

Recomendaciones SER sobre Osteoporosis

Índice

1. Introducción y objetivos
2. Metodología
3. Diagnóstico y Evaluación
 - 3.1 Definición y diagnóstico
 - 3.2 Factores de riesgo de fractura
 - 3.3 Evaluación del riesgo de fractura
 - 3.4 Densitometría ósea
 - 3.5 Trabecular Bone Score
 - 3.6 Analítica
 - 3.7 Marcadores del recambio óseo
 - 3.8 Cribado de fractura vertebral
4. Tratamiento
 - 4.1 Medidas no farmacológicas
 - 4.2 Calcio y vitamina D
 - 4.3 Tratamiento para prevenir fracturas
 - 4.4 Elección del tratamiento antifractura
 - 4.5 Terapia secuencial y combinada
 - 4.6 Duración del tratamiento
 - 4.7 Suspensión o interrupción del tratamiento
 - 4.8 Seguimiento, monitorización y adherencia
 - 4.9 Fracaso terapéutico
 - 4.10 Seguridad de los tratamientos
5. Situaciones especiales
 - 5.1 Fractura por fragilidad
 - 5.2 Fractura vertebral
 - 5.3 Vertebroplastia
 - 5.4 Osteoporosis por glucocorticoides
 - 5.5 Enfermedades reumáticas inflamatorias y sistémicas
 - 5.6 Osteoporosis del varón
 - 5.7 Osteoporosis premenopáusica
 - 5.8 Otras situaciones especiales: enfermedad renal. Hepática y problemas digestivos
6. Nuevos tratamientos

Resumen

Objetivo:

Actualizar las recomendaciones sobre osteoporosis (OP) de la Sociedad Española de Reumatología (SER) basadas en la mejor evidencia posible. Estas nuevas recomendaciones pueden servir de referencia para reumatólogos y otros especialistas implicados en el manejo de la OP.

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 (sistema modificado de Oxford, CEBM, 2009) 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 las cuestiones relativas a seguridad de los tratamientos y del manejo de situaciones especiales como las enfermedades inflamatorias y el tratamiento con glucocorticoides.

Conclusiones:

Se presenta la actualización de las recomendaciones SER sobre OP

Palabras Clave: Osteoporosis, diagnóstico, tratamiento, fractura, Sociedad Española de Reumatología.

Abstrac

Objective

Methods

Results

Conclusions

Keywords

Recommendations, ... , treatment, Spanish Society of Rheumatology

1. Introducción y objetivos

La osteoporosis (OP) es una enfermedad esquelética difusa caracterizada por una disminución 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 OP está aumentando debido fundamentalmente a una mayor esperanza de vida¹. Un estudio determinó que 2,4 millones de españoles (1,9 millones de mujeres y 0,4 de varones) mayores de 50 años padecían OP en el año 2010², como consecuencia de la cual se produjeron 204.000 nuevas fracturas y se gastaron 2.842 millones de euros (2,8% del gasto sanitario en España)³. Para el año 2025 se estima un aumento de la incidencia de fracturas del 40% y un aumento de los costes del 30%³.

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 es evaluado y tratado adecuadamente conforme a las recomendaciones de las guías de práctica clínica⁴.

En el presente documento se exponen las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre OP que actualizan las anteriores de 2011⁵. Estas recomendaciones pretenden servir de ayuda en la toma de decisiones en el manejo de la OP postmenopáusica y las OP secundarias (glucocorticoides, enfermedades inflamatorias, OP del varón y otras formas clínicas).

2. 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 se realizó, respectivamente, por uno de estos reumatólogos, como investigador principal (IP) y una especialista en metodología, técnico de la Unidad de Investigación (UI) 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. 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 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 consideraron de interés los revisores y expertos. Las estrategias de búsquedas bibliográficas de las RS pueden consultarse en el material suplementario.

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 aquellas de calidad alta serían consideradas aptas para su incorporación como fuente de evidencia. Varios 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, resultados y 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 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).

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. Esta formulación se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. Se tuvo en cuenta también, la calidad, cantidad y 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 (Si: de acuerdo con el enunciado; no: en desacuerdo con el enunciado). La graduación de las recomendaciones se ha realizado con el sistema de SIGN (ver anexo 1).

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.

Estructura

El documento recoge todas las recomendaciones formuladas subdivididas en varios apartados.

Recomendaciones SER sobre Osteoporosis

| Recomendaciones | G R | G A |
|--|-----|------------------|
| <i>Recomendación:</i> 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% |
| <i>Recomendación:</i> Se recomienda la utilización de la herramienta FRAX, con o sin DMO, para evaluar el riesgo de fractura. | ✓ | 78% |
| <i>Recomendación:</i> Se recomienda clasificar a los pacientes como alto riesgo de fractura cuando el riesgo cuantificado por FRAX para fractura de cadera sea $\geq 3\%$. | ✓ | 100% |
| <i>Recomendación:</i> 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. | ✓ | 78% |
| <i>Recomendación:</i> Se recomienda realizar una densitometría en los siguientes casos. <ul style="list-style-type: none"> • Fractura por fragilidad. • Presencia de dos o más factores de riesgo de fractura mayores. | D | 100% 100% |

| | | |
|--|----------|------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • FRAX para fractura principal $\geq 5\%$. • Tratamiento con fármacos inhibidores de aromatasas, antiandrógenos y glucocorticoides. • Enfermedades asociadas a OP secundaria. | | <p>78%</p> <p>100%</p> <p>100%</p> |
| <p>Recomendación: Se recomienda realizar un estudio analítico básico para descartar causas secundarias de osteoporosis.</p> | <p>✓</p> | <p>100%</p> |
| <p>Recomendación: El empleo rutinario de los marcadores de recambio óseo no está establecido, sin embargo, podrían considerarse en la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes con osteoporosis.</p> | <p>B</p> | <p>89%</p> |
| <p>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 dorsalgia o lumbalgia de inicio reciente.</p> | <p>D</p> | <p>100%</p> |
| <p>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.</p> | <p>✓</p> | <p>100%</p> |

| | | |
|---|---|--|
| <p>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.</p> | D | 100% |
| <p>Recomendación: Se recomienda la toma diaria de 800 UI de vitamina D en los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacientes con osteoporosis • personas mayores de 65 años con riesgo de fractura • personas con déficit de vitamina D • personas con una exposición solar limitada • personas con un aporte de calcio inadecuado (menos de 700-800 mg diarios). | D | 100% |
| <p>Recomendación: Se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de fractura osteoporótica en las siguientes situaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Fractura por fragilidad de vértebra o cadera en pacientes >50 años. 2) Otras fracturas por fragilidad en pacientes >50 años y baja masa ósea (T-score <-1). 3) En aquellos casos con OP definida por T-score $\leq -2,5$ en columna, cuello de fémur o cadera total habría que valorar también la edad, la DMO y otros factores de riesgo. 4) Pacientes con riesgo elevado de fractura de cadera según FRAX® con DMO $\geq 3\%$. 5) Varones en tratamiento de privación androgénica y $T \leq -2,5$. 6) Mujeres en tratamiento con inhibidores de aromatasa y $T \leq -2$ o con un T-score <-1,5 y un factor de riesgo adicional, o bien con ≥ 2 factores de riesgo sin DMO. | ✓ | <p>100%</p> <p>89%</p> <p>100%</p> <p>100%</p> <p>100%</p> <p>100%</p> |

| | | |
|--|---|------|
| <p>7) Pacientes en tratamiento con glucocorticoides y: a) dosis inicial ≥ 30 mg/día de prednisona; b) Mujeres posmenopáusicas y varones >50 años con dosis ≥ 5 mg/d y fractura previa por fragilidad o T-score $\leq -1,5$ o riesgo elevado de fractura: FRAX para cadera $\geq 3\%$ o para fractura principal $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7,5\%$ con DMO.</p> | | 100% |
| <p>Recomendación: A la hora de elegir el tratamiento, entre otros factores, se recomienda tener en consideración:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La eficacia y seguridad de los fármacos • El coste efectividad • La presencia de fractura, en particular vertebrales o fracturas múltiples por fragilidad, • Los tratamientos previos y adherencia a los mismos • La edad • Las comorbilidades y polimedicación • Las limitaciones para la administración por vía oral. | ✓ | 100% |
| <p>Recomendación: En pacientes con alto riesgo de fractura como aquellos con fractura previa por fragilidad, o con T-score de fémur proximal menor a $-2,5$, no se recomienda discontinuar el tratamiento de la osteoporosis.</p> | D | 89% |
| <p>Recomendación: Se recomienda reevaluar el riesgo de fractura tras cinco años de tratamiento con bisfosfonatos orales o tras tres años de tratamiento con ácido zoledrónico.</p> | D | 100% |

