



TEMA DE ACTUALIZACIÓN

Guía SECOT-GEIOS en osteoporosis y fractura por fragilidad. Actualización



SECOT-GEIOS guidelines in osteoporosis and fragility fracture. An update

I. Etxebarria-Foronda^{a,b,*}, J.R. Caeiro-Rey^{a,c}, R. Larrainzar-Garijo^{a,d},
E. Vaquero-Cervino^{a,e}, L. Roca-Ruiz^{a,f}, M. Mesa-Ramos^{a,g}, J. Merino Pérez^{a,h},
P. Carpintero-Benitez^{a,i}, A. Fernández Cebrián^{a,j} y E. Gil-Garay^{a,k}

^a Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis y la Fractura Osteoporótica de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (GEIOS-SECOT), España

^b Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Alto Deba, Arrasate-Mondragón, Gipuzkoa, España

^c Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Complejo Hospitalario Universitario Santiago Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^d Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^e Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Complejo Hospitalario Pontevedra, Pontevedra, España

^f Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^g Unidad de Gestión Clínica del Aparato Locomotor, Área Sanitaria Norte de Córdoba, Pozoblanco, Córdoba, España

^h Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

ⁱ Cátedra de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Facultad de Medicina, Córdoba, España

^j Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense, España

^k Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 27 de enero de 2015; aceptado el 29 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 29 de julio de 2015

Introducción

¿Qué importancia epidemiológica tiene la fractura osteoporótica?

La osteoporosis se caracteriza por una reducción de la masa ósea y una alteración de la calidad del hueso que determina una mayor susceptibilidad para sufrir fracturas que denominamos por fragilidad o de perfil osteoporótico. En estimaciones recientes, se calcula una incidencia anual de

aproximadamente 200.000 nuevas fracturas en nuestro país, con una repercusión económica cercana a los 3.000 millones de euros. Además, se prevé que para el año 2025 se incremente este número en 80.000 fracturas, con un aumento paralelo en sus costes derivados de aproximadamente un 30%¹. Esta mayor incidencia se debe fundamentalmente al aumento progresivo de la esperanza de vida, con el consecuente envejecimiento de la población, y que propiciará un escenario poblacional más susceptible. La edad es uno de los factores de riesgo de fractura más importantes, independiente además de la densidad mineral ósea (DMO), no solo por el deterioro progresivo de la resistencia ósea que puede originar, sino también porque a mayor edad, existen más problemas de movilidad, de dependencia y de existencia de comorbilidades que pueden estar directamente implicados

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ietxe@yahoo.es (I. Etxebarria-Foronda).

en la consecución de la fractura². Es cierto que si tenemos en cuenta el factor edad a la hora de analizar los datos de incidencia de fracturas parece que existe una tendencia a la reducción y estabilización de las mismas en el tiempo³, postulándose como una explicación plausible el aumento de los tratamientos antiosteoporóticos⁴, pero pese a esto, las previsiones en valor absoluto son al alza⁵, con las repercusiones clínicas y económicas que de ello se derivan.

Dentro de las fracturas de perfil osteoporótico se consideran fracturas «mayores» a las del fémur proximal, húmero proximal, vértebras y radio distal, ya que son las que más consecuencias tienen, tanto en datos de morbimortalidad como de costes^{6,7}. Es complicado establecer la incidencia real de todas estas fracturas, ya que los sistemas de recogida de datos son heterogéneos y de difícil estandarización, aunque en el caso de las de fémur proximal, la necesidad de ingreso hospitalario y de solución quirúrgica en la mayoría de los pacientes facilita un mejor estudio y conocimiento. Se calcula que en la Unión Europea se producen anualmente unos 640.000 casos, mientras que en España el número asciende a unas 60.000⁸. Los datos epidemiológicos referentes a la fractura de cadera en España refieren una incidencia aproximada, según series, de unos 300 casos por 100.000 habitantes/año, con una razón de 3-4:1 en mujeres frente a los hombres⁹⁻¹⁵.

¿Qué importancia clínica tiene la fractura osteoporótica?

Las principales fracturas de perfil osteoporótico repercuten no solo en la calidad de vida de los pacientes, sino también en su esperanza de vida.

Las consecuencias clínicas de la fractura vertebral son fundamentalmente el dolor de espalda, la cifosis y la pérdida de estatura. La percepción de calidad de vida además se reduce a medida que aumenta el número de fracturas¹⁶. Probablemente debido a diversas comorbilidades del paciente mayor, las fracturas vertebrales asocian, además, una disminución de la esperanza de vida que se ha estimado en unos 6 años¹⁷.

La fractura de húmero proximal es la tercera fractura más común a partir de los 65 años, englobando el 5% de todas las fracturas. Son más frecuentes en mujeres, generalmente con un alto grado de independencia. Se ha producido un importante incremento en los últimos 30 años y se consideran claramente relacionadas con la osteoporosis¹⁸. Reducen la capacidad funcional, limitando de forma significativa las actividades de la vida diaria a los 6 meses de la fractura¹⁹.

Las fracturas del radio distal no conllevan un aumento de la mortalidad, probablemente porque se producen en pacientes más jóvenes y con menor grado de afectación de su estado de salud, pero pueden originar secuelas que limiten la percepción de su calidad de vida, sobre todo en pacientes más mayores²⁰.

La fractura de cadera es un proceso clínico grave que implica una significativa morbimortalidad²¹. Se estima que estos pacientes tienen una mortalidad intrahospitalaria según series cercana al 5%, con un 20% de pacientes que fallecen el primer año. El 30% tienen una incapacidad permanente, el 40% presentan limitaciones serias de deambulación de forma independiente, con un 80% de pacientes

que tienen incapacidad de realizar al menos una actividad independiente cada día. La tasa de mortalidad de estos pacientes duplica la de las personas de la misma edad sin fractura, con los problemas respiratorios y cardiovasculares como principales causas de defunción dentro de los primeros 30 días²².

No hay que olvidar que la presencia de una fractura de perfil osteoporótico es uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición de nuevas fracturas, sobre todo durante el primer año²³. Pese a esta consideración, en un estudio que analiza la carga asociada a las fracturas de cadera en España²⁴, en el que un 22,2% de los pacientes fracturados había tenido una fractura previa, solo un 1,8% de los pacientes habían sido diagnosticados de osteoporosis con criterios densitométricos y tan solo un 15,6% informaron de haber recibido en algún momento un tratamiento previo para la osteoporosis.

Evaluación diagnóstica

¿Qué es la osteoporosis?

La definición que podríamos considerar «oficial» acordada en una conferencia de consenso se describe como un trastorno generalizado del esqueleto caracterizado por una alteración de la resistencia ósea que predispone a la persona a un mayor riesgo de fractura²⁵. Conceptualmente la resistencia ósea es la integración de la cantidad y la calidad del hueso, añadiéndose a definiciones previas criterios cualitativos que implican que este riesgo de fractura está condicionado no solo por «cuánto» hueso hay, sino también por «cómo» es ese hueso y «cómo» está organizado.

¿Qué es la fractura osteoporótica?

La fractura de perfil osteoporótico es aquella que se produce tras un traumatismo de baja energía, como una caída de la propia altura, o en ausencia de un traumatismo identificable²⁶, localizada en cualquier hueso del esqueleto axial o periférico, con excepción del cráneo y el macizo facial, una vez excluidas otras causas de fragilidad esquelética (fracturas patológicas)²⁷. Como se ha comentado anteriormente, las más frecuentes y relevantes son las de columna vertebral, fémur proximal, antebrazo distal y húmero proximal. Otras localizaciones son menos frecuentes, como las fracturas del extremo distal del fémur, las fracturas costales, las fracturas del extremo distal del húmero, las proximales de tibia y las de los huesos de la pelvis⁹.

¿Cuáles son los factores de riesgo de una fractura osteoporótica?

Podemos considerar que una fractura de perfil osteoporótico se produce en un contexto determinado: existe una fragilidad ósea y el paciente sufre una caída. Por tanto, todas aquellas situaciones que impliquen una pérdida de la consistencia del hueso y aquellas que conlleven que el paciente tenga mayor tendencia a una caída pueden considerarse factores de riesgo de este tipo de fracturas. Existen numerosos

factores de riesgo tanto de osteoporosis como de fractura osteoporótica identificados, e indudablemente, cuando concurren varios de ellos, aumenta considerablemente el riesgo²⁸. En los principales estudios epidemiológicos realizados en nuestro entorno²⁹⁻³² se reflejan como principales factores de riesgo la edad avanzada, el sedentarismo, los antecedentes personales de fractura, los antecedentes familiares de fractura, la menopausia precoz, las enfermedades que pueden producir osteopenia como la artritis reumatoide, el consumo de corticoides, las caídas y el resultado de la densitometría²⁹⁻³².

En lo que respecta a nuestra especialidad sería destacable, como se ha comentado con anterioridad, la presencia de una fractura previa como factor predictor de nuevas fracturas, ya que el traumatólogo es el que maneja habitualmente este tipo de pacientes y puede disponer de una buena oportunidad de actuación para la prevención de la aparición de nuevas fracturas.

Respecto a la medición de la masa ósea mediante densitometría, aunque se reconoce que su resultado puede ser considerado como un factor de riesgo, también se reconoce que la mayoría de las fracturas se producen con una DMO normal u osteopénica³⁰, por lo que se considera una medida con capacidad no predictiva en poblaciones asintomáticas o sin un alto riesgo de fractura³³.

¿Qué es y para qué sirve la herramienta FRAX®?

El modelo FRAX® es una herramienta de evaluación del riesgo de fractura para hombres y mujeres de entre 40 y 90 años. Permite calcular la probabilidad de riesgo absoluto de fractura de cadera y de fracturas principales (vertebral, cadera, húmero y muñeca) a 10 años. Está basada en una serie de metaanálisis que identifican los factores de riesgo clínicos que se asocian con un mayor riesgo de fractura, así como en datos de incidencia y prevalencia de fracturas en cada país. Los factores de riesgo que tiene en cuenta son la edad, el sexo, el peso, la talla, la presencia de fracturas previas, la historia de fractura en padre/madre, el tabaquismo, el tratamiento con corticoides durante más de 3 meses, la presencia de artritis reumatoide, el diagnóstico de osteoporosis secundaria y el consumo de alcohol. Se puede realizar el cálculo añadiendo el valor de la DMO en cuello femoral, aunque también es válido sin criterio densitométrico³⁴.

El interés del FRAX® radica en la posibilidad de establecer un umbral de intervención que pueda ser útil en la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas. Uno de sus principales problemas es la falta de validación en nuestro país, por lo que no queda determinado cuáles son los valores idóneos a partir de los cuales es conveniente instaurar una estrategia de tratamiento.

Los principales estudios realizados en nuestro país para valorar la capacidad discriminativa de la herramienta^{32,35-37} reflejan que la versión española del FRAX® infravalora el riesgo de fractura principal y de cadera a la mitad, por lo que su capacidad predictiva es baja. Se recomienda seguir los puntos de corte del FRAX® del Reino Unido, que sí está validado, por ser similar al FRAX® español corregido³⁵. Otras debilidades del test es que solo se puede emplear en pacientes que no han recibido tratamiento previamente, que no valora la presencia de caídas y que no diferencia entre las

diferentes fracturas y su número, pero pese a esto, puede ser una herramienta útil para establecer un escenario de riesgo para cada paciente.

¿Qué supone un alto riesgo de fractura osteoporótica?

Es difícil establecer la definición de «paciente con alto riesgo de fractura». En un documento de consenso realizado en nuestro país en el que se expusieron diferentes puntos de vista en función de las especialidades implicadas³⁸, se concluyó que la edad avanzada, los antecedentes personales y familiares de fractura y la masa ósea muy baja son factores que contribuyen significativamente a un incremento del riesgo de fractura, y por tanto es importante tenerlos en cuenta a la hora de establecer estrategias de manejo de este tipo de pacientes. Empleando la herramienta FRAX®, podemos considerar un alto riesgo de fractura si existe un riesgo de fractura de cadera $\geq 3\%$ o de fractura $\geq 20\%$ ³⁹. El análisis individualizado de cada paciente, con su historial clínico detallado, nos debe situar en un escenario de riesgo que debemos saber identificar, sobre todo cuando confluyen varios de estos factores, para evitar, en la medida de lo posible, la aparición de la fractura.

¿Qué datos analíticos son importantes para el diagnóstico de la fractura osteoporótica?

Podemos establecer que existe una osteoporosis primaria, posmenopáusica o senil y una secundaria, que engloba una serie de patologías que producen una pérdida de la masa ósea, una alteración estructural del hueso, una disminución de su resistencia y, en definitiva, un aumento del riesgo de fractura.

En el varón, la osteoporosis es secundaria hasta en el 60% de los casos^{40,41}, siendo las causas más frecuentes de la misma el hipogonadismo, el alcoholismo, el tratamiento corticoideo, los tratamientos de carencia androgénica en el carcinoma de próstata y el mieloma⁴². Por el contrario, solo un 30% de las mujeres que aparentemente presentan osteoporosis primaria posmenopáusica tienen una causa identificable de osteoporosis secundaria⁴¹. Esta circunstancia no debe resultar un impedimento para la realización en estas pacientes de pruebas diagnósticas diferenciales que excluyan las principales causas secundarias de la enfermedad^{43,44}. Los motivos más frecuentes de osteoporosis secundaria en la mujer son la hipopostrogenemia, el hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo primario, la diabetes mellitus tipo I, la artritis reumatoidea, el tratamiento corticoideo y el anticonvulsivante.

