



**universidad
de león**

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

TESIS DOCTORAL

**IMPLICACIONES DE LA UTILIZACIÓN DE LAS GUÍAS
DE MAYOR IMPACTO INTERNACIONAL (NOGG Y
NOF) COMO DE OTRAS GUÍAS (INTERNACIONALES,
NACIONALES Y LOCALES) EN LA EFICIENCIA
DIAGNOSTICA Y TERAPÉUTICA DE LA
OSTEOPOROSIS EN EL ÁREA DE SALUD DE LEÓN**

Georgios Kyriakos

León, 2016



**universidad
de león**

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO INVESTIGACIÓN APICADA A LAS CIENCIAS SANITARIAS POR LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA; LA UNIVERSIDAD DE LEÓN Y UNIVERSIDADE DE TRAS - OS – MONTES E ALTO DOUTO (PORTUGAL)

TESIS DOCTORAL

IMPLICACIONES DE LA UTILIZACIÓN DE LAS GUÍAS DE MAYOR IMPACTO INTERNACIONAL (NOGG Y NOF) COMO DE OTRAS GUÍAS (INTERNACIONALES, NACIONALES Y LOCALES) EN LA EFICIENCIA DIAGNOSTICA Y TERAPÉUTICA DE LA OSTEOPOROSIS EN EL ÁREA DE SALUD DE LEÓN

D. Georgios Kyriakos

DIRECTORES

Dr. D. Alfonso Vidal Casariego
Dr. D. Isidoro Cano Rodríguez
Dra. D^a. María Nélida Fernández Martínez

León, 2016

ΓΝΩΘΙ ΣΑΥΤΟΝ

Precepto delfico

IPSA SCIENTIA POTESTAS EST

Sir Francis Bacon

A mis padres,

mi hermana

y mi Lourdes

AGRADECIMIENTOS

Después de 4 años este 'viaje a Ítaca' está llegando a su final. Pero como todo 'viaje a Ítaca' su interés no reside en el destino sino el camino. Un camino 'largo, lleno de aventuras, lleno de experiencias', durante el cual en ocasiones (no pocas) tienes que enfrentarte con 'lestrigones, cíclopes y el salvaje Poseidón' que intentan alejarte de tu destino. Y no sería posible llegar al destino sin la ayuda, orientación y apoyo de personas que están dispuestas a acompañarte. Por lo que me gustaría que las siguientes líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado que este 'viaje a Ítaca' tenga como meta la realización del presente trabajo.

En primer lugar a mi director de tesis Dr. Alfonso Vidal, que además tuve la suerte de tenerle como tutor durante mi residencia de Endocrinología y Nutrición en el Hospital de León, y que considero sobre todo mi amigo. Un ejemplo para mí a seguir tanto como profesional, como investigador y como persona. Si no fuera por sus consejos, ideas, apoyo incondicional y disponibilidad este trabajo no se hubiera podido llevar a cabo. Gracias a él, despertó en mi la llama de la investigación, aprendiendo a trabajar de otra forma más crítica y productiva, afrontando los problemas con optimismo y más seguridad, lo que le agradezco. Mis agradecimientos también al Dr. Isidoro Cano, mi codirector, por introducirme en el mundo de la osteoporosis y de la gestión y compartir conmigo sus ideas y confiar en mí la responsabilidad de llevar a cabo este trabajo, ofreciendo su punto de vista crítico. A la Dra. Nélida Fernández, codirectora, mis agradecimientos por estar siempre disponible ofreciendo sus aportaciones, orientaciones, sugerencias y apoyo. ¡Muchas gracias directores!

A todo el equipo de la Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital de León (facultativos, residentes, nutricionistas, enfermeras, celadores, administrativos) que desinteresadamente, de una forma u otra han colaborado en la consecución de este trabajo. Quería dar un agradecimiento especial a la Dra. Alicia Calleja, compañera y principalmente buena amiga; durante todos estos años he aprendido mucho de ella, y su apoyo y ayuda han sido esenciales para seguir adelante. A mis R-pequeñas, Dalia y Ana, por su gran ayuda y estímulo para mejorar. A la Dra. María Ballesteros por haberme transmitido su inquietud científica y por sus aportaciones durante todos estos años.

Gran parte de la recogida de datos no se hubiera logrado sin la colaboración de la Dra. M^a Dolores Blanco y la disponibilidad, ayuda y paciencia de las técnicas de rayos de la Unidad de Densitometría Ósea del Hospital de León.

A los pacientes que con ilusión aceptaron a participar en el presente trabajo y espero de que en alguna forma salgan beneficiados con él.

A todos mis amigos de León: Juancho, Jesús, José, Sergio, Sandra, Karla, Fletes, Loli, Alberto, Elena... y muchos más. Gracias por estar siempre a mi lado cuando más lo necesitaba en los momentos más duros, a lo largo de estos años. Especialmente a mi amigo Juancho, su apoyo durante momentos de incertidumbre ha sido clave para poder seguir hacia la meta.

Una especial mención a mis padres, Βασίλης y Αγγελική, y mi hermana, Δανάη, porque sin su cariño y confianza no estaría donde estoy. Muchas gracias por estar siempre ahí apoyándome de manera incondicional y dándome las fuerzas para seguir conquistando mis sueños.

A mi Lourdes por ser mi inspiración y mi fuerza motora para luchar contra 'los lestrigones, cíclopes y el salvaje Poseidón' del viaje, mi motivación para seguir adelante. Gracias por estar a mi lado, guiando nuestro camino conjunto con tu sonrisa, cariño y optimismo. Gracias por enseñarme el amor incondicional y la plena felicidad. Gracias por tus consejos, correcciones y apoyo. Sin ti este esfuerzo no llegaría a su meta. Για πάντα μαζί!

¡Muchas gracias a todos! Σας ευχαριστώ πάρα πολύ όλους!

DIVULGACIÓN DE RESULTADOS DEL TRABAJO

1. Publicaciones:

- Kyriakos G, Vidal-Casariago A, Fernández-Martínez MN, Cano-Rodríguez I. Is vitamin D deficiency being considered in the differential diagnosis of osteoporosis in routine practice? *Endocrinol Nutr.* 2015 Oct 27. pii: S1575-0922(15)00207-7.
- Kyriakos G, Vidal-Casariago A, Fernández-Martínez MN, Blanco-Suárez MD, Ballesteros-Pomar MD, Cano-Rodríguez I. Impact of the NOGG and NOF guidelines on the indication of bone mineral density in routine clinical practice. *J Clin Densitom.* 2015 Oct;18(4):533-8.

2. Comunicaciones en congresos:

- Kyriakos G., Vidal Casariago A., Ávila Turcios, D., Hernández Moreno A., Alejo Ramos M., Calleja Fernández A., Blanco Suárez MD, Villar Taibo R., Ballesteros Pomar MD., Cano Rodríguez I., “Impacto de la aplicación de las guías NOGG y NOF en la eficiencia terapéutica de la osteoporosis en el área de Salud de León”, 56º Congreso de la SEEN, Valencia 21-23 mayo 2014. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(Espec Cong):1-24.
- Kyriakos G., Vidal Casariago A., Ávila Turcios, D., Hernández Moreno A., Calleja Fernández A., Blanco Suárez MD, Villar Taibo R., Ballesteros Pomar MD., Cano Rodríguez I., “Impacto de la aplicación de la herramienta FRAX y de la guía NOGG en la indicación de densitometría ósea en el área de Salud de León.”, 55º Congreso de la SEEN, Granada 15-17 mayo 2013. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60:97.
- Kyriakos G., Vidal Casariago A., Ávila Turcios, D., Hernández Moreno A., Calleja Fernández A., Blanco Suárez MD, Villar Taibo R., Ballesteros Pomar MD., Cano Rodríguez I., “Συνέπειες της εφαρμογής του εργαλείου FRAX[®] και των κατευθυντήριων γραμμών της NOGG στην ένδειξη της μέτρησης της οστικής πυκνότητας σε Ισπανίδες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες”, 40º Congreso de la Sociedad Griega de Endocrinología y Metabolismo, Atenas, 17-20 abril 2013.
- Kyriakos G., Vidal Casariago A., Avila Turcios, D., Hernández Moreno A., Calleja Fernández A., Blanco Suárez MD, Villar Taibo R., Ballesteros Pomar MD., Cano Rodríguez I., “Impact of the FRAX[®] tool and the NOGG guidelines on the indication of bone mineral density in Spanish

postmenopausal women”, 15th European Congress of Endocrinology, Copenhagen, Denmark. 27 April – 1 May 2013. Endocrine Abstracts (2013).DOI:10.1530/endoabs.32.P79.

- Kyriakos G., Ávila-Turcios D., Hernández-Moreno A., Calleja Fernández A., Blanco-Suárez MD., Ballesteros-Pomar MD., Vidal-Casariago A., Cano-Rodríguez I., “Repercusión en la indicación de densitometría ósea de la aplicación de la herramienta FRAX y de las guías NOGG en el área de salud de León”, XXIV Congreso de la Sociedad Castellano Leonesa de Endocrinología y Nutrición, Ávila, 16 y 17 de noviembre de 2012.

ABREVIATURAS:

AEMM: Asociación Española para el Estudio de la Menopausia.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation.

AR: Artritis reumatoide.

AUC: Area under the curve.

BMP: Proteína morfogénica ósea.

BONE: Oral ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe.

BUA: Broadband ultrasound attenuation.

CANDOO: Canada Database of Osteoporosis and Osteopenia.

CAROC: Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada system.

CAULE: Complejo Asistencial Universitario de León.

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use.

DALY: Disability-adjusted life year.

DE: Desviación estándar.

DIVA: Dosing Intravenous Administration.

DMO: Densidad mineral ósea.

DOES: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study.

DVO: Dachverband Osteologie.

DXA: Dual X-ray absorptiometry.

EE.UU: Estados Unidos.

EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

EPIDOS: Epidemiology of Osteoporosis Study.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EPOS: European Prospective Osteoporosis Study.

ESCEO: European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis.

EVOS: European Vertebral Osteoporosis Study.

FA: Fosfatasa alcalina.

FDA: Food and Drug Administration.

FG: Filtrado glomerular.

FIT: Fracture Intervention Trial.

FPT: Fracture Prevention Trial.

FRAX®: Fracture risk assessment tool.

FREEDOM: Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months.

FRIDEX: Factores de Riesgo y Densitometría por absorción dual de rayos X.

FSH: Hormona estimuladora del folículo.

GH: Hormona de crecimiento.

GLP-2: Péptido similar al glucagón tipo 2.

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina.

HIP: Hip Intervention Program.

HORIZON: Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly.

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia.

IBPs: Inhibidores de la bomba de protones.

IC: Intervalo de confianza.

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1.

IL-1/IL-6: Interleuquina-1 / Interleuquina-6.

IMC: Índice de masa corporal.

IOF: International Osteoporosis Foundation.

IOM: Institute of Medicine.

ISCD: International Society for Clinical Densitometry.

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

LH: Hormona luteinizante.

MOBILE: Monthly Oral Ibandronate In Ladies.

MORE: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation.

MOTION: Monthly Oral Therapy with Ibandronate for Osteoporosis Intervention.

NIH: National Institutes of Health.

NOF: National Osteoporosis Foundation.

NOGG: National Osteoporosis Guidelines Group.

NORA: Nation's Largest Study in Osteoporosis.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPG: Osteoprotegerina.

OST: Osteoporosis Self-assessment Tool.

PCR: Proteína C reactiva.

PFT: Pivotal Fracture Trial.

PPAR: Peroxisome proliferator activated receptor.

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.

PTH: Parathormona.

QALY: Quality-adjusted life-year.

QCT: Tomografía computarizada cuantitativa.

QUS: Ultrasonografía cuantitativa.

RANK: Receptor Activador del factor Nuclear κ B.

RAR: Reducción absoluta de riesgo.

RDA: Recommended dietary allowances.

RFT: Recurrent Fracture Trial.

RR: Riesgo relativo.

SACYL: Sanidad de Castilla y León.

SECOT: Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna.

SER: Sociedad Española de Reumatología.

SERMs: Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SOF: Study of Osteoporosis Fractures.

SOS: Speed of Sound.

TEM: Tasa estandarizada de mortalidad.

TNF: Tumor necrosis factor.

TRH: Terapia de reemplazo hormonal.

TSH: Tirotropina.

UE: Unión Europea.

USPSTF: United States Preventive Services Task Force.

VERT: Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

WHI: Women's Health Initiative.

RESUMEN

Introducción: El objetivo de este estudio es determinar la actitud diagnóstica y terapéutica para la osteoporosis en la práctica clínica habitual en el Área de Salud de León y como ésta se afectaría con la aplicación de las guías NOGG y NOF, y la calibración FRIDEX.

Material y métodos: Estudio transversal realizado en individuos remitidos a una unidad densitométrica que no recibían tratamiento antirresortivo. El riesgo absoluto de presentar una fractura mayor o de cadera se calculó mediante la fórmula FRAX[®] británica y española. Se comparó la actitud de la práctica clínica habitual con los umbrales de intervención diagnóstica y terapéutica de las guías NOGG, NOF y calibración FRIDEX. Para la concordancia entre guías se utilizó el índice Kappa.

Resultados: Se incluyeron 640 individuos de los cuales el 95% fueron mujeres, con una mediana de edad de 59,4 (RIQ=14) años. La aplicación de la guía NOGG resultaría en la realización de DMO en el 32,3% de los individuos mientras el porcentaje aumentaría a 35,4% con la calibración FRIDEX y a 75,6% con la guía NOF ($p<0,05$). El 31,7% de los sujetos analizados recibió tratamiento farmacológico para la osteoporosis. El principal tipo de tratamiento fueron los bisfosfonatos (71,9%). Al aplicar los criterios de la guía NOGG, el tratamiento estaría recomendado en el 22,7% mientras que este porcentaje aumentaría a 27,7% con la calibración FRIDEX y a 42,2% con la NOF. La concordancia terapéutica, expresada como el índice kappa, fue baja: 0,25 (IC 95% 0,17-0,34), 0,49 (IC 95% 0,42-0,55), 0,39 (IC 95% 0,31-0,47) con la NOGG, NOF y calibración FRIDEX respectivamente.

Conclusiones: Existe una heterogeneidad importante en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la osteoporosis en el Área de Salud de León. La elección de guía clínica presenta un gran impacto en la proporción y selección de individuos a los que se les recomienda una DMO o tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: The aim of the present study was to determine the diagnostic and therapeutic approach toward osteoporosis in a routine clinical practice setting of the Health Area of León and compare it with the application of the intervention recommendations established by the NOGG and NOF guidelines, and the FRIDEX calibration.

Methods: A cross-sectional study was conducted in individuals referred for BMD testing who were not receiving antiresorptive therapy. The absolute risk of major and hip fracture was calculated using the British and Spanish formula of the FRAX[®] tool. NOGG and NOF guidelines and FRIDEX calibration diagnostic and therapeutic thresholds interventions were used. Kappa index was used for the correlation between guides.

Results: A total of 640 individuals were included, of which 95% were women, with a median age of 59.4 (IQR=14) years. When applying the NOGG criteria, treatment was recommended in 22.7% of cases; this percentage increased to 35.4% with the FRIDEX calibration and to 42.2% with the NOF guidelines ($p<0.05$). 31.7% of subjects who were analyzed received treatment for osteoporosis. The type of treatment that was mainly prescribed (71.9%) consisted of bisphosphonates. When applying the NOGG criteria, treatment was recommended in 22.7% of cases; this percentage increased to 27.7% with the FRIDEX calibration and to 42.2% with the NOF guidelines. The therapeutic concordance, expressed as the kappa index, was low; 0.25 (CI 95% 0.17–0.34), 0.49 (CI 95% 0.42–0.55), 0.39 (95% CI 0.31 to 0.47) with the NOGG, NOF guideline and FRIDEX calibration, respectively.

Conclusions: Important heterogeneity exists in the diagnostic and treatment approach of osteoporosis in the Health Area of León. The choice of guideline has a major impact on the proportion and selection of individuals recommended for a BMD test or treatment.

