



Original

Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis

Lluís Pérez Edo^a, Alberto Alonso Ruiz^b, Daniel Roig Vilaseca^c, Alberto García Vadillo^d, Nuria Guañabens Gay^e, Pilar Peris^e, Antonio Torrijos Eslava^f, Chesús Beltrán Audera^g, Jordi Fiter Aresté^h, Luis Arboleya Rodríguezⁱ, Jenaro Graña Gil^j, Jordi Carbonell Abelló^a, Joan Miquel Nolla^k, Susana Holgado Pérez^l, Esteban Salas Heredia^m, Jaime Zubieta Taberneroⁿ, Javier Del Pino Montes^o, Josep Blanch i Rubió^a, Manuel Caamaño Freire^p, Manuel Rodríguez Pérez^q, Santos Castañeda^d, Dacia Cerdá^e, Carmen Gómez Vaquero^k, Javier Calvo Catalá^r, Manel Ciria^a y Estíbaliz Loza^{s,*}

^a Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^d Servicio de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Princesa, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

ⁱ Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^j Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^k Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^l Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^m Servicio de Reumatología, Hospital de la Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, España

ⁿ Servicio de Reumatología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^o Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^p Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^q Servicio de Reumatología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

^r Servicio de Reumatología, Consorci Hospital General Universitari Valencia, Valencia, España

^s Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de mayo de 2011

Aceptado el 20 de mayo de 2011

On-line el 15 de septiembre de 2011

Palabras clave:

Consenso

Guía

Osteoporosis

Recomendaciones

RESUMEN

Objetivo: Dado el creciente avance en el diagnóstico como evaluación y tratamiento de la osteoporosis, y la incorporación de nuevas herramientas y medicamentos, desde la Sociedad Española de Reumatología (SER) se ha impulsado el desarrollo de recomendaciones basadas en la mejor evidencia posible. Estas deben de servir de referencia para reumatólogos y otros profesionales de la salud implicados en el tratamiento de pacientes con osteoporosis.

Métodos: Las recomendaciones se emitieron siguiendo la metodología de grupos nominales. El nivel de evidencia y el grado de recomendación se clasificaron según el modelo del Center for Evidence Based Medicine de Oxford y el grado de acuerdo se extrajo por técnica Delphi. Se utilizó toda la información de consensos previos y guías de práctica clínica disponibles.

Resultados: Se realizan recomendaciones sobre el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento en pacientes con osteoporosis. Estas recomendaciones incluyen la osteoporosis secundaria a glucocorticoides, la osteoporosis premenopáusica y la del varón.

Conclusiones: Se presentan las recomendaciones SER sobre el diagnóstico, la evaluación y el manejo de pacientes con osteoporosis.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estibaliz.loza@ser.es (E. Loza).

2011 Up-date of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis

A B S T R A C T

Keywords:
Consensus
Guidelines
Osteoporosis
Recommendations

Objective: Due to increasing improvement in the diagnosis, evaluation and management of osteoporosis and the development of new tools and drugs, the Spanish Society of Rheumatology (SER) has promoted the development of recommendations based on the best evidence available. These recommendations should be a reference to rheumatologists and other health professionals involved in the treatment of patients with osteoporosis.

Methods: Recommendations were developed following a nominal group methodology and based on a systematic review. The level of evidence and degree of recommendation were classified according to the model proposed by the Center for Evidence Based Medicine at Oxford. The level of agreement was established through Delphi technique. Evidence from previous consensus and available clinical guidelines was used.

Results: We have produced recommendations on diagnosis, evaluation and management of osteoporosis. These recommendations include the glucocorticoid-induced osteoporosis, premenopausal and male osteoporosis.

Conclusions: We present the SER recommendations related to the biologic therapy risk management.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La actualización del conocimiento sobre los distintos aspectos de la osteoporosis (OP) sigue siendo una necesidad por su alta prevalencia, sus complicaciones y el gasto sanitario y social asociado. En un momento en el que la necesidad del uso racional de los recursos es máxima, este documento es en realidad una reflexión corporativa, en el que analizamos las nuevas aportaciones sobre el diagnóstico, los factores de riesgo de fractura, el seguimiento y el tratamiento de la OP.

Las recomendaciones que se proponen pretenden servir de referencia para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas a los reumatólogos y a todos aquellos profesionales que, desde diversos niveles asistenciales o gestores, estén implicados en el tratamiento de la OP.

Metodología

Toda la elaboración del documento se realizó por distribución de tareas y comentarios a las partes. La estructura del documento se basa en preguntas relevantes sobre la práctica clínica de la OP.

Primero se asignó a cada panelista uno o varios apartados del consenso para su redacción. Una vez completado, se distribuyó a todo el panel para realizar comentarios. Tras ello, miembros de la Unidad de Investigación (UI) de la Sociedad Española de Reumatología (SER) unificaron, categorizaron, clasificaron y resumieron todos los comentarios para su valoración previa a la reunión del panel.

Se realizó una reunión de grupo nominal moderada por miembros de la UI de la SER. En esta reunión, se discutieron propuestas de modificaciones al documento en relación con el formato y contenido, incluidas las recomendaciones.

Posteriormente, mediante una encuesta Delphi (por vía *online* de forma anónima) se votaron las recomendaciones del consenso. Los resultados agregados se mostraron a todos los panelistas (Delphi modificado). Las recomendaciones con grado de acuerdo (GA) inferior al 70% fueron reeditadas y votadas en una segunda ronda. Se entiende que existe acuerdo si el panelista vota en una escala de 1 (totalmente en desacuerdo) a 10 (totalmente de acuerdo), 7 o más de 7. El nivel de evidencia (NE) y el grado de recomendación (GR) se clasificaron de acuerdo con el modelo del Center for Evidence Based Medicine de Oxford¹ por miembros de la unidad de investigación de la SER.

Con toda esta información se redactó el documento definitivo.

Resultados

Diagnóstico y evaluación

¿Qué es la osteoporosis?

La OP, según se ha definido en la conferencia de consenso del National Institute of Health, es una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone al aumento del riesgo de fractura (NE 5; GR D; GA 100%).

La resistencia ósea refleja la integración de la densidad y la calidad óseas. A su vez, la densidad ósea está determinada por el valor máximo de masa ósea y la magnitud de su pérdida, mientras que la calidad ósea depende de la arquitectura, el recambio óseo, la acumulación de microlesiones y la mineralización².

¿Cuándo debo sospechar de un caso de osteoporosis?

Hasta ahora no hay un protocolo de cribado poblacional aceptado de forma universal para identificar personas con OP. Los pacientes se identifican de forma oportunista mediante una estrategia de búsqueda de caso basada en el antecedente de una o más fracturas por fragilidad, o la presencia de factores de riesgo clínicos significativos³.

En determinados grupos de pacientes, principalmente ancianos y mujeres posmenopáusicas, debemos mantener un alto grado de sospecha y realizar la búsqueda de factores de riesgo de forma activa (NE 5; GR D; GA 100%).

¿Qué se considera fractura osteoporótica?

Se considera fractura osteoporótica o por fragilidad ósea la ocasionada por un traumatismo de bajo impacto. Una caída estando de pie a nivel del suelo o en sedestación está incluida en este concepto. Se excluyen las fracturas que ocurren como consecuencia de una práctica deportiva o un accidente (NE 5; GR D; GA 100%).

Se estima que cerca del 40% de las mujeres caucásicas tendrán al menos una fractura osteoporótica después de los 50 años⁴⁻⁹. Las más frecuentes y relevantes son las del fémur proximal, la columna vertebral y el antebrazo distal. Por otro lado, debemos señalar que normalmente se excluyen de esta definición las fracturas de cráneo o cara¹⁰.

¿Qué es riesgo alto de fractura osteoporótica?

Al igual que con la OP, hasta ahora no hay un protocolo de cribado aceptado de forma universal para identificar la población con riesgo alto de fractura.

Tabla 1
Factores de riesgo de fractura

De riesgo alto (≥ 2)
1. Edad avanzada (65 años)
2. Peso bajo (IMC < 20 kg/m ²)
3. Antecedente personal de fractura/s
4. Antecedente materno de fractura de fémur
5. Corticoides ^a
6. Caídas ^b
De riesgo moderado ($> 1 < 2$)
7. Consumo de tabaco y/o alcohol ^c
8. Menopausia precoz (45 años)
9. Amenorrea primaria y secundaria
10. Hipogonadismo en el varón
11. Enfermedades y fármacos con capacidad de disminuir la DMO: artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, patología intestinal inflamatoria, celiacía, malabsorción, hepatopatías, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anorexia y bulimia ^d , pacientes con trasplantes sólidos, hidantoínas, retrovirales, anticomiciales, etc.)
12. Factores relacionados con las caídas: trastornos de la visión, psicofármacos, ACV, enfermedad de Parkinson

^a Más de 5 mg/ de prednisona/día y un periodo superior a 3 meses.

^b Más de 2 caídas el último año.

^c Tabaquismo activo y consumo de alcohol $>$ de 3 unidades día: una unidad de alcohol equivale a 8-10 g.

^d Si no está tratada, puede considerarse un riesgo alto de fractura.

El riesgo de fractura osteoporótica viene determinado por la presencia de uno o más factores de riesgo incluida la densidad mineral ósea (DMO) baja. La combinación del riesgo que confiere una DMO baja con los factores de riesgo de fractura clínicos¹¹ proporciona la mejor estimación del riesgo. Consideraremos alto riesgo de fractura cuando al menos existen dos factores de riesgo alto (tabla 1). Disponer de una herramienta de cálculo del riesgo de fractura osteoporótica permitiría identificar a las personas con un riesgo alto, tributarias de intervención precoz, y disminuir el número de tratamientos innecesarios por administrarse a pacientes con un riesgo bajo.

Se han desarrollado distintos instrumentos para estimar el riesgo de fractura sobre la base de los factores de riesgo (tabla 2). De ellos destacamos la herramienta FRAX[®], que es una aplicación informática patrocinada por la OMS¹², que se puede aplicar con y sin DMO. Los algoritmos del FRAX[®] calculan la probabilidad absoluta de fractura a 10 años en un grupo de «fracturas mayores» (fractura clínica vertebral, antebrazo, cadera y húmero) y para la fractura de cadera en solitario. Actualmente, es el instrumento más recomendado para el cálculo del riesgo de fractura osteoporótica. Sin embargo, como todo ellos, tiene limitaciones y el juicio clínico del médico sigue siendo fundamental. Un riesgo de fractura mayor calculado por FRAX[®] en población española superior al 15% es muy específico de osteoporosis.

No existe un consenso en la literatura médica sobre el umbral por encima del cual un riesgo de fractura se consideraría «alto» en la población española. Una aproximación sería:

- Riesgo absoluto de fractura a 10 años $< 10\%$: bajo.
- Riesgo absoluto de fractura a 10 años $\geq 10\%$ y $< 20\%$: moderado.
- Riesgo absoluto de fractura a 10 años $\geq 20\%$: alto.

En caso de utilizar el FRAX[®], se recomienda aplicarlo de forma sistemática en los pacientes en los que: a) se esté valorando la indicación de una DMO; b) se esté valorando iniciar un tratamiento para la OP, y c) sean mayores de 65 años.

¿Qué datos de la anamnesis y exploración física son importantes?

Ante la sospecha de OP, con objeto de valorar el riesgo de fractura y la causa de la OP, recomendamos recoger durante la anamnesis: edad, raza, antecedentes referidos a: hábitos tóxicos (tabaco,

alcohol), ingesta dietética de calcio y vitamina D, grado de exposición a la luz solar, historia menstrual (edad de la menopausia y la menarquia), historia obstétrica (embarazos, partos y lactancia), historia ginecológica (intervenciones, menopausia quirúrgica, hipogonadismo), enfermedades y fármacos osteopenizantes, traumatismos previos, historia familiar/personal de fracturas por fragilidad y condiciones facilitadoras de las caídas, y datos de posibles fracturas recientes o previas (NE 5; GR D; GA 95%).

Se evaluará la presencia de fracturas recientes o previas, valorando episodios de dolor agudo y/o crónico de espalda, disminución progresiva de la talla, etc.^{13,14}. Conviene recordar que la OP es asintomática y que más de la mitad de las fracturas vertebrales también lo son¹⁵.

En la exploración física recomendamos recoger: peso, la talla, existencia de deformidades esqueléticas y debe realizarse palpación/percusión de la columna (NE 5; GR D; GA 90%).

Es conocida la relación entre el índice de masa corporal y la DMO¹⁶. La posible existencia de deformidades esqueléticas se valorará por la presencia de cifosis dorsal, disminución de la distancia costillas-pelvis, etc., y la palpación/percusión se dirigirá a localizar zonas dolorosas del aparato locomotor¹⁴. La exploración física general puede aportar datos acerca de otras enfermedades que se asocian a disminución de la masa ósea.

¿Qué datos de laboratorio son importantes?

Las pruebas de laboratorio se realizan para identificar procesos asociados y realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que cursan con fragilidad ósea¹⁷⁻²¹.

Ante una sospecha de OP o paciente con OP, se recomienda solicitar: hemograma, fosfatasa alcalina, creatinina, proteinograma, velocidad de sedimentación globular, calcio y fósforo en suero, y calciuria en orina de 24 h (NE 5; GR D; GA 100%).

Es aconsejable en la evaluación inicial del paciente con OP, analizar los valores de 25-hidroxivitamina D (25-[OH]-D₃), parathormona (PTH) y hormona tiroestimulante (NE 5; GR D; GA 80%).

En caso de sospecha de una enfermedad asociada se realizarán las pruebas de laboratorio pertinentes (NE 5; GR D; GA 95%).

No se recomienda la determinación sistemática de los marcadores óseos en el diagnóstico y la evaluación de la paciente con OP. 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 (NE 2c; GR C; GA 80%).