Respecto a la analítica básica que hay que solicitar para descartar las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria, esta debería constar de un estudio analítico basal (hemograma completo con VSG, bioquímica sérica con calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, transaminasas, urea, creatinina y calcio en orina de 24 h) y un estudio específico dirigido al cribado de las causas más importantes de osteoporosis secundaria desde el punto de vista clínico (albúmina, proteínas, proteinograma, niveles séricos de TSH, PTH, 25-OH vitamina D) que permitirán generalmente identificar cualquier trastorno hematológico, mineral o electrolítico, y

Tabla 1 Pruebas analíticas en el diagnóstico diferencial de la osteoporosis

Prueba	Anomalía detectada	Sospecha diagnóstica
Hemograma completo con VSG	Anemia ↑VSG	Mieloma Fractura patológica Enfermedad renal
Creatinina	↑ Creatinina	
Calcio	↑ Calcio	Hiperparatiroidismo primario, Hipercalcemia tumoral
Fósforo	↓ Calcio	Malabsorción, déficit de vitamina D
Fosfatasa alcalina	↓Fósforo	Osteomalacia
	↑Fosfatasa alcalina	Enfermedad hepática, déficit de vitamina D, enfermedad de Paget
Transaminasas	↑ Transaminasas	Enfermedad hepática
Albúmina	↓ Albúmina	Malnutrición, enfermedad hepática o renal
Electroforesis de proteínas	Gammapatías Monoclonales	Mieloma
PTH	↑ PTH	Hiperparatiroidismo primario o secundario
25 (OH)-vitamina D	↓ 25 (OH)-vitamina D	Déficit de vitamana D
TSH (ultrasensible)	↓ TSH	Hipertiroidismo
Calcio en orina	Hipercalciuria	Hipercalciuria primaria o secundaria a hiperparatiroidismo, hipercalcemia tumoral, hipertiroidismo, etc.

desvelar alguna otra enfermedad sistémica o endocrinometabólica que se haya pasado por alto en la valoración inicial del paciente. No se recomienda la determinación sistemática de los marcadores óseos para el diagnóstico diferencial de la paciente con osteoporosis⁴⁵. Su medición puede ser útil para ayudar a identificar a sujetos con un mayor riesgo de fractura, y especialmente para valorar de forma precoz la respuesta a un tratamiento, tanto antirresortivo como osteoformador. Como sinopsis metodológica para descartar las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria recomendamos la realización de las pruebas analíticas recogidas en la [tabla 1](#).

¿Qué pruebas de imagen radiográficas son importantes para el diagnóstico de la fractura osteoporótica?

La prueba radiológica básica para el diagnóstico de la fractura osteoporótica es la radiografía simple. No solo aporta un diagnóstico de confirmación de la mayoría de las fracturas, sino que también es posible realizar una aproximación al grado de pérdida de masa ósea y de desestructuración cualitativa del hueso afecto. Si bien la radiografía simple solo es capaz de detectar cambios en la masa ósea cuando ya se ha producido una pérdida de DMO superior al 30%, sí permite realizar generalmente una valoración aproximativa del grado de osteoporosis regional ósea. Por ejemplo, a nivel de la cadera se ha utilizado con este fin el clásico índice radiológico de Singh, que no es más que una valoración semicuantitativa del grado de osteoporosis regional de la extremidad proximal de fémur basada en los patrones radiológicos de pérdida progresiva de los haces trabeculares de compresión y tensión, a medida que va disminuyendo la masa ósea⁴⁶.

El diagnóstico en ocasiones puede ser complicado, por ejemplo en lo que respecta a la fractura vertebral, al no

haber una línea de fractura identificable⁴⁷. Su determinación está basada en criterios morfométricos basados en la medición del tamaño vertebral en su porción anterior, media y posterior, habiéndose descrito varios métodos de medida, siendo de estos el más aceptado el semicuantitativo de Genant⁴⁸. Se considera una deformidad ligera cuando existe una reducción del 20 a 25% de la altura anterior media o posterior del cuerpo vertebral, una deformidad moderada cuando hay una disminución del 25-40% de la altura posterior, media o anterior del cuerpo vertebral, y una deformidad grave cuando existe un 40% o más de reducción de la altura posterior, media o anterior del cuerpo vertebral.

Por otro lado, en ocasiones las fracturas vertebrales pueden ser poco expresivas clínicamente o pasar desapercibidas, pudiéndose realizar el diagnóstico de forma incidental en una exploración radiológica realizada por otro motivo, como por ejemplo una radiografía de tórax⁴⁹, lo cual puede ser importante tener en cuenta para el cribado de la enfermedad.

En otras ocasiones pueden ser útiles pruebas como la tomografía axial computarizada (TAC) y a la resonancia magnética (RM). En el caso de la TAC, nos puede resultar de utilidad en el diagnóstico de fracturas ocultas, especialmente en algunos casos de fracturas del cuello femoral que no se aprecian correctamente en examen radiográfico simple, y también en algunas fracturas complejas, en las que la reconstrucción tridimensional del segmento óseo fracturado nos puede ayudar en la elección de la técnica quirúrgica. La resonancia magnética puede ser también útil en determinadas fracturas lentas (sacro, cadera...) en las que las manifestaciones radiográficas suelen ser tardías, y en aquellos casos en los que se dude si una fractura vertebral es aguda, o antigua, pudiendo visualizar el edema óseo. También nos puede ayudar en algunas fracturas de columna en las que haya dudas sobre la integridad del muro posterior y se piense realizar alguna técnica de aumento con cemento de metilmetacrilato, ya que la falta de integridad del muro

posterior constituye una contraindicación relativa para su realización.

¿Cómo diagnosticamos densitométricamente la osteoporosis?

Se recomienda como técnica de referencia para medir la DMO, la absorciometría radiográfica de doble energía (*dual energy x-ray absorciometry* [DXA]). La DXA es una técnica con una buena precisión, baja exposición radiológica y que permite la medición de la DMO tanto en el esqueleto axial como en el periférico.

Aporta 2 valores: T-score (número de desviaciones estándar [DS] de la DMO de un individuo en comparación a una población de referencia normal) y Z-score (número de DS de la DMO de un individuo en relación a una población de su mismo sexo, raza y edad). Aunque el T-score puede medirse en la columna lumbar, cuello femoral y cadera, la OMS recomienda que para la clasificación de osteoporosis se utilicen los valores en cuello femoral. Los valores que se obtienen son aplicables tanto a hombres como a mujeres.

El Z-score no se utiliza para definir osteoporosis, pero puede identificar pacientes con menor DMO que la esperada para su edad en niños y adultos de menos de 50 años en los que está recomendado para la interpretación de los resultados. Si se utiliza en el seguimiento, debe manejarse la misma técnica y evaluar el T-score en la misma zona anatómica⁵⁰.

El diagnóstico de osteoporosis puede verse influido por diversos factores, como la región donde se realiza la medición, los posibles artefactos (fracturas, artrosis, escoliosis, calcificaciones vasculares, osteomalacia, etc.), el número de regiones exploradas y los valores de referencia aplicados, por lo que es recomendable explorar al menos 2 regiones del esqueleto. Si no es posible realizar una DXA en la columna lumbar o en la cadera, se recomienda realizar la DXA en el tercio distal del radio del antebrazo no dominante. Esto puede suceder en caso de alteraciones anatómicas (grandes escoliosis, trastornos degenerativos, fracturas vertebrales múltiples, obesidad mórbida) o problemas de tipo técnico (presencia de elementos de tipo metálico por cirugía del raquis, artroplastia de cadera).

Los ultrasonidos, los equipos DXA periféricos y la tomografía computarizada cuantitativa central o periférica son útiles para predecir un riesgo elevado de fractura pero no deben utilizarse para el diagnóstico, el seguimiento o la evaluación de la respuesta terapéutica en pacientes con osteoporosis.

Los valores clásicos que definen la masa ósea son: DMO normal con un T-score $\geq -1,0$ DS, osteopenia con un T-score entre $-1,0$ y $-2,5$ DS, y osteoporosis con un T-score $\leq -2,5$ DS.

¿Cuándo hay que solicitar una densitometría ósea?

El cribado densitométrico de la población general no es coste efectivo y existe una gran variabilidad en cuanto a las indicaciones de la densitometría. No obstante, la evaluación de factores de riesgo y la presencia de fractura sí ha demostrado ser coste eficaz, y esta eficacia se incrementa cuando se añade el uso de la DXA⁵¹. Como cualquier prueba complementaria, antes de solicitarla es esencial tener la

seguridad de que el resultado de esta va a influir en la decisión terapéutica que se va a tomar. Es un factor más a tener en cuenta en la evaluación global del riesgo de fractura. Podríamos considerar que está indicada en las siguientes situaciones^{52,53}:

- Mujeres y hombres mayores de 65 años con riesgo moderado de fractura, establecido a través de sus factores de riesgo o con la herramienta FRAX®, cuando el valor de su resultado pueda suponer un cambio en la actitud terapéutica.
- En pacientes menores de 65 años con factores de riesgo elevado para fracturas por fragilidad.
- En pacientes menores de 40 años con factores de riesgo muy elevado de fractura como antecedentes de varias fracturas de perfil osteoporótico, fractura osteoporótica mayor o tratamiento con altas dosis de corticoides.
- Antes del inicio de tratamientos que puedan afectar a la DMO.

Se recomienda realizar los controles densitométricos cada 2-3 años. En general no se recomienda realizar los controles densitométricos antes de los 2 años, ya que se ha observado que algunas pacientes tratadas pierden masa ósea el primer año pero pueden ganarla durante el segundo año.

Abordaje terapéutico

¿Cómo abordar el tratamiento de una fractura vertebral aguda osteoporótica?

Una vez confirmado el diagnóstico de fractura vertebral por fragilidad y descartados otros procesos que puedan comenzar como tal, el tratamiento inicial es conservador, y el objetivo prioritario es conseguir un control adecuado de los síntomas para reducir en la medida de lo posible el tiempo de reposo y evitar la atrofia muscular. El control del dolor, la prevención de complicaciones como el íleo paralítico o la deformidad progresiva que este tipo de fracturas pueden producir, la terapia rehabilitadora encaminada a facilitar una recuperación funcional en el menor tiempo posible y la prevención secundaria de la aparición de nuevas fracturas son los pilares básicos en su abordaje. Ocasionalmente puede ser necesario el ingreso hospitalario para un mejor control de la sintomatología.

El control satisfactorio del dolor mejora el bienestar del paciente y contribuye a una movilización precoz, lo cual reduce las complicaciones derivadas del encamamiento, entre las que se encuentran la pérdida ósea⁵⁴. El tratamiento inicial debe hacerse con paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos, utilizando opiáceos si fuera preciso, intentando controlar un dolor que suele persistir de 6 a 12 semanas⁵⁵. En ocasiones puede ser necesario realizar reposo en cama con colchón duro, pero siempre durante un período corto de tiempo, iniciando ya la primera semana la sedestación y deambulación progresivas.

Pese al uso extendido de ortesis como tratamiento de la fase aguda de la fractura vertebral, solo hay un estudio prospectivo aleatorizado con este tipo de dispositivos⁵⁶. En este trabajo se aprecia una mejora en el dolor, en la calidad de vida y en la recuperación de las actividades diarias, así

como un mayor desarrollo muscular. La tasa de abandonos de los corsés suele ser muy alta, por lo que se recomiendan dispositivos ligeros y fáciles de utilizar. Los dispositivos tipo Jewett y los semirrígidos de ensilladura lumbar tipo CAMP, con tirantes en los hombros, son generalmente mejor tolerados.

En lo que respecta al tratamiento quirúrgico, podemos considerar 2 escenarios: primero, cuando existe una afectación neurológica secundaria a la fractura, hecho infrecuente en las fracturas osteoporóticas, y segundo, cuando existe un fracaso del tratamiento conservador, sobre todo en lo referido al control del dolor. En el primer caso es necesario recurrir a la cirugía convencional, bien con abordaje posterior o combinado anterior y posterior, teniendo en cuenta la poca resistencia del tejido óseo de estos pacientes que puede conllevar fracasos en la instrumentación y en la artrodesis. En el segundo caso podemos recurrir a técnicas mínimamente invasivas como son la vertebroplastia y la cifoplastia.

Estas técnicas, consistentes en la introducción de un cemento de polimetilmetacrilato en el cuerpo vertebral fracturado, directamente o bien con un balón que previamente corrige la altura vertebral, tienen como objetivo estabilizar la fractura y disminuir el dolor. En un reciente trabajo que analiza los riesgos y beneficios de ambas técnicas en comparación con el tratamiento conservador⁵⁷ se concluye que aunque pueda existir una mejora inicial del control del dolor, a largo plazo los beneficios analgésicos y funcionales son discretos. Además, existe un riesgo aumentado de nuevas fracturas en las vértebras adyacentes a las tratadas con estas técnicas, sobre todo en aquellos pacientes con un mayor número de vértebras fracturadas, en los que se realiza un mayor número de procedimientos, en los de mayor edad, en los que tienen una menor DMO y en los que existe fuga del cemento. Debido a ello, deben ser utilizadas bajo criterios clínicos estrictos, cuando un adecuado tratamiento analgésico no ha sido efectivo en el control del dolor y siempre que se compruebe la existencia de edema óseo en la vértebra tras examen con resonancia magnética. La cifoplastia difiere de la vertebroplastia en que proporciona una mejor reestructuración de la anatomía de la vértebra y disminución del ángulo cifótico, pero también con un coste mayor.

¿Cómo abordar el tratamiento de una fractura no vertebral aguda osteoporótica?

Como se ha comentado anteriormente, las fracturas no vertebrales más frecuentes son las de fémur proximal, las de húmero proximal y las de muñeca. Dejando de lado el tratamiento específico de cada una de ellas, que excede el cometido de esta guía, es importante destacar que en general estas fracturas poseen unas características que las diferencian de las que aparecen en huesos con una densidad y conectividad óseas normales, y por tanto es importante tenerlas en cuenta, sobre todo si optamos por un tratamiento quirúrgico, para evitar, en la medida de lo posible, fracasos en su manejo. Existen factores mecánicos y biológicos que las diferencian de las que aparecen en pacientes sin osteoporosis. Entre los factores mecánicos se puede destacar la localización de la fractura, que

afecta fundamentalmente a la zona metafisaria, estructurada mayoritariamente por hueso trabecular cuyo déficit en la osteoporosis, sobre todo en las trabéculas horizontales, va a originar una disminución de la resistencia a la presión lateral, por lo que la estabilidad de la fijación interna es en ocasiones difícil de conseguir. También el hueso cortical tiene su importancia, ya que en el proceso osteoporótico aparece adelgazado, con un mayor número de poros y con mayor diámetro, características que también pueden tener su influencia negativa en la estabilidad del implante. En lo que respecta a los factores biológicos, parece que el hueso osteoporótico consolida de manera diferente al hueso sano, aunque haya pocos trabajos a nivel clínico que lo reflejen⁵⁸; además, hay que tener en cuenta el estado general del paciente que sufre la fractura, que suele ser de edad avanzada, frecuentemente con varias comorbilidades, y habitualmente polimedica, factores que pueden influir de forma negativa en el resultado final del tratamiento⁵⁹.