ÍNDICE DE CONTENIDO:

I. INTRODUCCIÓN.....	31
1. Definición de la osteoporosis	33
2. Clasificación de la osteoporosis.....	34
3. Epidemiología de la osteoporosis	35
4. Calidad de vida y morbimortalidad en osteoporosis.....	37
5. Fisiopatología.....	40
5.1. Principales componentes óseos.....	41
5.2. Remodelado óseo.....	42
5.3. Pico de masa ósea y pérdida ósea.	43
6. Factores de Riesgo	45
6.1. Edad	45
6.2. Género y etnicidad.....	46
6.3. Índice de masa corporal.....	47
6.4 Fractura de fragilidad previa.....	48
6.5. Antecedente familiar de fractura de cadera.....	48
6.6. Tratamiento con corticoides	49
6.7. Tabaquismo	49
6.8. Alcoholismo	50
6.9. Caídas.....	50
6.10. Inmovilidad.....	51
6.11. Riesgo asociado a patologías específicas.....	51
6.11.1. Hipogonadismo.....	52
6.11.2. Síndrome de Cushing	52
6.11.3. Hiperparatiroidismo primario.....	52
6.11.4. Deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria a hipopituitarismo	52
6.11.5. Hipertiroidismo.....	53
6.11.6. Diabetes mellitus	53
6.11.7. Artritis reumatoide.....	53
6.11.8. Trasplante de órganos y de médula ósea	53
6.12. Riesgo asociado a fármacos.....	54
6.13 Factores nutricionales	54

6.14. Alto recambio óseo	55
6.15. Densidad mineral ósea baja.....	55
7. Evaluación del riesgo de fractura	56
7.1. FRAX®	56
7.2. Calculadora Garvan.....	58
7.3. QFracture™	59
7.4. Evaluación del riesgo	60
7.5. Umbrales de evaluación e intervención.....	62
8. Evaluación diagnóstica	64
8.1. Anamnesis	64
8.2. Exploración física.....	65
8.3. Técnicas diagnósticas.....	66
8.3.1. Radiografía convencional de columna dorso – lumbar.....	66
8.3.2. Densitometria ósea.....	68
8.3.3. Ultrasonografía cuantitativa	73
8.3.4. Tomografía computarizada cuantitativa	74
8.3.5. Resonancia magnética nuclear.....	74
8.4. Determinaciones analíticas	75
8.4.1. Marcadores de metabolismo mineral.....	75
8.4.2. Marcadores de remodelado óseo.....	77
9. Medidas no farmacológicas.....	80
9.1. Alimentación	81
9.1.1. Calcio y vitamina D.....	81
9.1.2. Macronutrientes.....	82
9.1.3. Micronutrientes	82
9.1.4. Otros componentes nutricionales.....	85
9.2. Tabaquismo	86
9.3. Ejercicio	86
9.4. Protectores de caderas.....	87
9.5. Prevención de caídas.....	87
10. Tratamiento farmacológico.....	88
10.1. Bifosfonatos	88
10.1.1. Alendronato	91
10.1.2. Risendronato	92

10.1.3. Ibandronato.....	92
10.1.4. Zoledronato.....	93
10.2. Terapia de reemplazo hormonal.....	94
10.3. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.....	95
10.3.1. Raloxifeno.....	96
10.3.2 Bazedoxifeno.....	96
10.4. Teriparatida.....	97
10.5. Ranelato de estroncio.....	98
10.6. Calcitonina.....	99
10.7. Denosumab.....	100
10.8. Fármacos en desarrollo.....	101
10.8.1. Fármacos inhibidores de la resorción.....	101
10.8.2. Fármacos anabólicos.....	101
10.9. Suplementos de calcio y vitamina D y sus metabolitos.....	102
10.9.1. Calcio.....	103
10.9.2. Vitamina D.....	104
10.9.3. Metabolitos activos de vitamina D.....	106
11. Impacto económico.....	107
11.1 Coste de la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas.....	107
11.2. Coste de la fractura de cadera.....	108
12. Situación en España.....	109
II. HIPÓTESIS.....	113
III. OBJETIVOS.....	117
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	121
1. Diseño del estudio.....	123
2. Población y ambiente del estudio.....	123
3. Proceso del estudio.....	123
4. Aspectos éticos.....	123
5. Estructura principal del estudio.....	124
6. Criterios de inclusión.....	124
7. Criterios de exclusión.....	125

8. Variables recogidas	125
9. Medición de la masa ósea	128
10. Evaluación del riesgo de fractura	129
11. Comparación de guías.....	129
11.1. NOGG.....	130
11.2. NOF	132
11.3. Otras guías internacionales.....	135
11.3.1. 2010 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada.	135
11.3.2. Dachverband Osteologie - Leitlinie 2009 Osteoporose.....	136
11.3.3. 2011 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Greece.....	139
11.4. Guías nacionales y locales.....	140
11.4.1. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud (SNS) 2010	140
11.4.2. Menoguía: Osteoporosis. Guía de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia.....	140
11.4.3. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología (SER) de osteoporosis.....	142
11.4.4. Guía de práctica clínica de osteoporosis del Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología	143
11.4.5. Guía de Castilla y León	144
11.4.6. Guía de la Comunidad de Madrid, de las Islas Baleares y de Canarias	146
11.4.7. Guía del País Vasco	147
12. Calibración FRIDEX.....	147
13. Cálculo de coste-eficacia	148
14. Instrumento AGREE II.....	149
15. Análisis estadístico.....	153
V. RESULTADOS.....	155
1. Características de los pacientes.....	157

2. Aplicación de las guías NOGG y NOF en nuestro medio.	161
2.1. Aplicación de la guía NOGG.	161
2.2. Aplicación de la guía NOF.	163
3. Comparación de actitud tomada en el Área de Salud de León con las guías NOGG y NOF	164
3.1. Indicación de DMO	164
3.2. Indicación de tratamiento.	166
3.3. Análisis de coste efectividad.	169
4. Comparación con resto de guías	171
5. Calidad metodológica de las guías analizadas	174
8. Calibración FRIDEX	177
7. Solicitud y niveles de vitamina D	183
8. Resultados de los riesgos calculados con la herramienta FRAX®	185
8.1. Versión británica del FRAX®	185
8.1.1. Sin DMO	185
8.1.2. Con DMO.	187
8.2. Versión española del FRAX®	189
8.2.1. Sin DMO	189
8.2.2. Con DMO.	191
8.3 Impacto de la DMO en el riesgo.	193
8.4. Cálculo del riesgo mediante la herramienta británica del FRAX® utilizando como talla la envergadura	195
8.5. Cálculo del riesgo mediante la herramienta británica del FRAX® utilizando como talla la estimada por distancia cubital.	197
8.6. Resumen de riesgos.	199
8.7. Comparación de riesgos obtenidos mediante el algoritmo español del FRAX® y del Reino Unido.	200
9. Adecuación de la indicación de la DMO.	201
9.1. Servicio de procedencia.	201
9.2. Perfil de individuos atendidos por los principales servicios.	202
9.3. Comparación de la indicación de DMO en los principales servicios con las guías NOGG y NOF.	204
10. Decisión terapéutica	205

10.1. Tipo de tratamiento farmacológico	207
10.2. Tratamiento farmacológico empleado por los principales servicios.	210
10.2.1. Reumatología	210
10.2.2. Atención Primaria.....	211
10.2.3. Ginecología y Obstetricia	212
10.2.4. Endocrinología y Nutrición	213
10.2.5. Traumatología y Ortopedia	214
10.3. Comparación entre los servicios principales.....	215
10.4. Comparación en la indicación de tratamiento en los principales servicios con las guías NOGG y NOF.....	217
VI. DISCUSIÓN	219
1. Magnitud del problema.....	221
2. Características la muestra	223
3. Solicitud de niveles de vitamina D	224
4. Envergadura y talla por distancia cubital	227
5. FRAX® con y sin la inclusión de la DMO	228
6. Versión británica y española del FRAX®	233
7. Tratamientos empleados.....	234
8. Comparación de la actitud en el Área de Salud de León con las guías NOGG y NOF	244
9. Calibración FRIDEX.....	248
10. Comparación con resto de guías	249
11. Ventajas y limitaciones del estudio	254
VII. CONCLUSIONES.....	257
VIII. BIBLIOGRAFÍA	261

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Resumen de la etiología multifactorial y consecuencias de la osteoporosis	34
Figura 2: Cambios de masa ósea a lo largo de la vida	44
Figura 3: Patogénesis de las fracturas osteoporóticas	45
Figura 4: Probabilidad de fractura de cadera a los 10 años en mujeres suecas según el T-score y la edad.....	46
Figura 5: Probabilidad de presentar a los 10 años una fractura de cadera en diferentes países europeos	47
Figura 6: Herramienta FRAX®.	57
Figura 7: Algoritmo de manejo para evaluar el riesgo individual de fractura	61
Figura 8: Modelo de guías basada en umbrales de intervención tanto a nivel diagnóstico como terapéutico.....	62
Figura 9: Pruebas de la exploración física para la detección de fracturas vertebrales ocultas.....	66
Figura 10: Criterios y grado de Genant para el diagnóstico radiológico de fractura vertebral.....	67
Figura 11: Representación gráfica y cálculo de las puntuaciones T y Z.....	70
Figura 12: Estructura de los bifosfonatos más comunes	89
Figura 13: Incidencia de fractura de cadera en mayores de 64 años en las diferentes Comunidades Autónomas	110
Figura 14: Número estimado de mujeres y hombres con osteoporosis en España en el 2010	111
Figura 15: Estimada incidencia de fracturas en España	112
Figura 16: Costes actuales y en el futuro (en 000.000 €) de la osteoporosis en España.....	112
Figura 17: Esquema del estudio	124
Figura 18: Distancia cubital	126
Figura 19: Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la NOGG.....	131

Figura 20: Umbrales de valoración y tratamiento en ausencia de DMO y con DMO para evaluar la probabilidad de fractura en mujeres y varones.....	132
Figura 21: Algoritmo de manejo de la NOF	133
Figura 22: Estrategia de tratamiento en función del valor de la escala OST	144
Figura 23: Diagrama de decisiones de acuerdo con la opción más coste-efectiva en la cohorte FRIDEX de mujeres españolas que no recibieron tratamiento durante los 10 años de seguimiento	148
Figura 24: Diagrama de flujo del estudio	157
Figura 25: Distribución de los pacientes según los umbrales de riesgo de la guía NOGG.....	161
Figura 26: Aplicación de la guía NOGG en la cohorte de los 640 individuos del estudio	162
Figura 27: Aplicación de la guía NOF en la cohorte de los 640 individuos del estudio.	163
Figura 28: Impacto de los diferentes criterios de realización de DMO y de la adecuación de las DMO solicitadas en la cohorte de estudio.	165
Figura 29: Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento antirresortivo según los criterios de intervención terapéutica de la NOGG, NOF y de la actitud real en el Área de Salud de León.....	167
Figura 30: Aplicación de la calibración del estudio FRIDEX en las 607 mujeres de la muestra del estudio	177
Figura 31: Niveles de vitamina D de los 206 individuos que se les solicitó por su médico responsable	183
Figura 31: Riesgo de fractura principal según versión británica del FRAX [®] sin incluir la DMO.....	185
Figura 32: Riesgo de fractura de cadera según versión británica del FRAX [®] sin incluir la DMO.....	186
Figura 33: Riesgo de fractura principal según versión británica del FRAX [®] incluyendo la DMO en el algoritmo	187
Figura 34: Riesgo de fractura de cadera según versión británica del FRAX [®] incluyendo la DMO en el algoritmo	188

Figura 35: Riesgo de fractura principal según versión española del FRAX [®] sin incluir la DMO.....	189
Figura 36: Riesgo de fractura de cadera según versión española del FRAX [®] sin incluir la DMO.....	190
Figura 37: Riesgo de fractura principal según versión española del FRAX [®] incluyendo la DMO en el algoritmo.....	191
Figura 38: Riesgo de fractura de cadera según versión española del FRAX [®] incluyendo la DMO en el algoritmo.....	192
Figura 39: Distribución del riesgo absoluto de fractura principal por intervalos de la DMO (T-score) con y sin inclusión de la DMO en el algoritmo.....	193
Figura 40: Distribución del riesgo absoluto de fractura de cadera por intervalos de la DMO (T-score) con y sin inclusión de la DMO en el algoritmo.....	194
Figura 41: Riesgo de fractura principal según versión británica del FRAX [®] utilizando como talla la envergadura	195
Figura 42: Riesgo de fractura de cadera según versión británica del FRAX [®] utilizando como talla la envergadura	196
Figura 43: Riesgo de fractura principal según versión británica del FRAX [®] utilizando la talla calculada por distancia cubital	197
Figura 44: Riesgo de fractura de cadera según versión británica del FRAX [®] utilizando la talla calculada por distancia cubital.....	198
Figura 45: Servicios de procedencia	201
Figura 46: Servicios de procedencia de los individuos con fractura osteoporótica que no recibieron tratamiento.....	205
Figura 47: Decisión terapéutica post DMO en el Área de Salud de León	206
Figura 48: Tipos de fármacos utilizados en los individuos evaluados en el estudio.	207
Figura 49: Bifosfonatos prescritos	208
Figura 50: Tipos de fármacos utilizados en los individuos ≤ 65 años.....	208
Figura 51: Tipos de fármacos utilizados en los individuos > 65 años.....	209
Figura 52: Tipo de fármacos empleados por el Servicio de Reumatología	210

Figura 53: Bifosfonatos prescritos por el Servicio de Reumatología	210
Figura 54: Tipo de fármacos empleados por Atención Primaria.....	211
Figura 55: Bifosfonatos prescritos por Atención Primaria	211
Figura 56: Tipo de fármacos empleados por el Servicio de Ginecología y Obstetricia	212
Figura 57: Bifosfonatos prescritos por el Servicio de Ginecología y Obstetricia.	212
Figura 58: Tipo de fármacos empleados por el Servicio de Endocrinología y Nutrición.....	213
Figura 59: Bifosfonatos prescritos por el Servicio de Endocrinología y Nutrición..	213
Figura 60: Tipo de fármacos empleados por el Servicio de Traumatología y Ortopedia.	214
Figura 61: Bifosfonatos prescritos por el Servicio de Traumatología y Ortopedia..	214
Figura 62: Coste anual de los diversos tratamientos para la osteoporosis en España	237

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Número en miles de individuos con osteoporosis (según DXA) en los países con más población de la UE.....	36
Tabla 2: Aumento del riesgo de fractura en mujeres ajustado a la edad por cada disminución de la DE	55
Tabla 3: Características de las principales herramientas para la evaluación del riesgo de fractura	60
Tabla 4: Criterios diagnósticos de osteoporosis según la OMS.....	71
Tabla 5: Pruebas de laboratorio.....	76
Tabla 6: Marcadores de remodelado óseo.....	78
Tabla 7: Resumen de tratamientos para la osteoporosis	102
Tabla 8: Recomendaciones de la suplementación con vitamina D y calcio.....	105
Tabla 9: Principales recomendaciones de guías NOGG y NOF	134
Tabla 10: Umbrales de intervención en pacientes sin factores de riesgo según la DVO	138
Tabla 11: Instrumento AGREE II – Dominios de valoración.....	151
Tabla 12: Datos demográficos y clínicos de los 640 pacientes incluidos en el estudio	158
Tabla 13: Comparación de tallas calculadas por estadiómetro, envergadura y distancia cubital e IMC	159
Tabla 14: Prevalencia de los factores de riesgo incluidos en la herramienta FRAX®	160
Tabla 15: DMO evitables según estrategias NOGG y NOF.....	164
Tabla 16: Comparación del número de los individuos tratados de la muestra con los que se hubieran tratado aplicando las guías NOGG y NOF	166
Tabla 17: Concordancia de la indicación de tratamiento entre la actitud en el Área de Salud de León, y las guías NOGG y NOF mediante el coeficiente kappa de Cohen	168

Tabla 18: Parámetros de coste-efectividad de la actitud terapéutica en el Área de Salud de León y de la aplicación de las guías NOGG y NOF	170
Tabla 19: Comparación del número de DMO y tratamientos de la muestra del estudio con otras guías internacionales.....	172
Tabla 20: Comparación del número de DMO y tratamientos de la muestra del estudio con guías nacionales y locales.....	172
Tabla 21: Comparación del número de DMO y tratamientos realizados con la guía del Sacyl según grupos de edad	173
Tabla 22: Resultados del instrumento AGREE II para las guías internacionales...	175
Tabla 23: Resultados del instrumento AGREE II para las guías nacionales y locales.	176
Tabla 24: Características de las mujeres discordantes entre la guía NOGG y la calibración FRIDEX a la hora de recomendar DMO	179
Tabla 25: Comparación del número de DMO y tratamientos de la muestra del estudio con la calibración FRIDEX y las guías NOGG y NOF.	179
Tabla 26: Concordancia de la indicación de tratamiento entre actitud en el Área de Salud de León, la calibración FRIDEX y las guías NOGG y NOF mediante el coeficiente kappa de Cohen	180
Tabla 27: Características de las mujeres discordantes entre la guía NOGG y la calibración FRIDEX a la hora de indicar tratamiento antirresortivo.....	181
Tabla 28: Parámetros de coste-efectividad comparando la actitud el Área de Salud de León con la calibración FRIDEX.....	182
Tabla 29: Prevalencia de los estadios de niveles de vitamina D	184
Tabla 30: Resumen de las mediana de los riesgos de fractura principal y de cadera con el algoritmo FRAX [®] del Reino Unido y la versión española con y sin la introducción de la DMO.....	199
Tabla 31: Resumen de las mediana de los riesgos de fractura principal y de cadera con el algoritmo FRAX [®] británico utilizando como talla la medida por estadiómetro y las calculadas por envergadura y distancia cubital.....	199
Tabla 32: Diferencias en los valores de riesgo calculados para poblaciones de España y del Reino Unido.....	200

Tabla 33: Perfil de los individuos según los principales servicios.....	203
Tabla 34: DMO evitables según estrategias NOGG y NOF por servicios principales y estratificados por edad.....	204
Tabla 35: Comparación de la actitud post DMO entre los principales servicios según individuos jóvenes y mayores.....	216
Tabla 36: Diferencia de tratamientos aplicados según estrategias NOGG y NOF por servicios principales	217
Tabla 37: Coste de la osteoporosis en España según edad y sexo	221
Tabla 38: Ensayos clínicos randomizados de teriparatide, denosumab o combinación para el tratamiento de la osteoporosis primaria en varones	242
Tabla 39: Ensayos clínicos randomizados de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis primaria en varones.....	243

I. INTRODUCCIÓN.

1. Definición de la osteoporosis.

El término osteoporosis tiene su origen en las palabras griegas "osteon", hueso, y "poros", agujero. La definición de la osteoporosis ha ido evolucionando a lo largo del tiempo conforme han aumentado los conocimientos fisiopatológicos de este proceso.