Los marcadores de remodelado óseo proporcionan información adicional y complementaria al estudio de la DMO. Destacan como marcadores de formación la osteocalcina, la fosfatasa alcalina ósea y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I y entre los de resorción, las piridolinas, los telopéptidos carboxi y aminoterminal del colágeno tipo I (CTX en suero y NTX en orina) y la fosfatasa ácida resistente al tartrato 5b. Estos marcadores superan en sensibilidad y especificidad a los marcadores clásicos, fosfatasa alcalina total e hidroxiprolina. Para su correcta interpretación hay que tener en cuenta su variabilidad biológica y recordar que tienen un ritmo circadiano y, por ello, es necesario fijar un horario adecuado para la obtención de las muestras²²⁻²⁴.

¿Cuándo es aconsejable solicitar radiografías de columna?

Las radiografías de columna no son útiles para valorar la disminución de la DMO, pero permiten el diagnóstico de fracturas, incluidas las asintomáticas. Debemos recordar que la presencia de fractura vertebral previa es un factor de riesgo relevante para nueva fractura, tanto vertebral como no vertebral²⁵⁻²⁹.

En pacientes con sospecha o diagnosticados de OP, se recomienda disponer de una radiografía de columna inicial para la detección de fracturas (NE 2b; GR B; GA 95%).

Tabla 2
Características de las distintas escalas de riesgo de fractura osteoporótica

	Escalas de riesgo de fractura (1, 2, 3)															
	FRACTURE	Agencia Catalana	EPESE	Grupo mínimo de datos	Comunidad de Madrid	Díez	WHI	NORA	Garvan Institute	FRAX	QFRACTURE	Peso corporal ^d	ABONE ^d	ORAI ^d	DOE Score ^d	
<i>Año</i>	2001	2001	2002	2002	2007	2007	2007	2007	2008	2008	2009	1996	2000	2000	2004	
<i>Referencia</i>	4	3	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14, 15	15, 16	15, 17	18	
<i>Población aplicable</i>	MP ≥ 65 a		≥ 65 a		MP ≥ 50 a	MP ≥ 65 a	MP 50-79 a	MP 50-64 a	≥ 60 a	40-90 a	30-85 a			M ≥ 50 a		
<i>Límite temporal (años)</i>	5	ND	3		10	3	5	3	5 y 10	10	10					
<i>Fractura evaluada</i>	F, V, NV	ND	F, todas	Todas	F, V	NV	F	Todas	Todas	F, mayor	F, todas	Todas	Todas	Todas		
<i>Datos generales</i>																
Edad	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X		X
Sexo		X	X						X	X	X					
Raza			X				X				X					
Peso/talla/IMC	X	X	X	X	X		X			X	X	X	X			X
<i>DMO</i>	(FT)						US		X ⁱ	CF		(CF)				
<i>Marcadores de remodelado óseo</i>																
<i>Hábitos de salud</i>																
Fracturas previas	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X				X
Tabaco		X					X				X	X				
Alcohol		X									X	X				
Cafeína																
Ingesta de calcio		X				X										
Exposición solar		X														
Déficit de vitamina D																
Dieta hiperproteica																
Baja actividad física		X					X									
Actividades de la vida diaria			X	X												
Alteración cognitiva			X	X												
Estado de salud autoevaluado							X	X	X							
Incontinencia urinaria				X												
Caídas																
Agudeza visual			X													
Velocidad de la marcha				X												
Dificultad para levantarse	X															
Caídas en el último año				X		X			X	X		X				

Tabla 2 (Continuación)

	Escala de riesgo de fractura (1, 2, 3)														
	FRACTURE	Agencia Catalana	EPESE	Grupo mínimo de datos	Comunidad de Madrid	Díez	WHI	NORA	Garvan Institute	FRAX	QFRACTURE	Peso corporal ^d	ABONE ^d	ORAI ^d	DOE Score ^d
<i>Antecedentes familiares de fractura</i>	X ^b	X			X ^c	X ^c	X ^e			X	X				
<i>Estado hormonal</i>															
Hipogonadismo		X													
Menopausia precoz		X													
Amenorrea		X													
Uso previo de estrógenos								X			X		X		
Vida fértil		X													
Lactancia		X													
N.º de hijos															
<i>OP secundaria a enfermedades</i>															
Hepatopatía crónica										X	X				
IRC															
Malabsorción intestinal		X ^a								X	X				
Enfermedad pulmonar crónica											X ^j				
Enfermedad de Cushing															
Hiperparatiroidismo		X								X					
Hipertiroidismo		X								X					
Diabetes mellitus ^g		X								X	X				
Anemia perniciosa		X													
Mieloma múltiple															
Artritis reumatoide		X								X	X				
Otras				X ^f							X ⁱ				
<i>OP secundaria a medicamentos</i>															
Corticoides		X					X			X	X				
Hormonas tiroideas/TSH baja															

Tabla 2 (Continuación)

	Escala de riesgo de fractura (1, 2, 3)														
	FRACTURE	Agencia Catalana	EPESE	Grupo mínimo de datos	Comunidad de Madrid	Díez	WHI	NORA	Garvan Institute	FRAX	QFRACTURE	Peso corporal ^d	ABONE ^d	ORAI ^d	DOE Score ^d
Diuréticos ^l															
Antianandrógenos															
Antiestrógenos															
Anticonvulsivantes	X														
Trasplante de órganos			X												
Otros															X ^k

CF: cuello de fémur; DMO: densitometría ósea; F: fractura de fémur; FT: fémur total; FV: fractura vertebral; H: fractura de húmero; IRC: insuficiencia renal crónica; MP: mujeres posmenopáusicas; ND: no definida/no determinada; NV: fractura no vertebral; OP: osteoporosis; R: fractura de tercio distal de radio; US: ultrasonidos.

^a Gastrectomía.

^b Fractura de fémur en madre.

^c Fractura de fémur en madre, padre o hermana.

^d Índice desarrollado para identificar personas con baja masa ósea; se ha evaluado para riesgo de fractura.

^e Fractura de fémur en padre o madre.

^f AVC.

^g Hipoglucemiantes.

^h DMO periférica: antebrazo distal, dedos o calcáneo, por DXA o ultrasonidos.

ⁱ Enfermedad cardiovascular.

^j Asma.

^k Antidepresivos tricíclicos.

^l Los diuréticos tiazídicos tienen efecto osteoprotector.

Durante el seguimiento, si existe una sospecha de fractura vertebral, se recomienda realizar una radiografía de columna (NE 2b; GR B; GA 100%).

El panel considera que para el diagnóstico de fractura vertebral es suficiente la proyección lateral de columna dorsal y lumbar, con el foco en D8 y L2, respectivamente³⁰ (NE 2a; GR C; GA 100%).

Las proyecciones anteroposteriores no son imprescindibles para el diagnóstico, pero pueden aportar información adicional.

¿Cuándo realizar una densitometría ósea?

El cribado densitométrico de la población general no es coste efectivo³¹ y existe una gran variabilidad en cuanto a las indicaciones de la densitometría^{3,32-37}. Hasta el momento, no disponemos de herramientas validadas que nos cuantifiquen satisfactoriamente el riesgo de fractura, ni de una definición consensuada del dintel del riesgo de fractura que determine una acción terapéutica. La valoración de la DMO junto con otros factores de riesgo es útil para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes.

La indicación de realizar una densitometría debe basarse en criterios clínicos que nos permitan seleccionar a los pacientes en los que la utilización de esta tecnología resulte eficiente (NE 2b; GR B; GA 95%).

Antes de solicitarla, es esencial tener la seguridad de que el resultado de esta vaya a determinar la decisión terapéutica que se va a tomar³⁸.

Se recomienda realizar una densitometría basal en (NE 5; GR D; GA 75%):

1. Mujeres con menopausia precoz con algún factor mayor de riesgo de fractura.
2. Mujeres posmenopáusicas de cualquier edad y varones de más de 50 años con al menos un factor mayor de riesgo de fractura.
3. Antecedentes de fractura por fragilidad por encima de los 50 años.
4. Enfermedad subyacente o tratamiento crónico con medicación que se asocie a pérdida ósea, especialmente glucocorticoides.
5. Mujeres con más de 65 años y varones con > 70 años, aún sin factores de riesgo conocidos, al menos en una ocasión, si el paciente lo solicita.
6. Evaluación de tratamiento farmacológico.
7. En caso de utilizar el FRAX[®], se recomienda realizar una densitometría a las mujeres de 65 años en adelante y a las de menos edad que tengan un riesgo de fractura mayor, según el FRAX[®], equivalente al de una mujer de 65 años sin factores de riesgo (FRAX español 3,6%)^{39,40}.

Para detectar cambios significativos con un intervalo de confianza (IC) del 95%, estos deben ser, como mínimo, 2,8 veces el coeficiente de variación (cambio mínimo significativo). En la práctica clínica su aplicación es difícil, pues se requieren medidas de precisión muy estrictas⁴¹. La utilización de otro concepto más pragmático, «la diferencia más pequeña detectable» que se establece en un 2% (cambio de la DMO lumbar $\pm 0,05$ g/cm², fémur total $\pm 0,04$ g/cm²)⁴². Aunque los mayores cambios en la DMO se detectan en columna lumbar, es útil monitorizar también la cadera pues es menos dependiente de artefactos provocados por cambios degenerativos.

¿Qué técnica densitométrica es la más adecuada?

Se recomienda, como técnica de referencia para medir la DMO, la absorciometría radiográfica de doble energía (*dual energy x-ray absorciometry* [DXA]) (NE 2b; GR B; GA 100%).

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 periférico. Está considerada como la mejor técnica para evaluar la DMO^{28,41,42}.

¿Para qué sirve la absorciometría radiográfica de doble energía?

Los resultados de la DMO obtenidos mediante DXA predicen el riesgo futuro de fractura por OP, tanto en mujeres posmenopáusicas como en varones de edad avanzada⁴³⁻⁴⁹. Pero además, según la OMS, para realizar el diagnóstico de OP es necesario conocer el valor de la DMO en fémur y columna lumbar mediante DXA central^{50,51}. Actualmente, la DXA central es la única técnica validada en el seguimiento y en la evaluación de la respuesta terapéutica.

Para realizar el diagnóstico de OP, se recomienda realizar una DXA, siempre que sea posible, en la cadera y en la columna lumbar (NE 2b; GR B; GA 95%).

La proyección lateral de la columna no debe utilizarse para el diagnóstico de OP.

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 (NE 2b; GR B; GA 90%).

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)⁵².

Cuando sea necesario, se recomienda realizar la DXA de control en cadera y en columna lumbar; a ser posible la medición debe realizarse con el mismo equipo (NE 1b; GR A; GA 90%).

La precisión o reproducibilidad a largo plazo de la DXA, expresada como coeficiente de variación, varía según la zona de medición y el aparato utilizado entre el 1 y el 2%⁵³⁻⁵⁵. En mujeres que realizan tratamiento por una OP posmenopáusica, se recomienda realizar los controles densitométricos cada 2-3 años³². 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 año⁵⁵.

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 OP (NE 1a; GR A; GA 95%).

Existen otras técnicas para medir la DMO en el esqueleto periférico, como la DXA de falange, rodilla y calcáneo, y los ultrasonidos en calcáneo. Son más baratas, de fácil manejo y mayor rapidez en comparación con la DXA central, pero, entre otras limitaciones, su precisión es baja^{49,52,56,57}. Son útiles para predecir el riesgo futuro de fractura y pueden tener algún valor cuando no es posible realizar una DXA central^{49,52,56}. La tomografía computarizada cuantitativa periférica es una técnica radiológica en rápido desarrollo. Permite medir la DMO volumétrica en columna lumbar, cadera y radio distal, pero sus resultados no son comparables con los obtenidos mediante equipos DXA⁵⁸.

¿Cómo se diagnostica la osteoporosis?

El diagnóstico de OP se basa en los criterios densitométricos establecidos por la OMS para mujeres posmenopáusicas de raza blanca (valores de DMO inferiores a -2,5 desviaciones estándar (DE) (T-score inferior a -2,5) y/o en la presencia de fracturas por fragilidad (NE 2c; GR B; GA 90%).

Los niveles o puntos de corte de la DMO medida por DXA en columna lumbar y cadera⁵⁹⁻⁶¹ corresponden a normal, valores de DMO > -1 DE en relación con la media de adultos jóvenes (T-score > -1); osteopenia o masa ósea baja, valores de DMO entre -1 y -2,5 DE (T-score entre -1 y -2,5); OP, valores de DMO < -2,5 DE (T-score < -2,5), y OP establecida cuando a las condiciones previas

se asocia ≥ 1 fractura osteoporótica. Para los varones adultos se han propuesto estos mismos puntos de corte⁶⁰.

Tratamiento

¿Qué medidas no farmacológicas debemos utilizar?

Las siguientes medidas generales se deben recomendar a toda la población, con especial énfasis a los pacientes osteoporóticos: práctica de ejercicio físico, eliminación de hábitos tóxicos, dieta equilibrada, aporte adecuado de calcio y vitamina D, prevención de caídas (NE 1a; GR A; GA 100%).

El ejercicio físico moderado-intenso incrementa la masa ósea de los jóvenes⁶²⁻⁶⁶, y también en los adultos, aunque de forma menos intensa⁶⁷. No existe evidencia consistente del efecto sobre la masa ósea en ancianos, pero su realización reduce el riesgo de fracturas, probablemente disminuyendo las caídas⁶⁸⁻⁷⁰.

Se recomienda evitar el sedentarismo y realizar una actividad física moderada, específica para cada individuo, teniendo en cuenta su edad, estado físico y la presencia de otras enfermedades (NE 5; GR D; GA 100%).

Se recomienda una dieta equilibrada con una ingesta adecuada de proteínas, evitar el exceso de sal y una exposición solar moderada (NE 5; GR D; GA 100%).

Se recomienda una ingesta diaria de calcio de 1.000 mg y unos niveles séricos de 25-OH vitamina D ≥ 30 ng/ml (75 mmol/l) (NE 5; GR D; GA 100%).