| | | |
|---|---|------|
| <p>Recomendación: Cuando se suspenda el tratamiento con denosumab debería contemplarse un tratamiento alternativo para la osteoporosis.</p> | D | 100% |
| <p>Recomendación: Se recomienda una valoración clínica periódica para comprobar el cumplimiento y eficacia del tratamiento, la incidencia de fracturas y la posible aparición de efectos adversos.</p> | ✓ | 100% |
| <p>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.</p> | D | 100% |
| <p>Recomendación: En pacientes tratados con antirresortivos a los que se vaya a realizar un procedimiento dental no se recomienda suspender el tratamiento con BF ni con denosumab, excepto si existen factores de riesgo de osteonecrosis de los maxilares y el procedimiento quirúrgico va a ser extenso.</p> | D | 100% |
| <p>Recomendación: En pacientes con alto riesgo de fractura y tratamiento prolongado con bisfosfonatos (>5 años para los orales o >3 años para los IV) 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.</p> | D | 100% |

| | | |
|---|---|------------------------------------|
| <p>Recomendación: Se recomienda que todos los pacientes con fractura reciente por fragilidad de edad ≥ 50 años sean evaluados de forma sistemática para prevenir nuevas fracturas.</p> | D | 100% |
| <p>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, ortesis.</p> | ✓ | 100% |
| <p>Recomendación: Se recomiendan la vertebroplastia y cifoplastia para el tratamiento de la fractura vertebral únicamente en casos de dolor severo refractario a la escalera analgésica de la OMS incluyendo opiáceos.</p> | D | 100% |
| <p>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.</p> | D | 100% |
| <p>Recomendación: Se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para prevenir la OP en pacientes que vayan a recibir glucocorticoides durante más de 3 meses en los siguientes casos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes con dosis inicial ≥ 30 mg/día de prednisona. En estos casos se recomienda iniciar tratamiento para la OP de forma inmediata. 2. Mujeres posmenopáusicas y varones >50 años con dosis de prednisona ≥ 5 mg/d que además presenten alguna de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • a) antecedentes de fractura por fragilidad. • b) baja DMO (T-score $\leq -1,5$ en columna o cadera). | D | <p>100%</p> <p>100%</p> <p>89%</p> |

| | | |
|---|---|------|
| <ul style="list-style-type: none"> • c) riesgo elevado de fractura: FRAX para cadera $\geq 3\%$ o para fractura principal $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7,5\%$ con DMO. <p>3. Mujeres premenopáusicas y varones <50 años y dosis $\geq 7,5$ mg/día de prednisona que además presenten alguna de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. fractura previa por fragilidad. b. baja DMO ($Z \leq -3$). | | 78% |
| <p><i>Recomendación:</i> Se aconseja evaluar el riesgo de fractura y considerar la realización de DXA, en pacientes con artritis reumatoide, lupus y espondilitis anquilosante, particularmente en mayores de 50 años y en aquellos tratados con glucocorticoides o con enfermedad severa o evolucionada.</p> | ✓ | 100% |
| <p><i>Recomendación:</i> Se recomienda estudio de causas de osteoporosis secundaria en todos los varones con baja masa ósea o fractura por fragilidad.</p> | D | 100% |
| <p><i>Recomendación:</i> Se recomienda realizar un estudio de causas de osteoporosis secundaria en todas las mujeres premenopáusicas con baja masa ósea medida por DXA o fractura por fragilidad.</p> | ✓ | 100% |

GR: Grado de recomendación; GA: Grado de acuerdo. DMO: densidad mineral ósea; FRAX: Fracture Risk Assessment; DXA: densitometría ósea

3. DIAGNOSTICO Y EVALUACIÓN

3.1 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 óseo⁶.

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, la columna vertebral y el antebrazo distal⁷.

Se define OP en cualquiera de las siguientes circunstancias:

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

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 respecto al pico de masa ósea poblacional (DE)^{8, 9}.

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 $> -2,5$. Es por ello que la *National Bone Health Alliance* ha propuesto considerar el diagnóstico de OP en mujeres postmenopáusicas 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 $\leq -1,0$ ¹⁰. 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 $\geq 3\%$ ¹⁰.

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 postmenopáusicas 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%).

3.2 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 fractura¹¹.

En la Tabla 1 se describen los factores de riesgo (FR) elevado (riesgo relativo ≥ 2) y los FR moderado (riesgo relativo 1-2)⁵.

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 fractura¹¹.

Tabla 1.- Factores de riesgo clínicos de fractura

| Riesgo alto (riesgo relativo ≥ 2) |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Edad mayor de 65 años • Bajo peso: Índice de masa corporal <20 Kg/m² • 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 |
| Riesgo moderado (riesgo relativo entre 1 y 2) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo activo • Consumo de >3 unidades diarias de alcohol* • 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, anti-retrovirales, anticomiciales, inhibidores de aromatasa bloqueo androgénico, etc. • Trastornos relacionados con las caídas: trastornos de la visión, enfermedades neurológicas (Ictus, Parkinson), empleo de psicofármacos |

* una unidad de alcohol equivale a 200 ml de cerveza o 100 ml de vino o 25 ml de un licor.

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^{12, 13}.

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^{14, 15}. 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 FRAX⁹.

3.3 Evaluación del riesgo de fractura

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

El FRAX 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 la predicción del riesgo de fractura es más exacta y fiable^{16, 17}.

Las limitaciones del FRAX vienen determinadas, fundamentalmente, por deficiencias en los datos a partir de los que fue calculado. Así, el FRAX 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 obvia la frecuencia de caídas^{9, 16-18}.

La versión española del FRAX infraestima el riesgo de fractura principal¹⁹. Sin embargo, la aplicación de un algoritmo de decisión con umbrales de indicación de densitometría y de tratamiento basados en FRAX se ha demostrado coste-efectiva respecto a la utilización del T-score $-2,5$ ²⁰. A pesar de las limitaciones, la versión actual del FRAX español puede ayudar a clasificar a los pacientes en función del riesgo de fractura.

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: V; 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: \checkmark ; GA: 78%)

Los resultados del FRAX español han sido evaluados 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 FRIDEX²⁰ y de 1,5 en el estudio ECOSAP²¹. Sin embargo, la estimación del riesgo para fractura de cadera parece adecuada. Un grupo de trabajo ha estimado los umbrales del FRAX en población española^{20, 22, 23} definiendo alto riesgo de fractura principal un FRAX, con o sin DMO, $\geq 7,5\%$ y riesgo intermedio entre 5% y 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 (equivale aproximadamente a un FRAX español para fractura principal sin DMO del 10%) es un ejemplo de alto riesgo de fractura.

Dada la escasa evidencia y 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 elevado. 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.

3.4 Densitometría ósea

La técnica de elección para medir la DMO es la absorciometría de fuente dual de rayos X (densitometría ósea o DXA)^{6, 10, 11}. La medición se realiza en columna lumbar y fémur proximal (cuello de fémur y cadera total). Según los expertos la medición mediante DXA solo debería realizarse en el tercio distal del antebrazo cuando no sea factible la medición en columna lumbar o en fémur proximal²⁴.

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 DMO²⁵. No

obstante, la mayoría de las fracturas por fragilidad se producen en pacientes con T-score por encima de -2,5. Por otra parte, los estudios realizados en pacientes diagnosticados de OP por DXA y sin otros FR de fractura, concluyen que podría ser adecuado estimar el riesgo mediante FRAX antes de valorar tratamiento^{26, 27}.

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^{28, 29}.

Indicaciones de la densitometría ósea.

Los criterios para solicitar una densitometría varían ampliamente a nivel nacional e internacional. La mayoría de las guías internacionales sobre OP recomiendan la valoración de la DMO en mujeres postmenopáusicas ≥ 65 años, independientemente de otros FR³⁰⁻³². 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 ≥ 70 años y la guía canadiense a varones ≥ 65 años³².

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, la indicación de la prueba debe basarse en criterios clínicos que permitan seleccionar a pacientes en los que su evaluación resulte más eficiente. Los autores concluyen que la estrategia debería iniciarse con la estimación del riesgo de fractura según los FR clínicos y en este escenario es útil la utilización del FRAX³³.

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.

Además, 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. En pacientes con un riesgo inminente de fractura la realización de una DXA no debe retrasar el inicio del tratamiento oportuno. 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)*

- *Fractura por fragilidad. (GA: 100%)*
- *Presencia de dos o más factores de riesgo de fractura mayores. (GA: 100%)*

- *FRAX para fractura principal $\geq 5\%$. (GA: 78%)*
- *Tratamiento con fármacos inhibidores de aromataasa, antiandrógenos y glucocorticoides. (GA: 100%)*
- *Enfermedades asociadas a OP secundaria. (GA: 100%)*

Basándose en estos estudios internacionales el panel de expertos ha considerado la utilización del FRAX sin DMO como evaluación inicial del riesgo de fractura. Cuando el riesgo calculado en FRAX español, sin DMO, para fractura principal sea $\geq 5\%$ se aconseja realizar DXA³⁴. 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 elevado para fracturas por fragilidad como son: fractura previa por fragilidad, mujeres que inician tratamiento con inhibidores de la aromataasa por cáncer de mama³⁵, varones tratados con terapia antiandrogénica por cáncer de próstata y pacientes tratados con glucocorticoides. La reciente guía de la ACR para prevención y tratamiento de la OP por glucocorticoides recomienda realizar DXA en pacientes que inician un tratamiento crónico con glucocorticoides en adultos < 40 años si existe el antecedente de fractura o algún FR elevado para OP y en adultos ≥ 40 años en todos los casos y calcular el FRAX con DMO³⁶. 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 aromataasa³⁵ y en varones en terapia de privación androgénica³⁷.