El objetivo principal del tratamiento de este tipo de fracturas es recuperar lo más precozmente posible la función, y para conseguirlo es necesario tener una fijación sólida de la fractura. Esto no será siempre fácil por las razones expuestas anteriormente. Por ello, en determinados casos tendremos que hacer un planteamiento terapéutico diferente al que se hace en el paciente joven. Todo ello hace que el tratamiento de las fracturas en el paciente con osteoporosis suponga un reto para el cirujano ortopédico.

¿Cuáles son las medidas no farmacológicas que se deben utilizar?

Existen una serie de medidas consideradas universales para la prevención primaria y secundaria de las fracturas por fragilidad. En primer lugar limitar los hábitos tóxicos, no solo por su repercusión ósea sino también por su beneficio en otros ámbitos de la salud. La supresión del tabaco, la reducción del consumo de alcohol hasta menos de 3 unidades diarias y moderar la ingesta de bebidas ricas en cafeína favorecen el mantenimiento de la masa ósea^{60,61}. Una dieta adecuada, evitando el exceso de sal que favorece la excreción renal de calcio, con ingesta adecuada de proteínas (1 g/kg/día) y de calcio, unos 1.000-1.200 mg/día, junto con un adecuado aporte de vitamina D (sobre 800 UI diarias), hace que el riesgo de fractura sea menor^{39,62}. Se ha postulado que la suplementación con preparados de calcio pueda estar en relación con eventos cardiovasculares⁶³, aunque no existe suficiente evidencia para confirmarlo⁶⁴. Se recomienda que los pacientes tengan un adecuado aporte de calcio, preferiblemente proporcionado por la dieta, recurriendo a preparados farmacológicos en caso contrario. Evitar el sedentarismo, promoviendo el ejercicio físico regular durante toda la vida, adaptado para cada edad e individuo, puede fortalecer la musculatura, mejorar el equilibrio, la agilidad y la salud en general. Este ejercicio en las primeras décadas de la vida favorece la adquisición de un pico de masa óptimo, mientras que en los adultos mejora o mantiene esta masa ósea con ejercicios de impacto y carga^{65,66}. Las estrategias de prevención de caídas, promoviendo el ejercicio físico multicompetente, con la reducción y retirada de fármacos que las pueden originar, corrigiendo déficits sensoriales, tratando diversas enfermedades sobre

todo cardiovasculares, modificando riesgos del hogar y corrigiendo déficits nutricionales, sobre todo en lo referente a la vitamina D, son uno de los pilares no farmacológicos del manejo de estos pacientes⁶⁷.

¿Qué importancia tiene la vitamina D en cirugía ortopédica y traumatología?

La vitamina D es una hormona tipo esteroide que actúa sobre sus receptores en una gran variedad de tejidos y células. En el caso del hueso, interviene en diversos procesos celulares, favorece la mineralización de la matriz osteoide y regula los niveles plasmáticos de calcio y también, por extensión, de los niveles de hormona paratiroidea. Su déficit severo induce una disminución de la calcemia y un aumento de la hormona paratiroidea que provocan un incremento en la remodelación ósea y una disminución de la masa ósea que puede originar raquitismo en el niño y osteomalacia y osteoporosis en el adulto⁶⁸.

Se ha constatado la existencia de una relación entre los niveles bajos de vitamina D y una mayor prevalencia de fracturas de perfil osteoporótico, con tasas de hipovitaminosis en pacientes con fractura de cadera en algunas series superiores al 90%. Pese a esta consideración, parece que la administración aislada de la hormona tiene poca probabilidad de prevenir las fracturas por fragilidad, no así si se realiza conjuntamente con suplementos de calcio, consiguiendo reducir el riesgo de fracturas de cadera, sobre todo en pacientes institucionalizados⁶⁹.

La vitamina D también influye en el mantenimiento del tono muscular, cuestión de especial importancia en la prevención de las caídas. Desde el punto de vista clínico, valores de 20 ng/ml de vitamina D se han asociado a un aumento del balanceo corporal, baja propiocepción del miembro y un mayor desplazamiento del centro de gravedad que alteran el control de la marcha⁷⁰. Cuando estos niveles son menores de 10-12 ng/ml se produce una disminución manifiesta de la fuerza muscular, estableciéndose una miopatía franca o sarcopenia de localización proximal, generalmente en extremidades inferiores⁷¹, cuando dichos niveles se encuentran por debajo de 8 ng/ml. Esta miopatía por deficiencia de vitamina D puede contribuir igualmente a un aumento del riesgo de caídas y, por tanto, a la producción de una fractura.

Respecto a la formación del callo óseo, la administración de vitamina D aumenta la calidad de colágeno, acelera la organización de sus fibras y la proliferación y diferenciación de las células osteoprogenitoras del callo de fractura. Asimismo, induce una mayor vascularización del callo en las primeras etapas de la curación de la fractura sin interferir en el proceso natural de consolidación de la misma, mejorando su consistencia y resistencia, fundamentalmente en el hueso esponjoso⁷², lo que invita a pensar que unos niveles adecuados de vitamina D ejercerán una acción positiva en el proceso de consolidación tras una fractura.

Otro punto importante es la asociación entre niveles bajos de vitamina D y el desarrollo de artrosis de cadera y rodilla⁷³, existiendo además trabajos que encuentran cifras de supervivencia de los implantes tras la cirugía de recambio articular significativamente superiores en pacientes con niveles adecuados de vitamina D⁷⁴.

Respecto a la dosis diaria a administrar y los niveles sanguíneos a conseguir, un reciente metaanálisis⁷⁵ establece que para mantener una adecuada masa ósea podrían ser suficientes dosis de 800 UI diarias, para mantener unos niveles cercanos a 40 ng/ml, asegurando siempre una correcta ingesta de calcio de 1.000-1.200 mg —preferiblemente con la dieta—, aunque hay autores que defienden una suplementación a dosis superiores⁷⁶.

¿Qué fármacos están actualmente disponibles para la prevención y tratamiento de la fractura osteoporótica?

Antirresortivos o anticatabólicos

Terapia hormonal sustitutiva. Actualmente no está recomendado su uso como tratamiento de la osteoporosis; se debe valorar su uso para el tratamiento de los síntomas asociados a la menopausia, utilizando la menor dosis y durante el menor tiempo posible, bajo supervisión de un ginecólogo. Se debe informar a la paciente de los efectos beneficiosos sobre el esqueleto que este tratamiento aporta.

Raloxifeno.

*Mecanismo de acción*⁷⁷. Análogo selectivo del receptor estrogénico (SERM). Cuando actúa sobre las células diana se comportan como agonistas/antagonistas de los receptores estrogénicos de manera tejido específicas. Con este perfil farmacológico se postulan efectos estrogénicos favorables evitando los efectos desfavorables sobre mama y endometrio. Se puede considerar el raloxifeno como un SERM de segunda generación dentro de este grupo terapéutico

*Eficacia antifractura*⁷⁸. Raloxifeno tiene eficacia probada en la reducción de riesgo de fractura vertebral con un grado de recomendación A a la dosis de 60 mg/día orales.

Paciente idóneo para uso. Mujer no fértil con poco riesgo de fractura de cadera sin factores de riesgo cardiovasculares en la que se quiera disminuir el riesgo de padecer fractura vertebral y concomitantemente disminuir el riesgo de padecer cáncer de mama en ausencia de cáncer de endometrio o metrorragia no filiada.

Aspectos de seguridad para conocer en su uso. De la evidencia disponible podemos concluir que los 2 efectos secundarios más relevantes son:

Fenómenos tromboembólicos: 0,9% (con un número necesario de tratamientos para tener el evento de 157 con un intervalo de confianza del 95%).

Sofocos: 13,5% (con un número necesario de tratamientos para tener el evento de 20 con un intervalo de confianza del 95%).

Bazedoxifeno.

Mecanismo de acción. Análogo selectivo del receptor estrogénico (SERM) con gran afinidad a los receptores estrogénicos alfa y beta, pero siendo su unión claramente superior a los receptores alfa. Se puede considerar el bazedoxifeno como un SERM de tercera generación dentro de este grupo terapéutico por la selectividad de su mecanismo de acción, aunque no está claramente establecida la trascendencia clínica de este hecho.

*Eficacia antifractura*⁷⁹. Bazedoxifeno, a la dosis de 20 mg/día orales, tiene eficacia probada en la reducción de riesgo de fractura vertebral establecida con criterios morfológicos.

Tabla 2 Resumen de la eficacia de los diferentes fármacos disponibles

	Fractura vertebral	Fractura no vertebral	Fractura de cadera
Alendronato	A	A	A
Ibandronato	A	A*	NED
Risedronato	A	A	A
Acido zoledrónico	A	A	A
Denosumab	A	A	A
Raloxifeno	A	NED	NO
Ranelato de estroncio	A	A	A*
Teriparatida	A	A	NED

A: grado de recomendación A; A*: estudio post hoc; NED: no evidencia disponible.

Paciente idóneo para uso. Similar a raloxifeno.

Aspectos de seguridad para conocer en su uso. El perfil de seguridad es similar al de raloxifeno, si bien algunas agencias han establecido planes de vigilancia de seguridad cardiovascular.

Calcitonina. Es una hormona polipeptídica que inhibe parcialmente la formación y la actividad de los osteoclastos. Ha sido retirada su indicación como terapia para la osteoporosis bajo recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos, por el riesgo de desarrollo de enfermedades neoplásicas con su tratamiento a largo plazo en su presentación intranasal⁸⁰. Actualmente sus indicaciones en solución inyectable o en perfusión son la prevención de la pérdida aguda de masa ósea debida a la inmovilización repentina, tratamiento del Paget en pacientes que no responden a otros tratamientos y en la hipercalcemia originada por el cáncer, siempre con una duración de la administración lo más corta posible.

Bifosfonatos.

Mecanismo de acción. Son análogos químicos de pirofosfato, se unen a la hidroxiapatita del hueso. Los bifosfonatos de primera generación, o no nitrogenados, actúan disminuyendo la resorción ósea de los osteoclastos, induciendo su apoptosis por la producción de metabolitos tóxicos del ATP, actualmente casi en desuso, mientras que los de segunda generación, que poseen grupo amino que les confiere mucha más potencia antirresortiva, actúan interfiriendo en la vía metabólica del mevalonato, que altera el borde ondulado del osteoblasto y finalmente produce su apoptosis. Según el fármaco, pueden ser administrados de forma oral y/o intravenosa (tabla 2).

Eficacia antifractura. Varios ensayos clínicos han demostrado que aumentan la DMO y reducen el riesgo de fractura.

El estudio pivotal FIT con alendronato⁸¹ demostró una reducción del 47% en el riesgo relativo (RR) de aparición de nuevas fracturas vertebrales (RR: 0,53; IC 95%: 0,41-0,68), una reducción del 51% en el de fractura de cadera (RR: 0,49; IC 95%: 0,23-0,99) y una reducción del 48% en el riesgo de fracturas de la extremidad distal del radio (RR: 0,52; IC 95%: 0,31-0,87).

El estudio VERT con risedronato⁸² ha demostrado una reducción significativa del 41% en la incidencia de fractura vertebral (RR: 0,59; IC 95%: 0,42-0,82) y una reducción del 39% en la de fractura no vertebral (RR: 0,61; IC 95%: 0,39-0,94) en mujeres que presentaban al menos una fractura vertebral de base.

El estudio HIP⁸³ evaluó la eficacia de risedronato frente a placebo, que demostró una disminución significativa del 30% en RR de padecer una fractura de cadera (RR: 0,7; IC 95%: 0,6-0,9; p=0,02).

Ibandronato en el estudio BONE⁸⁴ redujo significativamente el RR de nuevas fracturas vertebrales morfométricas en comparación con placebo en un 62% para el grupo continuo diario (RR: 0,38; IC 95%: 0,25-0,59).

El estudio HORIZON⁸⁵ con zoledronato demostró reducir la fracturas vertebrales en un 70% (RR: 0,30; IC 95%: 0,24-0,38) y una disminución del 41% de las fracturas de cadera (RR: 0,59; IC 95%: 0,42-0,83).

Paciente idóneo para uso. Mujer posmenopáusica con riesgo elevado de fracturas. El ibandronato no ha demostrado disminuir el riesgo fractura de cadera en estudios prospectivos. El risedronato y zoledronato también están aprobados en España para el tratamiento de la osteoporosis en varón y osteoporosis corticoidea.

Aspectos de seguridad para conocer en su uso. Los bifosfonatos son en general bien tolerados, con pocos efectos secundarios. Se han descrito alteraciones en el tracto gastrointestinal alto, que puede ser minimizado tomado correctamente el fármaco (en ayunas y en sedestación o bipedestación) y espaciando las dosis con preparados semanales o mensuales. El uso prolongado de bifosfonatos podría ser un factor de riesgo para la aparición de fracturas de estrés en el fémur y la aparición de osteonecrosis mandibular tras un proceso quirúrgico en los maxilares. Son procesos graves, pero poco frecuentes. Se precisan estudios prospectivos de calidad para definir la duración óptima de su tratamiento (ver más adelante «¿Durante cuánto tiempo hay que tratar a los pacientes?»).