A veces, la dieta habitual no aporta estos requerimientos cálculos, por lo que en ocasiones hay que modificarla o añadir suplementos de calcio farmacológicos, aunque, administrados de forma aislada, no han demostrado efecto significativo sobre la reducción de fracturas en la OP posmenopáusica, pero sí logran reducir la pérdida de masa ósea⁷¹⁻⁷³. En mujeres sanas, se ha sugerido que pueden incrementar el riesgo cardiovascular^{74,75} y la litiasis renal⁷⁶, pero este tema es muy controvertido y no está claro.

Alrededor del 50% de la población osteoporótica presenta concentraciones séricas bajas de vitamina D y se aconseja suplementar con 800-1.000 U de vitamina D a todos estos pacientes. La eficacia de los suplementos de vitamina D en la prevención de fracturas es controvertida⁷⁷⁻⁸². Existe evidencia de la reducción de fracturas en ancianos de instituciones asistenciales cuando se administra junto con calcio⁷⁷⁻⁸². Adicionalmente, algunos estudios indican que los suplementos de vitamina D pueden reducir las caídas⁸¹ y otros no⁸².

En pacientes que reciben tratamiento anticatabólico se recomienda un aporte de 1.000 mg de calcio y de 800-1.000 U de vitamina D al día (NE 1a; GR A; GA 95%).

En los ancianos se deben extremar las medidas encaminadas a reducir el riesgo de caídas, promoviendo el uso de bastones, evitando los psicofármacos, corrigiendo las alteraciones visuales y adaptando la vivienda. En poblaciones de riesgo alto de caída, se pueden utilizar protectores de cadera⁸³⁻⁸⁵.

Para más información, consúltese la tabla 3.

¿Cómo tratar una fractura vertebral aguda?

Los objetivos principales del tratamiento de una fractura vertebral aguda son el control del dolor y la recuperación funcional (NE 2b; GR B; GA 100%).

Es muy importante informar a los pacientes que las fracturas pueden tardar hasta 3 meses en consolidar y que el dolor irá paulatinamente disminuyendo y la función, mejorando⁸⁶.

Los analgésicos por vía oral, el reposo relativo, las ortesis y la rehabilitación son los pilares fundamentales del tratamiento (NE 2b; GR B; GA 90%).

Los analgésicos por vía oral son los fármacos de primera línea para reducir el dolor de las fracturas vertebrales. La elección debe

Tabla 3
Grado de recomendación de las intervenciones no farmacológicas^a

Intervención	DMO	Fracturas vertebrales	Fracturas de cadera
Ejercicio físico	A ^b	B-C	B-C
Calcio dietético	B	No efecto	No efecto
Suplementos de calcio	A	No efecto	No efecto
Suplementos de vitamina D y calcio	A	B ^c	B
Protectores de cadera	No estudios	No estudios	A en ancianos B-C ^c

DMO: densidad mineral ósea.

^a Grado de recomendación según el CEMB: A: extremadamente recomendable; B: recomendación favorable; C: recomendación favorable pero no concluyente; D: ni se recomienda ni se desaprueba.

^b Excepto ancianos.

^c Resultados contradictorios.

ser adecuada a la magnitud del dolor. En los casos en que el dolor alcance una intensidad relevante y hayan fracasado los analgésicos convencionales, se aconseja utilizar opioides^{87,88}.

Si se indica reposo absoluto, se debe intentar la reincorporación a la sedestación y a la marcha en el mínimo tiempo posible. Durante el episodio agudo puede estar indicada la prescripción de ortesis y, una vez conseguido el control del dolor agudo, puede ser útil la realización de rehabilitación (NE 5; GR B; GA 95%).

Las ortesis se deberán utilizar con precaución, pues una inmovilidad raquídea excesiva podría incrementar la OP⁸⁹, y la rehabilitación debe dirigirla el especialista correspondiente⁹⁰.

En pacientes con fractura vertebral aguda cuyo dolor no responde a las medidas anteriores, puede valorarse la indicación de vertebroplastia o cifoplastia (NE 1c; GR B; GA 95%).

Diferentes estudios observacionales han demostrado un rápido efecto analgésico y una reducción del periodo de inmovilización en un elevado porcentaje de pacientes a corto-medio plazo, sin por ello estar exentas de efectos secundarios⁹¹⁻⁹⁶. Recientemente, 2 ensayos clínicos controlados no demostraron que la vertebroplastia fuera más eficaz que otras opciones más conservadoras^{97,98}. Otro ensayo controlado sí que ha encontrado beneficio con el uso de la vertebroplastia en un subgrupo de pacientes con síntomas persistentes e intensos⁹⁹. Sobre la base de lo anteriormente expuesto, hay que seleccionar bien a los pacientes a los que se les va a indicar estas intervenciones¹⁰⁰.

Actualmente, no se puede recomendar la generalización de la vertebroplastia o la cifoplastia para el tratamiento de las fracturas vertebrales osteoporóticas (NA 5; GR D; GA 100%).

¿Qué fármacos se pueden recomendar en la osteoporosis?

El objetivo del tratamiento farmacológico de la OP es reducir el riesgo de fractura (NE 1a; GR A; GA 100%).

La intervención farmacológica se realiza con agentes terapéuticos capaces de actuar en las dos fases del remodelado óseo. En el momento actual, existen tres categorías de fármacos antiosteoporóticos: antirresortivos o anticatabólicos, que inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos o sus precursores, disminuyen la tasa de activación del remodelado óseo, incrementan la densidad mineral ósea y preservan la microarquitectura del hueso; anabólicos, que actuando sobre los osteoblastos o sus precursores producen un aumento del remodelado óseo, con un incremento de la formación de hueso en mayor medida que la resorción, lo que aumenta la masa y la resistencia del hueso, y los agentes de doble acción, en los que existe una combinación de ambos mecanismos^{101,102}.

Para más información en cuanto a la indicación, la eficacia en relación con la prevención de fracturas y los eventos adversos, consúltese las tablas 4 y 5.

Fármacos anticatabólicos o antirresortivos.

Tratamiento hormonal sustitutivo. Actualmente, la THS no se debe recomendar para el tratamiento de la OP posmenopáusica,

excepto en el caso de mujeres con menopausia precoz, con intensa sintomatología climatérica o en el caso de no poderse administrar otros fármacos para la OP por efectos adversos o ineficacia (NE 1c; GR B; GA 95%).

Los estrógenos pueden reducir la incidencia de fracturas vertebrales y periféricas, aunque fármacos como el alendronato son superiores^{103,104}. Pero existe evidencia de que la terapia hormonal sustitutiva (THS) aumenta el riesgo de cáncer de mama, cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral y tromboembolismo venoso¹⁰⁵.

Calcitonina. La calcitonina se puede administrar de forma preventiva y como una segunda línea de tratamiento de la OP posmenopáusica, después de los bisfosfonatos, y puede estar indicada en el tratamiento de las fracturas vertebrales recientes y sintomáticas (NE 1c; GR B; GA 70%).

La calcitonina previene la pérdida de DMO en la columna¹⁰⁶, reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales previas, pero no el riesgo de fracturas periféricas¹⁰⁷. Además, tiene un efecto analgésico en pacientes con fracturas vertebrales¹⁰⁸. Su eficacia parece mantenerse a largo plazo.

Raloxifeno. El raloxifeno se recomienda como segunda línea de tratamiento de la OP posmenopáusica (NE 1a; GR A; GA 90%).

El raloxifeno¹⁰⁹ disminuye la pérdida de DMO y reduce el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con OP posmenopáusica con y sin fracturas, pero no reduce el riesgo de fracturas no vertebrales^{110,111}. Además, disminuye los niveles séricos de colesterol y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, si bien no parece reducir el riesgo de enfermedad coronaria. También disminuye la incidencia de cáncer de mama con receptor estrogénico positivo¹¹², pero se relaciona con un incremento de fenómenos tromboembólicos^{113,114}.

Bazedoxifeno. El bazedoxifeno constituye una alternativa al raloxifeno en el tratamiento de la OP posmenopáusica (NE 1c; GR B; GA 83%).

El bazedoxifeno ha demostrado su acción protectora en la pérdida de DMO y la reducción de fracturas vertebrales en mujeres con OP posmenopáusica y, al igual que el raloxifeno, no ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas no vertebrales, excepto en población con alto riesgo de fractura (post hoc). A la dosis de 20 mg, los efectos secundarios más frecuentes, como los calambres y sofocaciones, se equipararon al raloxifeno y la tasa de trombosis venosa profunda observada fue del 0,4 y el 0,2% para el bazedoxifeno y el placebo, respectivamente^{115,116}.

Bisfosfonatos. El panel recomienda los bisfosfonatos (BF) como fármacos de primera línea en el tratamiento de la OP (NE 1a; GR A; GA 100%).

Los BF son actualmente los fármacos más utilizados en el tratamiento de la OP¹¹⁷. Su eficacia antifractura ha quedado ampliamente demostrada¹¹⁸⁻¹²¹ y en general son bien tolerados. Por otro lado, la tasa de adhesión al tratamiento a medio o largo plazo (1 año) es baja, entre el 47% en los preparados mensuales y un

Tabla 4Características de los principales fármacos comercializados para la osteoporosis en España (según ficha técnica, actualizado a enero de 2010)^a

Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos ^c
Estrógenos	Dosis: 1-2 comp Vía: oral Frec: diaria	Prevención de OP en mujeres posmenopáusicas y riesgo ↑ fracturas, que no toleran o están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de OP	Alergia a los estrógenos/excipientes Antecedentes personales o sospecha cáncer de mama Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha Hemorragia vaginal no diagnosticada Hiperplasia de endometrio no tratada Tromboembolismo venoso idiopático o antecedentes Alteración trombofílica conocida Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente Embarazo y lactancia Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática con pruebas de función hepática alteradas Porfiria	Frecuentes: vómitos, dolor abdominal, anorexia, depresión, hemorragias vaginales, secreciones mamarias, ginecomastia, mastalgia, amenorrea, dismenorrea, hepatitis colestásica, ictericia, hiperplasia endometrial, mareos, alopecia, cefalea, ↑ de peso Poco frecuentes: Cambios en la libido y humor, edema, alteración del flujo menstrual, vértigo, tromboembolismo venoso, migrañas, cáncer de mama, vaginitis Raros: pancreatitis, accidente cerebrovascular/ictus, cáncer de ovario, reacciones alérgicas, intolerancia a la glucosa, exacerbación del asma, hirsutismo
Calcitonina	Dosis: 100-200 UI Vía: nasal Frec: diaria	OP posmenopáusica establecida para ↓ el riesgo de fracturas vertebrales	Alergia a la calcitonina/excipientes Hipocalcemia Embarazo y lactancia	Muy frecuentes: rinitis, molestia nasal Frecuentes: vértigos, cefalea, disgeusia, rinitis ulcerativa, epistaxis, sinusitis, faringitis, diarrea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, rubor, fatiga Poco frecuentes: alteración de la visión, tos, HTA Raros: desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la calcitonina, rash generalizado
Alendronato	Dosis: 70 mg Vía: oral Frec: sem Al menos 30 minutos antes de la 1.ª comida, bebida o medicamento del día, solo con agua del grifo	OP posmenopáusica	Alergia al alendronato/excipientes Anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia) Imposibilidad de permanecer erguido (sentado o bipedestación ≥ 30 min) Hipocalcemia Insuficiencia renal grave Embarazo y lactancia	Frecuentes: dolor abdominal, dispepsia, cefalea, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica, disfagia, dolor musculoesquelético Poco frecuentes: gastritis, esofagitis, erosiones esofágicas, melena Raros: hipocalcemia sintomática, uveítis, estenosis esofágica, PUH, ON mandíbula
Etidronato ^b	Dosis: 400 mg Vía: oral Frec: 2 sem/3 meses Estómago vacío, al menos 2 h antes o después de la ingesta de comida o medicamentos	OP posmenopáusica vertebral sin terapia hormonal sustitutiva	Alergia al alendronato/excipientes Insuficiencia renal grave Osteomalacia Embarazo y lactancia	Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, calambres musculares en piernas Raros: reacciones de hipersensibilidad, pancitopenia, leucopenia, agranulocitosis
Ibandronato	Dosis: 150 mg Vía: oral Frec: mensual Después del ayuno nocturno (mínimo 6 h) y 1 h antes del desayuno o 1.ª bebida (distinta del agua) del día u otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio)	OP posmenopáusica y riesgo ↑ de fractura	Alergia al ibandronato/excipientes Anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia) Imposibilidad de permanecer erguido (sentado o bipedestación ≥ 60 min) Hipocalcemia Insuficiencia renal grave Embarazo y lactancia Especial atención si: anomalías esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia), problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes	Frecuentes: cefalea, erupción cutánea, esofagitis, gastritis, RGE, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, enfermedad seudogripal Poco frecuentes: esofagitis con ulceraciones o estenosis y disfagia, vómitos, flatulencia, fatiga Raros: duodenitis, urticaria, angioedema

Tabla 4 (Continuación)

Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos ^c
Risedronato	Dosis/frecuencia: 5 mg/día 35 mg/sem 75 mg 2 días seguidos/mes Vía: oral Al menos 30 min antes de la primera comida, bebida o medicamento del día, solo con agua del grifo	OP posmenopáusica, para ↓ el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera Prevención de la OP en mujeres y riesgo ↑ de osteoporosis Mantener/↑ la masa ósea en mujeres posmenopáusicas y prednisona o equivalente > 3 mes y ≥ 7,5 mg/día OP en hombres y riesgo ↑ fracturas	Alergia al risedronato/excipientes Hipocalcemia Insuficiencia renal grave Embarazo y lactancia Especial atención si: anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia), problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes, imposibilidad de permanecer erguido (sentado o bipedestación ≥ 30 min)	Frecuentes: cefalea, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, dolor musculoesquelético Poco frecuentes: iritis, gastritis, esofagitis, disfagia, duodenitis, úlcera esofágica Raros: glositis, estenosis esofágica, pruebas de función hepática anormales
Raloxifeno	Dosis: 60 mg Vía: oral Frec: diaria Se puede administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas	Tratamiento y prevención de la OP en mujeres posmenopáusicas	Alergia al risedronato/excipientes Mujeres que pudieran quedar embarazadas, embarazo o lactancia Antecedente/episodio actual tromboembólico venoso (TVP, embolia pulmonar, trombosis venosa de retina) Insuficiencia hepática, incluyendo colestasis Insuficiencia renal grave Sangrado uterino inexplicado Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio o en tratamiento para el cáncer de mama	Muy frecuentes: vasodilatación (sofocos), síndrome seudogripal Frecuentes: calambres en piernas, edema periférico Poco frecuentes: episodios tromboembólicos venosos (TVP, embolia pulmonar, trombosis venosa de retina, trombosis venosa superficial) Raros: trombocitopenia, náuseas, vómito, dolor abdominal, dispepsia, cefalea, erupción, trombosis arterial, ↑ presión sanguínea, dolor mamario
Bazedoxifeno	Dosis: 20 mg Vía: oral Frec: diaria Se puede administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas	OP en mujeres posmenopáusicas con ↑ del riesgo de fractura	Alergia al bazedoxifeno/excipientes Presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venosos (TVP, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana) Mujeres potencialmente fértiles Sangrado uterino inexplicado Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio	Muy frecuentes: sofocos, espasmos musculares Frecuentes: hipersensibilidad, somnolencia, sequedad de boca, urticaria, edema periférico, ↑ triglicéridos, GOT, GPT Poco frecuentes: TVP, embolismo pulmonar
Teriparatida	Dosis: 20 µg Vía: sc Frec: diaria	OP en mujeres posmenopáusicas y varones con ↑ del riesgo de fractura OP por uso de corticoides en mujeres y hombres con ↑ del riesgo de fractura	Alergia a la calcitonina/excipientes Embarazo y lactancia Hipercalcemia preexistente Insuficiencia renal grave Enfermedades metabólicas óseas (hiperparatiroidismo, Paget) distintas de la OP primaria o inducida por corticoides Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina Antecedente de radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto Tumores óseos o metástasis óseas	Muy frecuentes: dolor en extremidades Frecuentes: palpitaciones, anemia, mareo, calambres musculares, ciática, vértigo, disnea, RGE, ↑ sudoración, fatiga, hipercolesterolemia, hipotensión, dolor torácico, reacción en el lugar de la inyección, cefalea, depresión Poco frecuentes: taquicardia, ↑ peso, soplo cardíaco, ↑ fosfatasa alcalina, enfisema, hemorroides, mialgias, artralgias, hipercalcemia > 2,76 mmol/l, hiperuricemia Raros: reacción alérgica
Hormona paratiroidea	Dosis: 100 µg Vía: sc Frec: diaria	OP en mujeres posmenopáusicas con ↑ del riesgo de fractura	Alergia a la hormona paratiroidea/excipientes Embarazo y lactancia Hipercalcemia preexistente y otras alteraciones del metabolismo fósforo-calcio Enfermedades metabólicas óseas (hiperparatiroidismo, Paget) distintas de la OP primaria Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina Antecedente de radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto Insuficiencia renal o hepática grave	Muy frecuentes: hipercalcemia, hipercalcúria, náuseas Frecuentes: cefalea, mareos, palpitaciones, eritema en la zona de inyección, astenia, fatiga, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor en extremidades, calambres, Poco frecuentes: ↑ fosfatasa alcalina, disgeusia, parosmia, dolor abdominal, hiperuricemia, anorexia

Tabla 4 (Continuación)

Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos ^c
Ranelato de estroncio	Dosis: 2 g Vía: oral Frec: diaria Entre las comidas preferiblemente al acostarse, mínimo 2 h después de cenar	OP posmenopáusicas para ↓ riesgo de fracturas vertebrales y de cadera	Alergia al ranelato/excipientes Embarazo y lactancia Insuficiencia renal grave Especial atención si: riesgo ↑ de tromboembolia venosa	Frecuentes: cefalea, trastornos de la consciencia, de pérdida de memoria, diarrea, dermatitis, tromboembolia venosa, ↑ creatinina sanguínea Poco frecuentes: convulsiones Frecuencia no conocida ^d : artromialgias, fiebre, edema periférico, ↑ transaminasas, dolor abdominal, vómitos, hiperreactividad bronquial
Ácido zolendrónico	Dosis: 5 mg Vía: iv Frec: anual	OP en mujeres posmenopáusicas y varones con ↑ del riesgo de fractura OP por uso de corticoides en mujeres posmenopáusicas y hombres con ↑ del riesgo de fractura	Alergia al principio activo, a cualquier bisfosfonato o a alguno de los excipientes Hipocalcemia Insuficiencia renal grave Embarazo y lactancia	Frecuentes: hipocalcemia, cefalea, mareos, hiperemia ocular, fibrilación auricular, vómitos, diarrea, artromialgias Poco frecuentes: infecciones, somnia, insomnio, letargia, parestesia, anemia, temblores, síncope, vértigo, disgeusia, conjuntivitis, gastritis, esofagitis, dispepsia, RGE, dolor abdominal, estreñimiento Raros: uveítis, epiescleritis, iritis Frecuencia no conocida ^d : ON mandíbula
Denosumab	Dosis: 60 mg Vía: subcutáneo Frec: 6 meses	OP en mujeres posmenopáusicas con riesgo ↑ de fracturas Pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y riesgo ↑ de fracturas	Alergia al denosumab/excipientes Hipocalcemia Embarazo y lactancia	Frecuentes: dolor en extremidades, infección del tracto urinario y respiratorias, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea Poco frecuentes: diverticulitis, celulitis, otitis, eccema, Raros: hipocalcemia

Comp: comprimidos; Frec: frecuencia; HTA: hipertensión arterial; iv: intravenosa; mg: miligramo; µg: microgramo; sem: semanal; ON: osteonecrosis; OP: osteoporosis; PUH: perforación, úlceras, hemorragia; RGE: reflujo gastroesofágico; sc: subcutánea; TVP: trombosis venosa profunda.

^a Los datos de la presente tabla están obtenidos de la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento.

^b Información no disponible en ficha técnica. Consultado en Vademecum, Food and Drug Administration (FDA).

^c Eventos adversos: muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

^d Frecuencia no conocida: experiencia poscomercialización.

30% en los semanales. Por ello, se deberán implementar medidas dirigidas a mejorar el cumplimiento terapéutico¹²².

No disponemos de suficiente evidencia para recomendar un fármaco en vez de otro, por lo que la elección se basará en otros factores como la posología, las características y las preferencias del paciente, así como la experiencia del médico con el uso de los BF.

No existe un acuerdo general sobre la duración óptima del tratamiento, aunque se aconseja un periodo medio de 5 años, a partir del cual se deberá evaluar la continuación, la suspensión temporal o definitiva del tratamiento o su sustitución por otro fármaco, teniendo en cuenta el riesgo residual de fractura estimado en ese momento¹²³.

Antes de iniciar el tratamiento se debe asegurar un adecuado aporte de calcio y vitamina D, así como seguir indicaciones básicas: los BF deben tomarse por las mañanas (en bipedestación o sedestación con un vaso de 200 ml de agua del grifo), en ayunas desde la cena del día anterior y esperar al menos media hora (1 h para la presentación mensual) para consumir alimentos sólidos o líquidos (excepto agua corriente).

A continuación, se analizan los diferentes BF aprobados para su utilización en la OP. Para más información, consúltese las tablas 4 y 5.

Etidronato. El etidronato incrementa la masa ósea y reduce moderadamente el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con

OP, con una duración de hasta 4 años^{124,125}, pero no reduce significativamente el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales. Su uso continuado puede provocar osteomalacia¹²⁶.

Alendronato. El alendronato reduce de forma significativa el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluidas las de cadera. Actualmente, la forma más común de administración es una dosis única semanal de 70 mg. Aunque se desconoce la duración óptima del tratamiento, se ha observado¹²⁷ que al suspender el fármaco tras 5 años de tratamiento, 5 años después, aparece una reducción en la DMO lumbar y de cadera, de un 3,7 y un 2,4% en comparación con la continuación del mismo durante 10 años; los marcadores del remodelado se incrementan, sin que existan diferencias en la incidencia de fracturas entre grupos (excepto las fracturas vertebrales clínicas), por lo que se puede mantener el tratamiento a 10 años¹²⁸, pero también abre la posibilidad de realizar unas «vacaciones terapéuticas» a los 5 años, debido al efecto residual del fármaco en el riesgo de fractura.

Existe una presentación que contiene alendronato y vitamina D, y también alendronato sódico genérico, con una teórica bioequivalencia similar con el producto de marca. Se han observado ligeras diferencias en la desintegración in vitro¹²⁹ y en el tránsito esofágico¹³⁰, generando dudas sobre algunas presentaciones genéricas, que podrían tener menor biodisponibilidad y potencia, así como mayor capacidad de provocar efectos adversos esofágicos¹³¹.

Tabla 5
Eficacia antifractura de los fármacos antiosteoporóticos

Estudio	Población	Intervención	% FV PLC	% FV INT	RR (IC del 95%)	RRR	RAR	NNT
<i>Fractura vertebral morfolométrica</i>								
Black et al. ^a , 1996, EC doble ciego placebo control, 3 años	n = 2.027 ♀ con ↓ DMO y ≥ 1 FV	Aln = 5 mg/día → 10 mg/día	15%	8%	0,53 (0,40-0,68)	47%	7%	14
Cummings et al. ^b , 1998, EC doble ciego placebo control, 4 años	n = 4.432 ♀ con ↓ DMO sin FV	Aln = 5 mg/día → 10 mg/d	14,1%	12,3%	0,86 (0,73-1,1)	14%	1,8%	55
Harris et al. ¹³³ , 1999, EC doble ciego placebo control, 3 años	n = 2.458 ♀ pom y ≥ 1 FV	Ris = 2,5 mg/día Ris = 5 mg/día	16%	11%	0,36 (0,12-0,60)	64%	5%	20
Reginster et al. ¹³⁴ , 2000, EC doble ciego placebo control, 3 años	n = 1.226 ♀ y OP pm y ≥ 2 FV	Ris = 2,5 mg/día Ris = 5 mg/día			0,40 (0,17-0,65)	60%	10%	10
Chesnut et al. ^c , 2005, EC doble ciego placebo control	n = 2.946 ♀ y OP pm y 1-4 FV	lbn = 2,5 mg/día	9,6%	4,7%	0,49 (0,22-0,76)	51%	4,9%	20
Black et al. ¹⁴⁸ , 2007, EC doble ciego placebo control, 3 años	n = 7.765 ♀ y OP pm (62% FV)	lbn = 20 mg/2 días 12, dosis/3 meses Zol = 1 infusión (5 mg) anual	10%	3,3%	0,47 (0,19-0,76) 0,30 (0,24-0,38)	53% 70%	4,7% 7,6%	21 13
Lyles et al. ¹⁴⁹ , 2007, EC doble ciego placebo control, 1,9 años*	n = 2.127 pacientes con FC	Zol = 1 infusión (5 mg) anual	3,8%	1,7%	0,54 (0,32-0,92)	46%	2,1%	48
Chesnut et al. ¹⁰⁷ , 2000, EC aleatorizado, 5 años	n = 1.255 ♀ y OP pm y FV	Calciton = 100, 200, 300 U/día			0,67 (0,47-0,97)	33%	6,2%	16
Ettinger et al. ¹¹¹ , 1999, EC ciego placebo control, 3 años	n = 7.705 ♀ y OP pm (30% FV)	Ral = 60 mg/día Ral = 120 mg/día	4,5%	2,3%	0,45 (0,29-0,71)	55%	2,2%	45
Silverman et al. ¹¹⁶ , 2008, EC ciego placebo/activ control, 3 años	n = 7.492 ♀ y OP pm (56% FV)	Baz = 20 mg/día Baz = 40 mg/día	21,2% 4,1%	14,7% 2,3%	0,70 (0,56-0,86) 0,58 (0,38-0,89)	30% 42%	6,5% 1,8%	16 55
Cummings et al. ^d , 2010, EC ciego placebo control, 5 años	n = 8.556 ♀ y OP (28% FV)	Las = 0,25 ng/día Las = 0,50 ng/día	9,3%	5,6%	0,36 (0,12-0,60)	41%	3,7%	27
Neer et al. ¹⁷⁹ , 2001, EC aleatoriz placebo control, 21 meses*	n = 1.637 ♀ pm y FV	Trp = 20 µg/día Trp = 40 µg/día	14,3%	5%	0,35 (0,22-0,55)	65%	9,3%	11
Greenspan et al. ¹⁸² , 2007, EC doble ciego placebo control, 18 meses	n = 2.532 ♀ y OP pm (20% FV)	PTH (1-84) = 100 µg/día	3,4%	1,4%	0,42 (0,24-0,72)	59%	2%	51
Meunier et al. ^e , 2004, EC fase III placebo control, 3 años	n = 1.649 ♀ y OP pm y ≥ 1 FV	rSr = 2 g/día	32,8%	20,9%	0,41 (0,48-0,73)	59%	12%	8
Cummings et al. ¹⁶³ , 2009, EC plac control, 3 años	n = 7.868 ♀ y OP pm (23% FV)	Den = 60 mg/6 meses	7,2%	2,3%	0,32 (0,26-0,41)	68%	4,9%	20
<i>Fractura de cadera</i>								
Black et al. ^a , 1996, EC doble ciego placebo control, 3 años	n = 2.027 ♀ con ↓ DMO y ≥ 1 FV	Aln = 5 mg/día → 10 mg/d			0,49 (0,23-0,99)	47%	1%	91
McClung et al. ^f , 2001, EC aleatorizado placebo control, 3 años	n = 5.445 ♀ (70-79 años) OP y 1 FR no es fx cad	Ris = 2,5 mg/día Ris = 5 mg/día			0,50 (0,30-0,90)	50%	1%	99
Black et al. ¹⁴⁸ , 2007, EC doble ciego placebo control, 3 años	n = 3.886 ♀ ≥ 80 años y ≥ 1 FR no es fx cad o ↓ DMO n = 7.765 ♀ y OP pm (62% FV)	Zol = 1 infusión (5 mg) anual			0,80 (0,60-1,20) 0,59 (0,42-0,83)	NS 41%	NS 1,1%	NA 91

Tabla 5 (Continuación)

Estudio	Población	Intervención	% FV PLC	% FV INT	RR (IC del 95%)	RRR	RAR	NNT
Lyles et al. ¹⁴⁹ , 2007, EC doble ciego placebo control, 1,9 años*	n = 2.127 pacientes con FC	Zol = 1 infusión (5 mg) anual			NS	NS	NS	NA
Reginster et al. ¹⁹⁶ , 2005, EC doble ciego placebo control, 5 años**	n = 5.091 ♀ y OP pm (55% FV)	rSr = 2 g/día			NS	NS	NS	NA
Cummings 2009 ¹³ , EC aleatoriz placebo control, 3 años	n = 7.858 ♀ y OP pm	Den = 60 mg/6 meses			0,60 (0,37-0,97)	40%	0,5%	200

Aln: alendronato; Baz: bazadoxifeno; Calciton: calcitonina; DMO: densidad mineral ósea; EC: ensayo clínico; FC: fractura de cadera; FR no es fx cad: factor de riesgo no esquelético de fractura de cadera; FV: fractura vertebral; IC: intervalo de confianza; INT: intervención; mg: miligramo; µg: microgramo; ng: nanogramo; Las: lasofoxifeno; NA: no aplicable; NNT: número necesario de pacientes que se deben tratar para evitar un evento; NS: no diferencias estadísticamente significativas; OP: osteoporosis; PLC: placebo; pm: posmenopáusica; Ral: raloxifeno; Ris: risedronato; RR: riesgo relativo; RRA: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo; rSr: ranelato de estroncio; Trp: teriparatida; Zol: zoledronato.