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^{12, 13}.

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, enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes de malabsorción intestinal, hepatopatía crónica o 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.

3.5 Trabecular Bone Score

El Trabecular Bone Score (TBS) es un análisis de la textura ósea obtenida mediante DXA que evalúa parámetros relacionados con la microarquitectura ósea de la columna lumbar, y que se correlaciona bien con la tomografía computarizada^{38, 39}. Valores bajos de TBS están asociados con un aumento del riesgo de fractura osteoporótica mayor, con independencia de la DMO³⁸. La

combinación de TBS y DMO lumbar incrementa la predicción del riesgo de desarrollar fracturas³⁹. Además, la introducción del TBS en el algoritmo FRAX permite ajustar mejor la predicción de desarrollar futuras fracturas^{38, 40, 41}. Por ello, según los estudios, el TBS podría ser una herramienta adicional para la valoración del riesgo de fractura en pacientes con OP³⁸⁻⁴⁰ y en algunas causas de OP secundaria (diabetes, hiperparatiroidismo, glucocorticoides). Sin embargo, su utilidad en la monitorización de la respuesta terapéutica no está aún establecida³⁸. 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 práctica clínica.

3.6 Analítica

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

Las pruebas de laboratorio básicas para identificar OP secundarias y realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades óseas incluyen^{31, 42, 43}: hemograma, calcio y fosfato séricos, fosfatasa alcalina, proteinograma, albúmina, creatinina, pruebas de función hepática, calciuria y 25-hidroxivitamina D.

Diferentes sociedades científicas^{31, 42, 43} han elaborado documentos con las siguientes recomendaciones:

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

- ✓ PTH (hiperparatiroidismo primario o secundario)
- ✓ TSH (hipertiroidismo)
- ✓ Inmunoelectroforesis (mieloma)
- ✓ Ac antitransglutaminasa (celiaquía)
- ✓ Cortisol urinario (Cushing)
- ✓ Triptasa sérica (mastocitosis)
- ✓ Estudio de hormonas sexuales (personas jóvenes)
- ✓ Estudio genético (osteogénesis imperfecta, hipofosfatasa y otras)

3.7 Marcadores del recambio óseo (MRO)

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

Las reducciones de mayor magnitud en los MRO se asocian de forma significativa a reducciones más marcadas en el riesgo de fractura no-vertebral⁴⁴ y los cambios iniciales en un marcador de formación predicen la eficacia de los bisfosfonatos en la reducción del riesgo de fractura vertebral⁴⁵. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para concluir que los MRO son capaces de identificar una reducción del riesgo de fractura de forma inequívoca⁴⁶.

La mayoría de Guías de Práctica Clínica (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 eficacia del tratamiento, así como contribuir a la monitorizar la duración de las vacaciones terapéuticas^{31, 42, 43, 47}. Los grupos de expertos internacionales concluyen que son necesarias más investigaciones antes de poder hacer una recomendación basada en la evidencia⁴³. 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 MRO séricos de referencia que recomiendan utilizar la IOF y *la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)* son el PINP (marcador de formación) y CTX (marcador de resorción)⁴⁸.

3.8 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 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 paciente⁴⁹. 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 dolor dorsolumbar de inicio reciente con o sin antecedente de traumatismo⁵⁰ 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^{31, 51}. La presencia de una fractura vertebral, así como su número y grado de severidad, son indicadores muy relevantes del riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales, incluidas las de cadera⁵².

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

4. TRATAMIENTO

4.1 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: v; GA: 100%)*

En varios estudios se concluye que el mantenimiento de unos hábitos de vida saludables constituye la primera medida para prevenir la OP y evitar las fracturas⁵³⁻⁵⁸. Así, existe evidencia de que el ejercicio tiene efecto, aunque modesto, en la reducción de fracturas⁵⁷ y prevención de caídas⁵⁸. En la siguiente tabla (tabla 2) se presenta un resumen de las medidas más importantes a tener en cuenta:

Tabla 2. Principales hábitos de vida saludable⁵³⁻⁵⁸

- 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 \leq tres unidades/día*.
- Fomentar la actividad física con ejercicio regular tanto de carga del propio peso (ejemplo: caminar, bailar, practicar *taichí* 30-40 minutos/sesión) como con fortalecimiento muscular y postural, 3-4 días por semana.

* Una unidad de alcohol equivale a 200 ml de cerveza o 100 ml de vino o 25 ml de un licor.

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 secundaria de fractura por fragilidad^{58, 59}.

Por el contrario, se desaconsejan los ejercicios que conlleven gran esfuerzo o que sean bruscos (como abdominales), así como los que implican la flexión o los giros repetidos del tronco⁶⁰.

En cuanto a medidas específicas para el paciente con cifosis, los estudios han mostrado la efectividad de los ejercicios con carga de peso; así como el entrenamiento de la fuerza muscular y el equilibrio⁶¹.

La efectividad de los protectores de cadera en la prevención de fracturas no es concluyente siendo la adherencia a su uso muy baja⁶². Finalmente las plataformas vibratorias no han demostrado eficacia de manera consistente⁶³.

4.2 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%)*

- *pacientes con osteoporosis*
- *personas mayores de 65 años con riesgo de fractura*
- *personas con déficit de vitamina D*
- *personas con una exposición solar limitada*
- *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 OP⁴⁷. 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 tratamientos farmacológicos incluyen de forma rutinaria suplementos de calcio y vitamina D. Cuando el aporte de calcio de la dieta es insuficiente, se aconsejan suplementos de calcio y vitamina D. En mujeres postmenopáusicas con OP los grupos de expertos internacionales aconsejan 800-1200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D^{64, 65}.

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 1000 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. La lista de alimentos y una calculadora en línea están disponibles en la página de la IOF^{66, 67}. Si se emplean suplementos los expertos aconsejan evitar dosis > 500 mg de calcio en cada administración^{68, 69}.

En cuanto a los posibles efectos secundarios de los suplementos de calcio, destacan por su frecuencia el estreñimiento y las molestias dispépticas. Se han señalado un aumento del riesgo de nefrolitiasis (RR 1,17) en el estudio WHI⁷⁰ que se ha puesto en relación con la alta ingesta dietética basal de calcio de los sujetos del estudio. 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 cardiovascular⁷¹⁻⁷³.

Respecto a la vitamina D, en pacientes con OP la conclusión de los expertos es la de mantener unas concentraciones séricas mínimas de 25OHD de 30 ng/ml. Por lo tanto, se recomienda medir los niveles de 25-OH-vitamina D (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 minutos al día^{64, 65}. Cuando sea necesario, se aconsejan suplementos de vitamina D con una dosis entre 800 y 2000 UI/día dependiendo de los niveles basales. En los pacientes con hepatopatías, síndromes de malabsorción, tratamiento con anticomieles 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^{47, 74}. Tampoco la vitamina D administrada en monoterapia es eficaz en la reducción de fracturas por fragilidad en personas ancianas no institucionalizadas^{75, 76}. 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^{75, 77}. Este efecto depende en gran parte de la dosis de vitamina D (≥ 800 UI diarias) y es más evidente a mayor edad y niveles más bajos de vitamina D⁷⁵. Los suplementos de calcio y vitamina D no disminuyen el riesgo de fractura vertebral⁷⁵.

La eficacia en población > 65 años no institucionalizada (perteneciente a la comunidad) es controvertida. El elevado NNT para prevenir una fractura en esta población de riesgo basal bajo⁷⁷ y un metaanálisis reciente⁷⁸ cuestionan su eficacia en esta población.

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 caídas⁷⁹, especialmente en ancianos con déficit de vitamina D⁸⁰. Otros estudios no demuestran este efecto beneficioso de la vitamina D⁸¹ e incluso la administración a dosis altas anuales podrían aumentar el riesgo de caídas⁸².