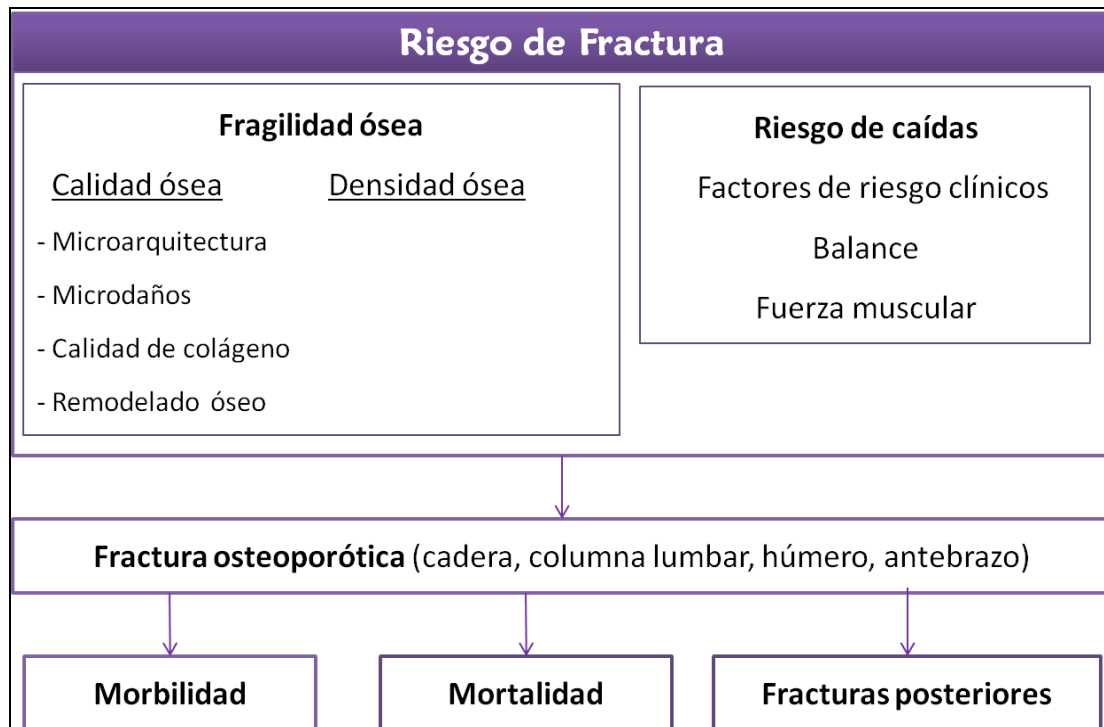
Los National Institutes of Health (NIH) definieron en 1991 la osteoporosis como “una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por masa ósea baja y alteración de la microarquitectura del hueso, con incremento de la fragilidad del mismo y consecuente tendencia a las fracturas”¹. Desde este punto de vista es una condición caracterizada por una excesiva disminución de la masa ósea. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994, y con el fin de realizar la valoración del riesgo de fractura para su aplicación como cribado en la osteoporosis postmenopáusica, realizó una categorización del proceso basado en la medición de la densidad mineral ósea (DMO)².

La experiencia acumulada con este proceso ha evidenciado que la baja masa ósea no es el único factor que explica las fracturas osteoporóticas. Por una parte, se ha observado que sujetos con un buen nivel de DMO presentan fractura y, por otra, que la disminución del riesgo de fractura mostrado por los tratamientos antirresortivos es relativamente independiente del incremento de la masa ósea³. También se ha observado que la administración de sales de flúor, que inducen un aumento notable de la densidad ósea, no disminuye la frecuencia de las fracturas por fragilidad⁴. Todo lo anterior sugiere que otros efectos distintos al aumento de la DMO son importantes en el aumento de resistencia ósea, y de esta forma la DMO ha pasado a ser considerada como un factor de riesgo de fractura más.

Con estas premisas los NIH, en la conferencia de consenso de 2000, redefinieron la osteoporosis como “un trastorno esquelético caracterizado por un compromiso de la resistencia ósea que predispone a las personas a un aumento del riesgo de fracturas”⁵. Esta resistencia refleja la suma de los conceptos de densidad y calidad ósea, siendo la calidad un concepto impreciso que integra todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso como la microarquitectura ósea, el remodelado óseo, la acumulación de lesiones o microfracturas y la mineralización del hueso. La fractura que se produce por impactos de baja energía en huesos de resistencia disminuida es el resultado final

de la osteoporosis y la que va a determinar el interés epidemiológico, clínico y económico de la enfermedad⁶ (figura 1).

Figura 1: Resumen de la etiología multifactorial y consecuencias de la osteoporosis.



2. Clasificación de la osteoporosis.

Existen muchas clasificaciones de la osteoporosis que están basadas en diferentes criterios, como extensión anatómica (localizada o generalizada), edad de comienzo (juvenil, del adulto, posmenopáusica, senil), etiología (primaria, secundaria), etc. La clasificación clásica de la osteoporosis diferenciaba dentro de la osteoporosis primaria dos tipos: posmenopáusica (tipo I de Riggs) y senil (tipo II de Riggs)⁷. En la osteoporosis tipo I la pérdida ósea comienza entre uno y tres años antes de la última menstruación. Afecta fundamentalmente al hueso trabecular, produciéndose fracturas vertebrales por compresión. La osteoporosis senil se observa en personas de ambos sexos a partir de los 70 años. Afecta tanto a hueso trabecular como cortical y las fracturas se presentan en todas las localizaciones, destacando la cadera y vertebras. Sin embargo, actualmente esta clasificación casi no se utiliza y

se habla de osteoporosis primaria en general, pues se ha demostrado que en la teórica osteoporosis senil también existe un remodelado acelerado⁸.

En la osteoporosis secundaria la pérdida de masa ósea se atribuye a la presencia de alguna enfermedad, cirugía o medicación. Los fármacos suponen un importante capítulo en la osteoporosis secundaria. Aproximadamente el 50% de los casos de osteoporosis secundaria son debidos a ellos⁹. Estas medicaciones incluyen fundamentalmente los glucocorticoides y, en menor medida, anticonvulsiantes, heparina, metotrexato, inmunosupresores, citotóxicos, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) e inhibidores de la aromatasa, antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs), entre otros^{10,11}.

3. Epidemiología de la osteoporosis.

La osteoporosis y las fracturas por fragilidad representan un problema epidemiológico de gran impacto para ambos sexos, por estar relacionadas con el aumento de la esperanza de vida.

Del 2010 al 2040 la población mundial de personas mayores de 65 años de edad se duplicará, pasando de 506 millones a 1300 millones, representando el 14% de la población total. Las personas de más de 80 años se prevé que también se duplicarán hasta el 2050¹². Los países en desarrollo experimentarán el crecimiento más rápido de la población adulta mayor. Este incremento dará lugar a un mayor número de individuos con osteoporosis y aumento del número de fracturas. Se estima que al menos el 50% de fracturas de cadera a nivel mundial se producirá en Asia hasta el 2050¹³. En la Unión Europea (UE) se estimó que en el 2010 había aproximadamente 5.500.000 hombres y 22.100.000 mujeres con osteoporosis. De todos los países de la UE, Alemania se estima que tiene el mayor número de personas con osteoporosis, con aproximadamente 1 millón de hombres y 4 millones de mujeres. En general, la prevalencia de osteoporosis fue en la UE del 6,6% y del 22,1% en los hombres y mujeres mayores de 50 años, respectivamente, y del 5,5% en la población general. En los países con más población de la UE (UE-5: Alemania, Francia, Italia, España y Reino Unido) se calcula que aproximadamente el 21% de mujeres de 50 a 84 años cumplen los criterios de osteoporosis según la OMS, lo que supondría más de 12 millones de mujeres en estos países^{14,15} (tabla 1).

Tabla 1: Número en miles de individuos con osteoporosis (según DXA) en los países con más población del UE ¹⁶.

Grupos de edad	Francia	Alemania	Reino Unido	España	Italia
50 – 54	135	192	127	95	128
55 – 59	200	265	175	126	180
60 – 64	286	328	276	175	276
65 – 69	271	489	308	215	335
70 – 74	364	718	365	270	464
75 – 79	484	672	411	368	546
80 – 84	526	686	417	357	558
50 – 89	2.266	3.350	2.075	1.606	2.487

DXA: absorciometría con rayos X de doble energía, UE: Unión Europea.

La prevalencia de osteoporosis aumenta progresivamente con la edad. Al estratificar la población de entre 50 y 80 años en grupos de cinco años edad, se observa un mayor número de mujeres con osteoporosis (aproximadamente 3,9 millones) en el grupo de edad de 75-79 años. Sin embargo, para los hombres se encuentra el mayor número estimado de personas con osteoporosis en el rango de 60 a 64 años de edad (aproximadamente 800.000)¹⁷.

El riesgo de sufrir cualquier fractura en una mujer de raza caucásica es del 40%, lo cual es equivalente al riesgo de cáncer de mama, ovario y endometrio asociados¹⁸. El riesgo de fractura se incrementa de 1,5 a 3 veces por cada desviación estándar (DE) en la densitometría, según la localización¹⁹. En Europa, la incidencia de las fracturas vertebrales que se diagnostican es de 10,7/1.000 personas al año en mujeres y de 5,7/1.000 personas al año en varones. Asimismo, la incidencia de las fracturas no vertebrales de bajo impacto es de 19/1000 personas y de 7,3/1000 personas al año. En el año 2000, se estimaba que había 620.000 nuevas fracturas de cadera, 574.000 de antebrazo, 250.000 de húmero proximal y 620.000 fracturas vertebrales clínicas en hombres y mujeres de 50 años o más en Europa. Además en el 2010, el número de muertes relacionadas de manera causal con fracturas osteoporóticas se estimó en 43.000 en la UE¹⁵.

4. Calidad de vida y morbimortalidad en osteoporosis.

Se han realizado numerosos estudios en Canadá, Estados Unidos y Europa, incluyendo algunos en España, para evaluar el impacto de la osteoporosis en la calidad de vida mediante cuestionarios validados (SF 36, HRQL, HUI, Qualefo 41, HRQOL, etc.). En estos estudios se han empleado diferentes criterios de inclusión: mujeres y hombres, mujeres después de la menopausia con osteoporosis densitométrica sin fractura o con fracturas vertebrales o de cadera, etc. En muchos casos la población que formó parte del estudio fue la que acudió al médico con dolor pero, en otros, la selección se realizó a partir de listados de personas con osteoporosis densitométrica reclutadas telefónicamente.

En un estudio se compararon un grupo de mujeres con osteoporosis densitométrica sin fracturas, otro grupo de mujeres con osteoporosis densitométrica y fractura vertebral, y un grupo control de mujeres con una enfermedad crónica (hipotiroidismo)²⁰. Las mujeres con osteoporosis tenían entre 50 y 85 años, con una media de edad de 66 años. Las mujeres del grupo control estaban en el mismo rango de edad. Se observó que, en los dos grupos de mujeres con osteoporosis, estaba disminuida la calidad de vida, afectando esta disminución al 55% de las mujeres con fracturas y al 32% de las mujeres sin fracturas. En general, las mujeres con osteoporosis percibieron que su enfermedad afectaba a su vida personal, ocasionando dolor, reduciendo su capacidad funcional, sus actividades sociales y su percepción de bienestar y produciendo síntomas de depresión. En otros estudios las fracturas vertebrales también se han asociado con una reducción de la calidad de vida en los aspectos físicos y mentales²¹⁻²³.

Un estudio en España incluyó 147 mujeres y 152 hombres diagnosticados de osteoporosis por absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), de los cuales un 18% y un 20% de los cuales presentaban fractura vertebral previa diagnosticada por radiografía, respectivamente²². Se observó que en las mujeres las fracturas vertebrales producían disminución de la calidad de vida en el ámbito emocional, principalmente por depresión y que, en los hombres, estaba más afectada la función física. En otro estudio realizado con 303 mujeres con fracturas de húmero, cadera o vertebrales se concluyó que la calidad de vida empeoraba en las que presentaban fracturas vertebrales o de cadera, y que esto se relacionaba con el número de fracturas²⁴.

En un estudio canadiense que incluyó a 3.394 mujeres y 1.122 hombres de más de 50 años de edad con fracturas de cadera o vertebrales, se concluyó que las fracturas vertebrales morfométricas no afectaban a la calidad de vida ni en mujeres ni en hombres, y que ésta sólo se veía afectada significativamente cuando las fracturas vertebrales eran clínicas y producían dolor e incapacidad funcional²⁵. Los mismos autores realizaron otro estudio en el que se confirmó que las fracturas vertebrales morfométricas no tienen efecto significativo sobre la calidad de vida ²⁶. Otro estudio publicado encontró que los pacientes con osteoporosis severa sobre todo aquellos con tres o más fracturas vertebrales presentaban una reducción significativa de la calidad de vida, comparable a la de los pacientes con enfermedad cardíaca, enfermedad arterial periférica o diabetes mellitus²⁷.

Por tanto, según los estudios que han incluido grandes grupos poblacionales con osteoporosis, la calidad de vida está afectada significativamente en pacientes con fracturas vertebrales sintomáticas y con fractura de cadera, y no lo está, de forma significativa, en aquellos con fracturas vertebrales morfométricas²⁸.

La fractura de cadera se asocia, además, a una reducción en la esperanza de vida de un 10-20%, más marcada en el primer año después de la fractura. Se estima que el incremento de la mortalidad se debe principalmente a la comorbilidad asociada, aunque la propia fractura de cadera contribuye a este aumento en un 23%^{18,29}. En los últimos años se han publicado estudios en los que se describe un aumento de la mortalidad en mujeres con fractura vertebral. Sin embargo, existen factores que pueden limitar su validez y que dificultan la extracción de conclusiones definitivas al respecto^{30,31}. Los resultados de uno de los grandes estudios epidemiológicos de fractura vertebral realizados en Europa, el estudio EPOS (European Prospective Osteoporosis Study), apuntan en esta dirección³². Se evidenció un ligero aumento en la mortalidad en las mujeres con fracturas vertebrales en relación con las mujeres sin fractura. Aunque la diferencia fue estadísticamente significativa, dejó de serlo al realizar un ajuste por diferentes variables como el hábito tabáquico, consumo de alcohol, historia previa de fractura de cadera, estado general, índice de masa corporal o uso de corticoides. No se encontró relación entre la mortalidad y la presencia de dos o más fracturas vertebrales. Otros estudios han llegado a conclusiones similares³³.

En el estudio SOF (Study of Osteoporosis Fractures) se analizaron 9.704 mujeres mayores de 65 años, un 20% de las cuales presentaron una o más fracturas

vertebrales³⁴. Se constató que las mujeres con fracturas vertebrales tenían más edad, mayor probabilidad de ser hipertensas, percibían un peor estado de salud y presentaban una mayor prevalencia del hábito tabáquico. Las mujeres con fracturas vertebrales, comparadas con las mujeres que no tuvieron fracturas, tenían un riesgo relativo (RR) de morir de 1,23 [intervalo de confianza (IC) 95%: 1,10-1,37]. El RR fue 1,1 (IC 95%: 1,03-1,30) tras ajustar por potenciales variables de confusión como: tabaquismo, DMO y percepción del estado de salud. En el caso de mujeres que presentaron fracturas morfométricas el aumento de la mortalidad no fue estadísticamente significativo. Entre las causas de muerte que experimentaron un incremento destacan el cáncer (35-40% de incremento) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En un análisis posterior del estudio SOF los mismos autores encontraron que el aumento de la mortalidad que experimentaron aquellas mujeres con fracturas incidentes, en relación con las mujeres sin fracturas, se debía a determinadas variables que se consideran marcadores de fragilidad, como la pérdida de peso, dificultad para incorporarse de la silla sin apoyarse y dificultad para permanecer de pie más de 2 horas³⁵.

En el análisis de mortalidad de las mujeres incluidas en el estudio FIT (Fracture Intervention Trial), que incluyó mujeres entre 51-81 años con T-score < -1,6, se observó un aumento de la mortalidad con significación estadística en mujeres con fracturas de cadera y fracturas vertebrales, en comparación con las mujeres sin fracturas³⁶. Dicho incremento se mantuvo tras ajustar por diferentes variables como tabaquismo, actividad física, diabetes, hipertensión y enfermedad coronaria. El incremento de la mortalidad fue debido, sobre todo, a muertes por cáncer, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar. El escaso número de muertes que se produjeron hace que los resultados no sean concluyentes.

Un metaanálisis de 64.613 pacientes identificó 12 factores que se asocian con un mayor riesgo de mortalidad después de una fractura de cadera, como la edad avanzada, el sexo masculino, estar encamado o institucionalizado, una mala capacidad de deambulación, dependencia para las actividades básicas de vida diaria, una puntuación alta en el score preoperatorio de la American Society of Anesthesiologists, presentar más comorbilidades como demencia o deterioro cognitivo, diabetes, cáncer y enfermedad cardíaca³⁷. Estos factores pronósticos probablemente no sean independientes el uno del otro, pero aún así la comprensión

de estos factores puede contribuir a desarrollar estrategias de intervención para reducir la mortalidad tras fractura de cadera³⁸.