RR: incidencia en expuestos/incidencia en no expuestos; la probabilidad de que ocurra un evento (p. ej., fracturas). Si es < 1, la intervención es protectora del evento.

RRR: $(1-RR) * 100$; si una intervención reduce el riesgo de un evento, el RRR expresaría el porcentaje en el que la intervención contribuiría a disminuir el riesgo del evento relativo al que ha ocurrido en el grupo control.

RAR: $(\text{incidencia en no expuestos} - \text{incidencia en expuestos}) * 100$; se refiere al porcentaje de eventos que podríamos evitar con la intervención. Si esta es 0,40 (es decir el 40%), de cada 100 personas tratadas con la intervención podemos evitar 40 eventos.

NNT: $1/RAR$; número necesario de pacientes que se deben tratar para evitar un evento.

*Media del seguimiento.

**En un subgrupo de 1.977 mujeres con riesgo muy elevado de fractura de cadera (edad media 80 años) hubo una reducción del riesgo de un 36% ($p=0,046$).

^a 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;348:1535-1541.

^b Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280:2077-2082.

^c Chesnut CH, Ettlinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:391-401.

^d Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, LaCroix AZ, Vukicevic S, Reid DM, et al. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2010;362:686-96.

^e 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.

^f McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344:333-40.

Tabla 6
Medidas preventivas de la osteonecrosis de maxilares de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

<p>Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con BF se realice una vez evaluados los beneficios (prevención de fracturas por fragilidad ósea) y riesgos para el paciente individual, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la OM. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los servicios de salud de las CC. AA. y las sociedades científicas. Una vez decidida la necesidad de tratamiento con BF, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se debe realizar una valoración inicial del estado de su salud buco-dental del paciente y revisiones odontológicas con regularidad. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente síntomas tales como dolor o inflamación orales - Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza) - Si son necesarias extracciones o procedimientos invasivos, se recomienda que el odontólogo refiera al enfermo a centros con experiencia en este tipo de pacientes <p>Los pacientes que desarrollen una OM, deberá recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología. Para la aplicación efectiva de estas recomendaciones, es fundamental el desarrollo de guías y protocolos locales, compartidos por los diferentes medios y niveles asistenciales implicados en el seguimiento del paciente</p>
--

BF: bifosfonatos; CC. AA.: comunidad autónoma; OM: osteonecrosis de maxilares.

Debido a que la prescripción de genéricos constituye un objetivo básico de los sistemas de salud, es necesario realizar estudios independientes de calidad para que el clínico pueda prescribir el genérico sin ningún género de dudas¹³².

Risedronato. El risedronato es eficaz en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluidas las de cadera, en mujeres posmenopáusicas y OP con y sin fracturas previas¹³³⁻¹³⁷. La posología más utilizada es la de 35 mg/semanal por vía oral¹³⁸, existiendo además una presentación que permite su administración mensual en dosis de 75 mg durante 2 días consecutivos. También disponemos de un preparado genérico.

Ibandronato. El ibandronato es eficaz en la prevención de fracturas vertebrales a dosis de 2,5 mg/día por vía oral en mujeres posmenopáusicas con OP con y sin fracturas previas. La eficacia en las fracturas no vertebrales es significativa únicamente en el subgrupo con riesgo más alto. No presenta eficacia en la fractura de cadera. Se utiliza una dosis bioequivalente de 150 mg en toma única mensual^{120,139-144}. También se puede administrar en una inyección por vía intravenosa de 3 mg cada trimestre o cada 3 meses¹⁴⁵, cuyo perfil de seguridad es aceptable y puede realizarse ambulatoriamente¹⁴⁶, siendo una opción interesante para pacientes con riesgo evidente de incumplimiento terapéutico¹⁴⁷.

Zoledronato. Es un BF comercializado para uso exclusivo por vía intravenosa. Se pauta en una dosis anual de 5 mg, en régimen de hospital de día. Es eficaz para reducir la incidencia de fracturas vertebrales clínicas, morfométricas, no vertebrales y de cadera durante 3 años¹⁴⁸. También reduce la mortalidad global en los pacientes con fractura de cadera¹⁴⁹, sin que exista una explicación clara a este respecto¹⁵⁰. Constituye una alternativa para pacientes con OP y riesgo elevado de fracturas o en aquellos que no toleren o en los que estén contraindicados los BF por vía oral.

Eventos adversos de los bisfosfonatos. El perfil general de seguridad de los BF es aceptable (véase la tabla 4). Sin embargo, se ha comunicado una serie de eventos adversos, potencialmente relacionadas con los BF, que pueden ser graves¹⁵¹. Aunque no es el objetivo de este documento realizar una revisión exhaustiva sobre el tema, sí comentaremos algunos aspectos relevantes.

El panel, sobre la base de la evidencia disponible, no cree necesario suspender los BF en caso de procedimientos dentales por el riesgo de osteonecrosis (NE 2a; GR B; GA 95%).

Se han comunicado casos de osteonecrosis de los maxilares (OM), pero su incidencia en pacientes con OP es muy baja (1/10.000 e incluso 1/100.000), y se ha asociado al uso prolongado de BF^{152,153}. Entre las recomendaciones publicadas en este sentido, destacamos las de la AEMyPS (tabla 6), a la que remitimos al lector¹⁵⁴. Estas incluyen una higiene y revisión bucal correcta, y en caso de procedimiento odontológico invasivo (exodoncia o implante), se recomienda esperar a que finalice el proceso de cicatrización para pautar un BF. Por otro lado, existe controversia sobre la actitud que se debe seguir en aquellos pacientes que ya estén tomando BF. El

panel considera que se debe valorar individualmente, sopesando riesgos y beneficios, la interrupción del tratamiento 3-6 meses, ya que el beneficio de esta práctica no ha sido evaluado científicamente. También se ha sugerido el uso del marcador CTX, que por encima de un umbral determinado podría estar asociado con mayor riesgo de OM¹⁵⁵; sin embargo, no existe una evidencia consistente que lo avale¹⁵⁶.

Se debe prestar atención a la aparición de dolor en muslos, especialmente en pacientes con tratamientos prolongados con BF, y realizar radiografías para descartar fracturas de estrés (y tratar de evitar que progresen) o identificar fracturas atípicas (NE 2a; GR B; GA 95%).

Se han descrito casos de fracturas atípicas (subtrocantéreas/diafisarias de fémur), cuya incidencia también es muy baja (aunque pudiera estar infraestimada). Suelen ser bilaterales, muchas veces acompañadas de pródomos (dolor en muslos y/o ingle), y a veces se asocian a algunas comorbilidades y/o la toma de medicamentos como: THS, inhibidores de la bomba de protones o glucocorticoides¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

No se ha demostrado una asociación entre el desarrollo de fibrilación auricular y el uso de zoledronato por vía intravenosa. Existen casos aislados de cáncer de esófago en pacientes con BF por vía oral, aunque no se ha confirmado esta asociación. El dolor osteomuscular, el daño renal y la hepatotoxicidad de los BF son excepcionales y rara vez ocasionarán la retirada del fármaco¹⁶⁰.

En caso de evento adverso relevante con el uso de BF, el panel recomienda suspender el BF y valorar la indicación de un fármaco con mecanismo de acción diferente (NE 5; GR D; GA 95%).

En caso de evento adverso relevante, como la OM, y aunque no existe evidencia científica que indique que la retirada del fármaco mejore la evolución del proceso, es prudente suspenderlo y valorar la indicación de fármacos con un mecanismo de acción diferente del de los BF.

Denosumab. Denosumab se puede recomendar como fármaco de primera línea para el tratamiento de la OP postmenopáusica con riesgo de fractura (NE 1b; GR A; GA 95%).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos. Es, por lo tanto, un fármaco antirresortivo autorizado para el tratamiento de la OP posmenopáusica con riesgo alto de fractura a la dosis de 60 mg/6 meses por vía subcutánea^{161,162} (tabla 4).

Se ha publicado que reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales un 68% frente a placebo a los 3 años de tratamiento (RR = 0,32; IC del 95%, 0,26-0,41), el riesgo de fracturas de cadera en un 40% (RR = 0,60; IC del 95%, 0,37-0,97), el de fracturas no vertebrales en un 20% (RR = 0,80; IC del 95%, 0,67-0,95) y el de fracturas múltiples (≥ 2)¹⁶³ (véase la tabla 5). Su efecto es reversible, dado que la inhibición que produce en la resorción ósea desaparece rápidamente conforme declinan sus niveles séricos^{164,165}. Es eficaz en pacientes previamente tratados con alendronato, aun sin intervalo de descanso¹⁶⁶, y reduce los niveles de los

biomarcadores de remodelado óseo, especialmente los de resorción, más rápida e intensamente que el alendronato^{167,168}. También produce incrementos marcados de DMO en columna lumbar, cadera total y cuello femoral, radio distal y cuerpo total, desde los 12 meses de tratamiento, mayores que con el alendronato y muy superiores a placebo^{163,164,167-171}.

La incidencia global de eventos adversos es similar a la de placebo en cuanto a infecciones en general, cáncer, hipocalcemia y eventos cardiovasculares^{163,164,167-170}, aunque se ha descrito un leve aumento de infecciones urinarias y cutáneas^{163,172} (véase la tabla 4).

Fármacos anabólicos.

Análogos de parathormona. Los análogos de PTH se pueden recomendar como fármacos de primera línea para el tratamiento de la OP con elevado riesgo de fractura (NE 1b; GR A; GA 90%).

La PTH tiene efectos osteoformadores^{173,174}, puede prolongar la vida de los osteoblastos, tanto si se administra completa¹⁷⁵ o sólo la fracción aminoterminal¹⁷⁶. Existen comercializadas dos moléculas (véase la tabla 4): la teriparatida (Trp) o rhPTH 1-34 usada a dosis 20 µg/día por vía subcutánea, y la rhPTH 1-84 (PTH 1-84) a dosis de 100 µg/día por vía subcutánea. Son, por lo tanto, fármacos osteoformadores, cuyo efecto es fundamentalmente anabólico. La principal diferencia farmacocinética es que la Trp se mantiene elevada menos de 3 h, mientras que la PTH 1-84 lo hace hasta 9 h^{177,178}.

La PTH 1-34 reduce la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, aunque no las fracturas de cadera, tanto en monoterapia¹⁷⁹ como asociada a THS^{180,181}. La PTH 1-84 presenta efectividad en la reducción de las fracturas vertebrales en mujeres sin y con fractura previa¹⁸². Ambas son superiores al alendronato en el incremento de la DMO¹⁸³⁻¹⁸⁶ (tabla 5).

Existe limitación de la duración del tratamiento a 2 años, tanto con Trp como con PTH 1-84, debido a la aparición de osteosarcomas en ratas Fischer en tratamiento con Trp durante 2 años^{179,187}, aunque en humanos no está demostrada esta asociación¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

Las reacciones adversas, en general, no son graves con ambos fármacos. Destacan la hipercalcemia e hipercalcemia^{177-179,182,191,192}, por lo que se aconseja estudiar los niveles de calcio en sangre y orina en los pacientes que inician tratamiento. La monitorización de la calcemia y la calciuria durante el tratamiento solo es necesaria con la PTH 1-84. Para más información, consúltese la tabla 4.

Fármacos de acción mixta.

Ranelato de estroncio. El ranelato de estroncio (rSr) se puede recomendar como fármaco de primera línea para el tratamiento de la OP posmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales y las fracturas de cadera en un subgrupo de alto riesgo (> 70 años y DXA cuello femoral T ≤ 3 DE) (NE 1b; GR A; GA 90%).

El rSr produce un aumento de la formación y una disminución de la resorción ósea, de forma moderada, que se traduce en un incremento real de la masa ósea y de la resistencia ósea¹⁹³⁻¹⁹⁵. Está indicado en el tratamiento de la OP en mujeres posmenopáusicas (tabla 4).

Aumenta la DMO del 12,7 al 14,4% en la columna lumbar, un 5,7-8,2% en el cuello de fémur y un 7,1-9,8% en la cadera total^{196,197}. Sin embargo, parte de este aumento se debe al depósito de estroncio en el hueso, por lo que el incremento es un 50% de los referidos. Este efecto se mantiene a los 5 años¹⁹⁸. El rSr a los 3 años de tratamiento reduce las fracturas vertebrales un 41% (efecto detectado en el primer año), las no vertebrales en un 16%, las fracturas no vertebrales mayores en un 19% y las fracturas de cadera en un 36% en un subgrupo de riesgo alto (tabla 5). A los 8 años se mantiene este beneficio¹⁹⁹.

