar algún procedimiento odontológico invasivo (exodoncia o implante) se aconseja posponer el inicio del tratamiento hasta la cicatrización completa de la herida quirúrgica<sup>155</sup>. Se ha sugerido el uso de umbrales del marcador CTX para evaluar el riesgo basal de osteonecrosis de los maxilares. Sin embargo, las evidencias disponibles no avalan su utilización<sup>156</sup>.

Existe cierta controversia sobre la actitud a seguir en los pacientes que ya están tomando BF o denosumab. La mayoría de las guías aconsejan en pacientes no oncológicos no suspender el tratamiento antirresortivo. En 2011, la Guía de la *American Dental Association* reconocía que el riesgo de osteonecrosis de los maxilares es muy bajo en pacientes con OP, por lo que no era necesario suspender un BF oral antes de un procedimiento dental<sup>157</sup>. No obstante, y según las recomendaciones elaboradas por un panel internacional de expertos, en los pacientes que van a ser sometidos a una cirugía oral extensa y con factores de riesgo asociados (diabetes, enfermedad periodontal, inmunodeficiencias, tabaquismo), el juicio clínico puede aconsejar suspender temporalmente el tratamiento<sup>155</sup>. En esta situación, y dado que al retirar denosumab se produce un aumento de remodelado óseo y del riesgo de aparición de fracturas vertebrales múltiples, el panel considera que no se debe interrumpir el tratamiento con denosumab.

Durante el tratamiento de la OP, los procedimientos dentales invasivos deben realizarse después de considerar en detalle su necesidad. En el caso de denosumab, y si es posible, se debe evitar la cirugía en periodos cercanos a la administración del fármaco<sup>158</sup>. En esta situación debe evitarse una prolongación innecesaria de la suspensión, sobre todo en pacientes tratados con denosumab. En caso de un evento adverso relevante como la osteonecrosis de los maxilares, y aunque no hay evidencia científica que demuestre que la retirada del fármaco vaya a mejorar la evolución del proceso, el mismo documento considera que parece prudente suspenderlo

y valorar la indicación de fármacos con diferente mecanismo de acción<sup>155</sup>.

### Fractura atípica de fémur

**Recomendación:** *En pacientes con alto riesgo de fractura y tratamiento prolongado con bisfosfonatos (>5 años para los orales o >3 años para los intravenosos) se recomienda no suspender el tratamiento, ya que el riesgo de fractura atípica de fémur es muy bajo y los beneficios en reducción de fracturas superan en gran manera el riesgo de fractura atípica (GR: D; GA: 100%).*

La fractura atípica de fémur es una complicación potencial del tratamiento prolongado con BF o denosumab, aunque su incidencia real es muy baja.

Según la definición propuesta por la *American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)*<sup>159</sup>, la fractura atípica de fémur se localiza entre el trocánter menor y la cresta supracondílea, debiendo presentar al menos 4 de los siguientes 5 criterios mayores: 1) traumatismo mínimo o ausente; 2) origen de la fractura en la cortical externa y orientada en sentido transversal u oblicuo; 3) sin conminución o, si existe, debe ser mínima; 4) engrosamiento perióstico o endóstico de la cortical externa, localizado, y 5) afectación de la cortical del lado externo (fractura incompleta) o de ambas corticales (fractura completa). Los criterios menores no son imprescindibles para el diagnóstico, pero lo refuerzan: a) grosor cortical aumentado de forma difusa en diáfisis femorales; b) dolor en muslos o regiones inguinales, previo a la fractura; c) fractura bilateral de características similares, y d) retraso en la consolidación.

Además del tratamiento prolongado con antirresortivos, la fractura atípica de fémur también se ha asociado con algunas comorbilidades o con la toma de medicamentos como inhibidores de la bomba de protones o glucocorticoides.

Según los resultados de una revisión previa de 2011, la incidencia de fractura atípica de fémur era muy baja y no se pudo constatar un aumento significativo del riesgo de fractura atípica de fémur en pacientes con OP tratados con BF. Desde entonces se han publicado varios estudios de poca calidad que muestran una incidencia de fractura atípica de fémur muy baja. En 2 de los 3 metaanálisis publicados<sup>160,161</sup>, basados en ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios de cohortes y de casos y controles, con un elevado grado de solapamiento, se demostró un aumento significativo del riesgo de fractura subtrocantérea o diafisaria con el uso de BF que oscila entre 1,70 y 1,99, aunque con un alto nivel de heterogeneidad. En un tercer metaanálisis que únicamente exploraba ácido alendrónico<sup>162</sup>, el riesgo relativo de fractura atípica de fémur con este fármaco fue de 3,23 (IC 95%: 0,88–11,84), aunque las diferencias no fueron significativas. Cuando se realizó un análisis estratificado con los estudios que evalúan el efecto del ácido alendrónico durante 5 años, la heterogeneidad no era significativa. Utilizando un modelo de efectos fijos, el riesgo relativo fue 2,55 (IC 95%: 2,26–2,88), concluyéndose que el ácido alendrónico no incrementa el riesgo de fractura atípica de fémur a corto plazo, pero sí a largo plazo (>5 años)<sup>162</sup>.

Una reciente revisión sistemática<sup>162</sup> concluye que la incidencia de fractura atípica de fémur asociada a BF es muy baja, pero que el riesgo relativo (RR) aumenta con el uso prolongado (sobre todo si es superior a 3 años). Según los autores, los beneficios de los BF en la reducción de fracturas OP superan en gran manera el riesgo de fractura atípica de fémur. Como limitaciones, se destaca que casi todos los estudios eran retrospectivos y con una duración variable (4–9 años), limitando la interpretación de la exposición a largo plazo.

En cuanto a los ECA<sup>163,164</sup>, se han comunicado casos aislados de fractura atípica de fémur, pero estos estudios presentan limitaciones relevantes, como la corta duración de los mismos, la no inclusión de este desenlace como variable principal o las pérdidas en el

seguimiento, que impiden obtener resultados fiables. Si analizamos estudios observacionales<sup>165,166</sup>, la incidencia y el riesgo absoluto de fractura atípica de fémur en los pacientes tratados con BF se mueven en tasas muy bajas (entre 10,8 y 19,1 por 100.000 pacientes-año).

La incidencia de fractura atípica de fémur llega a representar el 0,3% sobre el total de fracturas de fémur o el 5% sobre el total de fracturas subtrocantéreas/diafisarias. Las mujeres representan el 80% de todas las fracturas diafisarias y el 95% de las fracturas atípicas de fémur, con un riesgo relativo superior a los hombres. Los resultados de recientes trabajos de revisión y metaanálisis sugieren una relación beneficio/riesgo favorable a mantener el tratamiento hasta 10 años con antirresortivos.

En lo que concierne al denosumab, los resultados de la revisión sistemática sobre el riesgo de fractura atípica de fémur vienen muy limitados por la escasez de estudios de alta calidad. Los estudios incluidos fueron un ECA<sup>147</sup>, dos estudios de seguimiento<sup>167,168</sup> y un estudio de cohortes<sup>169</sup>.

Según los estudios observacionales, el tratamiento con denosumab a largo plazo (entre 7 y 10 años) se asocia con una nula<sup>168</sup> o muy baja incidencia de fractura atípica de fémur (0,8 por 10.000 pacientes-año)<sup>167</sup>. En un ensayo clínico de mujeres posmenopáusicas con OP que cambiaron de BF a denosumab no se pudo demostrar que los raros casos de fractura atípica de fémur que aparecieron de forma temprana puedan ser atribuibles al uso del denosumab, sino que parecen derivarse del uso previo de BF<sup>160</sup>.

Aunque se han descrito casos de fractura atípica de fémur en pacientes tratados con denosumab, el panel de expertos ha decidido no hacer una recomendación específica sobre el riesgo de fractura atípica de fémur con denosumab dada la escasa evidencia, necesitándose estudios con mayor número de casos y a más largo plazo.