La infusión intravenosa de zoledronato puede producir febrícula, artralgia y mialgias en las primeras 24-72 h de la primera infusión, disminuyendo la incidencia en las sucesivas infusiones.

Denosumab.

Mecanismo de acción. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad al RANK ligando, impidiendo la activación de su receptor (RANK) en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al bloquear el mecanismo RANKL/RANK se inhiben la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, que se traduce en una disminución de la resorción ósea.

Eficacia antifractura. En el trabajo pivotal⁸⁶ se objetiva una reducción estadísticamente significativa del 68% en

fractura vertebral, fractura no vertebral (RR: 20%; IC 95%: 0,67-0,95) y fractura de cadera (RR: 40%; IC 95%: 0,37-0,97). Recientemente se ha publicado un subanálisis del estudio FREEDOM⁸⁷ sobre pacientes con alto riesgo de fractura en el que se observó una reducción significativa (del 62%) del riesgo de fractura de cadera en pacientes mayores de 75 años. Esta reducción fue significativa ya a los 12 meses de iniciar el tratamiento.

Paciente idóneo para uso. Mujeres posmenopáusicas y hombres⁸⁸ con riesgo elevado de fracturas, especialmente si no se pueden emplear bifosfonatos. En varones con cáncer de próstata para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal y riesgo elevado de fracturas.

Aspectos de seguridad para conocer en su uso. Los principales aspectos de seguridad están relacionados con el mecanismo de acción de la molécula. Por un lado, y ya que en RANKL no solo se expresa en el osteoclasto, el bloqueo de la activación del receptor RANK puede manifestarse como aumento del riesgo de celulitis e infección. Varios ensayos clínicos han señalado en el apartado de efectos adversos del tratamiento con denosumab una mayor incidencia de infecciones, tanto cutáneas (celulitis, incluidos casos de erisipela) como de órganos internos (neumonía, diverticulitis, infecciones urinarias), aunque con cifras absolutas bajas⁸⁹. Para los mismos autores, este tipo de eventos tendría una etiología heterogénea, sin patrón clínico claro que sugiera relación con el tiempo o duración de la exposición al denosumab.

Por otro lado, deben monitorizarse los posibles efectos hipersupresores del remodelado óseo a largo plazo de la molécula. Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una nota informativa⁹⁰ advirtiendo del riesgo de osteonecrosis maxilar e hipocalcemia tras la utilización del fármaco, esta última sobre todo en casos de insuficiencia renal, recomendando revisión de la higiene bucal y evitar procedimientos invasivos dentales durante el tratamiento para prevenir la primera y corregir la hipocalcemia preexistente, manteniendo una ingesta adecuada de calcio y vitamina D para la prevención de la segunda. La incidencia de osteonecrosis de maxilar en población osteoporótica en tratamiento con el fármaco es muy baja, con tasas que oscilan entre menos del 0,001% y el 0,15% al año⁹¹. En los estudios STAND⁹² y DECIDE⁹³ el perfil de seguridad es similar al de bifosfonatos.

Fármacos anabólicos

Dentro del grupo de fármacos puramente anabólicos contamos en la actualidad únicamente con la 1,34PTH o teriparatida, excluyendo la 1,84PTH, retirada ya del mercado. Teriparatida es el primer fármaco anabólico análogo de la hormona paratiroidea humana (PTH) que actúa estimulando la formación ósea. Es la porción activa N-terminal (secuencia de los aminoácidos 1,34) de la PTH de origen ADN recombinante.

Mecanismo de acción. La administración intermitente de teriparatida estimula los osteoblastos a través de múltiples mecanismos. Su repercusión fundamental es el aumento de su número, de su diferenciación y de su actividad, inhibiéndose por otra parte su apoptosis. Incrementa la cantidad, la calidad y la resistencia del hueso.

Eficacia antifractura. 1,34 PTH es eficaz en la reducción de las fracturas vertebrales y no vertebrales, sin que tenga estudios específicos diseñados para analizar su eficacia en la reducción de fracturas de cadera. El estudio pivotal o de referencia fue realizado en mujeres posmenopáusicas con al menos una fractura vertebral previa, y constató una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales del 35% (RR: 0,35; IC 95%: 0,22-0,55) y una disminución del riesgo de fracturas no vertebrales del 47% (RR: 0,47; IC 95%: 0,25-0,88)⁹⁴.

Paciente idóneo para uso. El fármaco está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fractura, que se constata por una DMO baja y/o existencia de fracturas de perfil osteoporótico previas. Recoge en su ficha técnica indicación para el tratamiento de la osteoporosis asociada a la terapia mantenida con glucocorticoides y para la osteoporosis del varón. Asimismo puede estar indicado en pacientes en los que se aprecia una respuesta inadecuada al tratamiento antirresortivo⁹⁵, y en aquellos que presentan intolerancia a otros fármacos para el manejo de la enfermedad.

Aunque teriparatida ha demostrado a nivel clínico una mejoría en la consolidación de las fracturas de radio distal⁹⁶, son necesarios más estudios bien diseñados para establecer una recomendación del fármaco para tal fin. La mayoría de los trabajos en la literatura que reflejan sus efectos beneficiosos en el desarrollo del callo de fractura son experimentales o con serie de casos⁹⁷, no estando recogida esta indicación en su ficha técnica. Asimismo se ha planteado en algunos trabajos la administración de teriparatida para promover la consolidación de las fracturas atípicas que se pueden producir en los pacientes que reciben tratamiento mantenido con bifosfonatos, pero en el momento actual, y según las últimas recomendaciones de la Sociedad Americana de Metabolismo Óseo⁹⁸, no existe suficiente evidencia para establecer su recomendación sistemática, reservándose su uso para aquellos casos en los que no se consigue la consolidación con el tratamiento conservador, tras la suspensión del bifosfonato y el mantenimiento de un adecuado balance de calcio y vitamina D.

Aspectos de seguridad para conocer en su uso. Teriparatida es un fármaco seguro. Pese a que en estudios experimentales preclínicos en ratas Fisher ovariectomizadas se apreció un aumento de la incidencia de osteosarcomas (con dosis muy superiores a las empleadas en humanos y tratadas durante el 80% de la vida de los animales), no hay casos descritos de osteosarcoma relacionados con el fármaco en humanos. La posología recomendada es de 20 µg/día por vía subcutánea durante 24 meses, preferentemente en administración matinal⁹⁹. Se contraindica en pacientes con enfermedades metabólicas diferentes a la osteoporosis, incluyendo hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget, en pacientes que hayan recibido radioterapia previa sobre el esqueleto, que tengan elevaciones no explicadas de la fosfatasa alcalina, con hipercalcemia preexistente o con insuficiencia renal severa. Los efectos secundarios más frecuentes, generalmente leves, son mareos, náuseas, cefaleas, calambres y dolor de piernas. Pueden producir una elevación transitoria de la concentración sérica del calcio.

Fármacos de acción mixta: ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio (RE), un medicamento activo por vía oral frente a la osteoporosis, actúa disociando el

metabolismo óseo, disminuyendo por un lado la resorción y aumentando por otro la formación de hueso, razón por la cual se le considera un agente de acción dual o mixta¹⁰⁰.

Mecanismo de acción. Desde el punto de vista de su mecanismo de acción, el RE parece estimular el receptor sensible del calcio (CaSR) de los osteoblastos, induciendo la activación de la vía de señalización de la proteincinasa mitogénica y promoviendo así la proliferación y la diferenciación celular osteoblástica. Además, podría activar también la osteoprotegerina, disminuyendo la expresión del ligando unido al receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK-L), receptor transmembranario implicado en la diferenciación y maduración de los osteoclastos, consiguiendo reducir la resorción ósea¹⁰¹.

Eficacia antifractura. El RE ha demostrado en sus estudios pivotaes *Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI)*¹⁰⁰ y *Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS)*¹⁰² ser capaz de reducir, frente a placebo, el riesgo de fracturas osteoporóticas vertebrales y no vertebrales.

Aunque el estudio TROPOS no se diseñó para evaluar este parámetro, en las mujeres del subgrupo de alto riesgo (mayores de 74 años con DMO T-score en cuello femoral de -3 o menor) el riesgo de sufrir una fractura de cadera se redujo en un 36%.

Paciente idóneo para uso. Actualmente está considerado un fármaco de diagnóstico hospitalario que solo deberá emplearse en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura y en los que no pueda utilizarse ninguna otra alternativa terapéutica, y además la decisión de tratamiento deberá ser adoptada por un médico con experiencia en el manejo de esta patología. Estas circunstancias se deben a diferentes cuestiones de seguridad que se exponen a continuación.

Aspectos de seguridad para conocer en su uso. El fármaco actualmente tiene un uso muy restringido tras la aparición de 3 alertas sanitarias. La primera, en 2007, comunicaba la posible aparición con el tratamiento del llamado síndrome DRESS, una forma de reacción de hipersensibilidad muy infrecuente que aparece a las 3-6 semanas de iniciar el tratamiento consistente en fiebre, exantema, eosinofilia y afectación sistémica. La segunda, en 2012, por el riesgo de tromboembolismo venoso, a raíz de la publicación en Francia de un estudio en el que identificaron 199 reacciones adversas graves con RE¹⁰³, de los que la mitad correspondían a tromboembolismo venoso (TEV). Se contraindicó su uso en pacientes con tromboembolismo actual o previo (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y en pacientes inmovilizados de forma temporal o permanente. La tercera, en 2014, tras constatarse en los ensayos clínicos con este fármaco un mayor riesgo de infarto de miocardio en los pacientes tratados con RE en comparación con los tratados con placebo. Las indicaciones actuales del fármaco¹⁰⁴ son pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que no puedan utilizar otras alternativas terapéuticas por contraindicación o intolerancia y que no presenten ni tengan antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular. No deben utilizarse tampoco en pacientes con hipertensión arterial no controlada o inmovilización permanente o temporal.

¿Qué fármacos están en desarrollo para la prevención y el tratamiento de la fractura osteoporótica?

Inhibidores de la catepsina K: odanacatib. La catepsina K es una proteasa que se expresa fundamentalmente en los osteoclastos y que es responsable de la degradación de la matriz ósea, compuesta en un 90% de colágeno tipo I. Su disfunción es la responsable de la picnodisostosis, una enfermedad autosómica recesiva esclerosante poco frecuente asociada, entre otras características clínicas, a la presencia de fracturas frecuentes. El mecanismo de acción de odanacatib, de administración oral y semanal, es el bloqueo selectivo y reversible de esta catepsina sin afectar al número de osteoclastos y sin almacenarse en el hueso a largo plazo. Los pacientes que recibieron odanacatib presentaron, a los 2 años de tratamiento, un aumento significativo de la DMO del 5,5% en columna lumbar, del 3,8% en cuello femoral y del 3,2% en cadera total en comparación con placebo¹⁰⁵. Este incremento se mantiene a los 5 años, con un 7,9% de mejoría en columna lumbar y un 5,8% en cadera total¹⁰⁶ con un buen perfil de seguridad. Incrementa también la DMO en pacientes que recibieron previamente y durante al menos 3 años alendronato, con resultados a 2 años¹⁰⁷, y parece que en estudios preclínicos no afecta a la consolidación ósea¹⁰⁸.

Inhibidores de la esclerostina: blosozumab y romosozumab. La esclerostina frena la formación ósea por su efecto sobre la vía Wnt/ β -catenina. La enfermedad de Van Buchem o hiperostosis cortical generalizada y la esclerosteosis se producen como consecuencia de una alteración en el gen *SOST* que la produce. En estudios preclínicos, la administración de anticuerpos anti-esclerostina ha demostrado ser capaz de incrementar los marcadores de formación, la DMO y la resistencia ósea¹⁰⁹. Blosozumab y romosozumab son distintos anticuerpos monoclonales humanos inhibidores de la esclerostina que están siendo evaluados clínicamente (en cuanto a eficacia y seguridad) como posibles agentes anabólicos para el tratamiento de la osteoporosis. En ese sentido, la administración de blosozumab (tanto las dosis únicas como las múltiples) produjo respuestas dependientes de la dosis en la esclerostina y en los marcadores de formación y resorción, así como incrementos significativos de la DMO a nivel de columna y cadera¹¹⁰. El uso previo de bifosfonatos no pareció alterar de manera importante la respuesta, tanto en lo relacionado con los marcadores de formación como en lo referente al incremento de DMO, siendo bien tolerado y con buen perfil de seguridad. En algunos pacientes se detectaron anticuerpos anti-blosozumab, pero sin ningún patrón con relación a la dosis o vía de administración. Muy recientemente también se ha publicado un trabajo que presenta cómo romosozumab actúa como un potente agente anabólico, capaz de estimular la formación y de disminuir la resorción ósea, de manera que incrementa rápidamente la DMO a nivel de la columna vertebral y de la cadera¹¹¹. Debido a que el diseño del estudio incluye al alendronato y a la teriparatida como comparadores *open-label*, el romosozumab demuestra conseguir en 12 meses incrementos superiores a los conseguidos por las otras 2 moléculas. Desde el punto de vista de seguridad, romosozumab no presentó efectos adversos preponderantes, excepción hecha de reacciones en el lugar de la inyección. El 20% de los pacientes tratados con esta molécula presentaron anticuerpos, 3% de ellos con actividad neutralizante.

Otros fármacos. Hay otros fármacos en desarrollo, como los fármacos que inhiben los canales del cloro, los inhibidores de la Src-cinasa, como el saranacatib, anticuerpos anti-Dkk1, antagonistas del receptor sensor del calcio y la PTHrP, pero están aún en fases muy precoces.

¿Es posible una terapia combinada o secuencial?

Terapia combinada

La terapia combinada o el empleo de 2 o más fármacos de forma simultánea es una estrategia de tratamiento que debe ser valorada cuidadosamente por la potencial suma de efectos adversos y el aumento del coste que supone.