Tabla 7
Fármacos en desarrollo

Fármacos inhibidores de la resorción
1. Inhibición de la cathepsina K
Odanacatib
Relacatib
MK-0674
2. Inhibición de las integrinas
3. Inhibición de la Src-quinasa
4. Inhibición de los mecanismos de acidificación
Fármacos anabólicos
1. Modulación de la vía de señalización Wnt
Anticuerpos anti-esclerostina (AMG-785)
Inhibidor de la sFRP
2. Inhibición de las activinas (ACE-011)

Aunque se ha señalado la posibilidad de que aumente la tendencia a la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, no está claramente demostrado²⁰⁰. La ficha técnica recomienda extremar las precauciones en pacientes en riesgo de desarrollar estos eventos. Se han descrito también casos de síndrome de DRESS^{201,202} y, aunque es muy infrecuente, se recomienda que los pacientes sean informados para que abandonen el tratamiento si aparece un exantema y buscar atención médica. En cuanto al resto de los eventos adversos, son, en general, moderados y transitorios²⁰³ (véase la tabla 4).

Fármacos en fase de desarrollo

En la tabla 7 se muestran los fármacos que potencialmente pueden aumentar el arsenal actualmente disponible frente a OP. El desarrollo de los fármacos antirresortivos está en una fase más avanzada que el de los fármacos anabólicos.

Algunos parecen inhibir de forma rápida, selectiva y reversible a la cathepsina K, cuya función principal es degradar la matriz ósea: odanacatib²⁰⁴⁻²⁰⁶ y MK-0674²⁰⁷.

También se están desarrollando fármacos con capacidad de inhibir a las integrinas²⁰⁸ o a la Src-quinasa²⁰⁹ o de interferir con el proceso de acidificación (canales de cloro, ATP-asa vacuolar)²¹⁰.

Los fármacos anabólicos en desarrollo actúan sobre dos elementos reguladores de la actividad osteoblástica: la vía de señalización Wnt y las activinas²¹¹⁻²¹⁷.

Terapia combinada y secuencial

Se recomienda instaurar el tratamiento antirresortivo al finalizar el ciclo de 24 meses con el fármaco anabólico y no se aconseja su administración de forma concomitante con BF (NE 1b; GR A; GA 100%).

Los análogos de la PTH pueden ser administrados de forma secuencial con inhibidores de la resorción ósea o con fármacos de acción mixta^{180,181,184,218-222}. No obstante, la utilización con raloxifeno²²⁰ o estrógenos^{180,181} no parece inhibir su acción. El hecho de haber recibido tratamiento previo con antirresortivos no parece modificar el efecto anabólico de la Trp^{223,224}.

El tratamiento combinado con antirresortivos no puede recomendarse de forma generalizada, aunque su uso podría estar justificado en casos muy seleccionados (NE 5; GR D; GA 85%).

Se han ensayado múltiples asociaciones: estrógenos con etidronato²²⁵, alendronato²²⁶, risedronato²²⁷ o Trp^{180,221}; alendronato con raloxifeno¹⁰⁹, Trp²²⁸ o PTH (1-84)^{184,218} y Trp con raloxifeno²²⁰. La administración combinada de estos fármacos consigue, en la mayor parte de los casos, un mayor incremento de la DMO que la monoterapia, pero no hay evidencia de que mejore claramente la eficacia antifractura. Tan solo el uso concomitante de estrógenos y Trp ha demostrado una reducción significativa de nuevas fracturas vertebrales¹⁸⁰. No obstante, las

combinaciones de estos fármacos son bien toleradas y no tienen efectos negativos en el tejido óseo.

¿En qué pacientes está indicada la instauración de un tratamiento farmacológico?

Iniciaremos un tratamiento farmacológico en (NE 5; GR D; GA 74%):

1. Mujeres posmenopáusicas con:

- Fractura por traumatismo de baja intensidad, independientemente del valor de DMO.
- OP (DMO inferior a -2,5 DE en la puntuación T, en columna y/o fémur) con o sin fracturas, valorando los factores de riesgo.
- La utilización del algoritmo FRAX[®] puede ayudarnos en la toma de decisión cuando consideremos la instauración de un tratamiento farmacológico

Valoraremos el tratamiento farmacológico:

- Menopausia precoz (< 45 años) según DXA y/o otros factores de riesgo.
- Osteopenia (DMO entre -1 y -2,5 DE en la puntuación T) El tratamiento se reservará a casos muy concretos, como serían las osteopenias intensas cercanas a la OP en las mujeres más jóvenes y con factores de riesgo alto de fractura.

En la **tabla 1** se exponen los factores de riesgo más importantes¹²; algunos pueden ser en sí mismo una indicación de tratamiento, como la administración de glucocorticoides en dosis superiores a 5 mg/día durante más de 3 meses.

¿Durante cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento y cómo se valora su eficacia?

El tratamiento de la OP, salvo contraindicación, debe mantenerse durante años (NE 5; GR D; GA 100%).

Las dos análogos de PTH solo pueden administrarse durante 24 meses. El resto ha mantenido su eficacia y seguridad durante periodos variables: alendronato hasta 10 años, risedronato y etidronato hasta 7 años, ibandronato hasta 3 años^{139,148}, raloxifeno 8 años²²⁹, zoledronato 6 años²³⁰ calcitonina 5 años¹⁰⁷, denosumab 3 años¹⁶³, y rSr hasta 8 años¹⁹⁹. Debemos recordar que se han descrito casos de fracturas atípicas con los tratamientos prolongados con B_F²³¹.

Los fármacos antiosteoporóticos reducen pero no anulan el riesgo de nuevas fracturas, por lo que el tratamiento puede ser eficaz a pesar de que el paciente presente nuevas fracturas.

Se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento mediante DXA central cada 2-3 años, independientemente del tipo de fármaco (NE 5; GR D; GA 75%).

Al inicio del tratamiento puede ser conveniente repetir la DXA central al año y en situaciones de riesgo alto de fractura, como pacientes trasplantados, corticoterapia a dosis altas y fracturas vertebrales múltiples, cada 6 o 12 meses (NE 5; GR D; GA 75%).

Los marcadores de remodelado óseo pueden ser útiles para valorar precozmente la eficacia del tratamiento y para ayudar a mejorar la persistencia de éste (NE 2c; GR C; GA 80%).

Se recomienda evaluar la respuesta terapéutica a los fármacos antiosteoporóticos con una DXA central, teniendo en cuenta también las características de cada paciente^{22,23,232-235}. Los marcadores de remodelado óseo pueden ser útiles para valorar precozmente la eficacia del tratamiento²²⁻²⁴.

La aparición de nuevas fracturas junto a un descenso de los valores de DMO superior al 2%, que corresponde al mínimo cambio significativo después de al menos un año de tratamiento, se puede considerar como una respuesta terapéutica inadecuada. Si solo se da una de esas dos situaciones, estaremos ante una probable respuesta inadecuada. Por el contrario, la respuesta adecuada al

tratamiento vendrá definida por la ausencia de estas dos circunstancias negativas²⁴.

¿Cuál es el fármaco antiosteoporótico más indicado?

La selección del fármaco específico para un paciente con OP debe basarse en: a) evidencia de la eficacia en pacientes de sus características; b) ausencia de contraindicaciones; c) potencialidad real de cumplimentación; d) eventos adversos, y e) eficiencia de su prescripción.

Debe considerarse la eficiencia de la prescripción en su globalidad y no solo el precio del fármaco, dado que factores como los costes asociados a la administración o su eficacia antifracturaria inciden en los costes de tratar. La prescripción ha de ser viable y tener en cuenta los otros tratamientos asociados (plurimedición) y la autonomía del paciente para conseguir su cumplimiento óptimo.

El paciente debe recibir información y participar en la toma de decisiones en lo referente a la selección de un determinado fármaco (NE 5; GR D; GA 100%).

Osteoporosis del varón

En el varón, para el diagnóstico de OP se recomienda el mismo criterio densitométrico que en las mujeres (NE 5; GR D; GA 95%).

La OP masculina es una entidad frecuente, y con una morbimortalidad similar o superior a la de la mujer. La prevalencia de OP densitométrica en varones españoles > 20 años se estimó entre un 2,5 y un 4,2%^{236,237}, la de de fracturas vertebrales radiológicas en el 20% en los hombres de < 65 años y en el 25% en los de > 65 años²³⁸, y la incidencia de fractura de cadera entre 73-115/100.000 habitantes > 50 años^{239,240}. Sin embargo, su sospecha diagnóstica es habitualmente baja, salvo que existan claros factores de riesgo (corticoides, hepatopatía crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.).

En el varón, se aconseja realizar un estudio básico de las causas más frecuentes de OP secundaria mediante historia clínica y las exploraciones complementarias que se requieran (NE 5; GR D; GA 100%).

Existen diferencias etiopatogénicas²⁴¹ y factores de riesgo entre hombres y mujeres. Las OP secundarias son más frecuentes en el varón²⁴¹⁻²⁴⁴. En España, la causa más frecuente es el hipogonadismo (10-20%)²⁴², seguido de la corticoterapia crónica y el enolismo, habitualmente asociado a enfermedad hepática^{245,246}.

En el tratamiento de la OP del varón se recomiendan las mismas medidas generales que en la mujer, el uso de fármacos aprobados para ese fin (NE 5; GR D; GA 75%).

Actualmente, los fármacos que tienen indicación para la OP masculina son: risedronato²⁴⁷ zoledronato²⁴⁸ y Trp²⁴⁹, con la misma dosificación y pauta que en la OP de la mujer.

Se recomienda realizar el seguimiento, la evaluación y la duración del tratamiento como en la OP en la mujer (NE 5; GR D; GA 95%).

Osteoporosis premenopáusica

En la mujer premenopáusica, los criterios de diagnóstico según la DXA son distintos. Así, el valor de la DMO se debe aplicar utilizando la escala-Z y el diagnóstico de «masa ósea baja» se establece si escala-Z es < -2 DE. La presencia de fracturas por fragilidad, particularmente asociadas a una masa ósea baja, permite establecer el diagnóstico de OP (NE 5; GR D; GA 87%)^{250,251}.

Considerando que en cerca del 50% de los casos existen procesos asociados, se recomienda un estudio exhaustivo y dirigido para identificar una causa subyacente (NE 5; GR D; GA 91%).

Las causas más frecuentes son: tratamiento con glucocorticoides o enfermedad de Cushing, asociación al embarazo, osteogénesis

imperfecta o déficit estrogénico, anorexia nerviosa y/o enfermedades malabsortivas intestinales. Además, se sabe que en las formas idiopáticas es frecuente la asociación a hipercalciuria y a antecedentes familiares de OP.

El abordaje terapéutico incluye una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, ejercicio físico, evitar el consumo de tabaco y alcohol²⁵², y el tratamiento de la causa subyacente.

En pacientes que únicamente presentan una disminución de la DMO sin otros factores de riesgo asociados, no suele ser necesaria la intervención farmacológica, aunque es recomendable realizar un seguimiento de estas pacientes (NE 5; GR D; GA 96%).

El tratamiento farmacológico se considerará en casos concretos como en las pacientes con fracturas o en aquéllas que presentan factores asociados, especialmente el tratamiento con glucocorticoides y el hipogonadismo. En estos casos, pueden estar indicados los BF, los estrógenos o la calcitonina, o bien, el tratamiento con PTH o Trp.

Los BF en las mujeres fértiles deben utilizarse con cautela, ya que existen pocos datos sobre su seguridad (NE 5; GR D; GA 96%).

Por ello, deberán indicarse medidas anticonceptivas en las pacientes que siguen dicho tratamiento^{7,253}.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides

La OP por glucocorticoides (GC) es la causa más frecuente de OP secundaria, llegando a suponer hasta un 25% de todos los casos de OP²⁵⁴. Se estima además que se producirán fracturas en un tercio de los tratados al año de tratamiento y en un 50% en algún momento de su evolución²⁵⁵.

El riesgo de fractura producida por los GC depende de varios factores: la DMO al comienzo del tratamiento, la dosis diaria y acumulada, y la enfermedad subyacente. La pérdida de DMO es rápida, sobre todo durante el primer año, incluso con dosis bajas, el hueso trabecular es el más afectado²⁵⁶. Existen unas características individuales que los hacen más vulnerables, pacientes con menos dosis de corticoides desarrollan más osteoporosis que otros con dosis más altas²⁵⁷. Debido a la gran alteración que producen sobre la microarquitectura, las fracturas producidas por los GC aparecen con valores de DMO mayores que en otros tipos de OP, por lo que el umbral de intervención se debe situar por encima de la puntuación T de la OP posmenopáusia.

La prevención y el tratamiento de la OP se iniciarán tan pronto como sea posible. Se debe indicar medidas preventivas a los pacientes que vayan a tomar dosis equivalentes ≥ 5 mg/día de prednisona durante más de 3 meses. Si hay antecedentes de fractura por fragilidad y en los pacientes de más de 65 años, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico. En aquellos que no presenten fracturas y tengan menos de 65 años, se realizará una DXA y si esta presenta una T $< -1,5$ DE también está indicado el tratamiento farmacológico²⁵⁸.

Medidas preventivas: en los pacientes que vayan a tomar de forma prolongada GC se debe considerar: a) la dosis más baja posible y el menor tiempo posible; b) evitar el consumo de tabaco/alcohol, dieta equilibrada con ingesta adecuada de calcio, etc.; c) prevención de la pérdida muscular y de las caídas con un programa de nutrición y ejercicio físico adecuados, d) suplementación con calcio y vitamina D (NE 5; GR D; GA 90%).

Tratamiento farmacológico: los BF (alendronato, risedronato o zoledronato) y la Trp han demostrado su eficacia en la prevención y el tratamiento de la OP por GC²⁵⁸⁻²⁶⁷. Todos los tratamientos deben ser siempre suplementados con dosis adecuadas de calcio y vitamina D. En los pacientes con riesgo alto de fractura, se puede iniciar un tratamiento con osteoformadores (Trp) seguido de BF. Ha de considerarse el tratamiento con tiazidas (25 mg/día) en aquellos pacientes que presenten hipercalciuria.