Para reducir el impacto clínico de la fractura atípica de fémur, en los pacientes que siguen un tratamiento prolongado con BF o denosumab se debe prestar atención a la aparición de dolor en los muslos. En estos casos se recomienda realizar radiografías para detectar fractura de estrés o engrosamiento cortical e identificar precozmente la fractura atípica de fémur. Puede ser útil la realización de una resonancia magnética o una gammagrafía ósea para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de una fractura atípica de fémur es quirúrgico. Ante esta complicación, los estudios concluyen en retirar el tratamiento antirresortivo, tratar el dolor, asegurar un aporte adecuado de calcio y vitamina D y valorar la indicación de un fármaco con un mecanismo de acción diferente<sup>170</sup>. No hay estudios controlados sobre la eficacia de teriparatida en pacientes que han sufrido una fractura atípica de fémur. En una serie corta de casos, el tratamiento con teriparatida aumentó la masa ósea y los marcadores del remodelado óseo, aunque sin efecto consistente en la consolidación de la fractura<sup>170</sup>.

### Situaciones especiales

#### Fractura por fragilidad

**Recomendación:** *Se recomienda que todos los pacientes ≥ 50 años con fractura reciente por fragilidad sean evaluados de forma sistemática para prevenir nuevas fracturas (GR: D; GA: 100%).*

Los pacientes con fractura por fragilidad tienen un aumento significativo del riesgo de nuevas fracturas. Sin embargo, es habitual que menos del 25% inicie tratamiento para OP después de la fractura<sup>4</sup>. Recientemente se ha introducido el término «riesgo inminente de fractura» para referirse a pacientes con fractura reciente, ancianos frágiles con frecuentes caídas y pacientes que inician glucocorticoides a dosis elevadas<sup>12</sup>.

De acuerdo con las recomendaciones EULAR<sup>171</sup>, el panel de expertos sugiere que todos los pacientes con fractura osteoporótica reciente de edad  $\geq 50$  años deben ser evaluados de forma sistemática para prevenir nuevas fracturas.

El modelo FLS, o Unidad de Fractura, parece ser el más efectivo<sup>172</sup> en términos de evaluación e inicio de tratamiento, además de ser coste-efectivo<sup>173</sup> y de existir experiencias positivas en nuestro país<sup>136</sup>. El elemento central de una Unidad de Fractura es el coordinador (en España, habitualmente, un médico experto en metabolismo óseo), que cuenta con la colaboración estrecha de una enfermera especializada. Las claves del éxito de la Unidad de Fractura son: a) la identificación de todos los casos, habitualmente a partir del listado de urgencias y de los pacientes ingresados; b) el estudio de los pacientes, incluyendo identificación de factores de riesgo, DXA y analítica; c) los consejos de la enfermera sobre medidas no farmacológicas y adherencia a la medicación; d) el inicio precoz de un tratamiento antifractura, y e) la realización de un informe con indicaciones precisas para el médico de atención primaria.

En pacientes con fractura por fragilidad el panel de expertos concluye que sería útil evaluar los factores de riesgo de fractura y de caídas e identificar OP secundaria. Se aconseja la realización de DXA y valorar la presencia de fracturas vertebrales.

#### Fractura vertebral

**Recomendación:** El tratamiento de elección de la fractura vertebral aguda consiste en reposo, analgesia en escalada rápida para controlar el dolor y, en caso necesario, la utilización de ortesis (GR:  $\checkmark$ ; GA: 100%).

La fractura vertebral aguda puede provocar dolor y discapacidad grave, que se pueden prolongar durante varios meses<sup>174</sup>. Las medidas generales que han demostrado utilidad y acortan el periodo de recuperación son el reposo en cama (durante unos 4 días o menos) y los analgésicos en escalada rápida (incluyendo la utilización de opiáceos potentes si es necesario)<sup>175</sup>.

Las ortesis (corsé rígido o semirígido) son útiles durante el episodio agudo como coadyuvantes del tratamiento analgésico, pues ayudan a inmovilizar la fractura, reducir la carga y mejorar la alineación espinal en los pacientes que las toleran. El tipo de ortesis dependerá de la localización de la fractura. No es aconsejable su utilización prolongada. No se ha demostrado que disminuyan la incidencia de nuevas fracturas<sup>176</sup>.

En pacientes con dolor persistente y de gran intensidad (escala visual analógica [EVA]  $\geq 7$ ), tras 4-6 semanas de tratamiento con las medidas anteriores, algunos estudios concluyen que se puede considerar la realización de infiltraciones facetarias o ablación por radiofrecuencia de la rama medial<sup>177</sup>, antes de plantearse una vertebroplastia o cifoplastia. Según otros estudios, en la fase subaguda y crónica sería beneficiosa la terapia física mediante técnicas aplicadas de calor, ultrasonidos o hidroterapia y el inicio progresivo de un programa de ejercicios de potenciación de la musculatura paravertebral y toracoabdominal<sup>178</sup>. Los ejercicios con carga de peso y entrenamiento del equilibrio previenen las caídas y las fracturas y mejoran la calidad de vida del paciente<sup>59,176</sup>.

#### Vertebroplastia y cifoplastia

¿En qué casos estarían indicadas la vertebroplastia y la cifoplastia?

**Recomendación:** Se recomiendan la vertebroplastia y la cifoplastia para el tratamiento de la fractura vertebral únicamente en casos de dolor grave refractario a la escalera analgésica de la OMS, incluyendo opiáceos (GR: D; GA: 100%).

Las revisiones sistemáticas de la eficacia clínica de la vertebroplastia en pacientes con fracturas por OP, con dolor refractario al

tratamiento analgésico, concluyen que en ensayos abiertos la vertebroplastia tiene mejores resultados que un tratamiento analgésico óptimo en la mejoría de la calidad de vida y reducción del dolor y la discapacidad<sup>179,180</sup>. Sin embargo, en ensayos doble ciego no hay evidencia de que la vertebroplastia sea superior al placebo con anestesia local. Así, al mes, el dolor promedio, según EVA, fue de 5 puntos en el grupo placebo y de 4,3 puntos en el grupo de vertebroplastia, con una reducción absoluta del dolor del 7% y una reducción relativa del 10%<sup>179</sup>. La evidencia de su eficacia clínica no es consistente. Las complicaciones asociadas al procedimiento son raras, pero pueden ser graves. Por otra parte, no se puede determinar con certeza si la vertebroplastia conduce a un aumento del riesgo de nuevas fracturas en vértebras adyacentes<sup>179,180</sup>.

Las revisiones sistemáticas de la eficacia clínica de la cifoplastia concluyeron que en estudios abiertos tiene mejores resultados que el tratamiento conservador en la mejoría de la calidad de vida y la reducción del dolor y discapacidad, pero que la evidencia de su eficacia clínica no es consistente al no disponer de estudios doble ciego comparados con placebo<sup>179,181</sup>.

La disminución del dolor asociada a la cifoplastia, analizada mediante EVA, comparada con tratamiento conservador, fue de  $-1,82$  a los 30 días, de  $-1,45$  a los 3 meses y de  $-1,48$  a los 6 meses, pero de  $-0,84$  y  $-0,69$  a los 12 y 24 meses, respectivamente<sup>181</sup>. Los autores concluyen que la vertebroplastia y la cifoplastia podrían mejorar la calidad de vida y reducir el dolor en las fracturas vertebrales refractarias al tratamiento analgésico, con un dudoso aumento de la incidencia de nuevas fracturas en las vértebras adyacentes. No hay, por lo tanto, suficiente evidencia para su recomendación en la práctica clínica habitual.