4.3 Tratamiento para prevenir fracturas

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

- 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). (GA: 89%)
- 3) En aquellos casos con OP definida por T-score $\leq -2,5$ en columna, cuello de fémur o cadera total habría que valorar también la edad, la DMO y otros factores de riesgo. (GA: 100%)
- 4) Pacientes con riesgo elevado de fractura de cadera según FRAX® con DMO $\geq 3\%$. (GA: 100%)
- 5) Varones en tratamiento de privación androgénica y T $\leq -2,5$. (GA: 100%)
- 6) Mujeres en tratamiento con inhibidores de aromatasa y T ≤ -2 o con un T-score <-1,5 y un factor de riesgo adicional, o bien con ≥ 2 factores de riesgo sin DMO. (GA: 100%)
- 7) Pacientes en tratamiento con glucocorticoides y: a) dosis inicial ≥ 30 mg/día de prednisona; b) Mujeres posmenopáusicas y varones >50 años con dosis ≥ 5 mg/d y fractura previa por fragilidad o T-score $\leq -1,5$ o riesgo elevado de fractura: FRAX para cadera $\geq 3\%$ o para fractura principal $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7,5\%$ con DMO. (GA: 100%)

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la OP han mostrado ser más eficaces tanto en pacientes con alto riesgo de fractura como aquellos con una fractura existente, o con un T-score menor a $\leq -2,5$ ⁸³.

Las recomendaciones de la NOF y otros grupos de expertos respaldan el uso de FRAX® para seleccionar candidatos para el tratamiento incluyendo aquellos casos sin OP mediante DXA^{31, 83}. Así, el panel considera que está indicado el tratamiento en pacientes con fractura por fragilidad, OP por DXA T-score $\leq -2,5$, riesgo elevado de fractura (FRAX para fractura de cadera con DMO $\geq 3\%$)^{23, 34} y en subgrupos de pacientes que toman glucocorticoides, inhibidores de la aromatasa³⁵ o anti andrógenos³⁷. Las circunstancias específicas donde deberá valorarse el tratamiento anti-fractura osteoporótica se comentan en detalle en otros apartados.

En relación a 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 FRAX³¹.

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

La profilaxis y tratamiento de la OP inducida por glucocorticoides se trata en un capítulo aparte. Varias guías internacionales incluyendo las de oncología aconsejan indicación de tratamiento para la OP en aquellas mujeres que reciben inhibidores de aromatasa y un T-score menor o igual a -2 o con un T-score $< -1,5$ con un factor de riesgo adicional, o con ≥ 2 factores de riesgo sin DMO³⁵. Para los varones en terapia de privación androgénica, la IOF sitúa el umbral para tratar OP en un T-2,5 o un riesgo de fractura elevado por FRAX³⁷.

4.4 Elección del tratamiento antifractura

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

- *La eficacia y seguridad de los fármacos*
- *El coste efectividad*
- *La presencia de fractura, en particular vertebrales o fracturas múltiples por fragilidad,*
- *Los tratamientos previos y adherencia a los mismos*
- *La edad*
- *Las comorbilidades y polimedicación*
- *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 España⁸⁴⁻⁹⁷.

En los principales estudios realizados con fármacos en pacientes que tenían sólo 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, han demostrado reducción de fractura vertebral 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, ácido zoledrónico y denosumab reducen nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, mientras que teriparatida reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales. Por su parte, ácido ibandrónico,

raloxifeno y bazedoxifeno reducen las fracturas vertebrales en pacientes con fractura previa⁸⁴

⁹⁷. Respecto a la fractura de antebrazo en pacientes con fractura vertebral previa, el ácido alendrónico demostró en un metaanálisis reducción significativa de nuevas fracturas de muñeca⁸⁴.

En las tablas 4, 5 y 6 se expone en detalle la reducción de riesgo de distintas fracturas en los estudios publicados⁸⁶⁻⁹⁷.

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 y existir tratamientos más seguros.

Se ha 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 mujeres postmenopáusicas con un nivel de riesgo basal alto en cuanto a edad y presencia de fracturas previas; 2) las poblaciones de los ensayos son diferentes entre sí, por lo cual no se pueden comparar de manera directa; 3) los estudios se han llevado a cabo con suplementos de calcio y/o vitamina D; y 3) 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.

Tabla 3: 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 ^{86, 87} | ND | SI | SI | ND | SI | SG | SI |
| Ácido risedrónico ^{88, 89} | ND | PH | SI | ND | SI | ND | SI |
| Zoledrónico ⁹⁰ | ND | SI | SI | ND | SI | ND | SI |
| Denosumab ⁹¹ | ND | SI | SI | SI | SI | SI | SI |
| Teriparatida ⁹² | ND | ND | SI | N | SI | ND | ND |
| Ácido Ibandrónico ⁹³ | ND | N | SI | ND | PH | ND | ND |
| Raloxifeno ⁹⁴ | PH | SI | SI | ND | PH | ND | ND |
| Bazedoxifeno ⁹⁵ | ND | SI | SI | PH | PH | ND | ND |

ND: No demostrado; SI: Análisis ITT (intención de tratar); 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

Tabla 4: Eficacia de los tratamientos para reducir fractura vertebral. Estudios de referencia utilizados para la aprobación de cada fármaco.

| Estudio | Fármaco | Perfil de riesgo basal | Edad media (años) | RRR (%) | RRA (%) | NNT |
|--|-------------------|---|-------------------|---------|---------|-----|
| Duración | | | | | | |
| FIT-1 ⁸⁶ 3 años | Ácido alendrónico | Fx vertebral | 71 | 47 | 7 | 14 |
| FIT-2 ⁸⁷ 3 años | Ácido alendrónico | Sin Fx vertebral | 68 | 44 | 1,7 | 60 |
| BONE ⁹³ 3 años | Ácido Ibandrónico | Fx vertebral | 69 | 62 | 4,9 | 27 |
| VERT NA ⁸⁸ 3 años | Ácido risedrónico | Fx vertebral | 69 | 34 | 4 | 26 |
| VERT MN ⁸⁹ 3 años | Ácido risedrónico | Fx vertebral | 71 | 40 | 9 | 11 |
| HORIZON ⁹⁰ 3 años | Zoledrónico | T<-1,5 + Fx vertebral o T<-2,5 ± Fx vertebral | 73 | 70 | 7 | 14 |
| MORE ⁹⁴ 3 años | Raloxifeno | Fx vertebral o T<-2,5 | 67 | 35 | 3,5 | 16 |
| Silverman et al. ⁹⁵ 3 años | Bazedoxifeno | Sin Fx vertebral T<-2,5 y > -4 Con Fx vertebral T>-4 | 67 | 38 | 1 | 82 |
| FPT ⁹² 2 años | Teriparatida | Fx vertebral | 70 | 65 | 8 | 13 |
| FREEDOM ⁹¹ 3 años | Denosumab | T entre -2,5 y -4 | 72 | 67 | 5 | 22 |

RRR: Reducción riesgo relativo; RRA: Reducción riesgo absoluto; NNT: Número necesario para tratar
Fx: fractura

Tabla 5: 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) ⁸⁶ | Ácido alendrónico | Fx vertebral | 71 | 20 | 3 | - |
| FIT-2 (3 años) ⁸⁷ | Ácido alendrónico | Sin Fx vertebral | 68 | 12 | 1,8 | - |
| VERT NA (3 años) ⁸⁸ | Ácido risedrónico | Fx vertebral | 69 | 40 | 3,2 | 31 |

| | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------|---|----|----|-----|----|
| VERT MN (3 años) ⁸⁹ | Ácido risedrónico | Fx vertebral | 71 | 33 | 5,1 | - |
| HIP | Ácido risedrónico | Grupo 1 T<-4 o <-3 y FR | 74 | 20 | 1,8 | 55 |
| HORIZON (3 años) ⁹⁰ | Zoledrónico | T<-1,5 + Fx vertebral o T<-2,5 ± Fx vertebral | 73 | 28 | 2,7 | 37 |
| HORIZON-R ⁹⁶ | Zoledrónico | Fx cadera | 75 | 27 | 3,3 | 30 |
| FPT (3 años) ⁹² | Teriparatida | Fx vertebral | 70 | 35 | 3 | 33 |
| FREEDOM (3 años) ⁹¹ | Denosumab | T entre -2,5 y -4 | 72 | 20 | 1,5 | 66 |

RRR: Reducción riesgo relativo; RRA: Reducción riesgo absoluto; NNT: Número necesario para tratar
Fx: fractura. FR: factor de riesgo.

Tabla 6: Eficacia de los tratamientos para reducir fractura de cadera. Estudios de referencia utilizados para la aprobación de cada fármaco.

| Estudio | Fármaco | Perfil riesgo basal | Edad (años) | RRR | RRA | NNT |
|-----------------------|-------------------|--|-------------|-----|-----|-----|
| Duración | | | | (%) | (%) | |
| FIT-1 (3) 3 años | Ácido alendrónico | Fx vertebral | 71 | 51 | 1 | 90 |
| HIP (16) 3 años | Risedrónico | Grupo 1 T < -4 o < -3 y FR | 74 | 40 | 1 | 99 |
| HORIZON (7) 3 años | Zoledrónico | Fx vertebral + T< - 1,5 o T<-2,5 ± Fx vertebral | 73 | 41 | 0,9 | 109 |
| FREEDOM (8) 3 años | Denosumab | T < -2,5 y > -4 | 72 | 39 | 0,4 | 230 |

RRR: Reducción riesgo relativo; RRA: Reducción riesgo absoluto; NNT: Número necesario para tratar
Fx: fractura. FR: factores de riesgo.