La tasa estandarizada de mortalidad (TEM) para las fracturas principales (pelvis, fémur distal, tibia proximal, tres o más costillas simultáneas y fémur proximal) en el estudio DOES (Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study) fue de 1,65 en mujeres y 2,12 en los hombres después de los 10 años de la fractura³⁹. Las fracturas menores (antebrazo, mano, otra de las costillas, los miembros inferiores, los pies y la clavícula) también se asociaron con un mayor riesgo de muerte, con una TEM de 1,42 en mujeres y de 1,33 en hombres, especialmente en las personas de 75 años o más⁴⁰. En el estudio SOF el análisis de las diferentes localizaciones de fractura no encontró un aumento de la mortalidad después de las fracturas de la muñeca o del pie/tobillo⁴¹. En el DOES el riesgo de mortalidad después de una siguiente fractura se asoció con un aumento del cociente de riesgo de mortalidad de 1,91 en mujeres y 2,99 en hombres, poniendo de relieve la necesidad de prevenir las fracturas posteriores. Los predictores de mortalidad después de cualquier fractura de fragilidad incluyen la edad avanzada, la baja fuerza muscular, fracturas posteriores, la baja DMO y la historia de tabaquismo⁴⁰.

5. Fisiopatología.

Las principales funciones del esqueleto son dar sostén estructural al cuerpo y dar protección a órganos internos vitales. Por este motivo deber ser lo suficiente resistente como para poder soportar la contracción de los músculos encargados de la locomoción y mantener su estructura frente a traumatismos. Para ello debe ser duro y flexible a la vez.

La resistencia ósea podría definirse como aquella propiedad del hueso que le confiere la suficiente dureza y flexibilidad como para poder soportar cargas y tracciones sin fracturarse⁴². La resistencia ósea viene determinada por la geometría ósea, el grosor y la porosidad cortical, la morfología del hueso trabecular y las propiedades intrínsecas del tejido óseo⁴³.

El esqueleto adulto está compuesto por un 80% de hueso cortical y un 20% de hueso trabecular o esponjoso, aunque la proporción varía considerablemente entre

los diferentes huesos. En las vértebras, el 75% es hueso trabecular, en la cabeza del fémur la proporción es el 50% y en la diáfisis del radio el 95% es cortical⁴⁴.

El hueso cortical (hueso compacto) predomina en la diáfisis de los huesos largos y tiene una estructura de láminas o anillos concéntricos alrededor de los canales de Havers, que a su vez están conectados por los canales de Volkmann. Ambos canales son utilizados por los vasos y nervios para extenderse por el hueso. Entre las láminas concéntricas hay pequeños orificios donde se encuentran los osteocitos. El conjunto de un canal central, con las láminas, lagunas y osteocitos recibe el nombre de osteona o sistema de Havers^{44,45}.

El hueso trabecular (hueso esponjoso) es el principal contribuyente de las epifisis de los huesos largos, de las vértebras y de los huesos planos como la pelvis. A diferencia del hueso cortical, el hueso trabecular está formado por trabéculas, que son una especie de tabiques interconectados y distribuidos irregularmente, que dejan unos huecos rellenos de médula ósea roja. Los vasos sanguíneos penetran directamente en el hueso trabecular. Desde el punto de vista funcional, el hueso esponjoso es metabólicamente más activo que el hueso cortical⁴⁴.

5.1. Principales componentes óseos.

El tejido óseo está compuesto por células y una matriz ósea extracelular^{44,46,47}. *Las principales células del hueso son:*

- Osteoblastos: Responsables de la formación y organización de la matriz extracelular del hueso y su posterior mineralización y que producen proteínas con capacidad enzimática como la fosfatasa alcalina.
- Osteoclastos: Células polinucleadas de gran tamaño derivadas de monocitos circulantes que se asientan sobre la superficie del hueso y se encargan de la resorción o destrucción de la matriz ósea, por medio de enzimas lisosomales como la catepsina K y enzimas como la fosfatasa ácida tartrato-resistente.
- Osteocitos: Células óseas maduras derivadas de los osteoblastos, que constituyen la mayor parte del tejido óseo, esenciales para el inicio del proceso de remodelado óseo y encargadas del intercambio de nutrientes.
- Células tapizantes del hueso: Células planas, similares a las células endoteliales, que recubren las superficies inactivas del hueso y cuya principal función es la de separar los fluidos del hueso y contribuir a la homeostasis del calcio.

La *matriz ósea extracelular* es el principal constituyente del hueso en el que se encuentran todas las células óseas. La matriz extracelular tiene una parte orgánica y una parte inorgánica.

- Parte orgánica: denominada osteoide, es principalmente colágeno tipo I, en forma de fibras distribuidas aleatoriamente formando un entramado y proporcionando flexibilidad al hueso. Otros constituyentes orgánicos son la osteonectina, la osteocalcina, la osteopontina, las proteínas morfogénicas (BMP) y los proteoglicanos.
- Parte inorgánica: principalmente hidroxapatita o fosfato tricálcico y carbonato cálcico. También se encuentran pequeñas cantidades de sulfatos, fluoruros e hidróxido de magnesio. Todas estas sales se depositan en la retícula de fibras de colágeno y cristalizan en un proceso denominado mineralización. En condiciones normales un 60% del tejido óseo está mineralizado. Esta parte inorgánica del hueso proporciona la dureza al hueso.

5.2. Remodelado óseo.

El proceso de renovación del hueso se denomina remodelado óseo. Durante este proceso el tejido más viejo se sustituye por otro nuevo, más resistente. El remodelado es mayor en el hueso trabecular y se realiza por el trabajo secuencial y de colaboración de un grupo de células denominadas colectivamente unidad de remodelado óseo.

El *ciclo de remodelado* óseo consta de cuatro fases diferenciadas⁴⁸⁻⁵⁰:

- Fase de activación: Aunque la mayor parte del remodelado es aleatoria, probablemente una parte de este remodelado va dirigida a puntos específicos que hay que reparar. Diferentes factores locales [factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquinas (IL-1, IL-6)] y sistémicos [parathormona (PTH), vitamina D, calcitonina] inducen la secreción del ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL) por el osteoblasto, que se une al RANK de la membrana del osteoclasto produce su activación. La osteoprotegerina (OPG) segregada por los osteoblastos actúa como inhibidor natural de RANKL, con lo que modula la activación de los osteoclastos en condiciones fisiológicas.
- Fase de resorción: Los osteoclastos una vez activados, acidifican el medio a partir de bombas de protones. Este medio ácido va a permitir la acción de una serie de enzimas lisosómicas segregadas por el propio osteoclasto, como la fosfatasa ácida tartrato-resistente y la catepsina K, así como

metaloproteasas y colagenasas. Estas enzimas van a disolver los componentes minerales y orgánicos de la matriz ósea creando cavidades de resorción denominadas lagunas de Howship.

- Fase de proliferación o fase de inversión o fase de acoplamiento: Es la fase intermedia entre la resorción de hueso viejo y formación de hueso nuevo. En esta fase la laguna de Howship se va tapizando con preosteoblastos, que irán transformándose en osteoblastos.
- Fase de formación: En esta fase, los osteoblastos sintetizan la matriz orgánica del hueso nuevo (osteóide) que posteriormente va a mineralizarse con el depósito de calcio y fósforo que, al unirse al agua, formarán los cristales de hidroxiapatita.

El ciclo de remodelado óseo en el adulto normal dura entre 3 y 4 meses (la fase de resorción dura 2-4 semanas y la fase de formación 2-3 meses, aunque puede prolongarse hasta los 6-9 meses). Se calcula que en el adulto se activan entre 3 y 4 millones de unidades de remodelado óseo cada año y en cualquier momento hay un millón de estas unidades en marcha. Por lo general, las fases de resorción y formación están acopladas, de manera que al final de cada ciclo la masa ósea se mantiene. Este acoplamiento es fruto de un complejo control del remodelado, en el que intervienen factores genéticos, factores locales del hueso y factores sistémicos. En el adulto se estima que por medio de este remodelado el 7-10% del tejido óseo es renovado anualmente. Esta cifra es superior en el joven e inferior en el anciano. El proceso de remodelado es imprescindible para mantener una estructura ósea correcta, capaz de asegurar la competencia biomecánica del hueso y prevenir el acumulo de lesiones por fatiga⁵¹.

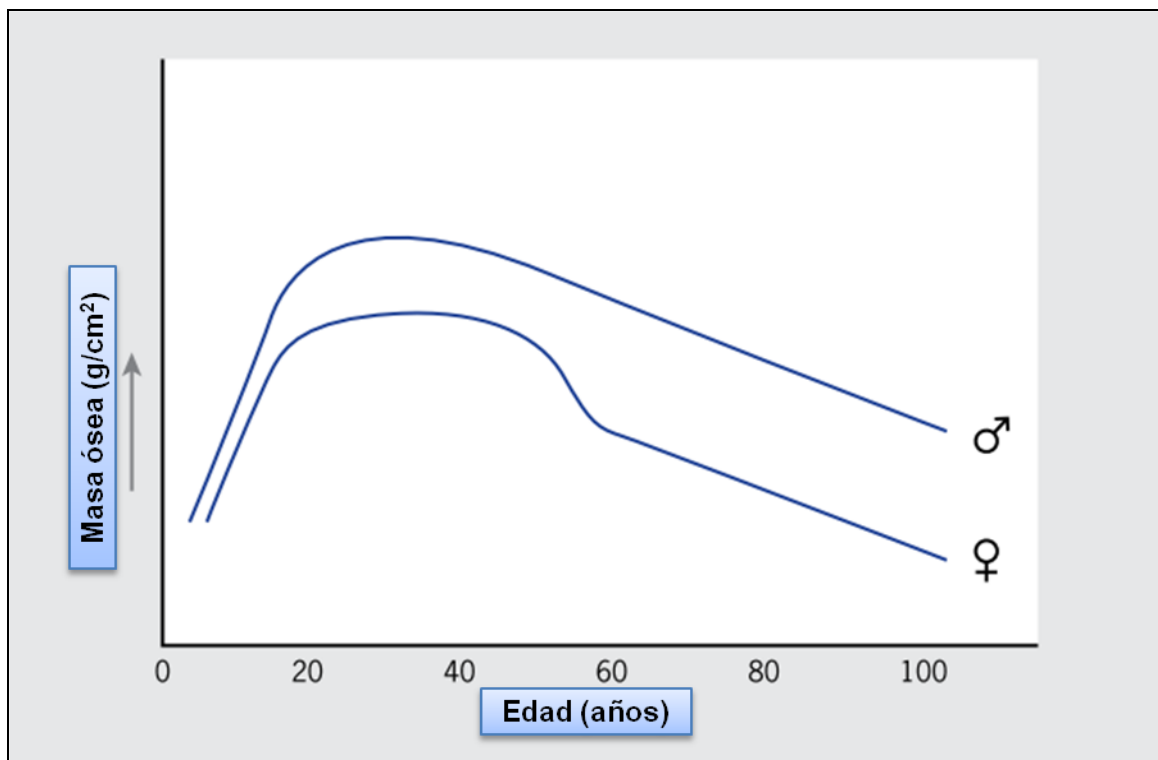
5.3. Pico de masa ósea y pérdida ósea.

La masa ósea se define como la cantidad de hueso que posee una persona en un momento determinado de su vida. La masa ósea es de 70-95 g al nacer y aumenta hasta los 2.400 y 3.300 g en mujeres y hombres jóvenes, respectivamente⁵². Las ganancias de masa ósea son muy rápidas durante la adolescencia y hasta un 25% de la masa ósea total se adquiere durante 2 años, en el periodo de mayor crecimiento⁵³.

El pico de masa ósea es la máxima cantidad de hueso que alcanza el esqueleto en su desarrollo. Este pico se alcanza en el esqueleto axial alrededor de los 20 años y

en los huesos periféricos entre los 20-35 años. La masa ósea máxima se determina en gran parte por factores genéticos, con la contribución de la nutrición, el estado endocrino, la actividad física y la salud durante el crecimiento⁵⁴. El pico de masa ósea se mantiene estable durante algunos años y empieza a decaer a partir de los 35 años (figura 2). Además a partir de esa edad empieza a alterarse el equilibrio en el proceso de remodelación ósea, lo que resulta en una mayor eliminación que reemplazo. El desequilibrio se produce más notablemente con la menopausia y la edad avanzada. Con el inicio de la menopausia, la tasa de remodelación ósea aumenta, magnificando el impacto del desequilibrio de remodelación. La pérdida de tejido óseo conduce a la alteración de la arquitectura esquelética y a un aumento en el riesgo de fractura⁵⁵.

Figura 2: Cambios de masa ósea a lo largo de la vida⁵⁶.



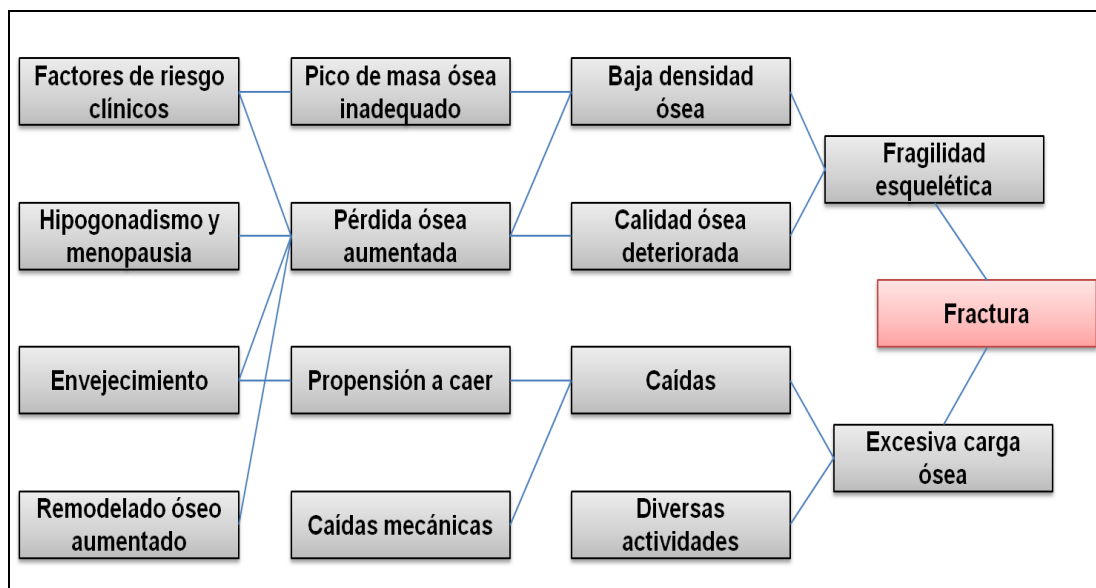
La pérdida ósea conduce a un mayor riesgo de fractura que se magnifica por otras disminuciones funcionales que se relacionan con el envejecimiento. La figura 3 muestra los factores asociados con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis. Estos incluyen factores generales que se relacionan con el

envejecimiento y la deficiencia de esteroides sexuales, así como factores específicos de riesgo, como el uso de glucocorticoides, que causa disminución de la formación ósea y la pérdida ósea, disminución de la calidad ósea y la alteración de la integridad de la microarquitectura⁵³. Las fracturas se producen cuando se sobrecarga el hueso debilitado, a menudo por caídas o algunas actividades de la vida diaria.

6. Factores de Riesgo.

La razón por la que se hace necesaria la evaluación clínica de las personas con osteoporosis es la intención de evitar la aparición de las fracturas por fragilidad. Esta evaluación incluye la valoración de determinados factores de riesgo, que según estudios epidemiológicos se ha demostrado que están asociados de manera etiológica con las fracturas de fragilidad.

Figura 3: Patogénesis de las fracturas osteoporóticas.

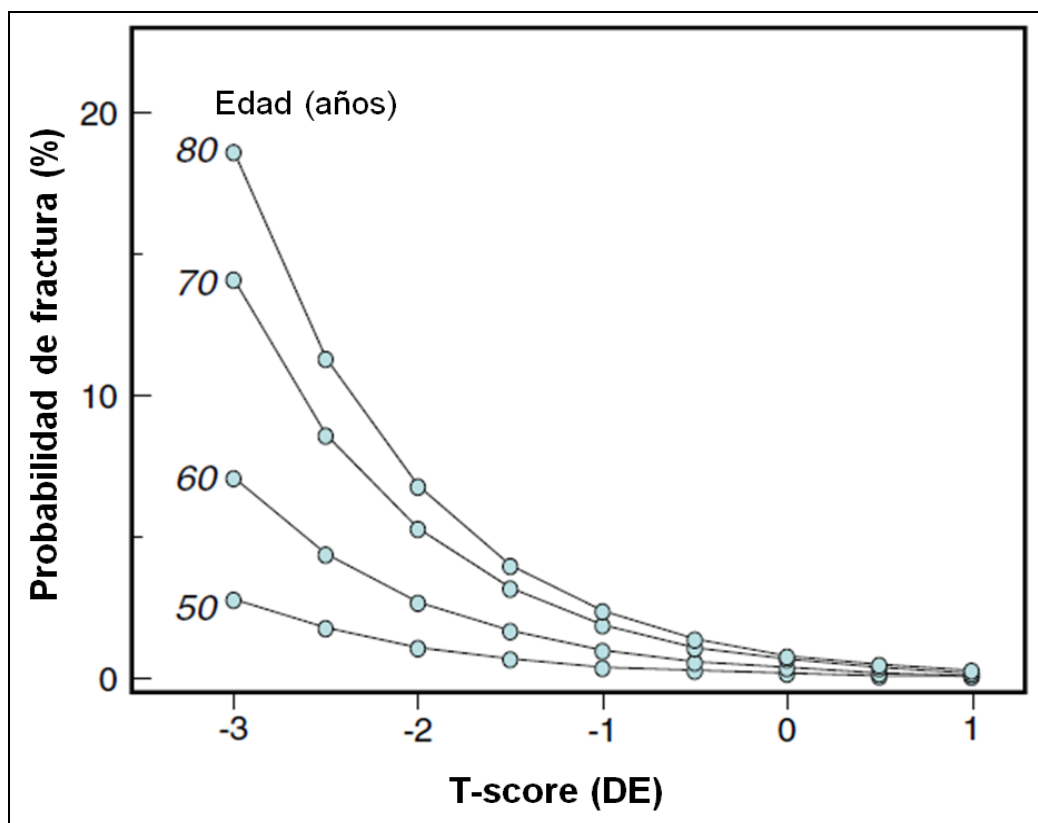


6.1. Edad.

Desde hace muchos años está reconocido el gran aumento de la frecuencia de fracturas de cadera en personas de más de 70 años. También las fracturas

vertebrales presentan un aumento estable a partir de los 50 años. El riesgo es independiente de la masa ósea, y para cualquier DMO, el riesgo de fractura es de dos a cinco veces mayor en personas ancianas que en los jóvenes⁵⁷⁻⁶¹ (figura 4).