Según las fichas técnicas, los fármacos que tienen indicación en la OP corticoidea son Trp, risedronato y zoledronato (véase la tabla 4).

Discusión

Como ya hemos comentamos en la introducción, el objetivo de este documento ha sido la puesta al día de los nuevos avances en los distintos aspectos de la osteoporosis relacionados con la práctica clínica: diagnóstico, valoración, seguimiento y tratamiento. Esta ha sido una tarea conjunta entre los miembros del panel y la UI de la SER que, junto con revisores de la SER, ha efectuado un amplio trabajo de revisión sistemática sobre distintos temas de interés y ha proporcionado la rigurosidad científica necesaria para poder efectuar la recomendaciones con su grado de evidencia y también el grado de consenso de las mismas, para proporcionar al lector la valoración más objetiva de estas recomendaciones.

En este documento destaca una serie de nuevas aportaciones en el campo de actuación de los anteriores y la inclusión de unas tablas que complementan las diversas recomendaciones. Por un lado, se han ampliado los campos de interés clínico con la osteoporosis premenopáusia, del varón y la secundaria a los corticoides. Por otro, se han incorporado dos nuevos fármacos antirresortivos: el bazedoxifeno y el denosumab. También se ha incluido el resultado de las revisiones sistémicas encaminadas a responder las siguientes preguntas: la relación de los BF con la osteonecrosis de mandíbula y las fracturas atípicas del fémur, la relación de los suplementos con calcio y la aparición de litiasis renal, y el grado de evidencia de diferentes algoritmos para calcular el riesgo de fractura. Y, finalmente, se han incorporado tablas que resumen la eficacia de los diferentes fármacos en la reducción de fracturas y también de las indicaciones actuales aprobadas (fichas técnicas), dosificación, acontecimientos adversos e interacciones con otros fármacos.

También es importante destacar algunas observaciones de este documento que nos parecen necesarias. La primera es que la valoración del riesgo de fractura es uno de los temas que ha presentado más debate entre los miembros del panel, ya que se planteaba seguir con el criterio utilizado en los anteriores documentos o bien la utilización del algoritmo FRAX[®]. La resolución del panel ha consistido en la exposición de ambos planteamientos para que el lector pueda tener la información más amplia posible y que sirva de ayuda en la identificación de los pacientes con riesgo de osteoporosis.

El grado de evidencia de los diferentes fármacos se basa en sus «estudios principales» y en la mayoría el objetivo primario propuesto ha sido la reducción de las fracturas vertebrales, por lo que la eficacia en la reducción de fracturas no vertebrales y de cadera no presenta el mismo grado de evidencia. Únicamente el rSr y el risedronato han efectuado estudios en los que el objetivo primario ha sido las fracturas no vertebrales y las de cadera, respectivamente.

Como consta en el documento, y según la Agencia Europea del medicamento, las indicaciones del bazedoxifeno y el denosumab son para mujeres con riesgo algo de fractura, lo que contrasta con el análisis de sus estudios principales que se basan en poblaciones con una mayoría de pacientes sin fractura osteoporótica previa. Por lo que los podemos considerar de riesgo moderado. Es necesario tener en cuenta esta consideración en la elección del fármaco adecuado.

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. CEBM CFEBM. Oxford Centre for Evidence-based Medicine -Levels of Evidence (March 2009). 2009 [actualizado Marzo 2009; citado 2 Nov 2009]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, D, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785–95.
3. National Osteoporosis Guideline Group. NOGG. Sheffield: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases; 2010 [actualizado Enero 2010; citado Marzo 2011]. Disponible en: <http://www.shf.ac.uk/NOGG/>.
4. Robinson CM, Royds M, Abraham A, McQueen MM, Court-Brown CM, Christie J. Refractures in patients at least forty-five years old. a prospective analysis of twenty-two thousand and sixty patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A:1528–33.
5. World Health Organization. Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis. 1998.
6. Melton 3rd LJ, Thamer M, Ray NF, Chan JK, Chesnut 3rd CH, Einhorn TA, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res*. 1997;12:16–23.
7. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and Management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002;167 Suppl 10:S1–34.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [actualizado Mayo 2011; citado Mayo 2011]. Disponible en: www.sign.ac.uk.
9. Melton 3rd LJ. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res*. 1995;10:175–7.
10. Herrera A, Cáceres E, Caeiro JR, Canales V, Curto JM, Fernández N, et al. Recomendaciones de manejo clínico del paciente mayor de 50 años con fractura osteoporótica. *REEMO*. 2003;12:125–8.
11. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1033–46.
12. 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.
13. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359:1929–36.
14. Katerewicz E. Anamnesis. Exploración física. Estudio analítico. En: Arboleya L, Pérez L, editores. Manual de enfermedades óseas Sociedad Española de Reumatología. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 65–70.
15. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. *European Vertebral Osteoporosis Study Group*. *Bone*. 1993;14 Suppl 1:S89–97.
16. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johansson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16:1330–8.
17. Brown JP, Fortier M. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 Update. *JOGC*. 2006;S95–112.
18. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4431–7.
19. Cerda Gabaroi D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martínez MA, Muxi A, et al. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause*. 2010;17:135–9.
20. Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc*. 2008;67:157–62.
21. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2009;7:84–90.
22. 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.
23. Eastell R, Kregel JH, Chen P, Glass EV, Reginster JY. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:61–6.
24. Díez-Pérez A, González-Macías J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporos Int*. 2008;19:1511–6.
25. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott 3rd TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15:721–39.
26. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2003;14:520–4.
27. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Cannata-Andía JB. Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female Spanish population older than 50. *Osteoporos Int*. 2005;16:2013–7.
28. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005;16:581–9.
29. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2003;14:61–8.
30. Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E, Kolta S, Roux C, Fardellone P. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine*. 2009;76:241–7.
31. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2010 [actualizado 2010; citado Mayo 2011]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm>.
32. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. 2008 [actualizado 2008; citado Abril 2011]. Disponible en: www.nof.org.
33. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Canadian Physician pocket guide to BMD testing. 2004 [actualizado 2004; citado Abril 2011]. Disponible en: <http://www.iscd.org/Visitors/PDFs/ISCD-CANADIANPanelOfficialPositions-BMDcard.pdf>.
34. Lewiecki EM, Baim S, Langman CB, Bilezikian JP. The official positions of the International Society for Clinical Densitometry: perceptions and commentary. *J Clin Densitom*. 2009;12:267–71.
35. Panel de expertos del Documento de Consenso 2006 de la SER sobre la osteoporosis posmenopáusica. Documento de Consenso 2006 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. *Reumatol Clin*. 2007;3 Suppl 1:26–32.
36. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19:399–428.
37. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, Del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoides y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp*. 2008;28 Suppl 1:1–24.
38. Kanis JA, Melton 3rd LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9:1137–41.
39. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:1395–408.
40. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Strom O, Borgstrom F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21 Suppl 2:S407–13.
41. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994;4:368–81.
42. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2000;11:192–202.
43. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1254–9.
44. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1947–54.
45. Schuit SC, Van der Klift M, Weel AE, De Laet CE, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004;34:195–202.
46. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1185–94.
47. Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in multiple types: a prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res*. 2006;21:1550–6.
48. Leslie WD, Tsang JF, Caetano PA, Lix LM. Effectiveness of bone density measurement for predicting osteoporotic fractures in clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:77–81.
49. Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2010;153:99–111.
50. Hans D, Downs Jr RW, Duboeuf F, Greenspan S, Jankowski LG, Kiebzak GM, et al. Skeletal sites for osteoporosis diagnosis: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*. 2006;9:15–21.
51. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11:75–91.
52. Hans DB, Shepherd JA, Schwartz EN, Reid DM, Blake GM, Fordham JN, et al. Peripheral dual-energy X-ray absorptiometry in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*. 2008;11:188–206.
53. Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM, Luckey MM, Downs Jr RW, Lentle BC. Precision assessment and radiation safety for dual-energy X-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*. 2005;8:371–8.
54. Lewiecki EM, Binkley N, Petak SM. DXA quality matters. *J Clin Densitom*. 2006;9:388–92.
55. Bell KJ, Hayen A, Macaskill P, Irwig L, Craig JC, Ensrud K, et al. Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data. *BMJ*. 2009;338:b2266.

56. Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S, Stewart A, Bauer DC, Del Rio Barquero L, et al. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11:163–87.
57. Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen IE, et al. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2006;144:832–41.
58. Engelke K, Adams JE, Armbrrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11:123–62.
59. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1–129.
60. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton 3rd LJ, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008;42:467–75.
61. WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level Geneva (Switzerland). World Health Organization; 2007 [actualizado 2007; citado Mayo 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>.
62. Hind K, Burrows M. Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials. *Bone.* 2007;40:14–27.
63. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabedian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone.* 2010;46:294–305.
64. Chevalley T, Rizzoli R, Hans D, Ferrari S, Bonjour JP. Interaction between calcium intake and menarcheal age on bone mass gain: an eight-year follow-up study from prepuberty to postmenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:44–51.
65. Rowlands AV, Ingledew DK, Powell SM, Eston RG. Interactive effects of habitual physical activity and calcium intake on bone density in boys and girls. *J Appl Physiol.* 2004;97:1203–8.
66. Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. High-protein intake enhances the positive impact of physical activity on BMC in prepubertal boys. *J Bone Miner Res.* 2008;23:131–42.
67. Martyn-St James M, Carroll S. Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:251–67.
68. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD000333.
69. Korpelainen R, Keinänen-Kiukaanniemi S, Heikkinen J, Vaananen K, Korpelainen J. Effect of impact exercise on bone mineral density in elderly women with low BMD: a population-based randomized controlled 30-month intervention. *Osteoporos Int.* 2006;17:109–18.
70. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JC. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:2234–43.
71. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23:552–9.
72. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med.* 2006;166:869–75.
73. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1780–90.
74. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336:262–6.
75. 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.
76. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669–83.
77. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:657–66.
78. 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.
79. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:1815–22.
80. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD000227.
81. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
82. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD007146.
83. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ.* 2006;332:571–4.
84. Robinovitch SN, Evans SL, Minns J, Laing AC, Kannus P, Cripton PA, et al. Hip protectors: recommendations for biomechanical testing—an international consensus statement (part I). *Osteoporos Int.* 2009;20:1977–88.
85. Cameron ID, Robinovitch S, Birge S, Kannus P, Khan K, Lauritzen J, et al. Hip protectors: recommendations for conducting clinical trials—an international consensus statement (part II). *Osteoporos Int.* 2010;21:1–10.
86. Agulnek AN, O'Leary KJ, Edwards BJ. Acute vertebral fracture. *J Hosp Med.* 2009;4:E20–4.
87. Sheon RP, Rosen H. Clinical manifestations and treatment of osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fracture [citado Mayo 2011]. Disponible en: www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=spinaldi/6255&selectedTitle=1%7E114&source=search.result.
88. Mazanec DJ, Podichetty VK, Mompoin A, Potnis A. Vertebral compression fractures: manage aggressively to prevent sequelae. *Cleve Clin J Med.* 2003;70:147–56.
89. Stadhouders A, Buskens E, Vergoesen DA, Fidler MW, De Nies F, Oner FC. Nonoperative treatment of thoracic and lumbar spine fractures: a prospective randomized study of different treatment options. *J Orthop Trauma.* 2009;23:588–94.
90. Francis RM, Aspray TJ, Hide G, Sutcliffe AM, Wilkinson P. Back pain in osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19:895–903.
91. Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, Thomsen K, Lauritsen J. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34:1349–54.
92. Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Tillman JB, Ranstam J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1016–24.
93. Voormolen MH, Mali WP, Lohle PN, Fransen H, Lampmann LE, Van der Graaf Y, et al. Percutaneous vertebroplasty compared with optimal pain medication treatment: short-term clinical outcome of patients with subacute or chronic painful osteoporotic vertebral compression fractures. The VERTOS study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:555–60.
94. Kasperk C, Hillmeier J, Noldge G, Grafe IA, Dafonseca K, Raupp D, et al. Treatment of painful vertebral fractures by kyphoplasty in patients with primary osteoporosis: a prospective nonrandomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:604–12.
95. Diamond TH, Bryant C, Browne L, Clark WA. Clinical outcomes after acute osteoporotic vertebral fractures: a 2-year non-randomised trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. *Med J Aust.* 2006;184:113–7.
96. Alvarez L, Alcaraz M, Perez-Higueras A, Granizo JJ, De Miguel I, Rossi RE, et al. Percutaneous vertebroplasty: functional improvement in patients with osteoporotic compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31:1113–8.
97. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med.* 2009;361:569–79.
98. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med.* 2009;361:557–68.
99. Klazen CA, Lohle PN, De Vries J, Jansen FH, Tielbeek AV, Blonk MC, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1085–92.
100. Pérez-Nuñez MI, Riancho del Corral JA. Vertebroplastia y cifoplastia como tratamiento de las fracturas vertebrales osteoporóticas. *Rev Osteopor Metab Miner.* 2010;2:27–33.
101. Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice. *QJM.* 2005;98:403–13.
102. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res.* 2005;20:177–84.
103. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med.* 1992;117:1–9.
104. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:2525–33.
105. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321–33.
106. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Hansen MA. Effect of salcatonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *BMJ.* 1989;299:477–9.
107. Chesnut 3rd CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *PROOF Study Group. Am J Med.* 2000;109:267–76.