Se han estudiado multitud de combinaciones de fármacos: estrógenos con diferentes bifosfonatos, estrógenos con teriparatida, alendronato con teriparatida y PTH 1,84, raloxifeno con alendronato, raloxifeno con teriparatida y recientemente denosumab con teriparatida. La mayoría de estas combinaciones consiguen una mejora de la DMO mayor que la obtenida en monoterapia, pero que no se traduce en una reducción de la incidencia de fracturas, salvo el uso de estrógenos y teriparatida, que demostró una reducción sustancial de nuevas fracturas vertebrales¹¹². Incluso algunas asociaciones podrían ser perjudiciales, como las de alendronato con PTH, con la hipótesis de que el alendronato podría reducir los efectos anabólicos de esta hormona^{113,114}.

Una combinación que podría ser interesante en determinados pacientes de especial alto riesgo de fractura es la de denosumab y teriparatida, ya que en un estudio publicado recientemente, aunque sin datos de reducción de fracturas, se ha constatado un efecto sumatorio de ambos fármacos en la DMO tanto de columna lumbar como de cadera total y de cuello femoral¹¹⁵.

Terapia secuencial

El hecho de que la osteoporosis pueda requerir un tratamiento farmacológico durante varios años, unido a la aparición de efectos secundarios con el tratamiento prolongado con ciertos fármacos (como los bifosfonatos) y a la limitación en el tiempo de la terapia con otros (como la teriparatida), hacen que el cambio o la alternancia farmacológica sea necesaria en muchos de los pacientes.

Hay secuencias terapéuticas que parecen claras, como el paso de bifosfonatos a teriparatida y la continuación con bifosfonatos tras teriparatida. Son fármacos que juntos, como se ha comentado anteriormente, no muestran ventajas, pero que de forma secuencial pueden ser complementarios, si bien es cierto que la administración previa de bifosfonatos podría ralentizar de alguna manera la acción de la PTH.

Existen muchos interrogantes acerca de cuánto tiempo mantener un determinado fármaco, salvo la teriparatida, cuya duración establecida en ficha técnica no puede superar los 24 meses. En el caso de los bifosfonatos, considerados el tratamiento estándar de primera línea de la enfermedad, parece razonable mantenerlos durante 5 años, a partir de los cuales, y en función del riesgo de fractura del paciente, se puede plantear mantener el tratamiento más tiempo reevaluando periódicamente al paciente, establecer unas vacaciones terapéuticas o suspenderlo¹¹⁶. En el caso del ranelato de estroncio hay estudios que avalan la eficacia del

fármaco tras 8 años de tratamiento¹¹⁷, pese a que recientes comunicaciones acerca de su seguridad cardiovascular puedan limitar su uso. Respecto al denosumab, hay trabajos que hablan de la eficacia del fármaco en lo referente al incremento progresivo de la DMO tanto en columna lumbar, como en cadera y en tercio distal de radio a los 8 años de tratamiento¹¹⁸.

Parece razonable, por tanto, individualizar inicialmente el tratamiento dependiendo del tipo de cada paciente y de su riesgo de sufrir una fractura. Posteriormente se ha de establecer el tiempo para mantenerlo, en función de lo recogido en la literatura. Si hemos de cambiar el fármaco, es preferible utilizar principios activos con diferente mecanismo de acción.

¿Cuándo hay que instaurar el tratamiento farmacológico?

Se debería instaurar tratamiento farmacológico en aquellos pacientes que:

1. Tengan unos valores densitométricos en cuello femoral con una T igual o mayor que $-2,5$ DE.
2. Presenten fractura por fragilidad previa.
3. Presenten un elevado riesgo de fractura según la herramienta FRAX®. Es difícil establecer el umbral por el cual decidir instaurar el tratamiento farmacológico en función de los resultados obtenidos con esta herramienta. Clásicamente se ha considerado como alto riesgo de fractura si existe un riesgo de fractura de cadera $\geq 3\%$ o de fractura mayor $\geq 20\%$ ³⁹. No obstante, como se ha comentado anteriormente, su riesgo predictivo de fractura para la población española es bajo. Cada país debe adecuar cuáles son los niveles de riesgo en función de sus características, y en ese sentido nos parece interesante una reciente revisión del riesgo de una cohorte española¹¹⁹, en la que se establece un cribado mixto utilizando el FRAX® y la medición de la DMO, según la cual pacientes con riesgo considerado elevado ($\geq 7,5\%$) e intermedio ($\geq 5\%$ y $< 7,5\%$) serían susceptibles de medición de la DMO, que si confirmara el diagnóstico, indicaría necesidad de tratamiento farmacológico, siendo esta forma de proceder, mucho más coste-afectiva.

¿Qué criterios se han de utilizar para la elección de un determinado fármaco?

Una vez tomada la decisión de iniciar una terapia farmacológica, el punto clave es realizar una elección adecuada. Para ello, a la hora de elegir un fármaco debemos tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. **Eficacia**, entendiendo esta como la capacidad de un fármaco para producir una acción clínica. En el caso de la osteoporosis la acción clínica que debemos valorar es la eficacia antifractura y, en segundo lugar, la eficacia sobre indicadores subrogados de la misma (por ejemplo, DMO o marcadores de remodelado óseo), pues aunque se relacionan con la variable fractura, no necesariamente tienen una relación clara y completa con ella.

La eficacia antifractura la conocemos a través de los resultados de los ensayos clínicos. Aunque lo deseable

sería disponer de ensayos controlados comparando fármacos entre sí teniendo como variable principal la eficacia anti-fractura, la mayor cantidad de información de los ensayos clínicos a día de hoy se obtiene comparando la molécula frente a placebo. En este tipo de estudios se muestra la eficacia anti-fractura como RR, medida relativa del efecto que indica cuántas menos veces tiende a desarrollarse el evento (fractura) en el grupo de sujetos expuestos al fármaco. Debemos entenderlo como la cantidad de riesgo que sigue presente a pesar de la medida farmacológica, pues un RR de la unidad indica que no hay relación entre la fractura y la acción medicamentosa.

De acuerdo con los ensayos clínicos pivotaes principales con los que se ha obtenido la comercialización de los fármacos disponibles en la actualidad conocemos el grado de evidencia de eficacia anti-fractura vertebral, no vertebral y de cadera (tabla 2).

A modo de ayuda y adaptado de Cranney y Guyatt¹²⁰, el gráfico de la figura 1 recoge la eficacia conocida de las moléculas en forma de RR para permitir seleccionar un fármaco en función de nuestro interés en prevenir uno u otro tipo de fracturas. Cuanto más a la derecha esté un fármaco, mayor eficacia tendrá en reducción de fracturas no vertebrales, y cuanto más arriba, mayor eficacia tendrá en reducción de fractura vertebral.

2. *Seguridad*, entendiendo esta como la probabilidad de un medicamento de causar efectos adversos injustificables. Hay que asumir que todo fármaco tiene la capacidad de generar un daño, y que la seguridad de un medicamento es por tanto una característica relativa a analizar en un contexto clínico determinado. Por ejemplo, los fármacos quimioterápicos tienen efectos secundarios asumibles en el marco de una terapia antineoplásica e inaceptable fuera de este contexto. De nuevo los ensayos clínicos nos van a proporcionar información clara de la toxicidad esperable de un fármaco, pero no debemos olvidar que la verdadera información que refleja los efectos secundarios de una molécula

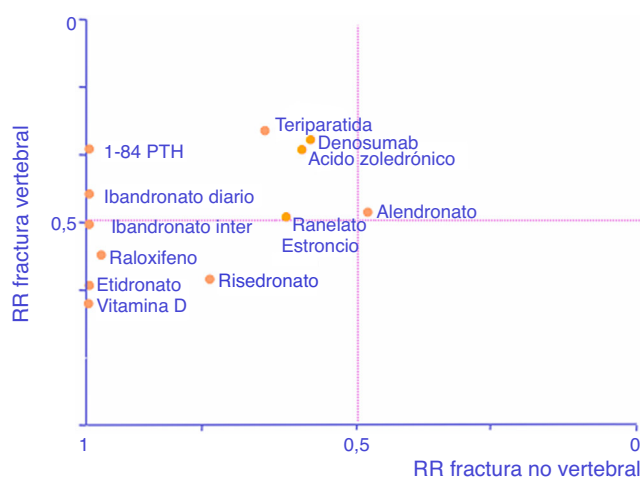


Figura 1 Eficacia en fractura vertebral y no vertebral de los diferentes fármacos.

la proporcionan, con el tiempo, los registros de farmacovigilancia (tabla 3).

3. *Adherencia*, entendiendo esta como la coincidencia entre el comportamiento de un enfermo y los consejos de salud y prescripciones que ha recibido. Existe evidencia que sugiere que una posología cómoda para el enfermo aumenta la adherencia y persistencia a un tratamiento. La mejor posología es aquella que mejor entiende el enfermo que se adapta a su patrón de vida. Por lo tanto, una adecuada atmósfera de comunicación entre el médico y su paciente permitiría «pactar» qué medicación es la más adecuada en relación con las preferencias en posología del enfermo y su riesgo absoluto de fracturas. El incumplimiento no solo lleva a la ineficacia terapéutica, que es su consecuencia más importante, sino que además representa en conjunto un coste sanitario que no tiene justificación (tabla 4).

Tabla 3 Principales efectos secundarios de los distintos fármacos

	Derivados del ensayo clínico	Derivados del uso clínico. Planes de riesgos
Alendronato	Esofagitis	Osteonecrosis mandibular Fractura atípica
Ibandronato	Esofagitis	Osteonecrosis mandibular Fractura atípica
Risedronato	Esofagitis	Osteonecrosis mandibular Fractura atípica
Acido zoledrónico	Síndrome pseudogripal	Osteonecrosis mandibular Fractura atípica
Denosumab	Celulitis Eccema Infección urinaria	Contraindicado en pacientes con hipocalcemia Osteonecrosis mandibular Fractura atípica
Raloxifeno	Eventos tromboembólicos Sofocos	Contraindicado en pacientes con alto riesgo de enfermedad neoplásica endometrial
Ranelato de estroncio	Eventos tromboembólicos e isquémicos Reacciones cutáneas	Contraindicado en pacientes con alto riesgo de enfermedad isquémica e hipertensión arterial
Teriparatida	Calambres Hipercalcemia transitoria	Contraindicado en paciente con Paget o neoplasia activa

Tabla 4 Posología aprobada de los tratamientos disponibles

	Administración	Dosis
Alendronato	Oral diaria o semanal	5-10 mg
Ibandronato	Oral mensual	20 mg
Risedronato	Oral diaria, semanal o mensual	5 mg
Acido zoledrónico	Endovenosa anual	5 mg
Denosumab	Subcutánea semestral	60 mg
Raloxifeno	Oral diaria	60 mg
Ranelato de estroncio	Oral diaria	2 g
Teriparatida	Subcutánea diaria	20 µg

4. *Impacto económico.* Del mismo modo que existen ensayos clínicos aleatorizados para conocer la eficacia de un fármaco, existen modelos matemáticos probabilísticos para determinar si el empleo de un fármaco es coste-eficaz. Es en este contexto donde las autoridades sanitarias deben tomar las decisiones en relación con la financiación de los distintos grupos de enfermos. De un modo general podemos concluir que el tratamiento de los pacientes con alto riesgo de fracturas es coste-efectivo casi independientemente del fármaco elegido¹²¹⁻¹²³.

¿Durante cuánto tiempo hay que tratar a los pacientes?

Podemos partir de un razonamiento lógico y establecer que el tratamiento debe ser mantenido mientras el paciente esté en riesgo de sufrir una fractura. Como se ha comentado anteriormente, no existen dudas acerca de la duración del tratamiento con fármacos como la teriparatida, cuyo tiempo está claramente establecido en 24 meses. Con el resto de fármacos surgen interrogantes en ocasiones difíciles de resolver, sobre todo en pacientes jóvenes en los que puede ser necesario un tratamiento mantenido durante varios años.

Respecto a los bifosfonatos, la aparición de una serie de efectos adversos como las llamadas fracturas atípicas^{98,124} y la necrosis maxilar han encendido la voz de alarma sobre la conveniencia de mantener el tratamiento durante un largo período de tiempo (tabla 5)¹²⁵.

Los ensayos clínicos denotan que la eficacia de estos fármacos en base al efecto antifractura y al incremento de la DMO durante 3 años de tratamiento mantiene un perfil claramente favorable sin efectos adversos destacables, y con fármacos como el alendronato y el zoledronato los efectos residuales beneficiosos se mantienen tras la suspensión del fármaco administrado durante 3-5 años. Se considera que pacientes con T-score menor a -2,5 DE y que han sufrido una nueva fractura podrían continuar el tratamiento, y pacientes con T-score superior a -2,5 DE podrían suspenderlo, dentro del concepto de «vacaciones terapéuticas», pero siempre reevaluando el riesgo posterior de sufrir nuevas fracturas¹²⁶. Con ranelato de estroncio y denosumab existen estudios que avalan su eficacia y su seguridad a 8 años^{117,118}, y aunque con este último han aparecido casos aislados de fracturas atípicas, parece que en los estudios de extensión no se ha

Tabla 5 Coste anual de los diferentes medicamentos¹²⁵

	Coste anual sin IVA (euros)
Alendronato semanal genérico y marca	183,32
Alendronato semanal + vitamina D	350,35
Ibandronato mensual genérico y marca	239,88
Risedronato semanal genérico y marca	276,25
Risedronato mensual marca	283,56
Acido zoledrónico	406,39
Denosumab	460,08
Raloxifeno genérico y marca	258,00
Bazedofixeno	433,68
Ranelato de estroncio	617,37
Teriparatida	5.067,27

confirmado la tendencia apreciada con los bifosfonatos a este respecto.

Podemos considerar que el tratamiento debe ser individualizado, utilizando terapia secuencial en caso de necesidad de mantenerla por el riesgo de fractura, utilizando fármacos de diferente mecanismo de acción, como se ha comentado anteriormente.