Figura 4: Probabilidad de fractura de cadera a los 10 años en mujeres suecas según el T-score y la edad⁶¹.



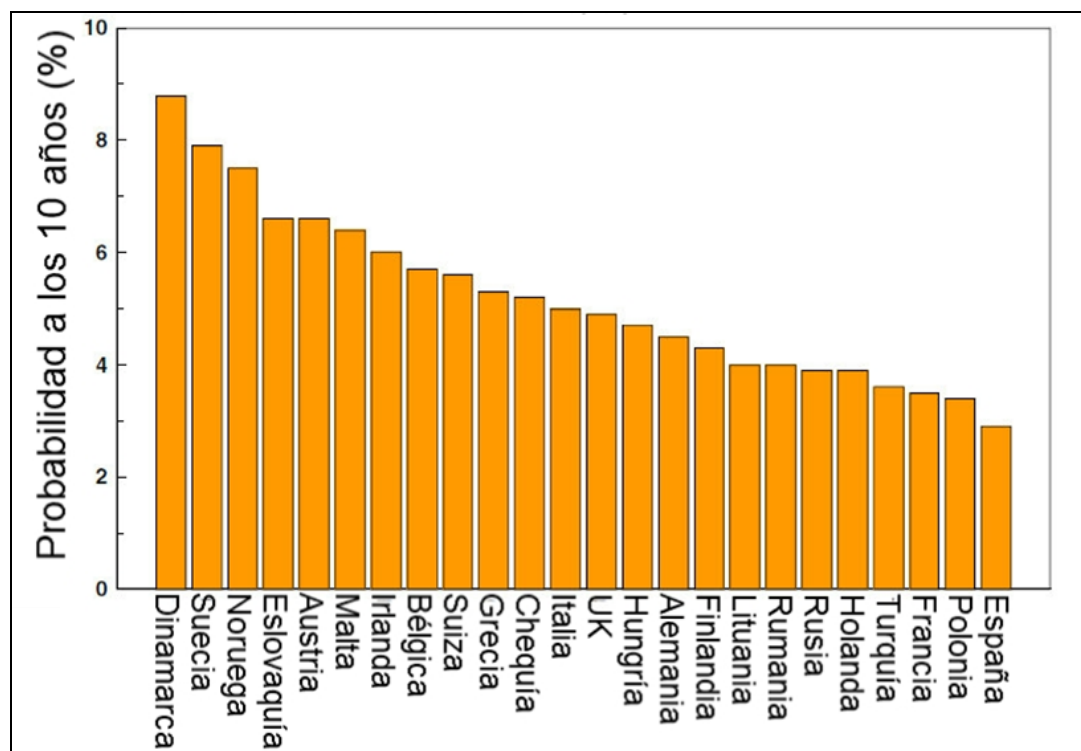
6.2. Género y etnicidad.

La osteoporosis es más frecuente en mujeres que en hombres. Esta diferencia se debe en parte a un mayor tamaño óseo y, por tanto, una mayor DMO regional en los hombres, además de presentar una reducción menos abrupta de la función gonadal con el envejecimiento (con su correspondiente deterioro de la microarquitectura), mayor masa muscular y menor esperanza de vida^{61,62}.

La incidencia de osteoporosis y fracturas varían notablemente entre las diferentes razas y poblaciones⁶³. Esto es importante porque, incluso dentro de las poblaciones

relativamente homogéneas de Europa, el riesgo de fractura difiere hasta 10 veces entre países⁶⁴ (figura 5).

Figura 5: Probabilidad de presentar a los 10 años una fractura de cadera en diferentes países europeos (mujer de 65 años con IMC 24 kg/m², fractura previa y T score de -2,5 DE)⁶⁵.



6.3. Índice de masa corporal (IMC).

El IMC bajo es un factor de riesgo bien documentado para la fractura y sólo es parcialmente independiente de la DMO⁶⁶. El efecto del peso corporal parece estar influido tanto por la masa grasa como por la masa magra, y es probablemente mediada por varios mecanismos, incluyendo la carga del esqueleto, la secreción de hormonas de las células beta del páncreas (Ej. insulina, amilina), la secreción de hormonas activadores óseas (Ej. estrógenos, leptina) de los adipocitos, así como de hormonas relacionadas con la nutrición [Ej. factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2)]^{67,68}. Un metaanálisis de 12 cohortes poblacionales confirmó que la delgadez excesiva es un factor de riesgo

importante, sobre todo para la fractura de cadera, tanto en hombres como en mujeres⁶⁹. El riesgo no parece estar en relación lineal con la masa, y un índice de masa corporal de 22 hasta 18 kg/m² se ha sugerido como valor de corte en varios estudios. El riesgo se duplica cuando se comparan individuos con un IMC de 20 kg/m² y 25 kg/m², sin embargo, cuando este último grupo se comparan con sujetos con un IMC de 30 kg/m², no se observa ninguna reducción del riesgo a la mitad⁶⁹.

6.4 Fractura de fragilidad previa.

Los datos de algunos estudios muestran que el antecedente de haber presentado cualquier tipo de fractura por fragilidad está relacionado con el aumento de riesgo para una nueva⁷⁰. El riesgo relativo aumenta entre 1,5 y 9,5 veces, dependiendo del número de las fracturas previas, el sitio anatómico y la edad del paciente^{71,72}. Además se aumenta el riesgo de fractura de cadera. Así, hombres y mujeres de más de 65 años con una fractura vertebral previa presentan respectivamente un 6,7% y un 13,3% de presentar una fractura de cadera en los próximos 5 años⁷³⁻⁷⁵. Las personas con múltiples fracturas vertebrales con pérdida de estatura o con cifosis presentan mayor riesgo⁷⁶. Respecto las fracturas vertebrales existen dos problemas clínicos importantes para el médico. El primero está relacionado con el infradiagnóstico. Solo un 33% de las fracturas llega a evidenciarse clínicamente a tiempo⁷⁷. El segundo está en la necesidad de poder hacer un adecuado diagnóstico diferencial de la fractura vertebral osteoporótica con otro tipo de patologías como una mieloma múltiple, tumores óseos primarios o secundarios, etc.

Los pacientes con fractura de cadera tienen un riesgo duplicado de presentar una nueva fractura de fragilidad en cualquier sitio del esqueleto. Dada la masa ósea que se pierde posteriormente a la fractura de cadera, un 7% de los pacientes presentará otra fractura en la cadera contralateral en los próximos 3 a 7 años. Además, durante el año siguiente a una fractura de cadera, la tasa de mortalidad es un 20% más alta. Hasta un 50% de las mujeres que la sufren no llegan a recuperar su estado funcional previo y terminan dependiendo de otras personas para las actividades de la vida diaria por lo que las medidas de prevención sobre los factores de riesgo constituyen una actuación fundamental para disminuir la incidencia de fracturas⁷⁸⁻⁸⁰.

6.5. Antecedente familiar de fractura de cadera.

Independiente del género, el antecedente familiar (madre o padre) de fractura de cadera aumenta el riesgo de cada fractura por fragilidad un 17% y para la fractura de

cadera en concreto un 49%, específicamente si la fractura sucedió a la madre del paciente antes de los 80 años^{81,82}. Según datos recientes el riesgo de fractura de cadera en personas de más de 40 años se multiplica por 2,28 (IC 95% 1,48 a 3,51) cuando existe antecedente familiar de fractura de cadera convirtiéndole en el segundo factor que más peso tiene después de la disminución de la densidad ósea⁸³.

6.6. Tratamiento con corticoides.

Los tratamientos con glucocorticoides reducen la absorción intestinal de calcio e incrementan la calciuria. Además, reducen la actividad de osteoblastos, los cuales pueden sufrir apoptosis con la consiguiente reducción en la síntesis de colágeno óseo. Por su parte, los osteoclastos se encuentran más activos durante los primeros tiempos del tratamiento con glucocorticoides, por mecanismos que permanecen sin aclarar. La apoptosis de los osteocitos se incrementa con estos tratamientos, empeorando la reparación de las microfracturas y microdaños óseos. Los corticoides pueden también reducir los niveles de testosterona y estrógenos por disminución de la hormona estimuladora del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH) hipofisaria, y reducir de andrógenos adrenales en la mujer posmenopáusica^{84,85}. El uso de corticoides supone un riesgo sustancial para futuras fracturas, y este riesgo es en gran parte independiente de la DMO. El riesgo relativo para fractura vertebral es de 5,2 con dosis mayores de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día, mientras que con dosis menores a esa el RR es menor de 5. Sin embargo, dosis tan bajas como 2,5 mg de prednisona aumentan también el RR cuando los sujetos tratados se comparan con una población que no recibe corticoides. El aumento del RR es dependiente de la dosis y del tiempo de administración, y disminuye progresivamente cuanto más tiempo pasa desde la interrupción del corticoide, aunque los pacientes que han tomado corticoides alguna vez tienen un aumento del RR cuando se comparan con aquéllos que nunca los han recibido⁸⁶.

6.7. Tabaquismo.

El tabaquismo es capaz de provocar disminución en la masa ósea, aumentar el riesgo de fractura, alterar la cicatrización de las fracturas óseas y deteriorar la reacción a los injertos óseos. Es considerado un factor de riesgo independiente moderado de sufrir fracturas vertebrales y de fracturas periféricas^{87,88}. El mecanismo exacto no está claro, pero puede estar relacionado con el aumento del metabolismo

de los estrógenos endógenos o efectos directos del cadmio sobre el metabolismo óseo⁸⁹. Además el hábito tabáquico se asocia con la menopausia temprana y menor peso corporal. La disminución de la masa grasa reduce la conversión periférica de andrógenos a estrógenos, disminuye la carga mecánica de los huesos, y disminuye la resistencia a las caídas. Fumar también reduce la absorción intestinal de calcio y, a menudo se asocia con el consumo de alcohol y el sedentarismo. No hay estudios prospectivos que determinen si dejar de fumar reduce el riesgo de fractura, pero un metaanálisis mostró un mayor riesgo de fracturas en los fumadores actuales que en los fumadores anteriores⁹⁰.

6.8. Alcoholismo.

El consumo crónico de alcohol disminuye la masa ósea y la fuerza muscular, y aumenta el riesgo de caídas. El alcohol es directamente tóxico para las células óseas: disminuye la proliferación y la actividad de los osteoblastos, y reduce significativamente la osteocalcina sérica. La histología ósea generalmente se caracteriza por una reducción en la formación ósea, pero también puede mostrar signos de deterioro de la mineralización en caso de que esté presente insuficiencia de vitamina D. El consumo crónico de alcohol puede conllevar hipogonadismo, acidosis metabólica, malnutrición, enfermedad hepática y hipovitaminosis D, así como el síndrome de pseudo-Cushing con hipercortisolemia. El consumo de alcohol se asocia a menudo con otros factores de estilo de vida, como el tabaquismo o la falta de ejercicio, conocidos por afectar negativamente la salud ósea^{91,92}. Parece ser un factor de riesgo particularmente importante en los hombres y en las mujeres más jóvenes. La ingesta de tres o más unidades diarias se asocia a un aumento dosis dependiente del riesgo⁹³⁻⁹⁵. Un consumo moderado de alcohol (menos de tres unidades por día) en mujeres postmenopáusicas, de hecho, se ha asociado con un aumento de la DMO en la columna y la cadera⁹⁶. Las razones de esto no están claras, aunque el alcohol se sabe que aumenta la masa corporal y la producción de estrógenos en el tejido adiposo, impide el aclaramiento de los estrógenos administrados exógenamente y estimula la secreción de calcitonina, una hormona antirresortiva.

6.9. Caídas.

Más del 90% de las fracturas de cadera ocurren después de una caída. La patogénesis de las caídas es compleja, ya que participan diversos factores

extrínsecos (Ej. lugar de residencia, tiempo climático) e intrínsecos (Ej. problemas de equilibrio, mala visión, fuerza reducida, drogas). Una historia personal de múltiples caídas aumenta el riesgo de fracturas periféricas para las mujeres postmenopáusicas y los hombres de la misma edad. Esto se aplica a las caídas sin causa externa que han ocurrido más de una vez en los últimos 12 meses⁹⁷⁻⁹⁹.

Entre los factores de riesgo relacionados con las caídas destacan¹⁰⁰:

- *La función neuromuscular*: Los pacientes que no pueden levantarse de una silla 5 veces sin usar los brazos tienen mayor riesgo de fractura.
- *El deterioro cognitivo*: En un estudio de casos y controles, el deterioro mental aumentaba el riesgo de fractura más de 3 veces.
- *El consumo de diversos fármacos*, como sedantes (benzodiazepinas), anticonvulsivantes e hipotensores, entre otros, también puede facilitar la propensión a caídas.
- *El mecanismo de la caída*: En la consecuencia del traumatismo influye la dirección del impacto (mayor riesgo de fractura de cadera si se cae de lado sobre la cadera) y la ausencia de respuestas protectoras a la caída, hecho relativamente frecuente con el envejecimiento.

6.10. Inmovilidad.

La falta de actividad física es un factor de riesgo de fracturas de cadera y de fracturas vertebrales. La inmovilidad definida como la movilidad limitada a tal grado que la persona no puede salir de su casa o no puede deambular más de 100 metros, puede estar asociada y agravada por baja o nula exposición a la luz solar y la consecuente deficiencia de vitamina D. La incapacidad para levantarse de una silla sin usar los brazos se asocia con un mayor riesgo de fractura por fragilidad^{82,101}.

6.11. Riesgo asociado a patologías específicas.

Las condiciones médicas que aumentan la pérdida de hueso o reducen la DMO en edad más temprana incluyen la artritis reumatoide, el síndrome de Cushing (endógeno o exógeno), el hiperparatiroidismo, la tirotoxicosis, la enfermedad renal crónica, la enfermedad hepática crónica, la menopausia prematura en mujeres, el hipogonadismo principalmente en los hombres, los síndromes malabsortivos, la depresión, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y el trasplante de médula ósea o de órganos sólidos. Por lo tanto, se asocian con un aumento en el riesgo

según la edad para las fracturas de fragilidad. El mieloma múltiple también puede presentarse con fracturas por fragilidad inexplicables¹⁰²⁻¹⁰⁸.

6.11.1. Hipogonadismo.

La deficiencia de estrógenos está asociada con una disminución de la DMO y con el deterioro de la microarquitectura ósea. La menopausia y el fallo ovárico prematuro así como otras causas de hipogonadismo son reconocidos factores de riesgo para las fracturas osteoporóticas. El hipogonadismo secundario a la amenorrea atlética, el retraso puberal o el uso prolongado de la anticonceptivos depot con progestágenos, son también factores de riesgo para osteoporosis en personas jóvenes. El hipogonadismo, a menudo asintomático, es un importante factor de riesgo para la osteoporosis en los hombres, estando presente en 20-66% de los pacientes con fracturas vertebrales o de cadera.

6.11.2. Síndrome de Cushing.

El síndrome de Cushing es un factor de riesgo potente y parcialmente independiente para hombres y mujeres. El riesgo es probablemente reversible tras la intervención quirúrgica. El hipercortisolismo subclínico es probablemente un riesgo moderado de fractura de forma también independiente.

6.11.3. Hiperparatiroidismo primario.

En algunos ensayos el hiperparatiroidismo primario fue un factor de riesgo moderado de fractura (riesgo relativo aproximado de fractura de 2 veces), tanto en hombres como en mujeres Sin embargo el incremento de riesgo de fractura no se ha observado en todos los estudios. Es probable que el riesgo sea independiente de la densidad ósea, sin embargo, las interacciones con otros factores de riesgo aún no se han examinado suficientemente. El aumento del riesgo de fractura es reversible después de la cirugía.

6.11.4. Deficiencia de la hormona de crecimiento (GH) secundaria a hipopituitarismo.

La deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria a hipopituitarismo en hombres y mujeres se asocia con un riesgo de 2-3 veces mayor de fractura por fragilidad, independientemente de otros factores de riesgo clínicos, de la densidad ósea y de los otros tratamientos sustitutivos. El riesgo parece ser parcialmente reversible una vez iniciado el tratamiento con GH.

6.11.5. Hipertiroidismo.

El hipertiroidismo clínico es un factor de riesgo importante de fracturas periféricas y vertebrales con un riesgo relativo de 2-3 veces mayor. Pero también en el hipertiroidismo subclínico, incluso en el iatrogénico durante el tratamiento sustitutivo con levotiroxina, se aumenta el riesgo (RR 3-4). Se ha de esperar una reversibilidad del aumento del riesgo de fractura una vez tratado el hipertiroidismo o ajustado el tratamiento sustitutivo.