108. Lyritis GP, Paspali I, Karachalios T, Ioakimidis D, Skarantavos G, Lyritis PG. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1997;275:112–4.
109. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:985–92.
110. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23:524–8.
111. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282:637–45.
112. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355:125–37.
113. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008;99:338–42.
114. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, Mitlak B, Mosca L, Grady D. Raloxifene and risk for stroke based on the framingham stroke risk score. *Am J Med.* 2009;122:754–61.
115. De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int.* 2011;22:567–76.
116. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, De Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1923–34.
117. Siris ES, Pasquale MK, Wang Y, Watts NB. Estimating bisphosphonate use and fracture reduction among U.S. women age 45 and older, 2001–2008. *J Bone Miner Res.* 2011;26:3–11.
118. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD003376.
119. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD001155.
120. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int.* 2009;20:291–7.
121. Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1861–8.
122. Cotte FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21:145–55.
123. Arboleya L. Bisfosfonatos. En: *Manual de enfermedades óseas de la SER.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 319–30.
124. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990;323:73–9.
125. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med.* 1993;95:557–67.
126. Ott SM, Woodson GC, Huffer WE, Miller PD, Watts NB. Bone histomorphometric changes after cyclic therapy with phosphate and etidronate disodium in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:968–72.
127. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2927–38.
128. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350:1189–99.
129. Dansereau RJ, Crail DJ, Perkins AC. In vitro disintegration studies of weekly generic alendronate sodium tablets (70 mg) available in the US. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:449–52.
130. Perkins AC, Blackshaw PE, Hay PD, Lawes SC, Atherton CT, Dansereau RJ, et al. Esophageal transit and in vivo disintegration of branded risedronate sodium tablets and two generic formulations of alendronate acid tablets: a single-center, single-blind, six-period crossover study in healthy female subjects. *Clin Ther.* 2008;30:834–44.
131. Ringe JD, Moller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int.* 2009;30:213–21.
132. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsens Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* 2010;21:1657–80.
133. 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.
134. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11:83–91.
135. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:542–9.
136. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004;74:129–35.
137. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23:517–23.
138. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2002;71:103–11.
139. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241–9.
140. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:654–61.
141. Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R, Sedarati F, Neate C, Reginster JY. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension. *Clin Rheumatol.* 2008;27:955–60.
142. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:237–45.
143. Sebba AI, Emkey RD, Kohles JD, Sambrook PN. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of a meta-analysis. *Bone.* 2009;44:423–7.
144. Harris ST, Reginster JY, Harley C, Blumentals WA, Poston SA, Barr CE, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone.* 2009;44:758–65.
145. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1838–46.
146. Von Moos R, Caspar CB, Thurlimann B, Angst R, Inauen R, Greil R, et al. Renal safety profiles of ibandronate 6 mg infused over 15 and 60 min: a randomized, open-label study. *Ann Oncol.* 2008;19:1266–70.
147. Boonen S, Vanderschueren D, Venken K, Milisen K, Delforge M, Haentjens P. Recent developments in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: enhanced efficacy by enhanced compliance. *J Intern Med.* 2008;264:315–32.
148. 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.
149. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799–809.
150. Colon-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW, Pieper CF, Boonen S, Delmas P, et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2010;25:91–7.
151. Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Efectos adversos de los bisfosfonatos. *Reumatol Clin.* 2011;7:189–97.
152. Abrahamson B. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2010;86:421–35.
153. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C, et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol.* 2008;9:1166–72.
154. Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios. Nota informativa de la AEMPS: Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. 2009 [actualizado 2009; citado 2010]. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI.2009-10.bisfosfonatos.htm>.
155. Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:2397–410.
156. Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res.* 2009;24:561–74.

157. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5258–65.
158. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med.* 2010;362:1761–71.
159. Koh JS, Goh SK, Png MA, Kwek EB, Howe TS. Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture? *J Orthop Trauma.* 2010;24:75–81.
160. Pazzianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:325–43.
161. Rheumatology ACo. Denosumab. 2010 [actualizado Octubre 2010; citado Abril 2011]. Disponible en: <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/2010.10.18.denosumab.asp>.
162. Lewiecki EM. Denosumab update. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:369–73.
163. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756–65.
164. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821–31.
165. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43:222–9.
166. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilliestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25:72–81.
167. 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.
168. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res.* 2010;25:1886–94.
169. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1832–41.
170. 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.
171. Genant HK, Engelke K, Hanley DA, Brown JP, Omizo M, Bone HG, et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone.* 2010;47:131–9.
172. Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I, et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2256–65.
173. Tam CS, Heersche JN, Murray TM, Parsons JA. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology.* 1982;110:506–12.
174. Hock JM, Gera I. Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone. *J Bone Miner Res.* 1992;7:65–72.
175. Whitfield J, Morley P, Willick G. The parathyroid hormone, its fragments and analogues—potent bone-builders for treating osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000;9:1293–315.
176. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1–38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology.* 2001;142:4047–54.
177. European Medicines Agency. Forsteo. 2010 [actualizado 2010; citado Mayo 2011]. Disponible en: www.emea.eu.int/humandocs/humans/EPAR/forsteo.
178. Schwiert HR, Groen EW, Sollie FA, Jonkman JH. Single-dose subcutaneous administration of recombinant human parathyroid hormone [rhPTH(1–84)] in healthy postmenopausal volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61:360–76.
179. 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.
180. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, 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.
181. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet.* 1997;350:550–5.
182. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:326–39.
183. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4528–35.
184. Black DM, Greenspan 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.
185. SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica glucocorticoidea y del varón. *Rev Clin Esp.* 2008;8 Supl 1:1–24.
186. SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica glucocorticoidea y del varón. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2009;1:53–60.
187. Jollet J, Wilker CE, Smith SY, Doyle N, Hardisty JF, Metcalfe AJ, et al. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1–84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. *Toxicol Pathol.* 2006;34:929–40.
188. Tashjian Jr AH, Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1–34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1151–61.
189. Subbiah V, Madsen VS, Raymond AK, Benjamin RS, Ludwig JA. Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. *Osteoporos Int.* 2010;21:1041–5.
190. Peris P. Toxicidad de la teriparatida. *Rev Esp Reum.* 2004;3:19–23.
191. Bevilacqua M, Dominguez L, Chebat E, Barrella M, Righini V, Gandolini G, et al. Teriparatide (1–34) vs. Parathyroid Hormone (1–84) in Women with Severe Postmenopausal Osteoporosis: a Randomized, Head-to-head Study. *En: ASBMR 30th Annual Meeting; 2008; Montréal.* 2008. p. 48.
192. Piemonte S, Romagnoli E, Cipriani C, Fassino V, Del Fiacco R, Carnevale V, et al. The effect of recombinant PTH(1–34) and PTH(1–84) on serum ionized calcium, 1,25-dihydroxyvitamin D, and urinary calcium excretion: a pilot study. *Calcif Tissue Int.* 2009;85:287–92.
193. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res.* 1993;8:607–15.
194. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol.* 2007;74:438–47.
195. Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone.* 2008;42:1131–6.
196. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adams S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2816–22.
197. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003;14 Suppl 3:S66–76.
198. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1687–95.
199. 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.
200. Breart G, Cooper C, Meyer O, Speirs C, Deltour N, Reginster JY. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int.* 2010;21:1181–7.
201. Jonville-Bera AP, Crickx B, Aaron L, Hartingh I, Autret-Leca E. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy.* 2009;64:658–9.
202. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. *European Medicine Agency on the alert.* *Osteoporos Int.* 2008;19:1811–2.
203. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Post-marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:689–94.
204. 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.
205. 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.
206. Stroup GB, Kumar S, Jerome CP. Treatment with a potent cathepsin K inhibitor preserves cortical and trabecular bone mass in ovariectomized monkeys. *Calcif Tissue Int.* 2009;85:344–55.
207. Isabel E, Bateman KP, Charet N, Cromlish W, Desmarais S, Duong Le T, et al. The discovery of MK-0674, an orally bioavailable cathepsin K inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20:887–92.
208. Murphy MG, Cerchio K, Stoch SA, Gottesdiener K, Wu M, Recker R. Effect of L-000845704, an alphaVbeta3 integrin antagonist, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2022–8.

209. Hannon RA, Clack G, Rimmer M, Swaisland A, Lockton JA, Finkelmann RD, et al. Effects of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) on bone turnover in healthy men: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose phase I trial. *J Bone Miner Res.* 2010;25:463-71.
210. Schaller S, Henriksen K, Sveigaard C, Heegaard AM, Helix N, Stahlhut M, et al. The chloride channel inhibitor NS3736 [corrected] prevents bone resorption in ovariectomized rats without changing bone formation. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1144-53.
211. Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J, Smith SY, Stouch B, Doellgast G, et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res.* 2010;25:948-59.
212. Li X, Warmington KS, Niu QT, Asuncion FJ, Barrero M, Grisanti M, et al. Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody increases bone formation, bone mass and bone strength in aged male rats. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2647-56.
213. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res.* 2011;26:19-26.
214. Bodine PV, Stauffer B, Ponce-de-Leon H, Bhat RA, Mangine A, Seestaller-Wehr LM, et al. A small molecule inhibitor of the Wnt antagonist secreted frizzled-related protein-1 stimulates bone formation. *Bone.* 2009;44:1063-8.
215. Lotinun S, Pearsall RS, Davies MV, Marvell TH, Monnell TE, Ucran J, et al. A soluble activin receptor Type IIA fusion protein (ACE-011) increases bone mass via a dual anabolic-antiresorptive effect in Cynomolgus monkeys. *Bone.* 2010;46:1082-8.
216. Fajardo RJ, Manoharan RK, Pearsall RS, Davies MV, Marvell T, Monnell TE, et al. Treatment with a soluble receptor for activin improves bone mass and structure in the axial and appendicular skeleton of female cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *Bone.* 2010;46:64-71.
217. Ruckle J, Jacobs M, Kramer W, Pearsall AE, Kumar R, Underwood KW, et al. Single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2009;24:744-52.
218. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353:555-65.
219. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsmann AB, Kendler DL, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2129-34.
220. Deal C, Omizo M, Schwartz EN, Eriksen EF, Cantor P, Wang J, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1905-11.
221. Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desai D, Gaich GA. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res.* 2006;21:283-91.
222. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, Papatheodorou A, Terpos E. Effect of strontium ranelate on lumbar spine bone mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. *Horm Metab Res.* 2009;41:559-62.
223. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1591-600.
224. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simoes ME, Barker C, Glass EV, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:852-60.
225. Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. *Am J Med.* 1995;99:36-42.
226. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3076-81.
227. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, Ettinger MP, Moffett Jr AH, Baylink DJ, et al. Effect of combined risendronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1890-7.
228. 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.
229. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1514-24.
230. Maric M. The role of zoledronic acid in the management of osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1079-84.
231. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, Chang CC, Edozor-Osula F, Steele B, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int.* 2009;20:1353-62.
232. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1586-92.
233. Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Kregge JH. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1785-90.
234. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). 2007 ISCD Official Positions. Middleton; 2007 [actualizado 2007; citado Mayo 2011]. Disponible en: <http://www.iscd.org/>.
235. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HA, Ringe JD, et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1296-304.
236. Grupo de Trabajo en Osteoporosis (GTO). En: Rorer R-P, editor. Estudio de la densidad ósea en la población española. Madrid: Edimsa; 1992.
237. Ciria M, Laiz A, Benito P. Osteoporosis y grado de conocimiento de la misma en la población española. En: Reumatología SEd, editor. Estudio EPISER Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001. p. 101-24.
238. Cannata JB, Naves ML, Virgós MJ, Gómez Alonso C, Díaz López JB. Epidemiología de las fracturas vertebrales. *Rev Esp Enf Metab Oseas.* 1993; 2 Supl B:2.
239. Olmos JM, Martínez J, García J, Matorras P, Moreno JJ, Gonzalez-Macias J. [Incidence of hip fractures in Cantabria]. *Med Clin (Barc).* 1992;99:729-31.
240. Sosa M. La fractura osteoporótica de cadera en España. *Rev Esp Enf Metab Oseas.* 1993;2:189-92.
241. Peris P, Guanabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martínez de Osaba MJ, et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol.* 1995;34:936-41.
242. Peris P, Guanabens N. Male osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1996;8:357-64.
243. Blanch J, Pacifí R, Benito P, Ciria M, Perez-Edo L, Pros A, et al. Osteoporosis in men. *J Bone Min Res.* 1996;11:S231.
244. Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology, and prevention. *Medicine (Baltimore).* 1990;69:137-52.
245. Goldray D, Weisman Y, Jaccard N, Merdler C, Chen J, Matzkin H. Decreased bone density in elderly men treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist decapeptyl (D-Trp6-GnRH). *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:288-90.
246. Morrison D, Capewell S, Reynolds SP, Thomas J, Ali NJ, Read GF, et al. Testosterone levels during systemic and inhaled corticosteroid therapy. *Respir Med.* 1994;88:659-63.
247. Zhong ZM, Chen JT. Anti-fracture efficacy of risendronate in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig.* 2009;29:349-57.
248. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2239-50.
249. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adams S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:9-17.
250. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone.* 2008;43:1115-21.
251. Peris P, Guanabens N, Martínez de Osaba MJ, Monegal A, Alvarez L, Pons F, et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:64-70.
252. Bhalla AK. Management of osteoporosis in a pre-menopausal woman. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:313-27.
253. Peris P. Osteoporosis en individuos jóvenes. *Reumatol Clin.* 2010;6:217-23.
254. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
255. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319-28.
256. Sambrook PN. Osteoporosis inducida por glucocorticoides. En: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6.ª ed. Barcelona: Amer Society For Bone & Mineral; 2007. p. 361-8.
257. Huizenga NA, Koper JW, De Lange, Pols HA, Stolk RP, Burguer H, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;144-51.
258. Sosa Enriquez M, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, González Macías J, Farrerons Minguella J, et al. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Rev Clin Esp.* 2008;208:33-45.
259. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins J, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:292-9.
260. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risendronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000;67:277-85.
261. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risendronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1253-63.

262. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2028–39.
263. Sambrook PN. Anabolic therapy in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2084–6.
264. Silverman SL, Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2009;7:23–6.
265. Adler RA. Glucocorticoid-induced osteoporosis: management update. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8:10–4.
266. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:82–8.
267. Condon JR, Nassim IR, Dent CE, Hilb A, Staihorpe EM. Possible prevention and treatment of steroid-induced osteoporosis. *Postgrad Med J.* 1978;54:249–52.