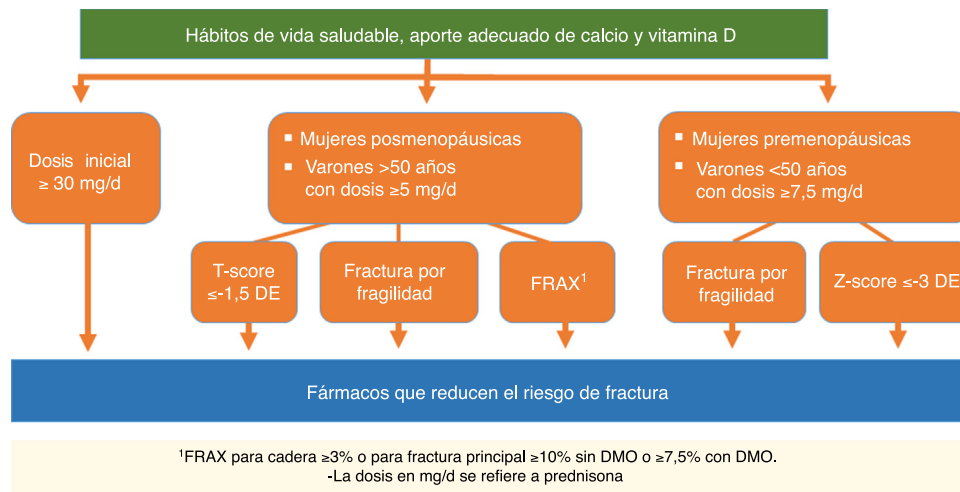
#### Osteoporosis por glucocorticoides

**Recomendación:** En pacientes que reciben o van a recibir tratamiento con glucocorticoides debe evaluarse el riesgo de fractura y valorar iniciar tratamiento para la osteoporosis lo antes posible (GR: D; GA: 100%) (fig. 2).

**Recomendación:** Se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para prevenir la OP en pacientes que van a recibir glucocorticoides durante más de 3 meses en los siguientes casos (GR: D):

1. Pacientes con dosis inicial  $\geq 30$  mg/día de prednisona. En estos casos se recomienda iniciar tratamiento para la OP de forma inmediata (GA: 100%).
2. Mujeres posmenopáusicas y varones  $> 50$  años con dosis de prednisona  $\geq 5$  mg/día que además presenten alguna de las siguientes condiciones:
  - a) Fractura previa por fragilidad (GA: 100%).
  - b) Baja DMO (T-score  $\leq -1,5$  DE en columna o cadera) (GA: 89%).
  - c) Riesgo elevado de fractura: FRAX<sup>®</sup> para caídas  $\geq 3\%$  o para fractura principal  $\geq 10\%$  sin DMO o  $\geq 7,5\%$  con DMO (GA: 78%).
3. Mujeres premenopáusicas y varones  $< 50$  años y dosis  $\geq 7,5$  mg/día de prednisona que además presenten alguna de las siguientes condiciones:
  - a) Fractura previa por fragilidad (GA: 100%).
  - b) Baja DMO (Z-score  $\leq -3$  DE) (GA: 78%).

La OP inducida por glucocorticoides es la causa más frecuente de OP secundaria, y se asocia a la presencia de fracturas hasta en un 30-50% de casos<sup>182</sup>. El riesgo de fractura depende de factores como la edad, la DMO previa, las dosis diaria y acumulada de glucocorticoides y la enfermedad subyacente. La pérdida de DMO es rápida, sobre todo en los 6-12 primeros meses, incluso con dosis bajas de glucocorticoides, siendo el hueso trabecular el más afectado<sup>182</sup>. Según los estudios, las fracturas asociadas al tratamiento con glucocorticoides aparecen con DMO no excesivamente baja, debido a que los glucocorticoides afectan sobre todo a la microarquitectura ósea, por



**Figura 2.** Recomendaciones para iniciar profilaxis o tratamiento de la OP en pacientes que van a recibir glucocorticoides durante más de 3 meses.

lo que el TBS y el FRAX<sup>®</sup> ajustado con TBS podrían tener cierta utilidad adicional en la evaluación del riesgo de estos pacientes<sup>183</sup>. No obstante, la aplicación del FRAX<sup>®</sup> en la OP por glucocorticoides tiene ciertas limitaciones e infraestima el riesgo real de fractura, ya que no ajusta por dosis diaria, dosis acumulada ni duración del tratamiento.

Las recomendaciones del ACR consideran que en pacientes que reciben o van a recibir tratamiento con glucocorticoides debe evaluarse el riesgo de fractura (preferentemente utilizando FRAX<sup>®</sup>) y valorar iniciar tratamiento lo antes posible. Además, habría que utilizar medidas preventivas generales de OP en todos los pacientes como hábitos de vida osteosaludables y dieta (ver apartado de tratamiento con medidas no farmacológicas, calcio y vitamina D). Asimismo, se debe utilizar la dosis más baja posible de glucocorticoides y durante el menor tiempo necesario, recurriendo si es preciso al uso de inmunosupresores<sup>36</sup>.

En pacientes con pauta intermitente de corticoides y que alcanzan una dosis acumulada de prednisona  $> 5$  g/año o en aquellos con pérdidas anuales de DMO superiores al 10% el panel de expertos considera que también estaría indicado tratamiento para la OP.

Las mujeres premenopáusicas o los varones  $< 50$  años tienen menos riesgo de fractura, lo que, unido a que en esta población se dispone de menos datos de eficacia y de seguridad de los tratamientos para la OP, hace que las indicaciones de tratamiento sean más restrictivas.

El tratamiento farmacológico de elección lo constituyen los BF orales (ácido risedronico y ácido alendronico) o el ácido zoledronico intravenoso, ya que estabilizan o incrementan la DMO y reducen el riesgo de fracturas vertebrales en comparación con los grupos control<sup>184</sup>. Según las fichas técnicas, los fármacos que actualmente tienen indicación en la OP por glucocorticoides en España son teriparatida, ácido risedronico y ácido zoledronico.

En mujeres con OP establecida, teriparatida ha demostrado ser más eficaz que el ácido risedronico en la reducción de fracturas vertebrales y de fracturas clínicas, independientemente de haber recibido tratamiento previo con BF<sup>185</sup>. De hecho, teriparatida ha mostrado superioridad frente al ácido alendronico tanto en ganancia de DMO como en reducción de fracturas vertebrales morfométricas, en mujeres premenopáusicas, posmenopáusicas y varones tratados con glucocorticoides tras 18 meses de seguimiento<sup>186</sup>. Por este motivo, el panel de expertos considera que en pacientes de alto riesgo o en los refractarios o que presenten contraindicación al tratamiento antirresortivo podría valorarse el tratamiento con teriparatida<sup>47</sup>.

En pacientes que inician o ya reciben glucocorticoides, la administración de denosumab durante 12 meses ha demostrado un aumento en la DMO significativamente mayor que con ácido risedronico<sup>187</sup>, por lo que la *European Medicines Agency* (EMA) ha recomendado añadir en la ficha técnica de denosumab una nueva indicación: el tratamiento de la pérdida de DMO asociada al empleo prolongado de glucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fractura.

Según las recomendaciones de grupos internacionales, el tratamiento elegido debe mantenerse tanto como dure la terapia con glucocorticoides y al menos 6 meses después de suspender el glucocorticoide, salvo que existan fracturas, en cuyo caso se continuará<sup>36</sup>.

#### Enfermedades reumáticas inflamatorias y sistémicas

**Recomendación:** Se aconseja evaluar el riesgo de fractura y considerar la realización de DXA en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y espondilitis anquilosante, particularmente en mayores de 50 años y en los tratados con glucocorticoides o con enfermedad severa o evolucionada (GR:  $\checkmark$ ; GA: 100%).