Concepto de fallo en el tratamiento

Cuando un paciente está recibiendo tratamiento farmacológico hay que tener en cuenta que estos fármacos reducen el riesgo de fractura, pero no lo eliminan¹²⁷. Para poder valorar que un fármaco no está ejerciendo su efecto debemos considerar que la adherencia es correcta, que los niveles de calcio y vitamina D son adecuados y que la duración del tratamiento ha sido suficiente (un ciclo de remodelado óseo varía en su duración en 3-6 meses, siendo necesario al menos un año de tratamiento para poder evaluar un fallo), considerándose también que solo un reducido porcentaje de pacientes que tienen tales premisas puede decirse que no responde al mismo¹²⁷. Las causas para la no respuesta pueden ser múltiples, aunque la mayoría de casos pueden estar en relación con un estado óseo previo muy deteriorado, los niveles de vitamina D muy bajos, existencia de fracturas previas que generan una estructura ósea muy frágil o persistencia del riesgo de caídas¹²⁸. Medimos el fallo en base a 3 consideraciones: aparición de fracturas en el transcurso del tratamiento, no evolución favorable de la DMO y no respuesta de los marcadores óseos. La aparición de una fractura no implica necesariamente un fallo del tratamiento, ya que la osteoporosis per se aumenta este riesgo y los fármacos pueden reducirlo hasta en un 50%, por lo que la probabilidad de fractura persiste. Respecto a la DMO, se considera inadecuada una pérdida del 4-5% con respecto a mediciones previas¹²⁹. Los fármacos reducen en un 50-60% los marcadores de resorción y en un 30% los de formación. Tienen como limitaciones que varían en función del sexo, edad, raza, hora de extracción de la muestra y de si el paciente está en ayunas o no, por lo que la variabilidad intraindividual es elevada (20-30%)¹²⁹. En una propuesta de definición de qué es lo que se puede considerar fallo terapéutico¹²⁷, se puede plantear en estos 3 escenarios: cuando existen 2 o más fracturas, con

una fractura sin reducción de marcadores óseos y/o disminución significativa de la DMO, y en la situación de no reducción de marcadores y disminución significativa de DMO.

¿Cómo se diagnostica y trata la osteoporosis del varón y la secundaria al uso de glucocorticoides?

En comparación con la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis del varón tiene unas características diferenciales: es menos frecuente pero con una morbimortalidad superior, es habitualmente secundaria (siendo el hipogonadismo, la corticoterapia, el alcoholismo, los tratamientos de privación androgénica y el mieloma sus causas más frecuentes)¹³⁰, y tiene una menor tasa de fracturas, sobre todo de cadera, debido a una menor esperanza de vida en el hombre¹³¹. El riesgo de fractura, la indicación de densitometría y sus puntos de corte diagnósticos se establecen en base a los mismos criterios que en la mujer⁵³. Los fármacos aprobados para su tratamiento en España son risedronato, zoledronato, teriparatida, denosumab y ranelato de estroncio. Denosumab tiene también indicación en el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con elevado riesgo de fractura. La terapia con testosterona no se recomienda como tratamiento estándar por sus efectos secundarios asociados¹³².

La osteoporosis inducida por glucocorticoides es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. Existe evidencia que dosis diarias de 5 mg o más de prednisona o dosis equivalente, con una duración de 3 meses o superior, incrementan el riesgo de fractura, considerándose en la mayoría de las guías el umbral de intervención farmacológica¹³³. El diagnóstico es sencillo mediante la historia clínica. Se debe tener en cuenta que las herramientas para evaluar el riesgo de fractura suelen subestimar dicho riesgo en la osteoporosis inducida por corticoides, especialmente cuando se usan altas dosis. La medición de la masa ósea mediante DEXA es esencial antes de iniciar el tratamiento, aunque la grave alteración de la microarquitectura ósea que producen los corticoides puede facilitar la aparición de fracturas con valores normales de masa ósea. Esto se debe tener en cuenta a la hora de plantear planes terapéuticos. La aparición de fracturas puede producirse precozmente en íntima relación con la rápida pérdida de masa ósea durante el primer año de tratamiento con corticoides, motivo por el cual la profilaxis debe comenzar de forma precoz. Los tratamientos aprobados en España para este fin son el alendronato, el risedronato y el zoledronato. En pacientes de alto riesgo de fractura se puede considerar teriparatida.

Algoritmos de decisión clínica

Algoritmo de identificación e indicación terapéutica

En la [figura 2](#) se recoge la sistemática para realizar una identificación de pacientes susceptibles de comenzar una intervención farmacológica, basada en 2 niveles de prevención básicos: una prevención *primaria*, considerando como tal aquellas medidas a tomar con pacientes que no han sufrido aún una fractura, y prevención *secundaria*, la actitud

con pacientes que ya han sufrido alguna fractura de perfil osteoporótico.

Desde el punto de vista de nuestra especialidad, creemos de vital importancia incidir sobre todo en la prevención secundaria, ya que por un lado somos nosotros los que atendemos este tipo de fracturas, y además, en muchas ocasiones los únicos, y por otro lado los niveles de cobertura tras una fractura referenciados en la literatura son preocupantemente bajos¹³⁴⁻¹³⁷, pese a que en la práctica totalidad de las guías nacionales e internacionales se recomiende, tras una fractura por fragilidad, establecer un tratamiento preventivo de nuevos eventos futuros¹³⁸.

Esta recomendación de tratamiento está basada en que es conocido el aumento del riesgo de nuevas fracturas que tienen los pacientes que han sufrido ya una¹³⁹. Es fácilmente comprobable con estudios de incidencia de fracturas, pero además es una situación clínica muy conocida por los traumatólogos; solo es necesario revisar la historia clínica del paciente para comprobar que previamente a la fractura que se está manejando, es muy probable que hayan existido otras.

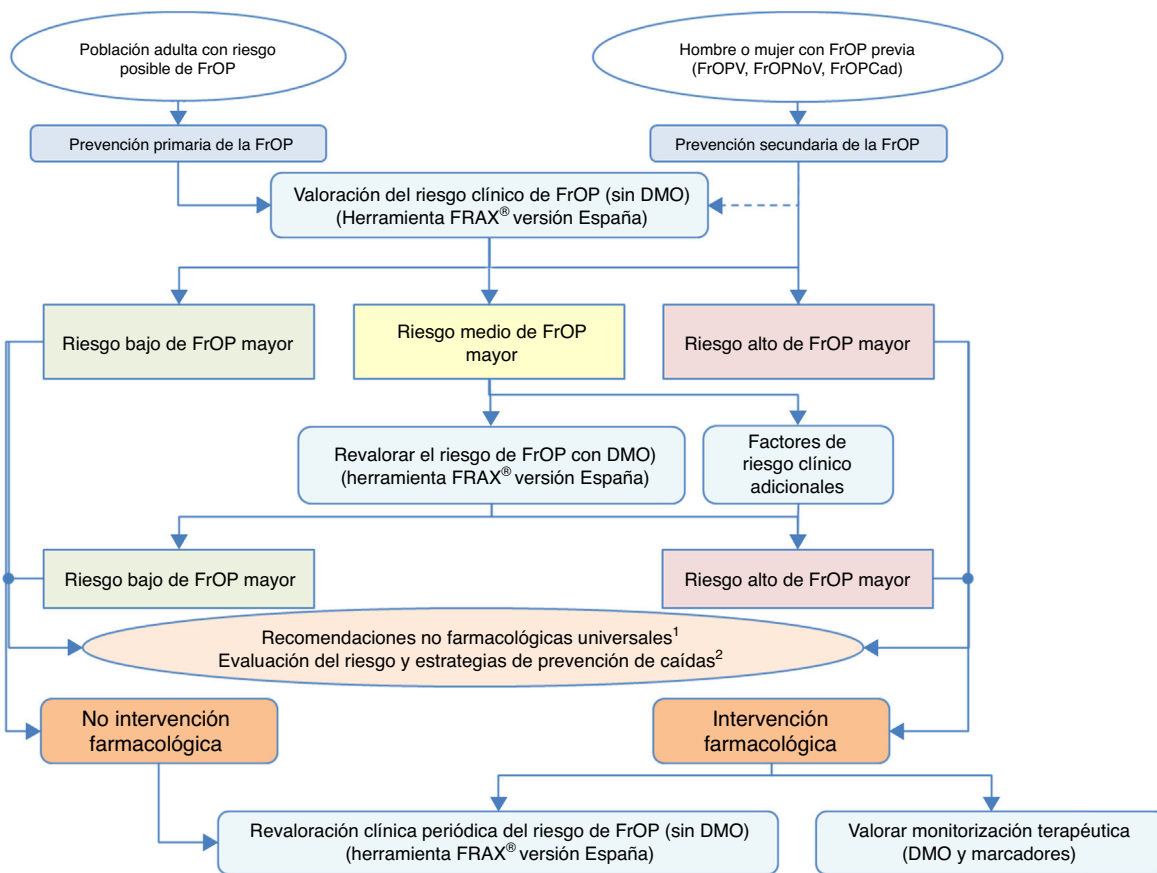
Por este motivo, en el algoritmo consideramos a estos pacientes como de alto riesgo de fractura osteoporótica mayor, con intervención farmacológica prácticamente obligada, sin necesidad de más estudios que corroboren la fragilidad ósea. Obviamente, dependerá de la expectativa vital del paciente, de su calidad de vida, de sus condicionantes clínicos, pero la gran mayoría de los pacientes van a ser candidatos tras una fractura a realizar medidas para evitar otras. Además, asumimos que deben aplicarse también las medidas no farmacológicas universalmente reconocidas, y como aspecto fundamental, la evaluación del riesgo de caídas con la correspondiente implementación de medidas para reducir su incidencia.

Respecto a la prevención primaria, consideramos que quizás sea menos aplicable a la práctica diaria dentro de nuestro ámbito de trabajo; no obstante, creemos que para establecer un mapa de riesgo del paciente puede ser de gran utilidad la herramienta FRAX®, realizada inicialmente sin medición de la masa ósea mediante densitometría.

Como se ha comentado anteriormente, esta herramienta permite calcular la probabilidad de riesgo absoluto de fractura de cadera y de fracturas principales (vertebral, cadera, húmero y muñeca) a 10 años. Como referencia, nos parecen interesantes los puntos de corte establecidos en una cohorte española¹¹⁹ en la que se determina un riesgo elevado en aquellos pacientes con un resultado de la medición $\geq 7,5\%$, y un riesgo intermedio $\geq 5\%$ y $< 7,5\%$. Con estos datos, podemos seleccionar aquellos pacientes en los que la medición de la DMO sea más coste-efectiva y revalorar el riesgo que existe de sufrir una fractura osteoporótica mayor o no, y actuar en consecuencia.

Algoritmo de tratamiento de mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura

Es una de las situaciones clínicas más frecuentes, y el algoritmo de tratamiento se recoge en la [figura 3](#). Como premisa fundamental antes de iniciar la terapia, debemos garantizar el cumplimiento de las recomendaciones no farmacológicas



¹Adecuada ingesta proteica > (1g/kg/día), de calcio (1000-1200 mg/día incluidos suplementos) y de vitamina D (800-1000 IU vit D3/día incluidos suplementos en ≥ 50 años), no tabaco, no alcohol (< 3 unidades/día), ejercicio físico regular con carga de peso y ejercicios de estiramiento muscular
²Mejora de la seguridad en el hogar, corrección de la vista, regularización de fármacos sedantes y psicotrópicos, actividad física adecuada, ejercicios de Tai-Chi, adecuados niveles de vitamina D

Figura 2 Algoritmo de identificación e indicación terapéutica.

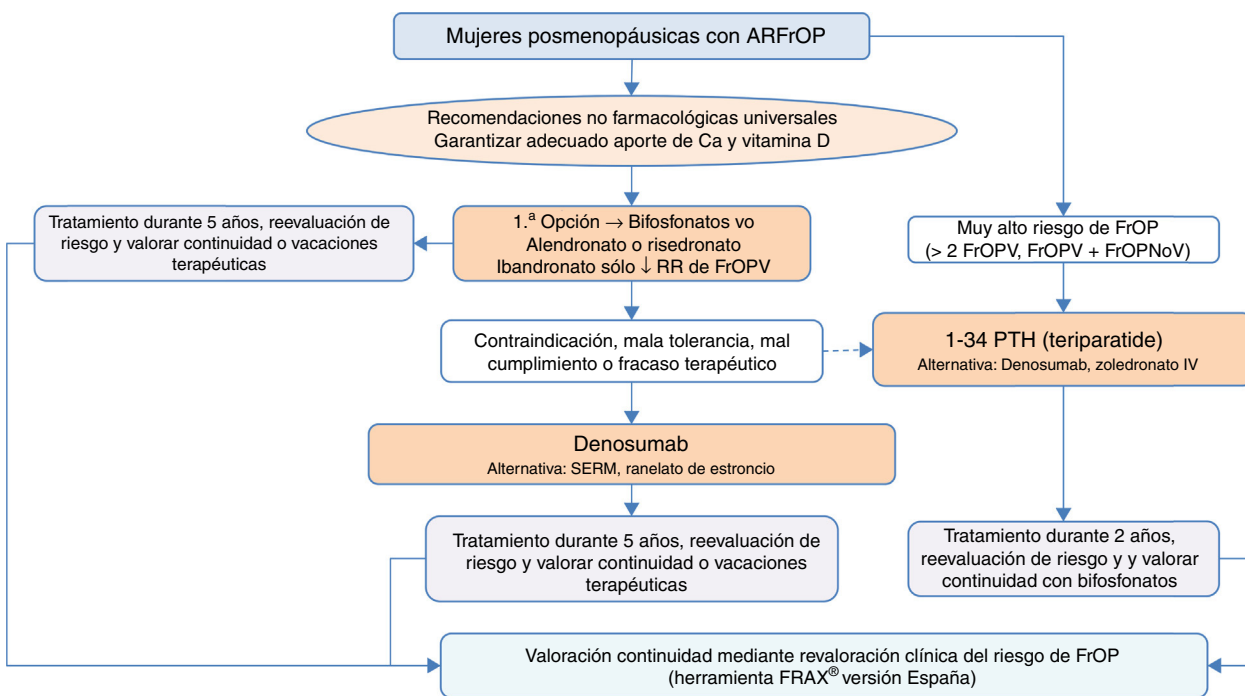


Figura 3 Algoritmo de tratamiento de mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura.