Otro aspecto a tener en cuenta es el coste efectividad del tratamiento. Los estudios llevados a cabo en otros países fijan el umbral de FRAX para fractura mayor, para el que el tratamiento resulte coste efectivo, en el 8,8% (Portugal)⁹⁸, 13,8% (Suiza)⁹⁹ y 10-15% (Grecia)¹⁰⁰. 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 para resultar coste efectivo fue más elevado⁹⁸⁻¹⁰⁰. A pesar de que no existen estudios de coste efectividad para España basados en el riesgo de 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 también considera que en pacientes con intolerancia oral, demencia, malabsorción y mala adherencia se puede contemplar el uso de la terapia parenteral.

4.5 Terapia secuencial y combinada

El riesgo de complicaciones a largo plazo de los tratamientos para la OP¹⁰¹⁻¹⁰³ y el aumento del riesgo de fractura tras la suspensión de los mismos^{104, 105} obliga en muchas ocasiones a plantear una estrategia secuencial de tratamiento.

Aunque actualmente no se dispone de resultados sobre reducción de fracturas con la secuencialidad de los tratamientos^{106, 107}, la secuencia osteoformador (teriparatida) seguida de antirresortivo (denosumab o BF)¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ es la más eficaz en términos de ganancia de DMO. Teriparatida seguida de denosumab parece más eficaz que teriparatida seguida de BF¹⁰⁹.

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)¹¹⁰, y en el caso de administrarse después de denosumab se ha descrito una pérdida de DMO inicial en cadera¹⁰⁸. 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 DMO¹¹¹. Sin embargo, tampoco se dispone de datos en reducción de fracturas¹¹¹. En uno de los trabajos, denosumab demostró incrementos de DMO en pacientes que habían sido tratados con ácido zoledrónico¹¹².

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 incremento de la DMO femoral al año de tratamiento comparado con teriparatida en monoterapia^{106, 113}. 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 monoterapia¹¹⁴; 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 para recomendar de forma generalizada, aunque su uso podría estar justificado en casos muy seleccionados de OP grave.

4.6 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 existe una duración máxima recomendada para cada uno de los fármacos que se utilicen^{42, 102}.

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^{91, 94, 115}, 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^{116, 117}. Algunos estudios muestran que a partir del 4º o 5º 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 con zoledrónico es recomendable valorar el riesgo/beneficio de continuar el tratamiento¹¹⁸. 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 $\leq -2,5$ en cuello de fémur o cadera total)^{42, 102, 119, 120}.

Denosumab produce un aumento progresivo de la DMO durante al menos 10 años de tratamiento, manteniendo su eficacia antifractura a lo largo del tiempo¹²¹. Aunque no hay consenso sobre la duración de dicho tratamiento, algunos autores indican que podría establecerse en función de un objetivo predefinido (estrategia treat-to-target), es decir tras alcanzar un determinado valor de DMO¹²². Sin embargo, no debería suspenderse el tratamiento con denosumab sin instaurar otro tratamiento para la OP (ver el apartado suspensión 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 años¹²³.

En cuanto a los pacientes que reciben glucocorticoides, inhibidores de aromatasa o terapia de privación androgénica, el panel de expertos considera que el tratamiento antirresortivo debería

mantenerse al menos mientras el paciente reciba el fármaco (ver OP inducida 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 dos años, que es el período máximo aprobado^{42, 102, 110}.

4.7 Suspensión o interrupción del tratamiento

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

Recomendación: *Se recomienda reevaluar el riesgo de fractura tras cinco años de tratamiento con bisfosfonatos orales o tras tres 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%)*

El tratamiento de la OP implica que el paciente va a recibir medicación durante años, si bien en algunos casos es posible realizar interrupciones. Se entiende por “vacaciones terapéuticas” una estrategia para reducir la aparición de efectos adversos tras un tratamiento prolongado con BF, debido a que éstos se acumulan en el tejido óseo y mantienen su efecto incluso años después de ser suspendidos^{117, 124-126}. 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 zoledrónico¹⁰². La duración de esta interrupción es desconocida, y ha llegado a estimarse entre 2-3 años, dependiendo del BF utilizado^{102, 127}. Aunque la evidencia es escasa, los cambios en la DMO y en los marcadores de recambio óseo podrían ayudar en la toma de decisiones¹⁰².

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^{102, 128, 129}. 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 $< -2,5$ ^{124, 126}. En caso de prolongar el tratamiento con BF parece razonable reevaluar de nuevo tras otros 5 años de tratamiento con BF orales o 3 años con ácido zoledrónico^{102, 128}.

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 suspensión¹²⁹⁻¹³². Por este motivo, concluyen que si se decide suspender por algún motivo el tratamiento con denosumab se aconseja contemplar siempre un tratamiento alternativo¹³⁰. 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.

4.8 Seguimiento, monitorización y adherencia

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

Adherencia

La baja adherencia al tratamiento de la OP es un problema frecuente, de tal manera que después de 12 meses menos de la mitad de los pacientes mantienen la terapia indicada¹³³. Además, la baja adherencia se asocia a un incremento del riesgo de fractura¹³⁴.

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 efectiva¹³⁵. 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 supervisión no tuvieron impacto significativo en la adherencia¹³⁶. 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 de educación de los pacientes realizada por la enfermera^{137, 138}.

Los MRO podrían ayudar al seguimiento y 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 BFs 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 MRO¹³⁹. 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 adherencia¹³⁹. 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 fue difícil valorar la repercusión del acto de informar de los resultados de los MRO⁴⁶. En el metaanálisis se destacaba un estudio que halló que informar al paciente de buena respuesta disminuía la no-persistencia (HR para discontinuación 0,71, IC 95% 0,53-0,95), pero informar de mala respuesta al fármaco aumentaba la no-persistencia (HR para discontinuación 2,22, IC 95%,1,27-3,89)¹⁴⁰. 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 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 tratamiento¹⁴¹, 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 tratamiento¹⁴². 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 significativa³⁰.

Por este motivo, en general, no se aconseja repetir la medición de la DMO antes de 2-3 años⁵,¹⁴³. Otras Guías aconsejan alargar este plazo a 3 años para ácido zoledrónico y hasta 5 años para los BF orales^{128, 144, 145}. Este plazo podría acortarse en situaciones de muy alto riesgo de fractura⁵, tratamiento con dosis altas de glucocorticoides o si existe la sospecha de fracaso terapéutico, como ante una nueva fractura¹⁴⁶. 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”¹²⁶. Aunque los mayores cambios en la DMO se detectan en 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 de tratamiento *treat-to-target* en la que el objetivo sea alcanzar un determinado valor del T-score (por ejemplo, T-score: -2,5) 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 clínica¹¹⁹.

La determinación del TBS proporciona información sobre los cambios que el tratamiento produce sobre la microarquitectura ósea¹⁴⁷, pero no hay datos suficientes para recomendar su utilización en el seguimiento clínico.

4.9 Fracaso terapéutico

La definición de fracaso terapéutico en el tratamiento de la OP es un tema complejo, no existiendo unos 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 tratamiento¹⁴⁶:

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.

4.10 Seguridad de los tratamientos

En general, los fármacos aprobados para el tratamiento de la OP son seguros y presentan una buena tolerabilidad¹⁴⁸. 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 20-30 % de los pacientes. En las infusiones siguientes este 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. 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 intravenosa¹⁴⁹. Se han publicado casos aislados de cáncer de esófago en pacientes con BF orales, aunque los estudios más recientes no han confirmado esta relación¹⁵⁰. El dolor osteomuscular, el daño renal y la hepatotoxicidad por BF son excepcionales y rara vez ocasionarán la retirada del fármaco¹⁵¹. No se aconseja su utilización en pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min, dado que no existen estudios que hayan demostrado eficacia antifractura en estos pacientes y existe riesgo de deterioro de una osteodistrofia de bajo turnover, entidad cada vez más frecuente en la enfermedad renal crónica.

El denosumab, en la pauta aprobada para el tratamiento de la OP, es un fármaco bien tolerado, en general. Se ha observado una mayor incidencia de infecciones, sobre todo cutáneas⁹¹ y urinarias¹⁵², aunque su incidencia global es muy baja¹⁵³. 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 su mayor riesgo de hipocalcemia y también, al igual que los BF, no utilizar si existe sospecha clínica o evidencia histomorfométrica de osteodistrofia de bajo turnover.

Las reacciones adversas a teriparatida es general no son graves. Son frecuentes dolores musculares, calambres y mareos. El tratamiento con teriparatida puede elevar la calcemia y la calciuria por lo que se aconseja estudiar 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 femoral, 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 suspender el tratamiento con BF ni con denosumab, excepto si existen factores de riesgo de osteonecrosis de los maxilares y el procedimiento quirúrgico va a ser extenso. (GR: D; GA: 100%)*

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).