Los pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y espondilitis anquilosante presentan un mayor riesgo de OP y/o fracturas<sup>188-194</sup>. En un estudio se ha comunicado un incremento del riesgo de fracturas tanto en artritis psoriásica como en psoriasis severa<sup>195</sup>. Las conclusiones de algunos estudios en pacientes con artritis reumatoide aconsejan el cribado de fractura por fragilidad y la realización de DXA, en especial en pacientes  $> 50$  años y en aquellos con enfermedad severa o evolucionada o tratados con glucocorticoides<sup>188,189</sup>. Asimismo, varios documentos de consenso sobre el manejo de las comorbilidades en artritis reumatoide, artritis psoriásica y lupus eritematoso sistémico aconsejan realizar una adecuada profilaxis de la OP<sup>196-198</sup>. En relación con los tratamientos antifractura, se emplean todos los fármacos aprobados para la OP. En el caso de denosumab, los datos de seguridad son limitados en pacientes tratados con agentes biológicos para su enfermedad de base, aunque según los resultados de algunos estudios no parece existir un perfil de seguridad diferente al de la OP posmenopáusicas<sup>199</sup>.

#### Osteoporosis del varón

**Recomendación:** Se recomienda el estudio de causas de osteoporosis secundaria en todos los varones con baja masa ósea o fractura por fragilidad (GR: D; GA: 100%).

En diferentes estudios se observa que la OP del varón está infradiagnosticada<sup>200</sup>. De hecho, se calcula que un tercio de las fracturas de cadera a nivel mundial se producen en varones, especialmente después de los 70 años. Asimismo, la mortalidad tras una fractura de cadera (más del 37% en el primer año) es mayor que la que ocurre en mujeres<sup>201</sup>. Además, en el varón es más frecuente la OP secundaria, por lo que los estudios concluyen en la conveniencia de realizar una evaluación clínica adecuada y rigurosa para su exclusión de forma sistemática. Las causas y factores de riesgo más frecuentes de OP del varón son el hipogonadismo, el consumo de alcohol, el tabaco y los glucocorticoides. La valoración del riesgo de fractura en el varón incluiría los factores de riesgo clínico, la existencia de fracturas previas y la medición de la DMO por DXA (si estuviera indicada) con el fin de estratificar mejor a los pacientes susceptibles de tratamiento<sup>202</sup>. En cuanto a la DXA, se utilizan los mismos valores de referencia en varones que en mujeres<sup>203</sup>.

Respecto a las medidas de prevención no farmacológicas, se pueden considerar las mismas que para la OP de la mujer. Con respecto al tratamiento hormonal, no hay datos de eficacia en reducción de fracturas del tratamiento con testosterona, por lo que según los expertos solo está indicada en varones con hipogonadismo sintomático, aconsejándose además asociar otro tratamiento antiosteoporótico<sup>204</sup>. Los fármacos que han demostrado mejoría de la DMO y disminución del riesgo de fractura vertebral, tanto en varones eugonadales como en hipogonadales, son los BF orales (ácido alendrónico y ácido risedrónico)<sup>205,206</sup>, el ácido zoledrónico (el único que lo estableció como objetivo primario)<sup>207</sup> y la teriparatida<sup>208,209</sup>. El denosumab también está aprobado en varones con elevado riesgo de fractura y para disminuir la pérdida de DMO en el paciente con carcinoma de próstata en tratamiento de privación androgénica<sup>210</sup>. Todos estos fármacos, excepto el ácido alendrónico, tienen la indicación en España para OP del varón.

#### Osteoporosis en la mujer premenopáusica

**Recomendación:** Se recomienda realizar un estudio de causas de osteoporosis secundaria en todas las mujeres premenopáusicas con baja masa ósea medida por DXA o con fractura por fragilidad (GR: √; GA: 100%).

Según diferentes sociedades científicas y grupos de expertos, en la mujer premenopáusica se debería realizar DXA en caso de fracturas por fragilidad y/o factores de riesgo asociados a pérdida de masa ósea<sup>42,211</sup>. En este grupo de pacientes habría que utilizar el Z-score (que compara con individuos de la misma edad y sexo) en lugar del T-score<sup>42,211,212</sup>. Así, se considera «masa ósea baja» cuando el Z-score es inferior a  $-2$  DE<sup>211</sup>. La presencia de fracturas por fragilidad, particularmente asociadas a una masa ósea baja, permite establecer el diagnóstico de OP en la mujer premenopáusica<sup>212</sup>.

Considerando que más del 50% de mujeres premenopáusicas con OP presentan una OP secundaria<sup>212,213</sup>, los expertos recomiendan realizar un estudio exhaustivo para descartar una causa subyacente<sup>212,213</sup>, siendo las más frecuentes las siguientes: tratamiento con glucocorticoides, déficit estrogénico, enfermedades por malabsorción y la OP asociada al embarazo o lactancia<sup>212</sup>. Las formas idiopáticas son frecuentes en la mujer premenopáusica y pueden asociarse a hipercalcemia y a antecedentes familiares de OP<sup>213</sup>.

El abordaje terapéutico en la mujer premenopáusica incluye optimizar la ingesta de calcio y vitamina D, ejercicio físico regular, suspender el consumo de tabaco y limitar el consumo de alcohol y tratar la causa subyacente<sup>212</sup>. Para los expertos en OP premenopáusica, los fármacos antiosteoporóticos específicos (BF, teriparatida, denosumab) se considerarán en pacientes con fractura por fragilidad o determinadas causas secundarias como el tratamiento con glucocorticoides<sup>213</sup>. Los fármacos que se han estudiado en la OP premenopáusica son los BF (ácido alendrónico y ácido risedrónico)

y teriparatida<sup>212</sup>. Según los expertos, en mujeres jóvenes se debe actuar con cierta cautela con la administración de BF, dada su larga retención en el tejido óseo, particularmente en las mujeres que desean un futuro embarazo. También se concluye que ninguno de estos fármacos debería utilizarse en el embarazo (BF y teriparatida están en la categoría C según la FDA)<sup>214,215</sup>. Por lo que respecta a los SERM, parece razonable evitar su uso en mujeres premenopáusicas, mientras que denosumab solo tiene indicación en OP posmenopáusica (según la FDA: categoría X en embarazo)<sup>212</sup>.

Algunos expertos sugieren que en mujeres fértiles deberían indicarse medidas anticonceptivas en caso de iniciar cualquier tratamiento antiosteoporótico<sup>213</sup>.

#### Otras situaciones especiales: enfermedad renal, hepática y problemas digestivos

##### Enfermedad renal crónica

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) deben tenerse en cuenta ciertos aspectos diferenciales con la OP posmenopáusica: 1) la DXA no discrimina el tipo de enfermedad ósea subyacente, y 2) se debería excluir la osteodistrofia renal, en particular la enfermedad ósea adinámica (osteodistrofia con remodelado muy bajo) en dializados crónicos, ya que contraindica el uso de antirresortivos. Los niveles de PTH  $< 120$  pg/ml con fosfatasa alcalina baja sugieren la presencia de enfermedad ósea adinámica<sup>216</sup>.

Por lo que respecta a la insuficiencia de vitamina D en la ERC, en estadios 3-5D, los expertos consideran la utilización de estrategias terapéuticas similares a las aceptadas para la población general.

En relación con los tratamientos antifractura, para los pacientes en estadios 1-2 y filtrado  $> 35$  ml/min, su empleo es globalmente similar a los pacientes sin ERC<sup>217,218</sup>.

La ficha técnica de los fármacos indica que los BF, la teriparatida y el raloxifeno no se recomiendan cuando el filtrado es  $< 30$  ml/min ( $< 35$  ml/min para ácido alendrónico y ácido zoledrónico). Sin embargo, hay algunos estudios *post hoc* realizados con ácido risedrónico<sup>219</sup> y raloxifeno<sup>220,221</sup> en pacientes con filtrado glomerular entre 15 y 30 ml/min (estadio 4) en los que estos fármacos han mostrado eficacia y seguridad. No obstante, hay que tener en cuenta la limitada evidencia de este tipo de estudios *post hoc*. Bazedoxifeno no se ha evaluado suficientemente en pacientes con filtrado  $< 30$  ml/min. Denosumab no precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal, pero el riesgo de hipocalcemia es más elevado, por lo que se aconseja optimizar los suplementos de calcio y vitamina D. La evidencia de su seguridad en pacientes con ERC estadio 4 y en hemodiálisis está también limitada por tratarse de estudios *post hoc* con un número de pacientes limitado<sup>222</sup>.