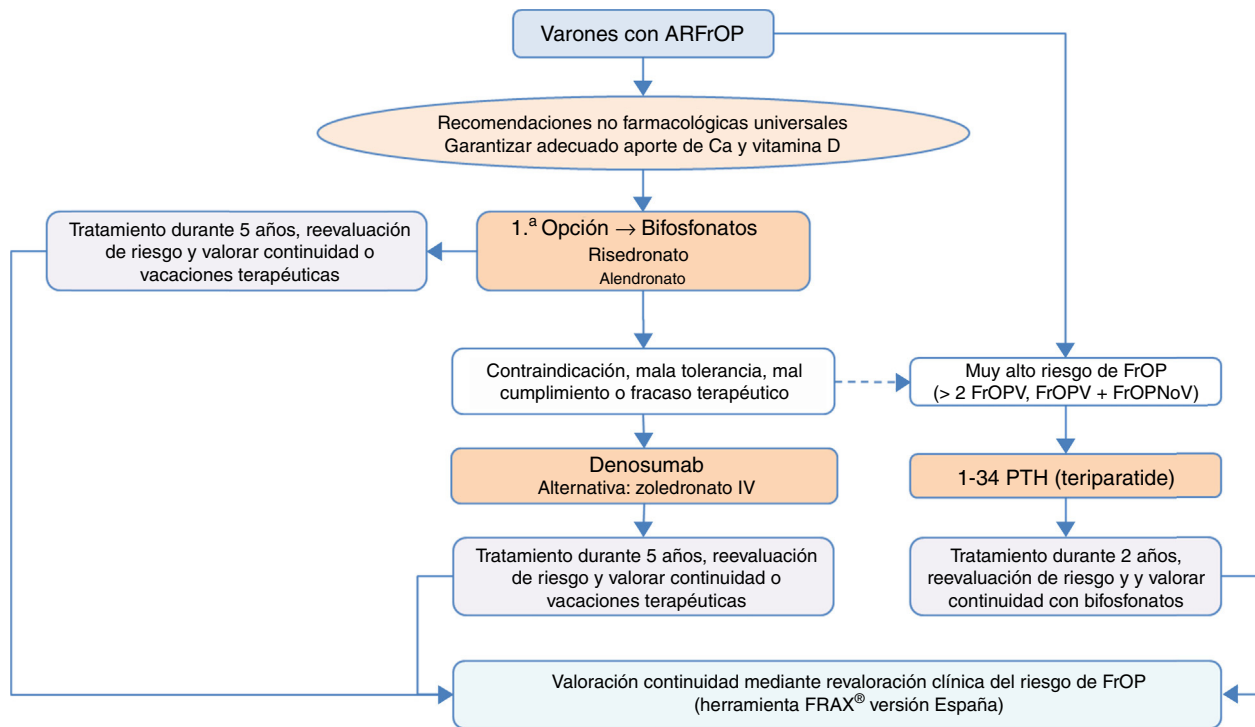


Figura 4 Algoritmo de tratamiento de varones con alto riesgo de fractura.

universales, así como realizar un adecuado aporte de calcio y vitamina D, 1.000-1.200 mg diarios del primero y 800 UI diarios de la segunda.

Como primera opción de tratamiento recomendamos los bifosfonatos orales, con alendronato y risedronato como opción preferencial por su eficacia en la reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. De forma selectiva, en el caso de que nuestro interés sea la reducción de las fracturas vertebrales, se podría plantear como primera opción el ibandronato. En caso de contraindicación, mala tolerancia oral, mal cumplimiento o falta de eficacia terapéutica planteamos como opción preferencial el denosumab, anticuerpo monoclonal con reconocida eficacia también en la reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. De forma alternativa, podría plantearse raloxifeno, modulador selectivo de los receptores estrogénicos, que solo tiene evidencia reconocida en la reducción de fracturas vertebrales, y el ranelato de estroncio, aunque con indicación muy restringida, como se ha comentado con anterioridad.

Por otro lado, en pacientes con especial riesgo, considerado en el algoritmo como «muy alto riesgo de fractura osteoporótica», que podríamos definir como aquellas situaciones en las que ha habido más de 2 fracturas vertebrales o una fractura vertebral y otra no vertebral, el tratamiento osteoformador con teriparatida puede ser una buena opción durante 2 años, para el posterior mantenimiento con un fármaco antirresortivo. Como alternativa a este tratamiento consideramos un bifosfonato más potente administrado anualmente por vía parenteral, el zoledronato, o el mismo denosumab, en régimen de una inyección subcutánea semestral.

El resumen podría ser claro: correcta indicación y correcto seguimiento del paciente y de su riesgo de fractura, pudiendo variar los regímenes de tratamiento para un mantenimiento de la cobertura antifractura.

Algoritmo de tratamiento de varones con alto riesgo de fractura

Los fármacos aprobados para su tratamiento en España son risedronato, zoledronato, teriparatida, ranelato de estroncio y recientemente denosumab. Alendronato está aprobado en Estados Unidos.

En base a esta disponibilidad terapéutica, y de modo paralelo a la osteoporosis posmenopáusica, en nuestro algoritmo de la figura 4 establecemos como primera opción de tratamiento nuevamente los bifosfonatos, en este caso con risedronato como opción preferencial. También en caso de contraindicación, mala tolerancia oral, mal cumplimiento o adherencia o fracaso terapéutico consideramos como opciones el denosumab semestral o el zoledronato anual. De forma paralela, si el paciente es de especial riesgo, con la definición anteriormente comentada, la opción que consideramos preferencial es el tratamiento durante 2 años con teriparatida.

Creemos de especial interés la osteoporosis en el varón, ya que habitualmente suscita menor interés en el tratamiento y prevención de nuevas fracturas que en la mujer, con índices de infratratamiento comparativo significativos¹⁴⁰, pero que indudablemente origina fracturas, que aunque tienen un menor número absoluto, tienen una mayor repercusión en aspectos de morbilidad.

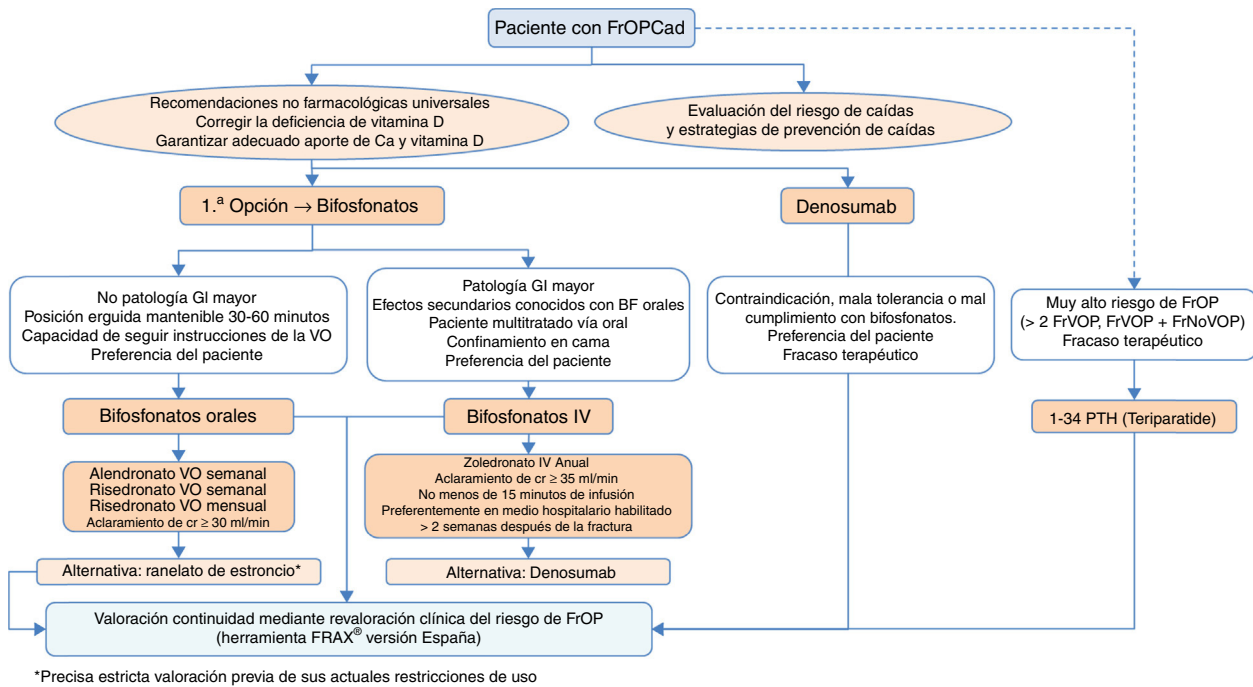


Figura 5 Algoritmo de tratamiento de la fractura de cadera.

Algoritmo de tratamiento de la fractura de cadera

Las opciones preferenciales que se muestran en la figura 5 son fármacos con eficacia demostrada en reducción de fracturas de cadera, esto es los bifosfonatos, salvo el ibandronato o el denosumab. Dentro de los primeros, el alendronato y risedronato son los indicados, salvo en circunstancias de patología gastrointestinal mayor, efectos secundarios conocidos con los bifosfonatos orales, paciente polimedcado, encamamiento o preferencia del paciente, en cuyo caso la opción más idónea sería el zoledronato intravenoso anual, que debe ser administrado de forma lenta, en medio hospitalario y siempre por indicación de ficha técnica, al menos 2 semanas después de haberse producido la fractura para no interferir en el proceso de consolidación. El denosumab es una alternativa a los bifosfonatos, sobre todo en situaciones de mala tolerancia a los mismos, mala adherencia farmacológica o fracaso terapéutico previo.

Planteamos teriparatida en pacientes de especial riesgo. No tiene reconocida eficacia antifractura en cadera, aunque sí tiene efecto farmacológico demostrado a este nivel¹⁴¹, ya que en pacientes que han sufrido una fractura de cadera junto con antecedentes de otra fractura por fragilidad, el riesgo de nueva fractura es muy significativo y podría ser una opción válida.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia v.

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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de 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

IEF ha participado como ponente en eventos científicos de las compañías Lilly, Amgen y MSD. Ha sido investigador en ensayos clínicos promovidos por Amgen.

JRCR ha participado como investigador principal y/o colaborador en ensayos clínicos promovidos por las compañías Amgen y Lilly, y ha sido ponente en eventos científicos de las compañías Amgen, Lilly, MSD, Pfizer y Servier.

RLG ha participado como investigador principal en estudios promovidos por Lilly y Amgen. Consultor de MSD.

LRR ha participado como investigador principal para ensayos promovidos por Amgen. Ponente en eventos científicos de las compañías Lilly, Amgen y MSD. Consultor de Amgen.

El resto de autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ivegard M, Svedbom A, Hernlund E, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Spain. Arch Osteoporos. 2013;8:195-218.
- Auais M, Morin S, Nadeau L, Finch L, May N. Changes in frailty-related characteristics of the hip fracture population and their implications for healthcare services: Evidence from Quebec, Canada. Osteoporos Int. 2013;24:2713-24.

3. Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aquyé A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fractures in Spain. *Osteoporos Int*. 2014;25:1267–74.
4. Etxebarria-Foronda I, Mar J, Arrospe A, Esnal-Baza E. Trends in the incidence of hip fractures in women in the Basque Country. *Arch Osteoporos*. 2010;5:131–7.
5. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: A world wide projection. *Osteoporosis Int*. 1992;2:285–9.
6. Bass E, French DD, Bradham DD, Rubenstein LZ. Risk-adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. *Ann Epidemiol*. 2007;17:514–9.
7. Instituto de Información Sanitaria. Estadísticas comentadas: La Atención a la Fractura de Cadera en los hospitales del SNS [Publicación en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010 [consultado 18 Dic 2013]. Disponible en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
8. Manzarbeitia J. Las fracturas de cadera suponen un coste de 25.000 millones de euros al año en la UE. *Rev Esp Econ Salud*. 2005;4:216–7.
9. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*. 2008;42:278–85.
10. Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna*. 2002;19:389–95.
11. Vega-Rodríguez N, Limiñana Cañal JM, Arbelo-Rodríguez A, Medina-Henríquez JA, Cabrera-Domínguez D, Blázquez-Gómez C, et al. Epidemiología de la fractura de cadera en Gran Canaria durante el quinquenio 2007-2011. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2013;1:30–5.
12. Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2006;17:464–70.
13. Olmos JM, Martínez J, García J, Matorras P, Moreno JJ, González-Macías J. Incidencia de la fractura de cadera en Cantabria. *Med Clin (Barc)*. 1992;99:729–31.
14. Altadill A, Gómez C, Virgós MJ, Díaz B, Cannata JB. Epidemiología de la fractura de cadera en Asturias. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:281–6.
15. Herrera A, Martínez AA, Fernández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fracture in Spain. *International Orthopaedics*. 2006;30:11–4.
16. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1384–92.
17. Jalava JA, Sarina S, Pylkkanen L, Mawer B, Kanis JA, Selby P, et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1254–60.
18. Bell JE, Leung BC, Spratt KF, Koval KJ, Weinstein JD, Goodman DC, et al. Trends and variation in incidence, surgical treatment and repeat surgery of proximal humeral fractures in the elderly. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:121–31.
19. Calvo E, Morcillo D, Foruria AM, Redondo-Santamaría E, Osorio-Picorne F, Caeiro JR. Non-displaced proximal humeral fractures: High incidence among outpatient-treated osteoporotic fractures and severe impact on upper extremity function and patient subjective health perception. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011;20:795–801.
20. Amorosa LF, Vitale MA, Brown S, Kaufmann RA. A functional outcomes survey of elderly patients who sustained distal radius fractures. *Hand*. 2011;6:260–7.
21. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17:1726–33.
22. González-Montalvo JL, Alarcón T, Hormigo-Sánchez AI. Why do hip fracture patients die? *Med Clin (Barc)*. 2011;137:355–60.
23. Klotzbuecher CM, Ross PD, Lansman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: A summary of the literature and statistical synthesis. *J Miner Res*. 2000;15:721–39.
24. Caeiro JR, Bartra A, Mesa M, Etxebarria I, Montejo J, Carpintero P, et al. Uso de recursos sanitarios y coste de la fractura de cadera en España: Estudio observacional, prospectivo PROA. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;3:13–44.
25. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785–95.
26. Gosch M, Kammerlander C, Roth T, Doshi HK, Gasser RW, Blauth M. Surgeons save bones: An algorithm for orthopedic surgeons managing secondary fracture prevention. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013;133:1101–8.
27. Herrera Rodríguez A, Cáceres Palau E, Caeiro Rey JR, Canales Cortés V, Curto Gamallo JM, Fernández Baillo N, et al. Recomendaciones de manejo clínico del paciente mayor de 50 años con fractura osteoporótica. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 2003;12:125–8.
28. Mesa-Ramos M, Carpintero R, Maquieira C, Zabala M. Escalas de valoración de riesgos de osteoporosis y fractura osteoporótica. Madrid: Multimedia Proyectos; 2009.
29. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:85–9.
30. Tebé C, del Río LM, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, di Gregorio S, et al. Factores de riesgo de fracturas por fragilidad en una cohorte de mujeres españolas. *Gac Sanit*. 2011;25:507–12.
31. Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: Validation of the WHO FRAX™ tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:30.
32. Sanfélix-Genovés J, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Hurtado I, Fluixa C, Fuertes A, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and osteoporotic treatments in the Valencia región, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int*. 2013;24:1045–55.
33. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1108–12.
34. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385–97.
35. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güel S, et al. FRAX™ tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: The first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spain FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:204.
36. Tebé C, del Río LM, di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, et al. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. *J Clin Densitom*. 2013;16:231–7.
37. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*. 2012;50:373–7.
38. Jódar Gimeno E. Conclusiones consensuadas del I Foro Multidisciplinar en el manejo del paciente con alto riesgo de fractura osteoporótica. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2:79–86.
39. National Osteoporosis Foundation. En: Newly Revised 2013 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010. p. 14–6.