Según los resultados de una revisión previa, publicada en 2013, sobre los BF la evidencia disponible es escasa y de baja calidad¹⁵⁴. 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)^{155, 156}. Algunos factores sistémicos como el tratamiento previo con BF o las extracciones dentales se asocian al desarrollo de osteonecrosis de los maxilares en pacientes tratados con denosumab (nivel de evidencia 3)¹⁵⁶.

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 quirúrgica¹⁵⁷. 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 utilización¹⁵⁸.

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 dental¹⁵⁹. No obstante, y según un reciente documento de consenso, 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 tratamiento¹⁵⁷. 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 acción¹⁵⁷.

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 IV) 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)¹⁶⁰, la fractura atípica de fémur se localiza entre el trocánter menor y la cresta supracondílea, debiendo presentar, al menos, 4 de los 5 criterios mayores: 1) traumatismo mínimo o ausente; 2) origen de la fractura en la cortical externa y orientada en sentido transversal u oblicua; 3) sin conminación o, si existe, debe ser mínima; 4) engrosamiento perióstico o endóstico de la cortical externa, localizado; 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 refuerzan el mismo: 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; d) retraso en la consolidación.

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

Según los resultados de una revisión previa del 2011, la incidencia de fractura atípica de fémur era muy baja y no se pudo constatar un aumento significativo del riesgo de FAF 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^{161, 162}, basados en 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 alendronato¹⁶³, 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 de alendronato 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 alendronato no incrementa el riesgo de fractura atípica de fémur a corto plazo, pero sí a largo plazo (>5 años).

Una reciente revisión sistemática¹⁶³ 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 los 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^{164, 165}, 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 unos resultados fiables. Si analizamos estudios observacionales^{166, 167} la incidencia y el riesgo absoluto de fractura atípica de fémur en los pacientes tratados con BIF 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 las 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 los 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 ECA¹⁴⁹, dos estudios de seguimiento^{168, 169} y un estudio de cohortes¹⁷⁰.

Según los estudios observacionales el tratamiento con denosumab a largo plazo (entre 7 y 10 años) se asocia con una nula¹⁶⁹ o muy baja incidencia de fractura atípica de fémur (0,8 por 10.000 pacientes-año)¹⁶⁸. En un ensayo clínico de mujeres postmenopáusicas con OP que cambian de BF a denosumab, los raros casos de fractura atípica de fémur que aparecen de forma temprana no está demostrado que puedan ser atribuibles al uso del denosumab, sino que parecen derivarse del uso previo con BF¹⁶¹.

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 muslos. En estos casos se recomienda realizar radiografías para detectar fracturas de estrés o engrosamiento cortical e identificar precozmente fractura atípica de fémur. Puede ser útil la realización de una RM o una gammagrafía ósea para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de una fractura atípica de fémur es quirúrgico. En el caso de un evento adverso relevante como la FAF, los estudios concluyen en retirar el tratamiento antirresortivo, tratar el dolor, asegurar un adecuado aporte de calcio y vitamina D y valorar la indicación de un fármaco con un mecanismo de acción diferente¹⁷¹. 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 y parece reducir el riesgo de nuevas fracturas¹⁷¹.

5. SITUACIONES ESPECIALES

5.1 Fractura por fragilidad

Recomendación: *Se recomienda que todos los pacientes con fractura reciente por fragilidad de edad ≥ 50 años 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 fractura⁴. 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 elevadas¹².

De acuerdo con las recomendaciones EULAR¹⁷², el panel de expertos sugiere que todos los pacientes con fractura osteoporótica reciente de edad ≥ 50 años deben ser evaluados de forma sistemática para prevenir nuevas fracturas.

El modelo FLS o Unidad de Fractura (UF) parece ser el más efectivo¹⁷³ en términos de evaluación e inicio de tratamiento, además de ser coste efectivo¹⁷⁴ y de existir experiencias positivas en nuestro país¹³⁸. El elemento central de una UF 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 UF 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 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.

5.2 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, ortesis. (GR: V; GA: 100%)*

La fractura vertebral (FV) aguda puede provocar dolor y discapacidad severos, que se pueden prolongar durante varios meses¹⁷⁵. 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 opioides potentes si es necesario)¹⁷⁶. Las ortesis (corsé rígido o semirrígido) 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 a largo plazo. No se ha demostrado que disminuyan la incidencia de nuevas fracturas¹⁷⁷.

En pacientes con dolor persistente y severo (EVA ≥ 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 medial¹⁷⁸, 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 tóraco-abdominal¹⁷⁹. Los ejercicios con carga de peso y entrenamiento del equilibrio previenen las caídas y fracturas y mejoran la calidad de vida del paciente^{61, 177}.

5.3 Vertebroplastia

¿En qué casos estaría indicada la vertebroplastia y la cifoplastia?

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

Vertebroplastia y cifoplastia

Las revisiones sistemáticas de la eficacia clínica de la vertebroplastia en pacientes con fracturas por OP, con dolor refractario al tratamiento analgésico, concluyen que la vertebroplastia tiene

mejores resultados en ensayos abiertos que un tratamiento analgésico óptimo en la mejoría de la calidad de vida y reducción del dolor y discapacidad^{180, 181}. Sin embargo, no hay evidencia de que la vertebroplastia sea superior al placebo con anestesia local, en ensayos doble ciego. Así, al mes, el dolor promedio según escala analógica visual (VAS), fue de 5 puntos en el grupo placebo y 4,3 puntos en el grupo de vertebroplastia, con una reducción absoluta del dolor de 7% y reducción relativa del 10%¹⁸⁰. La evidencia de su eficacia clínica no es consistente. Las complicaciones asociadas al procedimiento son raras, pero pueden ser graves, y no se puede determinar con certeza si hay o no un aumento del riesgo de nuevas fracturas en vértebras adyacentes^{180, 181}.

Las revisiones sistemáticas de la eficacia clínica de la cifoplastia, concluyeron que la cifoplastia tiene mejores resultados que el tratamiento conservador en estudios abiertos, en la mejoría de la calidad de vida y 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^{180, 182}.

La disminución del dolor asociada a la cifoplastia, analizada mediante VAS, comparada con tratamiento conservador fue de -1,82 a los 30 días, -1,45 a los tres meses y -1,48 a los seis meses, pero de -0,84 y -0,69 a los 12 y 24 meses, respectivamente¹⁸². Los autores concluyen que la vertebroplastia y 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.

5.4 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%)

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

1. Pacientes con dosis inicial ≥ 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 ≥ 5 mg/d que además presenten alguna de las siguientes:
 - a) antecedentes de fractura por fragilidad. (GA: 100%)
 - b) baja DMO (T-score $\leq -1,5$ en columna o cadera). (GA: 89%)
 - c) riesgo elevado de fractura: FRAX para cadera $\geq 3\%$ 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:
 - a. fractura previa por fragilidad. (GA: 100%)
 - b. baja DMO ($Z \leq -3$). (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^{183, 184}.

El riesgo de fracturas depende de factores como edad, DMO previa, dosis diaria y acumulada de glucocorticoides y 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^{183, 184}. 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 lo que el TBS y el FRAX ajustado con TBS podrían tener cierta utilidad adicional en la evaluación de estos pacientes¹⁸⁵. No obstante, la aplicación del FRAX en la OP por glucocorticoides tiene ciertas limitaciones e infraestima el riesgo real de fractura, ya que no ajusta por dosis diaria, acumulada ni duración del tratamiento.

Las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología consideran que en pacientes que reciben o van a recibir tratamiento con glucocorticoides debe evaluarse el riesgo de fractura (preferentemente utilizando FRAX) y valorar iniciar tratamiento lo antes posible. Además, habría que utilizar medidas preventivas generales de OP en todos los pacientes como hábitos de vida saludable 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 inmunosupresores³⁶.

En pacientes con pauta intermitente de corticoides y que alcancen una dosis acumulada de prednisona >5 g/año o que pierdan más del 10% de DMO/año 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 disponen menos datos de eficacia y de seguridad de los tratamientos para la OP, las indicaciones de tratamiento son más restrictivas.

El tratamiento farmacológico de elección lo constituyen los BF orales (ácido risedrónico y ácido alendrónico) o el ácido zoledrónico iv ya que estabilizan o incrementan la DMO y reducen el riesgo de fracturas vertebrales en comparación con los grupos control¹⁸⁶. Según las fichas técnicas, los fármacos que tienen indicación en la OP por glucocorticoides en España son teriparatida, ácido risedrónico y ácido zoledrónico.

En pacientes con intolerancia o contraindicación a BF o que tengan muy baja DMO (T-score \leq -4), se puede valorar tratamiento con teriparatida y en segundo lugar con denosumab.

En mujeres con OP establecida teriparatida ha demostrado ser más eficaz que ácido risedrónico en la reducción de fracturas vertebrales y de fracturas clínicas, independientemente de haber recibido tratamiento previo con BF¹⁸⁷. Por este motivo, el panel de expertos considera que en pacientes de alto riesgo o en aquellos refractarios o que presenten contraindicación al tratamiento antirresortivo podría valorarse el tratamiento con teriparatida⁴⁷.