6.11.6. Diabetes mellitus.

La diabetes mellitus tipo 1 tiene mayor reconocimiento como factor de osteoporosis/osteopenia estando asociada a un incremento de riesgo de 7 veces para fracturas de cadera, y de 2 a 3 veces para fracturas vertebrales tanto en mujeres como hombres. Respecto la diabetes tipo 2, evidencias actuales permiten considerarla también como un posible factor que aumenta el riesgo de fractura por fragilidad. Presentan especialmente mayor riesgo los pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con tiazolidindionas, agonistas PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) que además de sensibilizar los tejidos a la insulina incrementan la incidencia de fracturas.

6.11.7. Artritis reumatoide.

La artritis reumatoide (AR) es un factor de riesgo para fractura osteoporótica que es independiente de la densidad mineral ósea, del tratamiento corticoideo y de otros factores de riesgo clínicos presentando un riesgo relativo ajustado de 1,4 para todas las fracturas y de 1,7 para fracturas de cadera.

6.11.8. Trasplante de órganos y de médula ósea.

El trasplante de todo tipo de órganos sólidos y el trasplante alogénico de médula ósea están asociados con pérdida de masa ósea rápida después del trasplante. En numerosas situaciones, los pacientes pueden presentar pérdida ósea aun antes del trasplante y también sufrir fracturas por fragilidad ósea mientras lo esperan. Una vez realizado el trasplante se produce una rápida pérdida de masa ósea debida a múltiples factores, principalmente a las altas dosis de corticosteroides. Otros factores agravantes son las drogas inmunosupresoras, especialmente ciclosporina y tacrolimus; el hipogonadismo persistente y la inmovilización que muchas veces caracteriza las etapas tempranas del trasplante. Sin tratamiento específico para

osteoporosis, a posteriori del trasplante se produce una pérdida del 8-10% en la DMO, con mayor intensidad en cadera que en columna. La DMO se suele estabilizar al segundo año del trasplante.

6.12. Riesgo asociado a fármacos.

Los medicamentos asociados con pérdida de masa ósea y aumento del riesgo de fractura por fragilidad son los corticosteroides, la sustitución tiroidea excesiva, anti-andrógenos y los tratamientos anti-estrógenos (inhibidores de la aromataasa), ISRS, tiazolidenodionas, IBPs y ciertos fármacos antiepilépticos. Sin embargo, no siempre es posible distinguir el efecto de los tratamientos farmacológicos de los efectos de la enfermedad subyacente que requiere su uso.

También hay medicamentos que están asociados con el incremento en la incidencia de caídas. Los sedantes (RR \approx 1,5), fármacos que provocan hipotensión ortostática, neurolepticos y los antidepresivos (RR = 1,2 a 1,5 para las fracturas de cadera) están asociados con un incremento en el riesgo de fractura en ambos sexos^{10,109-111}.

6.13. Factores nutricionales.

Las deficiencias en numerosos macro y micronutrientes han sido implicadas como factores de riesgo para la osteoporosis. Su función precisa, sin embargo, no es fácil de determinar, y las pruebas basadas en la evidencia son a menudo insuficientes. Una baja ingesta de calcio, la hipovitaminosis D y la malnutrición proteico-energética se aceptan como factores de riesgo que se cree que disminuyen la resistencia ósea, aumentan la propensión a las caídas, perjudican la curación de fracturas y prolongan la rehabilitación¹¹²⁻¹¹⁴. Una pobre ingesta de calcio puede ocurrir con el envejecimiento o en los individuos más jóvenes con trastornos de alimentación. La absorción intestinal de calcio puede verse afectada en pacientes con trastornos gastrointestinales (gastrectomía, derivación gástrica, anemia perniciosa) y bajos niveles de vitamina D, o en los ancianos¹¹⁵. La hipovitaminosis D se produce por una ingesta escasa, baja exposición solar, aumento de la pigmentación de la piel, mala absorción, enfermedad hepática, la obesidad o el uso de fármacos que interfieren con su metabolismo, como los anticonvulsivos.

Aunque las grandes ingestas de proteínas pueden aumentar la pérdida de calcio urinario, la mayoría de los estudios epidemiológicos en niños y mujeres pre y postmenopáusicas, así como en los hombres, han documentado una correlación

positiva entre la ingesta proteica y la salud ósea. La ingesta proteica adecuada se considera que ejerce sus efectos mediante el aumento de producción y acción de la IGF-1¹¹⁶.

6.14. Alto recambio óseo.

Los niveles elevados de marcadores del recambio óseo constituyen un indicador de riesgo aumentado de fracturas, independientemente del valor de la DMO¹¹⁷⁻¹¹⁹.

6.15. Densidad mineral ósea baja.

Una densidad mineral ósea baja se puede presentar en muchos casos y diversas situaciones patológicas, siendo no patognomónica para ninguna de ellas. Ejemplos de esto son las enfermedades metabólicas óseas (osteoporosis primaria, osteomalacia, hiperparatiroidismo, hipercortisolismo, homocistinuria, hipofosfatemia, osteogénesis imperfecta), así como otras enfermedades (tumores óseos o hematológicos malignos, tanto primaria como metastásicos). A pesar de estas deficiencias y a la falta de otro método alternativo, el estado patológico óseo dominado "osteoporosis" se evalúa mediante el criterio del T-score de la DXA considerando como umbral < -2,5 DE, según la definición de la OMS del 1994². Desde entonces se han llevado a cabo un gran número de estudios prospectivos, y los metaanálisis realizados de esos estudios han demostrado que la DMO baja calculada con el método DXA en mujeres caucásicas postmenopaúsicas se asocia a un riesgo incrementado de fractura por fragilidad. El riesgo relativo de fractura esta elevado de 1,2 hasta 4,4 veces por cada disminución de la desviación estándar de la densidad ósea en comparación con el valor medio de las mujeres jóvenes sanas¹²⁰⁻¹²². En concreto, el riesgo de fractura de cadera, se incrementa 2,6 veces (IC 95% 2,0-3,5) por cada disminución de la desviación estándar del T-score de cuello femoral¹²³ (tabla 2).

Tabla 2: Aumento del riesgo de fractura en mujeres ajustado a la edad por cada disminución de la DE (con un IC del 95%)¹²³.

SITIO DE MEDICIÓN	RIESGO DE FRACTURA		
	Cadera	Vertebral	Totalidad
Cuello femoral	2,6 (2,0 – 3,5)	1,8 (1,1 – 2,7)	1,6 (1,4 – 1,8)
Zona lumbar	1,6 (1,2 – 2,2)	2,3 (1,9 – 2,8)	1,5 (1,4 – 1,7)

DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza.

7. Evaluación del riesgo de fractura.

La clasificación de la DMO mediante el T score ha contribuido a una mayor conciencia de la osteoporosis como un problema de salud importante, pero también las limitaciones del T-score son evidentes e incluyen la dependencia del sitio anatómico en que se realiza, la incertidumbre acerca de las referencias adecuadas de uso en los hombres y mujeres no caucásicas, la incapacidad para separar bien hueso cortical de trabecular y la dificultad en la caracterización de un volumen tridimensional complejo a una proyección de bidimensional medida por DXA¹²⁴.

La sensibilidad y la especificidad subóptima de la utilización de la DMO para la predicción del riesgo de fractura ha llevado al desarrollo de nuevos algoritmos de predicción de riesgo que estiman la probabilidad de fractura utilizando los factores de riesgo adicionales para la fractura, tales como características demográficas y físicas, antecedentes personales y familiares, otras condiciones de salud, y el uso de medicamentos¹²⁵. No hay ninguna herramienta de evaluación de riesgo que incluya todos los factores de riesgo conocidos para la osteoporosis y las fracturas. Las herramientas más estudiadas son la calculadora Garvan de riesgo de fractura, la QFracture™ y el FRAX®. La más utilizada a nivel mundial es la herramienta FRAX®¹²⁶.

7.1. FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool).

La herramienta FRAX® ha sido desarrollada por el Centro Colaborador para las Enfermedades Metabólicas Óseas de la OMS para la estimación de la probabilidad individual de fractura osteoporótica a los 10 años (columna vertebral clínica, cadera, antebrazo y húmero proximal) y fractura de cadera¹²⁷. De esa manera el FRAX® evalúa el riesgo de fractura por fragilidad combinando factores de riesgo clínicos con o sin DMO y presenta gran utilidad en el sector de salud, para detectar grupos de alto riesgo y optimizar los recursos de diagnóstico y tratamiento oportuno disponibles, y en la práctica clínica, como instrumento de ayuda en la toma de decisiones en el tratamiento¹²⁸.

Los factores de riesgo clínicos se identificaron y fueron cuantificados sus pesos relativos y sus interacciones, junto con la DMO femoral, en un análisis de 12 estudio prospectivos poblacionales de de Europa [los estudios multicéntricos EPIDOS (Epidemiology of Osteoporosis Study) y EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) y estudios monocéntricos de Gotemburgo, Kuopio , Lyon, Rotterdam y

Sheffield], América del Norte (CaMos y Rochester), Australia (estudio DOES) y Japón (Hiroshima) con participación de más de 60.000 sujetos¹²⁹⁻¹³². Los factores de riesgo incluyen la edad, el género, la DMO del cuello femoral, el IMC, la fractura previa por fragilidad, historia familiar de fractura de cadera, exposición a glucocorticoides sistémicos a largo plazo (más de tres meses), el alto consumo de alcohol (tres o más unidades por día), el tabaquismo, la artritis reumatoide, y otras causas de osteoporosis secundaria¹³³. La herramienta FRAX[®] está disponible gratuitamente en línea a todos los médicos y profesionales de la salud (figura 6).

Figura 6: Herramienta FRAX[®].

FRAX[®] Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Inicio Herramienta de Cálculo Tablas FAQ Referencias Español

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: **España** Nombre/ID: [Sobre los Factores de riesgo](#)

Cuestionario:

- Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:
- Sexo Hombre Mujer
- Peso (kg)
- Estatura (cm)
- Fractura previa No Sí
- Padres con Fractura de Cadera No Sí
- Fumador Activo No Sí
- Glucocorticoides No Sí
- Artritis Reumatoide No Sí
- Osteoporosis secundaria No Sí
- Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí
- DMO de Cuello Femoral
Seleccione BMD

Peso de Conversión
libras kg

Conversión Altura
pulgadas cm

00547561
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

[Herramienta de impresión y la información](#)

Las interacciones entre los factores de riesgo clínicos se incorporan en el algoritmo FRAX[®]¹³⁴. Como resultado, no hay ninguna ponderación individual para un factor de riesgo clínico en el FRAX[®]. Por ejemplo, en la estimación de la probabilidad de fractura de cadera la contribución de fractura previa se atenúa con la edad avanzada, mientras que la contribución del antecedente de fractura de cadera de los padres aumenta con la edad. El IMC está fuertemente asociado con el riesgo de fractura cuando se desconoce la DMO, pero presenta menos importancia una vez considerado el efecto de la densidad mineral ósea.

El FRAX[®] está ajustado para mortalidad y este lo hace único entre los modelos de predicción de riesgo¹³⁵⁻¹³⁷. Los individuos pueden tener riesgos equivalentes para fractura de fragilidad, pero si difieren en términos de riesgo para mortalidad entonces esto afectará a la probabilidad de fractura a 10 años. Por ejemplo, fumar es un factor de riesgo para fractura pero también aumenta el riesgo de muerte. Por lo tanto, el aumento de la mortalidad asociada con el tabaquismo reduce la importancia del tabaquismo como factor de riesgo de fractura.

La herramienta FRAX[®] de cada población específica se adapta a la epidemiología de mortalidad y fractura de esa región específica. La versión inicial de FRAX[®] en 2008 incluía nueve países, mientras que la versión más reciente incluye 47. Los requisitos mínimos para la construcción de una herramienta FRAX[®] son la mortalidad específica por edad y sexo y la tasa de fracturas de cadera (en subgrupos de 5 años). En muchos países estos datos son relativamente fáciles de obtener. Por el contrario, los datos de fractura considerados por FRAX[®] que no son de cadera (columna vertebral clínica, antebrazo distal y húmero proximal) son muy difíciles de recoger con precisión a nivel poblacional. Cuando no se dispone de datos de alta calidad, se plantea la hipótesis de que la ratio de estas fracturas no-cadera respecto a las de cadera es similar a la observada a partir de datos poblacionales obtenidos en Malmö, Suecia^{138,139}.

La herramienta FRAX[®] es la más utilizada y la que está más incorporada en las guías de práctica clínica de las sociedades nacionales e internacionales.

7.2. Calculadora Garvan.

El estudio DOES se inició en 1989 y consistió en el seguimiento de más de 3.500 participantes. Sobre la base de 426 fracturas clínicas en mujeres (96 de cadera) y 149 fracturas clínicas en hombres (31 de cadera), con exclusión de las fracturas digitales, se construyeron nomogramas de probabilidad de fractura a 5 y 10 años. Los datos recogidos fueron la edad, el sexo, la DMO del cuello femoral (opcional), el peso corporal, antecedentes de fracturas previas después de la edad de 50 años (0, 1, 2 y 3 o más) y la historia de las caídas en los 12 meses anteriores (0, 1, 2, y 3 o más). Los factores de riesgo que son relativamente poco frecuentes en la población general (Ej. el uso de glucocorticoides, condiciones médicas específicas) no fueron incluidos. Si la DMO del cuello femoral no estaba disponible, se utilizó el peso como

un sustituto. El modelo resultante sólo ha sido calibrado para la población australiana. No incluye un ajuste del riesgo de mortalidad^{140,141}.

Se puede observar que a diferencia del FRAX[®] incluye antecedentes de caídas y del número de fracturas previas por fragilidad, pero no incluye otras variables del FRAX[®]. Esta herramienta también difiere de FRAX[®] en que informa del riesgo de un mayor número de sitios de fractura (adicionalmente incluye fracturas del fémur distal, la tibia proximal o peroné, la tibia distal o peroné, rótula, la pelvis, las costillas esternón, manos y pies excluyendo digitales).

7.3. QFracture[™].

La base de datos prospectiva más grande para la predicción de fracturas osteoporóticas ha sido de Inglaterra y País de Gales, participando 357 médicos generales para la derivación y 178 médicos para la validación en el análisis inicial (QResearch database)¹⁴². Esto proporcionó más de 1 millón de mujeres y más de 1 millón de hombres en edad de 30 a 85 años en la cohorte de derivación con un registro de 24.350 fracturas osteoporóticas en mujeres (9.302 fracturas de cadera) y de 7.934 fracturas osteoporóticas en hombres (5.424 fracturas de cadera). La calculadora de riesgo incluye numerosos factores de riesgo clínicos, pero no incluye la DMO. Proporciona información de cualquier fractura osteoporótica (cadera, muñeca o columna) y fractura de cadera durante un período de seguimiento de 1 a 10 años. El algoritmo QFracture[™] Scores se actualizó en 2012, con la inclusión de una serie de nuevos factores de riesgo, la eliminación de otros, y la inclusión de las fracturas de húmero como una de las fracturas osteoporóticas¹⁴³. Proporciona calibración para 10 etnias diferentes. Además de la edad, el sexo y el origen étnico, el algoritmo incluye el consumo de tabaco (cuatro niveles), el consumo de alcohol (cinco niveles), diabetes (tipo 1 y tipo 2), fractura previa, osteoporosis o fractura de cadera de los padres, si viven en una residencia de ancianos, antecedentes de caídas, demencia, cáncer, asma, EPOC, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad de Parkinson, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, trastornos de malabsorción, problemas endocrinos, epilepsia o el uso anticonvulsivos, uso de antidepresivos, esteroides, anticonceptivos, la altura y el peso. La versión 2012 ofrece una nueva mejora de las áreas bajo la curva (AUC) para la predicción de fractura osteoporótica (AUC 0,79 en mujeres y 0,71 en hombres) y la predicción de fractura de cadera (AUC 0,89 en mujeres y 0,88 en hombres)¹⁴⁴.

Una diferencia fundamental entre estos dos últimos modelos de riesgo y el FRAX® es que los parámetros de riesgo difieren (incidencia versus probabilidades) por lo que los datos comparativos no se interpretan fácilmente. En la herramienta FRAX®, la probabilidad de fractura se calcula teniendo en cuenta tanto el riesgo de fractura como el riesgo de mortalidad. Esto es importante porque algunos de los factores de riesgo afectan el riesgo de muerte, así como el riesgo de fractura. Los ejemplos incluyen la edad, el sexo, el IMC bajo, la DMO baja, el uso de glucocorticoides y el hábito tabáquico⁶⁴. En la tabla 3 se anotan alguna de las principales diferencias de estas herramientas.

Tabla 3: Características de las principales herramientas para la evaluación del riesgo de fractura⁶⁴.