40. Jódar E. Evaluación y diagnóstico de la osteoporosis. En: Blanch J, Jódar E, Sosa M, editores. Osteoporosis. Guía de fácil manejo. Barcelona: Profármaco; 2003. p. 15–36.
41. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endoc Metab Clin North Am.* 2003;32:115–34.
42. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;343:604–10.
43. Melton LJ III, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Khosla S. Secondary osteoporosis and the risk of distal forearm fractures in men and women. *Bone.* 2002;31:119–25.
44. Caeiro JR, Vaquero E, Mesa M. Prevención de las fracturas osteoporóticas mediante métodos farmacológicos: Punto de vista del cirujano ortopédico y traumatólogo. *Revista Argentina de Osteología.* 2006;5:17–37.
45. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S2–17.
46. Singh M, Nagrath A, Maini PS. Changes in trabecular patterns of the upper of the femur as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1970;54:457–67.
47. Sosa M. La fractura vertebral: una entidad en busca de definición. *Med Clin (Barc).* 2000;115:661–2.
48. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1137–48.
49. Majumdar SR, Kim N, Colman I, Chahal AM, Raymond G, Jen H, et al. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: Prevalence, recognition and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med.* 2005;165:905–9.
50. Blake GM, Fogelman I. An update on dual-energy X-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med.* 2010;40:62–73.
51. Mueller D, Gandjour A. Cost-effectiveness of using clinical risk factors with and without DXA for osteoporosis screening in postmenopausal women. *Value Health.* 2009;12:1106–17.
52. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. NICE clinical guideline 146; 2012 [consultado 15 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg146/resources/guidance-osteoporosis-assessing-the-risk-of-fragility-fracture-pdf>
53. British Columbia Medical Association, Ministry of Health. Osteoporosis: Diagnosis, Treatment and Fracture Prevention; 2011. p. 3–4.
54. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:241–9.
55. Longo UG, Loppini M, Denaro L, Maffulli N, denaro V. Conservative management of patients with an osteoporotic vertebral fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:152–7.
56. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004;83:177–86.
57. Lamy O, Uebelhart B, Aubry-Rozier B. Risks and benefits of percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty in the management of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2014;25:807–19.
58. Nikolau VS, Efstathopoulos N, Kontakis G, Kanakaris NK, Giannoudis PV. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time. *Injury.* 2009;40:663–8.
59. Potter JF. The older orthopaedic patient: General considerations. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;425:44–9.
60. The Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guideline for prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men. South Melbourne: The RACGP; 2010.
61. British Columbia Ministry of Health and British Columbia Medical Association. BC Guidelines. Osteoporosis: Diagnosis, Treatment and Fracture Prevention. Effective Date: May 1, 2011. Revised: October 1, 2012 [consultado 15 Jul 2014]. Disponible en: <http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines>
62. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24:23–57.
63. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691.
64. Abrahamsen B, Sahota O. Do calcium plus vitamin D supplements increase cardiovascular risk? *BMJ.* 2011;342:d2080.
65. Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología de Osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2011;7:357–79.
66. Guía de Práctica Clínica Osteoporosis. Grupo de Estudio e Investigación en Osteoporosis y Fractura Osteoporótica de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (GEIOS). Madrid: Multimédica Proyectos; 2010. p. 89–98.
67. Duaso E, Casas A, Formiga F, Lázaro del Nogal M, Salvà A, Marcellán T, et al. Unidades de prevención de caídas y de fracturas osteoporóticas. Propuesta del Grupo de Osteoporosis, Caídas y Fracturas de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46:268–74.
68. Mesa-Ramos M, Caeiro-Rey JR, Etxebarria-Foronda I, Carpintero-Benitez P. Aspectos de interés para el cirujano ortopédico y traumatólogo sobre la vitamina D. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012;56:164–73.
69. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169:551–61.
70. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int.* 2002;13:187–94.
71. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The longitudinal aging study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5766–72.
72. Omeroglu S, Erdogan D, Omeroglu H. Effects of single high-dose vitamin D₃ on fracture healing. An ultrastructural study in healthy guinea pigs. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1997;116:37–40.
73. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop.* 2011;35:1627–31.
74. Nawabi DH, Chin KF, Keen RW, Haddad FS. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: A cause for concern. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92:496–9.
75. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014;383:146–55.
76. Díez Pérez A. Suplementos de vitamina D. Las dosis recomendadas son insuficientes. *Med Clin (Barc).* 2012;138:202–3.
77. Caeiro-Rey JR, Vaquero-Cervino E, Rentero ML, Calvo-Crespo E, Oteo-Alvaro A, Casillas M. Raloxifene: Mechanism of action,

- effects on bone tissue, and applicability in clinical traumatology practice. *Open Orthop J.* 2009;3:14–21.
78. Cranney A, Guyatt G. Evidence-Based Rheumatology. Menopausal Osteoporosis. British Medical Journal Books; 2004.
 79. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, Villiers TJ, et al. Efficacy of Bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: Results from a 3-yr, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1923–33.
 80. Nota informativa de la AEMPS MUH (FV), 9/2013 [consultado Jul 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH.FV.09-2013-calcitonina.htm>
 81. 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;348:1535–41.
 82. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with risedronate therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282:1344–52.
 83. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344:333–40.
 84. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241–9.
 85. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809–22.
 86. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al., FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756–65.
 87. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring O, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1727–36.
 88. Orwoll E, Teglbjaerg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3161–9.
 89. Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int.* 2012;23:327–37.
 90. Nota informativa de la AEMPS MUH (FV), 13/2014 [consultado 10 Jun 2014]. Disponible en <http://aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH.FV.13-2014-Denosumab.htm>
 91. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30:3–23.
 92. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: A randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153–61.
 93. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2149–57.
 94. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434–41.
 95. Gosch M, Kammerlander C, Roth T, Doshi HK, Gasser RW, Blauth M. Surgeons save bones: An algorithm for orthopedic surgeons managing secondary fracture prevention. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;133:101–8.
 96. Aspenberg P, Genant HK, Johanson T, Nino AJ, See K, Krohn K, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: A prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res.* 2010;25:404–14.
 97. Zhang D, Potty A, Vyas P, Lane J. The role of recombinant PTH in human fracture healing: A systematic review. *J Orthop Trauma.* 2014;28:57–62.
 98. Shane E, Ebelling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res.* 2014;29:1–23.
 99. Michalska D, Luchavova M, Zikan V, Raska I Jr, Kubena AA, Stepan JJ. Effects of morning vs evening teriparatide injection on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23:2885–91.
 100. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459–68.
 101. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, Atwa S, Conigrave AD, Mason RS. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol.* 2009;157:1291–300.
 102. Reginster JY, Seeman E, de Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2816–22.
 103. Ranélate de strontium (Protelos): effets indésirables rapportés en France. *Presse Med.* 2011;40:e453–62.
 104. Nota informativa de la AEMPS MUH (FV), 2/2014 [consultado 10 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH.FV.02-2014-ranelato-estroncio.htm>
 105. Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: A two year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res.* 2010;25:937–47.
 106. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, McClung MR, Reid IR, Rizzoli R, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: Three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res.* 2011;26:242–51.
 107. Bonnick S, de Villiers T, Odio A, Palacios S, Chapurlat R, DaSilva C, et al. Effects of odanacatib on BMD and safety in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women previously treated with alendronate: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4727–35.
 108. Cusick T, Samadfam R, Duong L. Effects of odanacatib on early and late stage fracture healing in an adult rabbit radial osteotomy model. *J Bone Miner Res.* 2013;28 Suppl 1.
 109. Costa AG, Bilezikian JP. Sclerostin: Therapeutic horizons based upon its actions. *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10:64–72.

110. McColm J, Hu L, Womack T, Tang CC, Chiang AY. Single- and multiple-dose randomized studies of blosozumab, a monoclonal antibody against sclerostin, in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2014;29:935–43.
111. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Díez-Pérez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014;370:412–20.
112. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen Y, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res.* 2001;16:925–31.
113. Black DM, Grenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1207–15.
114. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1216–26.
115. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: The DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013;382:50–6.
116. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: Benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 2013;126:13–20.
117. Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years. *Bone.* 2009;45:1059–64.
118. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biomechanical markers of bone turnover: 8 year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int.* 2013;24:227–35.
119. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. Umbrales de FRAX® para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2015;144:1–8.
120. Cranney A, Guyatt G. Evidence-Based Rheumatology. Menopausal Osteoporosis. British Medical Journal Books; 2004.
121. Pham AN, Datta SK, Weber TJ, Walter LC, Colón-Emeric CS. Cost-effectiveness of oral bisphosphonates for osteoporosis at different ages and levels of life expectancy. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1642–9.
122. Hilgsmann M, Reginster JY. Cost effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporotic women in Belgium. *Pharmacoeconomics.* 2011;29:895–911.
123. Borgström F, Ström O, Marin F, Kutahov A, Ljunggren O. Cost effectiveness of teriparatide and PTH (1,84) in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Med Econ.* 2010;13:381–92.
124. Caeiro-Rey JR, Etxebarria-Foronda I, Mesa-Ramos M. Fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos. Estado de la situación. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2011;55:392–404.
125. Díaz González JM, Groba Marco M, Sosa Henríquez M. Coste anual de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis tras la revisión de los precios de referencia. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2012;4:43–4.
126. Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for menopausal osteoporosis: A systematic review. *Bone.* 2014;58:126–35.
127. Díez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23:2769–74.
128. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012;27:817–24.
129. Olmos JM, Martínez J, González-Macías J. Cómo valorar la respuesta al tratamiento de la osteoporosis. *Rev Clin Esp.* 2008;208:247–50.
130. Peris P, Guañabens N. Male osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1996;8:357–64.
131. Kaufman JM, Reginster JY, Boonen S, Brandi ML, Cooper C, Dere W, et al. Treatment of osteoporosis in men. *Bone.* 2013;53:134–44.
132. Herrera A, Lobo-Escolar A, Mateo J, Gil J, Ibarz E, Gracia L. Male osteoporosis: A review. *World J Orthop.* 2012;18:223–34.
133. Venuturupalli SR, Sacks W. Review of new guidelines for the management of glucocorticoid induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11:357–64.
134. Balasubramanian A, Tosi LL, Lane JM, Dirschi DR, Ho PR, O'Malley CD. Declining rates of osteoporosis management following fragility fractures in the US 2000 through 2009. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:e52.
135. Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, McMorrow D, Lane JM, Krohn KD. Osteoporosis medication use after hip fracture in US patients between 2002 and 2011. *J Bone Miner Res.* 2014;29:1929–37.
136. Antonelli M, Einstadter D, Magrey M. Screening and treatment of osteoporosis after hip fracture: Comparison of sex and race. *J Clin Densitom.* 2014;17:479–83.
137. Wilk A, Sajjan S, Modi A, Fan CP, Mavros P. Post-fracture pharmacotherapy for women with osteoporotic fracture: Analysis of a managed care population in the USA. *Osteoporos Int.* 2014;25:2777–86.
138. Sanfélix-Genovés J, Català-López F, Sanfélix-Gimeno G, Hurtado I, Baixauli C, Peiró S. Variabilidad en las recomendaciones para el abordaje clínico de la osteoporosis. *Med Clin (Barc).* 2014;142:15–22.
139. Bliuc D, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Risk of subsequent fractures and mortality in elderly women and men with fragility fractures with and without osteoporotic bone density: The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30:637–46.
140. Bor A, Matuz M, Gyimesi N, Biczók Z, Soós G, Doró P. Gender inequalities in the treatment of osteoporosis. *Mauritas.* 2015;80:162–9.
141. Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, Krege JH. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. *Bone.* 2014;67:246–56.