Según las recomendaciones de grupos internacionales, el tratamiento debe mantenerse tanto como dure la terapia con glucocorticoides y mantenerlo al menos 6 meses después de suspender el tratamiento, salvo fracturas, en cuyo caso se continuará³⁶.

5.5 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 y espondilitis anquilosante, particularmente en mayores de 50 años y en aquellos tratados con glucocorticoides o con enfermedad severa o evolucionada.*

(GR: v; GA: 100%)

Los pacientes con artritis reumatoide, lupus y espondilitis anquilosante presentan un mayor riesgo de OP y/o fracturas¹⁸⁸⁻¹⁹⁴. En un estudio se ha comunicado un incremento del riesgo de fracturas tanto en artritis psoriásica como en psoriasis severa¹⁹⁵. Las conclusiones de algunos estudios aconsejan el despistaje 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^{188, 189}. También aconsejan la realización de una adecuada profilaxis de la OP¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. En relación a 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

biológicos para su enfermedad de base. Según los resultados de algunos estudios, no parece existir un perfil de seguridad diferente al de la OP postmenopáusica¹⁹⁹.

5.6 Osteoporosis del varón

Recomendación: *Se recomienda 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 infradiagnosticada²⁰⁰. 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 mujeres²⁰¹. 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 tratamiento²⁰². En cuanto a la DXA, se utilizan los mismos valores de referencia en varones que en mujeres²⁰³. 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 sólo está indicada en varones con hipogonadismo sintomático, aconsejándose además asociar otro tratamiento antiosteoporótico²⁰⁴. Los fármacos que han demostrado mejorar la DMO y disminuir el riesgo de fractura vertebral, tanto en varones eugonadales como hipogonadales, son los BF orales (ácido alendrónico y ácido risedrónico)^{205, 206}, el ácido zoledrónico (el único que lo estableció como objetivo primario)²⁰⁷ y la teriparatida²⁰⁸. 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 con privación androgénica²⁰⁹. Todos estos fármacos mencionados, excepto ácido alendrónico, tienen la indicación en España para OP del varón.

5.7 Osteoporosis 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 fractura por fragilidad. (GR: v; 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^{42, 210}. En este grupo de pacientes habría que utilizar la escala Z (que compara con individuos de la misma edad y sexo) en lugar de la escala T^{42, 210, 211}. Así, se considera «masa ósea baja» cuando la escala Z es inferior a -2 DE²¹⁰. La presencia de fracturas por fragilidad, particularmente asociadas a una masa ósea baja, permite establecer el diagnóstico de OP en la mujer premenopáusica²¹¹.

Considerando que más del 50% de mujeres premenopáusicas con OP presentan una OP secundaria^{211, 212}, los expertos recomiendan realizar un estudio exhaustivo para descartar una causa subyacente^{211, 212}, siendo las más frecuentes las siguientes: tratamiento con glucocorticoides, déficit estrogénico, enfermedades por malabsorción y asociación al embarazo o lactancia²¹¹. Las formas idiopáticas son frecuentes en la mujer premenopáusica y pueden asociarse a hipercalciuria y antecedentes familiares de OP²¹².

En la mujer premenopáusica el abordaje terapéutico a tener en cuenta tras repasar la literatura médica al respecto 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 subyacente²¹¹. Para los expertos en OP premenopáusica, los fármacos antiosteoporóticos específicos (BF, teriparatida, denosumab) se considerarán en pacientes con fracturas por fragilidad o determinadas causas secundarias como el tratamiento con glucocorticoides²¹². Los fármacos que se han estudiado en la OP premenopáusica son los BF (ácido alendrónico y ácido risedrónico) y teriparatida²¹¹. 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)^{213, 214}. Por lo que respecta a los SERM, se razona que no deberían utilizarse en mujeres premenopáusicas mientras que denosumab, si bien no tiene retención esquelética, solo tiene indicación en OP postmenopáusica (según la FDA: categoría X en embarazo)²¹¹.

Algunos expertos sugieren que en mujeres fértiles deberían indicarse medidas anticonceptivas en caso de iniciar cualquier tratamiento antiosteoporótico²¹².

5.8 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 postmenopáusica: 1) la DXA no discrimina el tipo de enfermedad ósea subyacente; 2) en pacientes con filtrado glomerular <30 mL/min, se debería excluir la osteodistrofia renal, en particular la enfermedad ósea adinámica (osteodistrofia de bajo turnover) en dializados crónicos, ya que contraindica el uso de antirresortivos. Los niveles de PTH <120 mg/mL con fosfatasa alcalina baja sugieren la presencia de enfermedad ósea adinámica²¹⁵.

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 a 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^{216, 217}.

La ficha técnica de los fármacos indica que los BF, la teriparatida, el raloxifeno y el ranelato de estroncio no se recomiendan cuando el filtrado es <30 mL/min (<35 mL/min para alendrónico y zoledrónico). Sin embargo, hay algunos estudios “post hoc” realizados con ácido risedrónico²¹⁸ y raloxifeno^{219, 220} en pacientes con FG 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. La evidencia de su seguridad en pacientes con ERC estadio 4 y en hemodiálisis está también limitada por tratarse de estudios “post hoc” con limitado número de pacientes²²¹.

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 DMO²²². 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 vertebral²²³.

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 parenteral⁴⁷.

6. 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 1 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^{224, 225}. En uno de los estudios se observó un incremento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares graves, con respecto al ácido alendrónico²²⁵, lo que ha motivado un requerimiento por parte de la FDA de realizar estudios adicionales.

Abaloparatida es un péptido sintético que activa el receptor tipo 1 de la PTH, aprobado en 2017 por la FDA. En administración subcutánea diaria, obtuvo una reducción significativa de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales frente a placebo, sin diferencias frente a teriparatida²²⁶. El perfil de seguridad y tolerabilidad fue similar al de teriparatida, aunque con una menor incidencia de hipercalcemia.

Discusión

Como ya hemos comentamos 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, seguimiento y tratamiento.

El documento se apoya en una revisión crítica del consenso previo⁵ 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 UI 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, 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 de decisión de tratamiento sin llegar a un acuerdo sobre su pertinencia.

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 uno de los temas que ha presentado más debate entre los miembros del panel. Se ha aceptado por unanimidad la utilidad del FRAX para fractura de cadera considerando el umbral del 3%, mientras que el grado de acuerdo para fractura mayor 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 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.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Agradecimientos

ANEXOS

Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación

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*

√ Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

* En ocasiones el grupo elaborador se percata 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(4):1267-1274.
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(9):1926-1928.
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(6):357-379.
6. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama.* 2001;285(6):785-795.
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(5):417-427.
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. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by the University of Sheffield.
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(5):1439-1443.
11. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374(3):254-262.
12. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28(6):1765-1769.
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(3):775-780.
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(8):1033-1046.
15. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995;332(12):767-773.

16. Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen 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(8):1701-1717.
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(11):1958-1967.
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(9):2395-2411.
19. Tebé C EM, 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(R) 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(R) and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone.* 2012;50(1):373-377.
22. Azagra R RG, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. . Umbral 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(4):455-466.
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(7041):1254-1259.
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(5):2787-2793.
27. Lespessailles E, Cortet B, Legrand E, Guggenbuhl P, Roux C. Low-trauma fractures without osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2017;28(6):1771-1778.
28. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *Jama.* 2002;288(15):1889-1897.
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(8):3651-3655.
30. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). 2015 ISCD Official Positions – Adult. [citado 7 nov 2017] <https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/>

31. 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(10):2359-2381.
32. 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(17):1864-1873.
33. Gomez-Vaquero C, Roig-Vilaseca D, Bianchi M, Santo P, Narvaez J, Nolla JM. [Assessment of a set of FRAX((R))-based criteria for the indication of bone densitometry in Spanish postmenopausal women]. *Med Clin (Barc).* 2013;140(10):439-443.
34. Azagra R, Roca G, Martin-Sanchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. [FRAX(R) thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population]. *Med Clin (Barc).* 2015;144(1):1-8.
35. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnani 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, ESCEO 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(8):1521-1537.
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(43):75646-75663.
38. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score: A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(1):153-180.
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(3):991-998.
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(6):500-509.
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(1):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(4):1586-1592.
45. Bauer D ER, Bouxsein M, Cauley J, Cummings S, 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(11):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(9):515-526.
 48. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero 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(2):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(833):437-439.
 50. Adams JE. Opportunistic Identification of Vertebral Fractures. *J Clin Densitom*. 2016;19(1):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(2):307-311.
 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(6):761-770.
 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(7):1055-1064.
 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(3):467-477.
 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(7):737-742.
 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(2):188.e113-121.
 57. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:177.
 58. 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.
 59. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Strifler L, et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2017;318(17):1687-1699.
 60. Ekin JA, Sinaki M. Vertebral compression fractures sustained during golfing: report of three cases. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(6):566-570.