	Garvan	QFracture™	FRAX®
Validación externa	Si (Australia)	Si (Reino Unido)	Si
Calibración	No	Si (Reino Unido)	Si
Aplicabilidad	Desconocido	Reino Unido	SI (45 países)
Caidas como variable	Si	Si	No
DMO como variable	Si	No	Si
Fracturas previas como variable	Si	No	Si
Historia familiar como variable	No	Si	Si
Resultado	Incidencia	Incidencia	Probabilidad

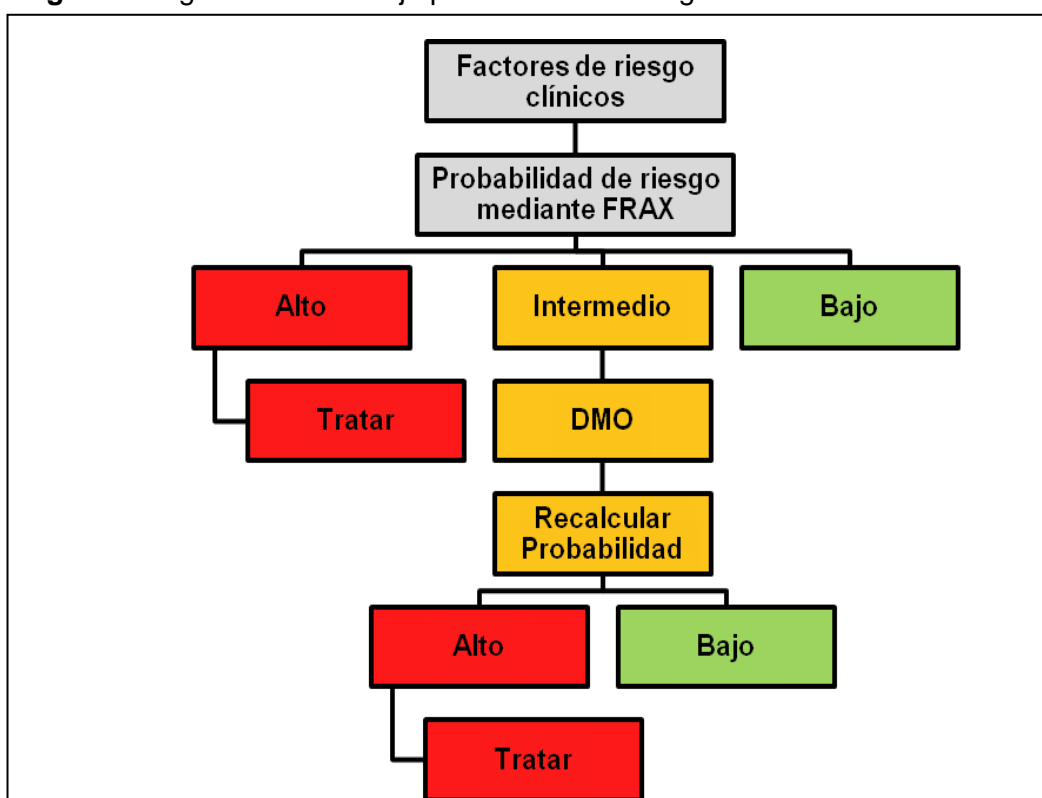
DMO: densidad mineral ósea.

7.4. Evaluación del riesgo.

En la actualidad no existe una política de aceptación universal del cribado poblacional para identificar a los pacientes con osteoporosis o con alto riesgo de fractura. Con el creciente desarrollo de fármacos eficaces y con la reducción de su precio, este punto de vista parece que va cambiando sobre todo a la hora de valorar personas mayores. En ausencia de tales políticas, los pacientes son detectados de manera oportunista mediante la identificación de aquellos que presentan una fractura por fragilidad previa o de factores de riesgo significativos. Los factores de

riesgo reconocibles se pueden utilizar para la evaluación clínica pero, en principio, cualquier paciente que presente algún factor de riesgo que alerte al médico de la posibilidad de osteoporosis es candidato. Ejemplos de ello son la pérdida de altura, cifosis torácica y muchas otras causas menos caracterizadas de osteoporosis secundaria. Un enfoque general para la evaluación del riesgo se presenta en la figura 7145.

Figura 7: Algoritmo de manejo para evaluar el riesgo individual de fractura¹⁴⁸.



DMO: densitometría ósea.

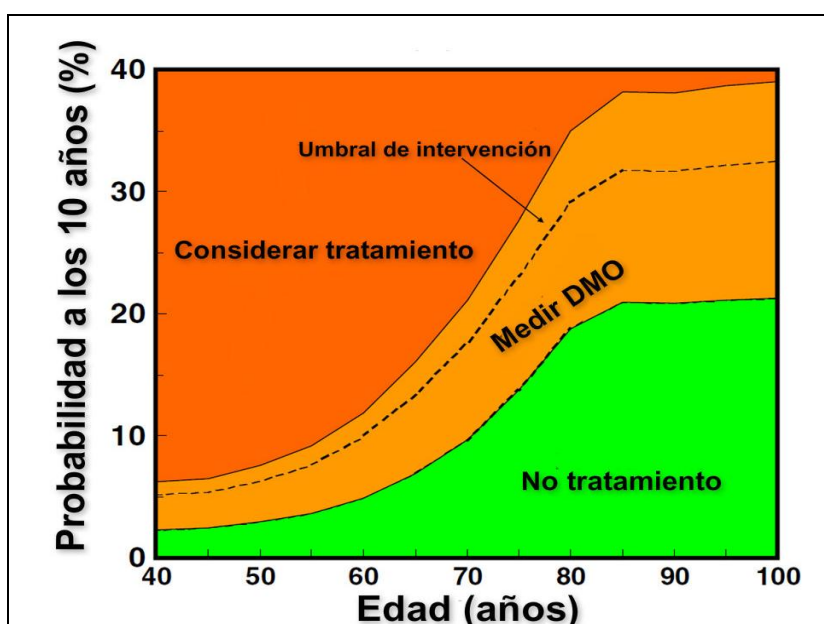
El proceso comienza con la evaluación de la probabilidad de fractura y la categorización del riesgo de fractura en la base de la edad, sexo, índice de masa corporal y factores de riesgo clínicos. Con esta información por sí sola, algunos pacientes de alto riesgo pueden ser considerados para el tratamiento sin recurrir a la prueba de DMO. Por ejemplo, muchas pautas en Europa recomiendan el tratamiento en ausencia de información sobre la DMO para mujeres con una fractura por fragilidad previa y en Estados Unidos (EE.UU) con una fractura vertebral o de cadera previa^{64,146}. Muchos médicos también realizan una DMO, pero con frecuencia, esto

es por razones distintas a decidir sobre la intervención, por ejemplo, como una línea de base para monitorizar el tratamiento. Habrá otros casos en los que la probabilidad sea tan baja que la decisión de no tratar se puede hacer sin la DMO. Por lo tanto, no todos los individuos requieren una prueba DMO. El tamaño de la categoría intermedia en la figura 7 puede variar en diferentes países. En los países que la medición de la DMO por DXA está reembolsada la categoría intermedia estará aumentada mientras que en países con limitado o nulo acceso a aparatos DXA será obligatoriamente más pequeña ¹⁴⁷.

7.5. Umbrales de evaluación e intervención.

El uso de FRAX[®] en la práctica clínica exige una consideración de la probabilidad de fractura a la que intervenir, tanto para el tratamiento (un umbral de intervención) y para la prueba de DMO (umbrales de evaluación) (figura 8). Se han utilizado muchos enfoques para establecer los umbrales de intervención mediante la herramienta FRAX[®] ^{145,149-152}. Los umbrales utilizados varían ya que dependen fundamentalmente de factores locales, tales como temas de reembolso, la evaluación económica de la salud, la disposición a pagar por servicios de salud en la osteoporosis y el acceso a DXA.

Figura 8: Modelo de guías basada en umbrales de intervención tanto a nivel diagnóstico como terapéutico⁶⁴.



DMO: densitometría ósea.

Por esta razón se dispone de varias guías internacionales y nacionales que proponen estrategias de intervención, pero que presentan diferencias entre ellas. Algunas están basadas en la identificación de los individuos con alto riesgo de fractura, otras siguen basando su decisión en el parámetro densitométrico y otras proponen una combinación de ambos enfoques.

Una de las guías de más impacto internacional es la de la National Osteoporosis Foundation (NOF) de EE.UU., y pertenece a esta última categoría¹⁵³. Está basada en estudios de coste-efectividad y recomienda realizar una DMO a mujeres de 65 años o más, y en mujeres postmenopáusicas con factores de riesgo de osteoporosis. Se recomienda tratar a los individuos con osteoporosis definida según la OMS, con fractura de cadera o vertebral previa, o los que tengan un riesgo de fractura por encima de un umbral fijo calculado mediante la herramienta FRAX[®]. La guía canadiense es bastante parecida, ya que recomienda tratar a los pacientes con osteoporosis clínica, o a los que presentan un riesgo de fractura principal que supera el 20% según el FRAX[®] o una herramienta más simple como la CAROC (Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada system)¹⁵⁴.

La National Osteoporosis Guidelines Group (NOGG), en colaboración con otras sociedades del Reino Unido, recomienda administrar tratamiento a mujeres con una fractura de fragilidad previa, o cuando el riesgo calculado con el FRAX[®] de padecer una fractura supera un umbral que varían según la edad¹⁵⁵. El umbral de intervención para cada edad está definido por el riesgo de una persona que ya tiene una fractura osteoporótica, resultando menor en más jóvenes y mayor en las más mayores. La guía NOGG es una de las guías que está basada principalmente en los factores de riesgo para la toma de decisiones terapéuticas, y restringe la DMO para individuos que presentan un riesgo cercano al riesgo de intervención. Los que están claramente por encima o por debajo de ese umbral no precisan DMO. Una actitud similar ha sido apoyada para el ámbito europeo por la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) y la International Osteoporosis Foundation (IOF), aunque muchos países europeos poseen sus propias guías de actitud⁶⁴.

8. Evaluación diagnóstica.

La osteoporosis es asintomática a menos que ocurra una fractura. El diagnóstico precoz en el período asintomático es esencial, y el manejo oportuno de la osteoporosis previene la morbilidad y la mortalidad asociada. En todo paciente en que se sospeche que padece osteoporosis se debe realizar una buena anamnesis, una correcta exploración física y una serie de exploraciones complementarias con el objetivo de¹⁵⁶:

- Confirmar el diagnóstico de la osteoporosis y descartar otras enfermedades óseas metabólicas (Ej. hiperparatiroidismo primario, osteomalacia) como causas de baja densidad mineral ósea
- Identificar una enfermedad subyacente como posible causa de la osteoporosis (Ej. endocrinopatías, tumores malignos, enfermedades sistémicas, drogas tóxicas a nivel óseo)
- Identificar los factores de estilo de vida que pueden afectar negativamente a la salud ósea (Ej. dieta, alcohol, tabaquismo, sedentarismo), y los factores de riesgo de caídas.
- Caracterizar la gravedad y naturaleza de la osteoporosis:
 - evaluar la severidad (DMO, evidencia radiológica de fractura);
 - determinación de los sitios involucrados (columna, cadera);
 - medir el remodelado óseo.
- Establecer el riesgo de fractura.
- Seleccionar el tratamiento más adecuado.
- Utilizar los datos de base para monitorizar la respuesta al tratamiento y re-evaluar las opciones terapéuticas.

8.1. Anamnesis.

Durante la anamnesis se deben recoger los siguientes datos: 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 menarquía), historia obstétrica (embarazos, partos y lactancia), historia ginecológica (intervenciones, menopausia quirúrgica, hipogonadismo), enfermedades y fármacos desmineralizantes, traumatismos previos, historia familiar o personal de fracturas por fragilidad y condiciones facilitadoras de las caídas, y datos de posibles fracturas recientes o previas. 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.

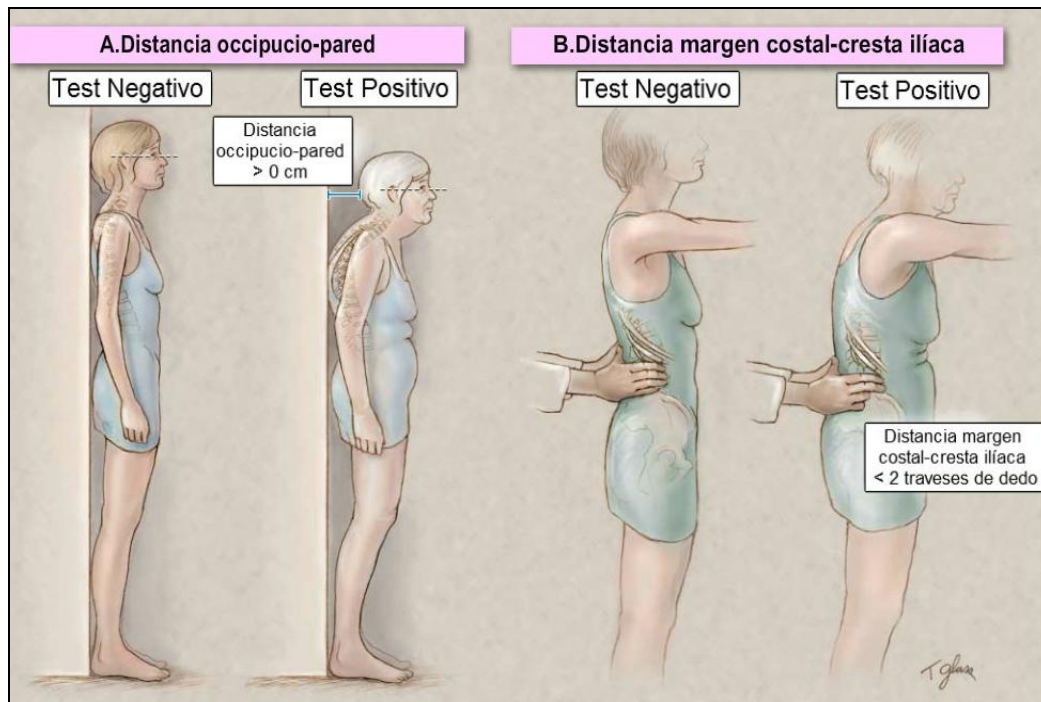
8.2. Exploración física.

En la exploración física se debe evaluar¹⁵⁷:

- *Peso*: para calcular el índice de masa corporal.
- *Talla*: para calcular el IMC y evaluar posible pérdida de altura. Cada fractura vertebral causa aproximadamente 1 cm de pérdida de altura. Se debe prestar especial atención a las pérdidas de altura mayores de 4 cm con respecto a la talla histórica o mayores de 2 cm en el último año. Para conocer aproximadamente la talla anterior de una persona en la edad adulta cuando no se dispone del dato, se puede estimar mediante la envergadura (distancia entre los dedos medios de las manos medidas con los brazos en cruz). También se puede valorar con el paciente en bipedestación a dónde llegan las puntas de los dedos de las manos, que en condiciones normales llegan a medio muslo, pero cuando hay disminución de la talla pueden llegar a la parte inferior del muslo o incluso a la rodilla.
- *Presencia de cifosis*: por cada 4 cm de pérdida de altura se produce aproximadamente una cifosis de 15 grados. Disponemos de dos pruebas sencillas para valorar la cifosis y la presencia de fracturas vertebrales ocultas (figura 9):
 - Distancia occipucio-pared (el paciente de pie, en ausencia de cifosis, es capaz de contactar su hueso occipital con la pared).
 - Distancia margen costal-cresta ilíaca (normal: 3 traveses de dedo).Cuando existen fracturas vertebrales, las últimas costillas pueden llegar a contactar con las crestas ilíacas, provocando dolor. En presencia de cifosis, puede existir una protrusión abdominal, e incluso reflujo gastroesofágico por la disminución del espacio abdominal. Pueden también referir cefalea tensional y rigidez dolorosa del cuello por los intentos de levantar la cabeza para mejorar su campo visual.
- *Riesgo de caídas*: una prueba sencilla de realizar en la consulta consiste en ordenarle al paciente que se levante de la silla sin utilizar los brazos, caminar unos 3 metros y volver a sentarse; si lo lleva a cabo sin dificultad y sin inestabilidad tiene un riesgo bajo de caída.

- *Buscar signos de enfermedades que puedan ser causa de osteoporosis secundaria: signos de hepatopatía, obesidad o presencia de estrías en el síndrome de Cushing, signos de hipertiroidismo, facies de la acromegalia, etc.*

Figura 9: Pruebas de la exploración física para la detección de fracturas vertebrales ocultas¹⁵⁷.



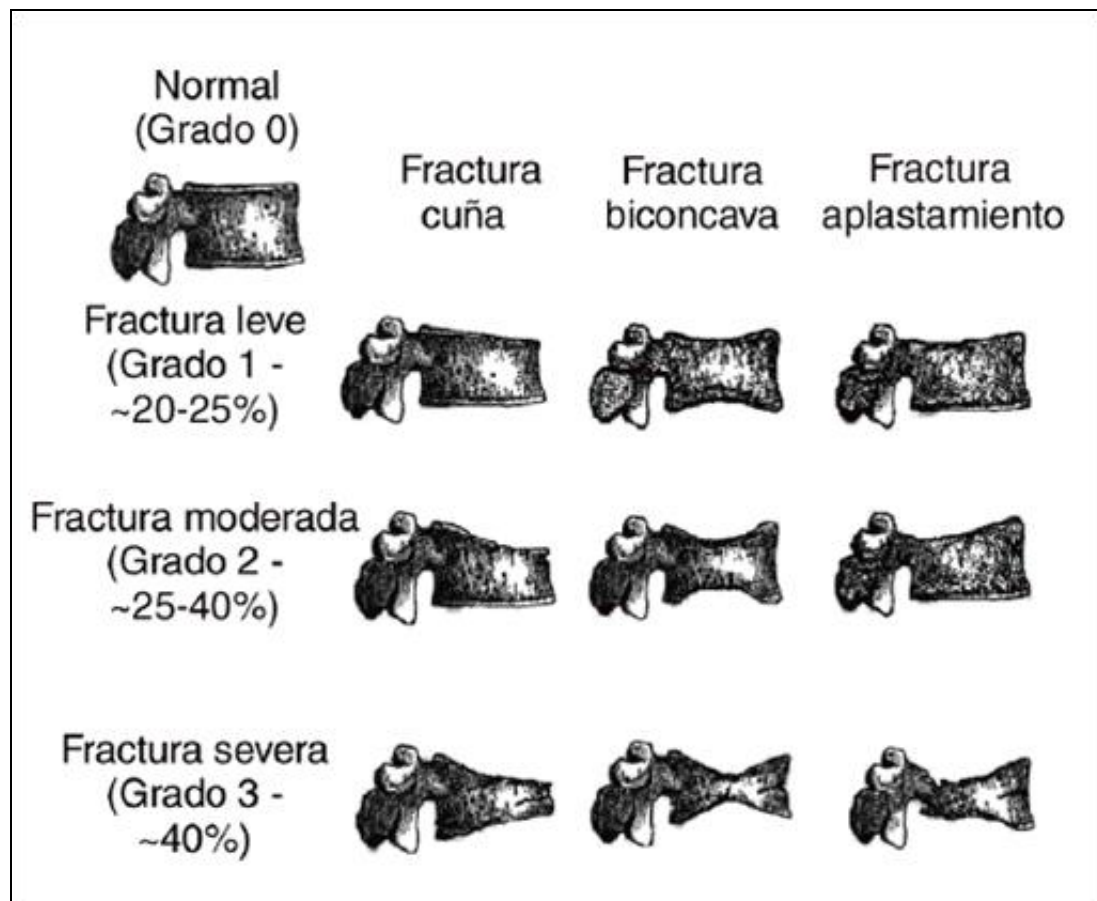
8.3. Técnicas diagnósticas.