##### Enfermedad hepática crónica

Según los expertos, el manejo de los pacientes con enfermedad hepática crónica incluye la valoración de factores que propician la pérdida ósea y el aumento del riesgo de fractura como malnutrición, déficit de vitamina D, intensidad de la colestasis, glucocorticoides e hipogonadismo. Los estudios farmacológicos de reducción de fracturas en pacientes con enfermedad hepática son limitados, no existiendo contraindicaciones para el empleo de BF, los cuales aumentan la DMO<sup>223</sup>. No existe suficiente experiencia con otros tratamientos.

##### Enfermedades digestivas

Los estudios concluyen que en el manejo de pacientes con enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal y cirugía bariátrica deben considerarse la malabsorción y la malnutrición (valorar suplementos de calcio y vitamina D), además del uso de glucocorticoides. En la enfermedad inflamatoria intestinal los BF reducen el riesgo de fractura vertebral<sup>224</sup>.

Según ficha técnica, los BF orales están contraindicados en pacientes con anomalías esofágicas y otros factores que retrasen el vaciamiento, como la estenosis y la acalasia. El panel de expertos considera que cuando la terapia antirresortiva oral esté contraindicada, se prevea ineficaz por malabsorción grave o no se tolere, podría considerarse el tratamiento por vía parenteral<sup>47</sup>.

## Nuevos tratamientos

Actualmente se encuentran en fase avanzada de desarrollo clínico dos nuevos fármacos para el tratamiento de la OP: romosozumab y abaloparatida.

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado que se une y bloquea la esclerostina. Administrado por vía subcutánea mensual durante un año, seguido por denosumab o por ácido alendrónico durante un año adicional, mostró una reducción significativa de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales<sup>225,226</sup>. En uno de los estudios se observó un incremento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares graves con respecto al ácido alendrónico<sup>226</sup>, lo que ha motivado un requerimiento por parte de la *US Food and Drug Administration* (FDA) de aportar los resultados de estudios adicionales.

Abaloparatida es un péptido sintético que activa el receptor tipo 1 de la PTH, aprobado por la FDA en 2017 y rechazado por la EMA en 2018. En administración subcutánea diaria obtuvo una reducción significativa de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales frente a placebo, sin diferencias frente a teriparatida<sup>227</sup>. El perfil de seguridad y tolerabilidad fue similar al de teriparatida, aunque con una menor incidencia de hipercalcemia.

## Conclusión

Como se ha señalado en la introducción, el objetivo de este documento ha sido la puesta al día de los nuevos avances en los distintos aspectos de la OP relacionados con la práctica clínica: diagnóstico, valoración, tratamiento y seguimiento.

El documento se apoya en una revisión crítica del consenso previo<sup>5</sup> y está basado en la mejor evidencia científica disponible y en la experiencia clínica de expertos. Esta ha sido una tarea conjunta entre los miembros del panel y la Unidad de Investigación de la SER que, junto con revisores de la SER, ha efectuado un amplio trabajo de revisión sistemática sobre distintos temas de interés y ha proporcionado la rigurosidad científica necesaria para poder efectuar las recomendaciones con su grado de evidencia y también el grado de consenso de las mismas, para proporcionar al lector la valoración más objetiva de estas recomendaciones.

En la evaluación diagnóstica este documento incorpora la nueva definición de OP, que incluye a pacientes con fractura por fragilidad y baja masa ósea, el concepto de riesgo inminente de fractura, así como la utilidad del TBS.

Con respecto al tratamiento, se expone de forma resumida la efectividad de cada fármaco para prevención de fracturas, así como algunos criterios de elección como el coste-efectividad, la existencia de múltiples fracturas o las limitaciones para emplear la vía oral. Entre los miembros del panel se ha valorado la posibilidad de incluir un algoritmo amplio de decisión de tratamiento, sin llegar a un acuerdo.

Los revisores de la SER, por su parte, han actualizado la osteonecrosis de maxilar y la fractura atípica de fémur. Las situaciones especiales se han mantenido respecto a las recomendaciones de 2011, añadiendo la OP de los reumatismos inflamatorios y unas pinceladas de las precauciones que deben tenerse en cuenta en pacientes con enfermedad renal y problemas gastrointestinales y

hepáticos. Finalmente, se ha incluido un apartado sobre los nuevos tratamientos (romosozumab y abaloparatida).

Debemos destacar de estas recomendaciones que la valoración del riesgo de fractura y de la indicación de tratamiento han sido los temas que han presentado más debate entre los miembros del panel. Se ha aceptado por unanimidad la utilidad del FRAX<sup>®</sup> para fractura de cadera considerando el umbral del 3%, mientras que el grado de acuerdo para fractura principal ha sido algo inferior. En el documento se expone el porqué de esta discrepancia, básicamente derivado de la ausencia de suficientes estudios sobre la calibración del FRAX<sup>®</sup> para población española.

Para concluir, podemos decir que las recomendaciones de este documento constituyen un marco base de consulta en el manejo de la OP. Son normas generales que precisan la individualización de cada caso, y este es el papel que debemos asumir como profesionales.

## Conflicto de intereses

Antonio Naranjo Hernández ha recibido financiación de Amgen, Lilly y FAES para la asistencia a cursos/congresos, honorarios de Amgen en concepto de ponencias y ha recibido becas de FHOEMO-Amgen y Lilly para contratar personal y dotar de equipos informáticos el servicio.

María Pilar Aguado Acín ha recibido financiación de Lilly para la asistencia a congresos; honorarios de Alexion, Faes, Lilly y de Rubió en concepto de ponencias; y ha recibido financiación para la realización de programas educativos en la Unidad de Reumatología.

Luis Arboleya Rodríguez ha recibido financiación de Janssen-Cilag, Lácer y Lilly para la asistencia a congresos y ha recibido honorarios de Pfizer y Lilly en concepto de ponencias.

Enrique Casado Burgos ha recibido financiación de Amgen, Lilly, FAES, Gebro, Italfármaco y Rubió para la asistencia a cursos/congresos y honorarios en concepto de ponencias.

Santos Castañeda Sanz ha recibido financiación de Amgen para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Lilly en concepto de ponencias; y ha recibido ayuda económica de Amgen en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías y en concepto de realización de programas educativos o cursos.

Jordi Fiter Areste ha recibido financiación de Novartis, Roche, MSD, Amgen, Lilly, Menarini, UCB y Pfizer para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Amgen-Ferrer, Roche, Menarini y Amgen en conceptos de ponencias; y ha recibido financiación de UCB por participar en una investigación.

Laia Gifre Sala ha recibido financiación de Lilly para la asistencia a congresos; honorarios de Lilly, Amgen y FAES Farma en concepto de ponencias; y ha recibido financiación de Alexion para proyectos de investigación.

Carmen Gómez Vaquero ha recibido financiación de Abbie, Amgen, Bristol, Lilly, Menarini, MSD, Pfizer, Procter Gamble, Roche, Sandoz, Servier, UCB para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Abbie, Amgen, Lilly, MSD, Pierre Fabré, Roche y UCB en concepto de ponencias; financiación de Lilly para la realización de programas educativos o cursos; financiación de Novartis, Amgen y Lilly por participar en una investigación; ayuda económica de Nycomed Pharma en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías; y ha recibido financiación de Lilly para programas educativos o cursos para la unidad.