61. Li WC, Chen YC, Yang RS, Tsao 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(10):888-896.
62. Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(3):Cd001255.
63. 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(10):2913-2933.
64. 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(7):1911-1930.
65. 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(7):1151-1154.
66. International Osteoporosis Foundation (IOF). Calcium content of common foods. [citado 3 oct 2017]. Disponible en: <https://www.iofbonehealth.org/osteoporosis-musculoskeletal-disorders/osteoporosis/prevention/calcium/calcium-content-common-foods>.
67. International Osteoporosis Foundation (IOF). Calcium calculator. [citado 3 oct 2017]. <https://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator>.
68. 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(3):253-258.
69. Osakidetza. Consenso sobre la osteoporosis postmenopáusica en la capv. Enero 2015. [citado 3 dic 2017]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Consenso%20Osteoporosis_2015_es.pdf
- 2015.
70. 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(1):270-277.
71. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *Jama.* 2010;303(18):1815-1822.
72. 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(1):35-41.
73. 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(12):856-866.
74. 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.
75. 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(9):691-696.

76. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2005;293(18):2257-2264.
77. 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(4):Cd000227.
78. 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(24):2466-2482.
79. 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(1):367-376.
80. 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(12):815-825.
81. 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(2):Cd007146.
82. 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(5):703-711.
83. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Suttorp 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.
84. 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(1):Cd001155.
85. 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(1):Cd004523.
86. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348(9041):1535-1541.
87. 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(24):2077-2082.
88. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama*. 1999;282(14):1344-1352.
89. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11(1):83-91.

90. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-1822.
91. 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(8):756-765.
92. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434-1441.
93. 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(8):1241-1249.
94. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama.* 1999;282(7):637-645.
95. 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(12):1923-1934.
96. 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(18):1799-1809.
97. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344(5):333-340.
98. 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((R)) in Portugal. *Calcif Tissue Int.* 2016;99(2):131-141.
99. Lippuner K, Johansson H, Borgstrom F, Kanis JA, Rizzoli R. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX(R) in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2012;23(11):2579-2589.
100. 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(7):1949-1957.
101. 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(12):2544-2550.
102. 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(1):16-35.
103. 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(2):243-253.
104. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int.* 2017;28(5):1723-1732.

105. 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(5):510-516.
106. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(2):198-202.
107. Cosman F. Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: combination and sequential approaches. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(4):385-395.
108. 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(9999):1147-1155.
109. 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(1):91-98.
110. 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(10):1591-1600.
111. Eiken P, Vestergaard P. Treatment of osteoporosis after alendronate or risedronate. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):1-12.
112. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Efstathiadou 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(10):1291-1297.
113. 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(3):503-511.
114. 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(5):1694-1700.
115. 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(5):493-503.
116. 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. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4118-4124.
117. 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(2):243-254.
118. 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(8):1259-1269.
119. 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(1):3-10.

120. 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(24):2927-2938.

121. Bone H G. 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.

122. Ferrari S AS, Brown JP, et al. Relationship Between Total Hip (TH) BMD T-score and Incidence of Nonvertebral Fracture (NVFX) With up to 10 Years of Denosumab (DnAb) Treatment. Presented at: European Calcified Tissue Society (ECTS) 2016 Annual Meeting; May 14-17, 2016; Rome. .

123. 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(9):1514-1524.

124. 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(7):1126-1134.

125. 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(5):934-944.

126. 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(12):4546-4554.

127. Moro Alvarez MJ, Neyro JL, Castaneda S. [Therapeutic holidays in osteoporosis: Long-term strategy of treatment with bisphosphonates]. *Med Clin (Barc).* 2016;146(1):24-29.

128. Compston J, Bowering 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 (NOGG) update 2013. *Maturitas.* 2013;75(4):392-396.

129. Anagnostis P, Paschou SA, Mintziari G, Ceausu I, Depypere H, Lambrinouadaki I, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017;101:23-30.

130. 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;105:11-17.

131. 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(8):2915-2921.

132. 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(6):1291-1296.

133. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1645-1652.

134. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone*. 2006;38(6):922-928.
135. 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(5):1629-1638.
136. Hiligsmann M, Salas M, Hughes DA, Manias E, Gwady-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(12):2907-2918.
137. 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(2):701-709.
138. Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao-Cantarero 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(11):2579-2585.
139. 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(3):767-774.
140. 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(4):1296-1304.
141. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res*. 2003;18(6):1051-1056.
142. Combs BP, Rappaport M, Caverly TJ, Matlock DD. "Due" for a scan: examining the utility of monitoring densitometry. *JAMA Intern Med*. 2013;173(21):2007-2009.
143. National Osteoporosis Foundation (NOF). Annual Report. [citado 3 oct 2017]. <https://cdn.nof.org/wp-content/uploads/2016/02/NOF-2010-Annual-Report.pdf>
144. Qaseem A, Forcica 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(11):818-839.
145. American College of Physicians (ACP). 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. [citado 3 dic 2017]. <http://annals.org/aim/fullarticle/2625385/treatment-low-bone-density-osteoporosis-prevent-fractures-men-women-clinical>.
146. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2769-2774.
147. 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(7):1945-1951.

148. 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(10):711-723.
149. 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(4):e0122646.
150. 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(12):e007133.
151. Arboleya L, Alperi M, Alonso S. [Adverse effects of bisphosphonates]. *Reumatol Clin.* 2011;7(3):189-197.
152. 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(1):42-52.
153. 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(1):327-337.
154. E Chamizo AF, EL Santamaría, AH Olea, Lozano R. Revisión sistemática de la literatura sobre la osteonecrosis maxilar con el uso de bisfosfonatos en pacientes con osteoporosis. *Reumatol Clin* 2013; 9: 172-177.
155. 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(4):324-329.
156. 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(4):e431-439.
157. 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(1):3-23.
158. Enciso R, Keaton J, Saleh N, Ahmadiéh A, 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(7):551-560.e511.
159. 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(11):1243-1251.
160. 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):1-23.
161. 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(3):276-281.
162. 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(8):1729-1737.
163. 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(1):58-64.

164. Miller PD, Pannacciulli 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(8):3163-3170.
165. 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(6):1769-1778.
166. 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(12):2873-2884.
167. Geada N, Mafra I, Barroso R, Franco J. [Atypical femoral fractures and bisphosphonates treatment: is it a risk factor?]. *Acta Med Port.* 2014;27(6):704-709.
168. 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. *The Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2017;5(7):513-523.
169. 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). *Osteoporosis International.* 2014;26(2):765-774.
170. 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(1):361-372.
171. 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(5):1027-1033.
172. 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. 2017;76(5):802-810.
173. Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin 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(2):393-406.
174. 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(7):2083-2098.
175. 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(1):69-76.
176. 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.
177. 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(6):1013-1025.

178. Solberg J, Copenhaver D, Fishman SM. Medial branch nerve block and ablation as a novel approach to pain related to vertebral compression fracture. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(5):596-599.
179. 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(2):221.e221-210.
180. 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(17):1-290.
181. 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(4):Cd006349.
182. 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(9):1935-1944.
183. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000014.
184. Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):177-189, x.
185. 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(11):3224-3229.
186. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:Cd001347.
187. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini 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.
188. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994;344(8914):23-27.
189. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis.* 1995;54(1):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(45):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(36):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(2):182-192.
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(4):1413-1423.
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.* 2017.
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(5):882-885.

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(7):1269-1274.
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(10):1767-1780.
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(3):445-458.
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(6):1456-1464.
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(1):60-64.
201. Ebeling PR. Osteoporosis in men. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(4):542-552.
202. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1802-1822.
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(7):1185-1194.
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(11):2789-2798.
205. Xu Z. Alendronate for the Treatment of Osteoporosis in Men: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Ther.* 2017;24(2):e130-e138.
206. Zhong ZM, Chen JT. Anti-fracture efficacy of risedronic acid in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig.* 2009;29(5):349-357.
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(10):2239-2250.
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(4):1303-1309.
209. 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(4):1335-1342.
210. 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(6):1115-1121.
211. Cohen A. Premenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(1):117-133.
212. Peris Bernal P. [Osteoporosis in young individuals]. *Reumatol Clin.* 2010;6(4):217-223.

213. McNicholl DM, Heaney LG. The safety of bisphosphonate use in pre-menopausal women on corticosteroids. *Curr Drug Saf.* 2010;5(2):182-187.
214. FDA. Ficha técnica de FORTEO®. [citado 3 dic 2017]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021318s015lbl.pdf.
215. 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:S337-341.
216. 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(1):26-36.
217. Schipper LG, Fleuren HW, van den Bergh JP, Meinardi JR, Veldman BA, Kramers C. Treatment of osteoporosis in renal insufficiency. *Clin Rheumatol.* 2015;34(8):1341-1345.
218. 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(12):2105-2115.
219. 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(7):1430-1438.
220. 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(2):241-249.
221. 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(8):1829-1835.
222. 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(6):2070-2078.
223. 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(1):32-44.e35.
224. 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(16):1532-1543.
225. 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(15):1417-1427.
226. 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(7):722-733.