Núria Guañabens Gay ha recibido financiación de Amgen y Lilly para asistencia a cursos/congresos, en concepto de ponencias y en concepto de realización de programas educativos o cursos; financiación de Amgen por participar en una investigación; y ha recibido ayuda económica de Lilly, Amgen, UCB y Alexion en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas.

## Agradecimientos

El grupo de expertos del presente trabajo quiere manifestar su agradecimiento a Mercedes Guerra Rodríguez, documentalista de la SER, por su colaboración en las estrategias de búsqueda de la evidencia y a la Dra. Hye Sang Park por su colaboración en las revisiones de los informes de RS. También quieren agradecer al Dr. Federico Díaz González, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento.

## Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN

Niveles de evidencia	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos
1–	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2–	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran concordancia entre ellos
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran concordancia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+
Los estudios clasificados como 1– y 2– no deberían usarse para la elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.	
Buena práctica clínica <sup>a</sup>	
✓	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor

<sup>a</sup> En ocasiones el grupo elaborador se percató de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general, estos casos tienen que ver con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

## Bibliografía

1. Azagra R, Lopez-Exposito F, Martin-Sanchez JC, Aguye A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int*. 2014;25:1267–74.
2. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.

3. Kanis JA, Borgstrom F, Compston J, Dreinhofer K, Nolte E, Jonsson L, et al. SCOPE: A scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2013;8:144.
4. Kanis JA, Svedbom A, Harvey N, McCloskey EV. The osteoporosis treatment gap. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1926–8.
5. Perez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, Garcia Vadillo A, Guanabens Gay N, Peris P, et al. 2011 Up-date of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2011;7:357–79.
6. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785–95.
7. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: A method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12:417–27.
8. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1–129.
9. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. UK: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield; 2007.
10. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014;25:1439–43.
11. Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374:254–62.
12. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int*. 2017;28:1765–9.
13. Johansson H, Siggeirsdottir K, Harvey NC, Oden A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017;28:775–80.
14. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, de Laet C, Brown J, 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. *Osteoporos Int*. 2007;18:1033–46.
15. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*. 1995;332:767–73.
16. Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamson B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: Complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1701–17.
17. Marques A, Ferreira RJ, Santos E, Loza E, Carmona L. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: A systematic review and meta-analysis. 2015;74:1958–67.
18. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011;22:2395–411.
19. Tebé C, Espallargues M, Estrada MD, Kotzeva A, del Río LM, di Gregorio S. Validación del modelo predictivo de fractura osteoporótica FRAX. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut; 2011. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AIAQS núm. 2010/01.
20. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguye A, Zwart M, Guell S, et al. FRAX<sup>®</sup> tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: The first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:204.
21. Gonzalez-Macias J, Marin F, Vila J, Diez-Perez A. Probability of fractures predicted by FRAX<sup>®</sup> and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*. 2012;50:373–7.
22. Azagra RRG, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. Umbrales de FRAX para determinar personas con alto y bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:1–8.
23. Azagra R, Zwart M, Aguye A, Martin-Sanchez JC, Casado E, Diaz-Herrera MA, et al. Fracture experience among participants from the FROCAT study: What thresholding is appropriate using the FRAX tool? *Maturitas*. 2016;83:65–71.
24. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom*. 2013;16:455–66.
25. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1254–9.
26. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2787–93.
27. Lespessailles E, Cortet B, Legrand E, Guggenbuhl P, Roux C. Low-trauma fractures without osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2017;28:1771–8.
28. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: Scientific review. *JAMA*. 2002;288:1889–97.
29. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM, Bachrach LK, Shepherd JA, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3651–5.
30. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25:2359–81.
31. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. *CMAJ*. 2010;182:1864–73.
32. Bouman C, Maas A, Herwaarden N, Segurado OG, Sasso EH, Hoogen F, et al. Predictive value of a multi-biomarker disease activity score

- for successful dose reduction of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: Results of the dress study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:973–4. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/central/articles/823/CN-01162823/frame.html>.
33. Gomez-Vaquero C, Roig-Vilaseca D, Bianchi M, Santo P, Narvaez J, Nolla JM. Assessment of a set of FRAX<sup>®</sup>-based criteria for the indication of bone densitometry in Spanish postmenopausal women. *Med Clin (Barc).* 2013;140:439–43.
  34. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. [FRAX<sup>®</sup> thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population]. *Med Clin (Barc).* 2015;144:1–8.
  35. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017;7:1–12.
  36. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1521–37.
  37. Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, Kanis JA, Lapini A, Longo N, et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: A position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget.* 2017;8:75646–63.
  38. Silva BC, Leslie WD. Trabecular bone score: A new DXA-derived measurement for fracture risk assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:153–80.
  39. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int.* 2013;24:991–8.
  40. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. *Bone.* 2017;104:66–72.
  41. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int.* 2015;96:500–9.
  42. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis — 2016. *Endocr Pract.* 2016;22 Suppl 4:1–42.
  43. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24:23–57.
  44. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. 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.* 2002;87:1586–92.
  45. Bauer D, Black D, Bouxsein M, Lui L, Cauley J, de Papp A, et al. Bisphosphonate-related changes in bone turnover are associated with vertebral, but not non-vertebral fracture risk reduction: A meta-regression. *J Bone Miner Res.* 2016;31 Suppl 1. S51.
  46. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: The secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess.* 2014;18:1–180.
  47. Gonzalez-Macias J, del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogues X. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp.* 2015;215:515–26.
  48. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garner P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22:391–420.
  49. Wall BF, Hart D. Revised radiation doses for typical X-ray examinations. Report on a recent review of doses to patients from medical X-ray examinations in the UK by NRPB. National Radiological Protection Board. *Br J Radiol.* 1997;70:437–9.
  50. Adams JE. Opportunistic identification of vertebral fractures. *J Clin Densitom.* 2016;19:54–62.
  51. Xu W, Perera S, Medich D, Fiorito G, Wagner J, Berger LK, et al. Height loss, vertebral fractures, and the misclassification of osteoporosis. *Bone.* 2011;48:307–11.
  52. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int.* 2007;18:761–70.
  53. Hallstrom H, Wolk A, Glynn A, Michaelsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int.* 2006;17:1055–64.
  54. Giampietro PF, McCarty C, Mukesh B, McKiernan F, Wilson D, Shuldiner A, et al. The role of cigarette smoking and statins in the development of postmenopausal osteoporosis: A pilot study utilizing the Marshfield Clinic Personalized Medicine Cohort. *Osteoporos Int.* 2010;21:467–77.
  55. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16:737–42.
  56. Choi M, Hector M. Effectiveness of intervention programs in preventing falls: A systematic review of recent 10 years and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:188.e13–21.
  57. Goodwin VA, Abbott RA, Whear R, Bethel A, Ukoumunne OC, Thompson-Coon J, et al. Multiple component interventions for preventing falls and fall-related injuries among older people: Systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2014;14:15.
  58. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Striffler L, et al. Comparisons of interventions for preventing falls in older adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017;318:1687–99.
  59. Li WC, Chen YC, Yang RS, Tsauo JY. Effects of exercise programmes on quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2009;23:888–96.
  60. Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. Cd001255.
  61. Oliveira LC, Oliveira RG, Pires-Oliveira DA. Effects of whole body vibration on bone mineral density in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27:2913–33.
  62. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
  63. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21:1151–4.
  64. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M, et al. Retro-study of reduction of therapy in patients with rheumatoid arthritis in ongoing remission. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:668. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/central/articles/859/CN-01162859/frame.html>.
  65. Yazici Y, Gandhi K, Alemao E, Furst DE. Routine assessment of patient index data 3 (RAPID3)-defined remission is as stringent as ACR/ULAR Boolean-defined remission in a clinical trial of patients with early rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/central/articles/615/CN-01162615/frame.html>.
  66. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Dose dependency of calcium absorption: A comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res.* 1988;3:253–8.
  67. Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, Larson JC, Cochrane B, Gass M, 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.* 2011;94:270–7.
  68. Candelas G, Martínez-López JA, Rosario MP, Carmona L, Loza E. Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:954–61.
  69. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. 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.* 2011;26:35–41.
  70. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium intake and cardiovascular disease risk: An updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165:856–66.
  71. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, et al. Calcium intake and risk of fracture: Systematic review. *BMJ.* 2015;351:h4580.
  72. Moyer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;158:691–6.
  73. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293:2257–64.
  74. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. Cd000227.
  75. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017;318:2466–82.
  76. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27:367–76.
  77. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2010;153:815–25.
  78. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009. Cd007146.
  79. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt C, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175:703–11.
  80. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Suttrop MJ, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Treatment to Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
  81. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. Cd001155.
  82. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. Cd004523.

83. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Fracture Intervention Trial Research Group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet.* 1996;348:1535–41.
84. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280:2077–82.
85. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:1344–52.
86. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11:83–91.
87. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809–22.
88. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756–65.
89. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434–41.
90. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241–9.
91. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282:637–45.
92. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, 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.* 2008;23:1923–34.
93. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799–809.
94. Hip Intervention Program Study Group. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zipfel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med.* 2001;344:333–40.
95. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): A multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:230–40.
96. Marques A, Lourenco O, Ortsater G, Borgstrom F, Kanis JA, da Silva JA. Cost-effectiveness of intervention thresholds for the treatment of osteoporosis based on FRAX<sup>®</sup> in Portugal. *Calcif Tissue Int.* 2016;99:131–41.
97. Lippuner K, Johansson H, Borgstrom F, Kanis JA, Rizzoli R. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX<sup>®</sup> in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2012;23:2579–89.
98. Makras P, Athanasakis K, Boubouchairopoulou N, Rizou S, Anastasilakis AD, Kyriopoulos J, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds in Greece. *Osteoporos Int.* 2015;26:1949–57.
99. Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res.* 2012;27:2544–50.
100. Adler RA, el-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31:16–35.
101. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:243–53.
102. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int.* 2017;28:1723–32.
103. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: Treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int.* 2005;16:510–6.
104. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment sequence matters: Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017;32:198–202.
105. Cosman F. Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: Combination and sequential approaches. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:385–95.
106. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): Extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:1147–55.
107. Ebina K, Hashimoto J, Kashii M, Hirao M, Kaneshiro S, Noguchi T, et al. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2017;35:91–8.
108. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1591–600.
109. Eiken P, Vestergaard P. Treatment of osteoporosis after alendronate or risedronate. *Osteoporos Int.* 2016;27:1–12.
110. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Efsthadiou ZA, Savvidis M, Sakellariou GT, Papatheodorou A, et al. Denosumab in treatment-naive and pre-treated with zoledronic acid postmenopausal women with low bone mass: Effect on bone mineral density and bone turnover markers. *Metabolism.* 2015;64:1291–7.
111. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guanabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1–34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011;26:503–11.
112. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The Data Extension Study): A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1694–700.
113. Inderjeeth CA, Chan K, Kwan K, Lai M. Time to onset of efficacy in fracture reduction with current anti-osteoporosis treatments. *J Bone Miner Metab.* 2012;30:493–503.
114. FIT Research Group. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4118–24.
115. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, 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.* 2012;27:243–54.
116. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, 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.* 2004;19:1259–69.
117. Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, Schousboe JT, Bauer DC, Black DM, et al. Goal-directed treatment for osteoporosis: A progress report from the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017;32:3–10.
118. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, 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.* 2006;296:2927–38.
119. Bone HG. Late-Breaking Abstract Presentations. Ten Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension Trial. Presented at: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2015 Annual Meeting; Oct. 9–12, 2015; Seattle.
120. Ferrari S, Adams S, Brown JP, Cosman F, Czerwinski E, de Gregorio LH, et al. Relationship Between Total Hip (TH) BMD T-score and Incidence of Nonvertebral Fracture (NVFX) With up to 10 Years of Denosumab (DMab) Treatment. Presented at: European Calcified Tissue Society (ECTS) 2016 Annual Meeting; May 14–17, 2016; Rome.
121. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: Results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1514–24.
122. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: The FLEX study. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1126–34.
123. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: A randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30:934–44.
124. Cosman F, Cauley JA, Eastell R, Boonen S, Palermo L, Reid IR, et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: When is it reasonable to discontinue treatment? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4546–54.
125. Moro Alvarez MJ, Neyro JL, Castaneda S. Therapeutic holidays in osteoporosis: Long-term strategy of treatment with bisphosphonates. *Med Clin (Barc).* 2016;146:24–9.
126. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOG) update 2013. *Maturitas.* 2013;75:392–6.
127. Anagnostis P, Paschou SA, Mintziroli G, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoukaki I, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017;101:23–30.
128. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guanabens N, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11–7.
129. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, Lee HW, Burnett-Bowie SM, Finkelstein JS. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2915–21.
130. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: Systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32:1291–6.
131. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17:1645–52.

132. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone*. 2006;38:922–8.
133. Bianchi ML, Duca P, Vai S, Guglielmi G, Viti R, Battista C, et al. Improving adherence to and persistence with oral therapy of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2015;26:1629–38.
134. Hilgismann M, Salas M, Hughes DA, Manias E, Gwadrý-Sridhar FH, Linck P, et al. Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: A systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group. *Osteoporos Int*. 2013;24:2907–18.
135. Eekman DA, van Helden SH, Huisman AM, Verhaar HJ, Bultink IE, Geusens PP, et al. Optimizing fracture prevention: The fracture liaison service, an observational study. *Osteoporos Int*. 2014;25:701–9.
136. Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao-Cantareo A, Quevedo-Abeledo JC, Diaz-Gonzalez BV, Rodriguez-Lozano C. Two-year adherence to treatment and associated factors in a fracture liaison service in Spain. *Osteoporos Int*. 2015;26:2579–85.
137. Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, Agnusdei D, Brandi ML, Cooper C, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2017;28:767–74.
138. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HA, Ringe JD, et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1296–304.
139. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garner P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1051–6.
140. Combs BP, Rappaport M, Caverly TJ, Matlock DD. “Due” for a scan: Examining the utility of monitoring densitometry. *JAMA Intern Med*. 2013;173:2007–9.
141. Buttgerit F, Strand V, Lee EB, McCabe D, Kolluri S, Tammarra B, et al. Efficacy and safety of PF-04171327, a novel dissociated agonist of the glucocorticoid receptor (DAGR): Results of a phase 2, randomized, double-blind study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:737–8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/cclcentral/articles/840/CN-01162840/frame.html>.
142. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:818–39.
143. Sun TY, Wang D, Salvatore G, Singh J, Hsu B, Curran M, et al. The effect of IL-6 neutralizing agents on depressed mood and anhedonia in immunology and oncology clinical. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40:S181–2. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/cclcentral/articles/263/CN-01163263/frame.html>.
144. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23:2769–74.
145. Senn C, Gunther B, Popp AW, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. 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. *Osteoporos Int*. 2014;25:1945–51.
146. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: An updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;161:711–23.
147. Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, Kim CA, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0122646.
148. Wright E, Schofield PT, Molokhia M. Bisphosphonates and evidence for association with esophageal and gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5:e007133.
149. Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Adverse effects of bisphosphonates. *Reumatol Clin*. 2011;7:189–97.
150. Silva-Fernandez L, Rosario MP, Martinez-Lopez JA, Carmona L, Loza E. Denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic literature review. *Reumatol Clin*. 2013;9:42–52.
151. Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: Coincidence or causal association? *Osteoporos Int*. 2012;23:327–37.
152. Bagan J, Peydró A, Calvo J, Leopoldo M, Jiménez Y, Bagan L. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis. *Oral Diseases*. 2016;22:324–9.
153. De Oliveira CC, Brizeno LA, de Sousa FB, Mota MR, Alves AP. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (Denosumab) – Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21:e431–9.
154. Chamizo E, Santamaría EL, Olea AH, Lozano R. Revisión sistemática de la literatura sobre la osteonecrosis maxilar con el uso de bisfosfonatos en pacientes con osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2013;9:172–7.
155. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30:3–23.
156. Enciso R, Keaton J, Saleh N, Ahmadi H, Clark GT, Sedghizadeh PP. Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc*. 2016;147:551–60.e11.
157. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, 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*. 2011;142:1243–51.
158. European Medicines Agency: prolia (denosumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf).
159. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, 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*. 2014;29:1–23.
160. Lee S, Yin RV, Hirpara H, Lee NC, Lee A, Llanos S, et al. Increased risk for atypical fractures associated with bisphosphonate use. *Fam Pract*. 2015;32:276–81.
161. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1729–37.
162. Liu L, Li C, Yang P, Zhu J, Gan D, Bu L, et al. Association between alendronate and atypical femur fractures: A meta-analysis. *Endocr Connect*. 2015;4:58–64.
163. Miller PD, Pannaciuoli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3163–70.
164. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D. 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. *Osteoporos Int*. 2012;23:1769–78.
165. Pazianas M, Abrahamsen B, Wang Y, Russell RG. Incidence of fractures of the femur, including subtrochanteric, up to 8 years since initiation of oral bisphosphonate therapy: A register-based cohort study using the US MarketScan claims databases. *Osteoporos Int*. 2012;23:2873–84.
166. Geada N, Mafra I, Barroso R, Franco J. [Atypical femoral fractures and bisphosphonates treatment: Is it a risk factor?]. *Acta Med Port*. 2014;27:704–9.
167. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:513–23.
168. Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, et al. Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: Results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *Osteoporos Int*. 2014;26:765–74.
169. Silverman SL, Siris E, Kendler DL, Belazi D, Brown JP, Gold DT, et al. Persistence at 12 months with denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: Interim results from a prospective observational study. *Osteoporos Int*. 2015;26:361–72.
170. Watts NB, Aggers D, McCarthy EF, Savage T, Martinez S, Patterson R, et al. Responses to treatment with teriparatide in patients with atypical femur fractures previously treated with bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1027–33.
171. Lems WF, Dreinhofer KE, Bischoff-Ferrari H, Blauth M, Czerwinski E, da Silva J. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:802–10.
172. Ganda K, Puech M, Chen JS, Speer R, Bleasel J, Center JR, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2013;24:393–406.
173. McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, Beard SM, Lock S, McCrink L, et al. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: A cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. *Osteoporos Int*. 2011;22:2083–98.
174. Fink HA, Ensrud KE, Nelson DB, Kerani RP, Schreiner PJ, Zhao Y, et al. Disability after clinical fracture in postmenopausal women with low bone density: The fracture intervention trial (FIT). *Osteoporos Int*. 2003;14:69–76.
175. Bonner FJ Jr, Sinaki M, Grabois M, Shipp KM, Lane JM, Lindsay R, et al. Health professional’s guide to rehabilitation of the patient with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2003;14 Suppl 2:S1–22.
176. Newman M, Minns Lowe C, Barker K. Spinal orthoses for vertebral osteoporosis and osteoporotic vertebral fracture: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97:1013–25.
177. Solberg J, Copenhaver D, Fishman SM. Medial branch nerve block and ablation as a novel approach to pain relief to vertebral compression fracture. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29:596–9.
178. Kendler DL, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Vertebral fractures: Clinical importance and management. *Am J Med*. 2016;129:221.e1–10.
179. Stevenson M, Gomersall T, Lloyd Jones M, Rawdin A, Hernandez M, Dias S, et al. Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral fractures: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2014;18:1–290.
180. Buchbinder R, Golmohammadi K, Johnston RV, Owen RJ, Homik J, Jones A, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Cd006349.
181. Rodriguez AJ, Fink HA, Mirigian L, Guanabens N, Eastell R, Akesson K, et al. Pain, quality of life, and safety outcomes of kyphoplasty for vertebral compression fractures: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1935–44.
182. Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:177–89.

183. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3224–9.
184. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10. Cd001347.
185. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbin CA, Minisola S, et al. Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res.* 2018;33:783–94.
186. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2028–39.
187. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:445–54.
188. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994;344:23–7.
189. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:49–52.
190. Chen B, Cheng G, Wang H, Feng Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5262.
191. Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6983.
192. Pray C, Feroz NI, Nigil Haroon N. Bone mineral density and fracture risk in ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2017;101:182–92.
193. Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27:1413–23.
194. Ramirez J, Nieto-Gonzalez JC, Curbelo Rodriguez R, Castaneda S, Carmona L. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:44–52.
195. Ogdie A, Harter L, Shin D, Baker J, Takeshita J, Choi HK, et al. The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: A population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:882–5.
196. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1269–74.
197. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: Expert opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol.* 2015;42:1767–80.
198. Loza E, Lajas C, Andreu JL, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I, Illera O, et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2015;35:445–58.
199. Curtis JR, Xie F, Yun H, Saag KG, Chen L, Delzell E. Risk of hospitalized infection among rheumatoid arthritis patients concurrently treated with a biologic agent and denosumab. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1456–64.
200. Jain S, Bilori B, Gupta A, Spanos P, Singh M. Are men at high risk for osteoporosis underscreened? A quality improvement project. *Perm J.* 2016;20:60–4.
201. Ebeling PR. Osteoporosis in men. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:542–52.
202. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: En Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1802–22.
203. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, de Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1185–94.
204. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman JM, Khosla S, Orwoll E, et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22:2789–98.
205. Xu Z. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ther.* 2017;24:e130–8.
206. Zhong ZM, Chen JT. Anti-fracture efficacy of risedronate in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig.* 2009;29:349–57.
207. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, 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. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2239–50.
208. Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Matsumine A, Kono T, et al. Analysis of daily teriparatide treatment for osteoporosis in men. *Osteoporos Int.* 2015;26:1303–9.
209. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adams S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:9–17.
210. Langdahl BL, Teglbjaerg CS, Ho PR, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: Results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1335–42.
211. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 adult and pediatric official positions. *bone.* 2008;43:1115–21.
212. Cohen A. Premenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:117–33.
213. Peris Bernal P. Osteoporosis in young individuals. *Reumatol Clin.* 2010;6:217–23.
214. McNicholl DM, Heaney LG. The safety of bisphosphonate use in premenopausal women on corticosteroids. *Curr Drug Saf.* 2010;5:182–7.
215. FDA. Ficha técnica de FORTEO® [consultado 3 Dic 2017]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021318s0151bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021318s0151bl.pdf).
216. Torres PU, Canaud B. [How to slow down parathyroid hormone (PTH) secretion without the risk of inducing an adynamic bone disease]. *Nephrol Ther.* 2005;1 Suppl 4:S337–41.
217. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) guideline update: What's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92:26–36.
218. Schipper LG, Fleuren HW, van den Bergh JP, Meinardi JR, Veldman BA, Kramers C. Treatment of osteoporosis in renal insufficiency. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1341–5.
219. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. 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.* 2005;20:2105–15.
220. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1430–8.
221. Melamed ML, Blackwell T, Neugarten J, Arnsten JH, Ensrud KE, Ishani A, et al. Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, is renoprotective: A post-hoc analysis. *Kidney Int.* 2011;79:241–9.
222. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1829–35.
223. Guanabens N, Monegal A, Cerda D, Muxi A, Gifre L, Peris P, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2013;58:2070–8.
224. Melek J, Sakuraba A. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: A meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:32–44.e5.
225. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375:1532–43.
226. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377:1417–27.
227. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:722–33.