8.3.1. Radiografía convencional de columna dorso – lumbar.

Es útil para detectar fracturas vertebrales, debiendo indicarse con este objetivo; el hallazgo de por lo menos una deformidad vertebral es un indicador de osteoporosis (descartadas previamente otras causas posibles de fractura) y debe considerarse un factor de riesgo para nuevas fracturas. Los criterios de Genant resultan útiles para la detección de fracturas en radiografías convencionales¹⁵⁸ (figura 10). Según este método la gravedad de una fractura se evalúa mediante inspección visual, determinando el grado de reducción de las alturas vertebrales y los cambios morfológicos secundarios de la vértebra. Se analizan las vértebras torácicas y lumbares desde L1 a L4 y se clasifican desde grado 0 hasta grado 3, dependiendo

del porcentaje de reducción de la altura (anterior, media y/o posterior) del cuerpo vertebral en estudio.

Figura 10: Criterios y grado de Genant para el diagnóstico radiológico de fractura vertebral¹⁵⁸.



La detección de osteopenia por radiografía es poco fiable, porque está influenciada por varios factores, tales como exposición radiográfica, calidad del film, cantidad de tejido blando, etc. Se calcula que es necesaria una pérdida mayor a 10-40% de hueso (según la sensibilidad del aparato usado), para que pueda ser detectada en la radiografía lateral de columna. Las radiografías de columna dorsal y lumbar, en posiciones ántero-posterior y perfil, son recomendables por su utilidad para diagnosticar aplastamientos vertebrales, espondilosis, ateromatosis aórtica u otras patologías. La radiografía también es útil para descartar espondiloartrosis y

calcificaciones vasculares, entre otros factores que pueden afectar la medición de la densidad mineral ósea¹⁵⁹.

8.3.2. Densitometría ósea.

En la actualidad no es posible evaluar clínicamente de modo directo la resistencia ósea. Indirectamente lo pueden hacer las mediciones de la DMO, que representan un 70% de lo que sería la resistencia ósea. Los equipos usados para determinar DMO pueden clasificarse según la técnica usada o la región anatómica del esqueleto evaluada. La densitometría axial está considerada el método por excelencia para aportar datos sobre la densidad ósea del paciente. Las áreas óseas recomendadas son la columna lumbar ántero-posterior y el fémur proximal. Se puede valorar medir el antebrazo (densitometría periférica) en las siguientes circunstancias: imposibilidad de medir o interpretar la columna y/o cadera; hiperparatiroidismo; pacientes muy obesos que sobrepasen el límite de peso para la camilla del equipo. Los aparatos de medición de densitometría ósea más usados y aceptados en el mundo entero son los denominados DXA y constituye el método densitométrico más frecuentemente usado para el diagnóstico de osteoporosis¹⁶⁰.

La DXA se ha impuesto como técnica densitométrica por diferentes razones¹⁶¹:

- Permite explorar los sectores anatómicos donde asientan las fracturas osteoporóticas epidemiológicamente más relevantes (columna vertebral y extremidad proximal del fémur).
- Tiene una excelente precisión que permite un control evolutivo en un plazo razonable.
- La evolución de la masa ósea en esos sectores con la edad es concordante con la epidemiología de la enfermedad.
- Permite observar la respuesta terapéutica de la masa ósea.
- La exposición radiológica es razonablemente baja.

El densitómetro está compuesto por los siguientes elementos:

- *Unidad de exploración*: integrada por un generador de rayos X, un sistema de detección de radiaciones gamma que se desplazan sincrónicamente a lo largo de la superficie de exploración donde se sitúa el paciente y un ordenador encargado de gobernar el sistema, producir la digitalización y análisis de imagen, y aportar los datos densitométricos.

- *Consola de control:* provista de monitor de visualización de imágenes, teclado de control del ordenador, video-impresora y un sistema de conservación de datos.

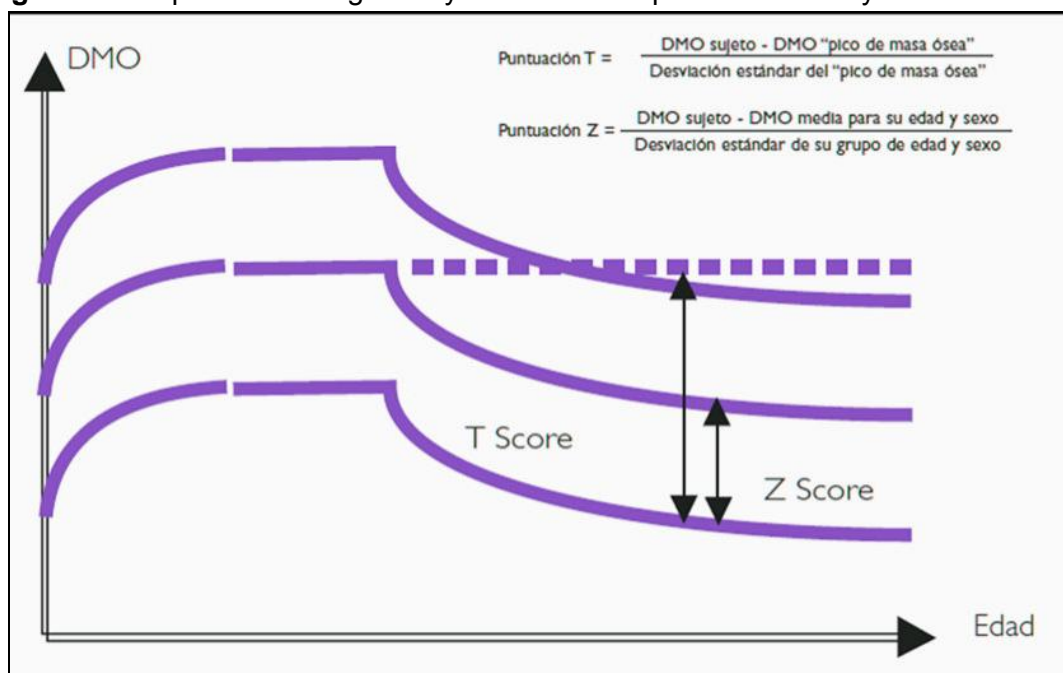
El sistema de rayos X está formado por un tubo que emite de forma pulsátil dos haces de 70 y 140 KeV de energía, colimados puntualmente mediante colimadores de erbio y latón, respectivamente. Antes de cada exploración y de forma automática, se lleva a cabo un proceso de autocalibrado con un disco interno con cuatro estándares de densidad diferente. El sistema de generación de imagen se basa en una escala digital proporcional al recuento de radiación efectuado por el cristal escintilador de yoduro de cesio en cada punto que, posteriormente, se refleja en una pantalla en una escala de blanco-grises.

El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos (diferencial de la captación del haz de baja y alta energía), determinación del área explorada (cm^2), determinación del contenido mineral (CMO, g) y con el cociente de ambos se obtiene la densidad por unidad de superficie (DMO, g/cm^2) en cada subsector de la región ósea explorada. Como una verdadera medición de densidad debería expresarse en unidades por volumen, es decir en $\text{gramos}/\text{cm}^3$, se han ensayado fórmulas que calculan la tercera dimensión (profundidad) sobre la base del tamaño de las vértebras (ancho y alto) y se obtiene así una “densidad volumétrica”, ya que los pacientes con vértebras de mayor profundidad o espesor obtendrían resultados sobrestimados al medirse en un área proyectada, y a la inversa, en los que tienen vértebras pequeñas, el resultado se subestimaría. Estos cálculos originan una DMO “corregida” menos dependiente del tamaño corporal; sin embargo, estos ajustes no resultaron más precisos ni sensibles para el diagnóstico de osteoporosis que la DMO tradicional¹⁶².

Los informes de DXA axial incluyen el T-score y Z-score (figura 11). Estos elementos son estándares que convierten los resultados de DMO de diferentes aparatos a una escala común. El T-score es el número de desviaciones estándar de la DMO del paciente que está arriba o abajo del promedio de DMO de la población de referencia del adulto joven. El T-score ayuda a determinar si el valor de DMO es el apropiado para el paciente y es el utilizado para diagnóstico. El Z-score es el número de desviaciones estándar de la DMO del paciente que está por arriba o abajo del valor

promedio de referencia de individuos de la misma edad. El Z-score ayuda a determinar el valor de DMO que se espera para la edad del paciente en estudio. Los Z-scores no son utilizados para diagnóstico en adultos. No hay evidencia para apoyar un punto de corte específico en la evaluación de causas secundarias de osteoporosis; sin embargo, se sugiere el estudio de causas secundarias cuando el Z-score es igual o inferior a -2 DE. Se utiliza el T-score en lugar del Z-score debido a que la densidad ósea disminuye con la edad. Utilizar el Z-score para diagnóstico sugiere que la prevalencia de osteoporosis no aumenta con la edad. Un valor bajo en una medición no implica pérdida ósea sino, probablemente, un pico de masa ósea bajo para ese individuo (el máximo pico de adquisición de masa ósea se logra hacia los 30 años). Aproximadamente el 16% de individuos sanos tiene Z-score de -1,0 o más bajo, y un 2,3% de -2,0 o más bajo¹⁶³.

Figura 11: Representación gráfica y cálculo de las puntuaciones T y Z⁵⁶.



DMO: densidad mineral ósea.

En 1994 la OMS estableció los criterios diagnósticos para estudios de DMO de columna, cuello femoral y radio que se basan en el valor del adulto joven o T-score (tabla 4). Estas categorías se caracterizaron inicialmente para mujeres caucásicas postmenopáusicas y no indican la necesidad de tratamiento, ya que para tomar esta

decisión los resultados deben correlacionarse con la edad y la historia clínica de cada paciente².

Tabla 4: Criterios diagnósticos de osteoporosis según la OMS².

Terminología	Definición de T - score
Normal	$T \geq - 1,0$ DE
Osteopenia	$-2,5 < T < - 1,0$ DE
Osteoporosis	$T \leq - 2,5$ DE
Osteoporosis establecida	$T \leq - 2,5$ DE y la presencia de una o más fracturas de fragilidad

OMS: Organización Mundial de la Salud, DE: desviación estándar.

La OMS escogió el T-score de $-2,5$ DE, debido a que con este punto de corte se identifican aproximadamente el 30% de mujeres postmenopáusicas catalogadas como osteoporóticas, utilizando mediciones en la columna, cadera o antebrazo. La osteoporosis puede ser diagnosticada en mujeres postmenopáusicas y en hombres de 50 años o mayores si el T-score en columna lumbar, cadera total, o cuello femoral es de $-2,5$ DE o menor. Es importante tener presente que estos criterios no están diseñados como guía de tratamiento, y que la presencia de una fractura por fragilidad establece el diagnóstico de osteoporosis sin importar la DMO del paciente.

La DMO está bien relacionada con la resistencia ósea mediante pruebas biomecánicas. En ausencia de fractura, la DMO baja es el mejor predictor de fractura en estudios prospectivos. La relación entre la DMO y el riesgo de fractura es exponencial. El riesgo de fractura es un gradiente, no un umbral (no hay un punto de corte de DMO debajo del cual todos los pacientes se fracturarían o por encima del cual nadie se fracturaría)¹⁶⁰.

El riesgo de fractura es similar en pacientes con T-score $-2,4$ (osteopenia) y T-score $-2,6$ (osteoporosis), a pesar de las diferentes categorías de diagnóstico. El riesgo de fractura es más alto en pacientes con T-score de -5 comparado con un T-score de $-2,5$, a pesar de la misma categoría de diagnóstico (osteoporosis). La DMO se sobrepone en pacientes con y sin fracturas. No todos los pacientes con DMO baja se fracturan, pero sí todos los pacientes con DMO baja tienen riesgo alto de fractura. La

medición de DMO no está diseñada para diagnosticar fractura sino para determinar el riesgo de fractura (y la necesidad de terapia)¹⁶⁴.

Hay que tener en cuenta los posibles factores que pueden influir en la correcta interpretación clínica de la misma: correcta colocación del paciente y selección de las áreas de interés (dependientes del técnico que realiza la exploración, evaluables mediante la inspección de la imagen) y, muy importantes, los dependientes del paciente. Los factores dependientes del paciente como interferencias producidas por alteraciones anatómicas (artrosis, calcificaciones vasculares, clips metálicos, composición de tejidos blandos e incluso cambios en el contenido graso medular), tienen influencia en todas las técnicas, aunque casi siempre se mencionen para la densitometría DXA, al ser la más ampliamente difundida. En algunos casos hay que valorar la posibilidad de efectuar la densitometría en otro sector anatómico o utilizar otra técnica alternativa. En ocasiones, los artefactos son temporales y la simple prolongación de la exploración resuelve el problema. También merece una consideración especial la posible interferencia de la composición de tejidos blandos. Así, los equipos de densitometría DXA ofrecen el mejor rendimiento para un 10-60% de grasa corporal en el sector a explorar. Variaciones fuera de ese rango incrementan (si hay aumento de grasa) o disminuyen de forma notable los valores obtenidos, al modificar el valor basal de referencia de los tejidos blandos adyacentes. De la misma manera, calcificaciones de tejidos blandos adyacentes (hematomas en evolución, nefrocalcinosis, calcificaciones musculares) elevan la densidad relativa de los tejidos blandos y, por contraste, minusvaloran la densidad relativa del hueso¹⁶⁵.

A nivel de la columna vertebral en circunstancias normales, se produce un aumento de masa ósea en sentido descendente. Una variación exagerada de la DMO de una vértebra respecto a las adyacentes obliga a descartarla para el análisis de la masa ósea, además de realizar el diagnóstico diferencial oportuno (valores muy elevados: metástasis blástica, enfermedad de Paget, fractura vertebral, espondilosis severa local; valores muy bajos: metástasis lítica, hemangioma vertebral, fractura vertebral). La densitometría lumbar, con un hueso predominantemente trabecular, sería la técnica de elección en pacientes por debajo de 60-65 años (ya que las fracturas más incidentes son las vertebrales); por el contrario, por encima de esa edad, la prevalencia de los trastornos artrósicos y la importancia de la fractura de cadera

como complicación más importante hace más recomendable la densitometría en la extremidad proximal del fémur.

La decisión de realizar la evaluación de DMO se debe basar en el perfil de riesgo de la fractura de un individuo y la evaluación de la salud ósea. La utilización de cualquier procedimiento para medir la densidad ósea no está indicada a menos que los resultados serán influir en la decisión del tratamiento del paciente.

8.3.3. Ultrasonografía cuantitativa (QUS).

La ultrasonografía cuantitativa de calcáneo es una técnica inocua, rápida, sencilla y de fácil ubicación que puede utilizarse como alternativa a la DXA para establecer el riesgo de fractura de un paciente. La QUS no mide masa ósea, sino que proporciona información sobre otros aspectos del hueso, como son la estructura tridimensional y la anisotropía del hueso trabecular¹⁶⁶.

Concretamente, la QUS mide dos parámetros fundamentales¹⁶⁷:

- *Atenuación del sonido o BUA (Broadband Ultrasound Attenuation)*: mide la absorción de energía del sonido a través del hueso. Su información aporta datos sobre densidad, cantidad, estructura y orientación de las trabéculas. Se correlaciona muy poco con la masa ósea y más con el índice de rigidez que incluyen algunos equipos, por lo que se considera una medición indirecta de calidad ósea.
- *Velocidad de sonido o SOS (Speed of Sound)*: mide la velocidad con que atraviesa el hueso la onda de sonido. Depende de la elasticidad y la densidad ósea. Este parámetro se correlaciona con la densidad mineral ósea, por lo que puede considerarse como una medición indirecta de la cantidad ósea.

Algunos estudios han demostrado que la QUS puede predecir el riesgo de fractura de radio y cadera en mujeres posmenopáusicas con similar eficiencia que la DXA axial. Sin embargo, las mediciones son menos precisas y la correlación entre las medidas de la QUS y la DMO medida por DXA es pobre, por lo que no puede utilizarse con el fin de diagnosticar osteoporosis y mucho menos utilizar los mismos puntos de corte de T score que la DXA. No existe evidencia que los ultrasonidos de calcáneo puedan utilizarse para establecer un punto de corte para la indicación de tratamiento, ni para monitorizar los cambios de masa ósea a lo largo del tiempo en pacientes con y sin tratamiento¹⁶⁸.

8.3.4. Tomografía computarizada cuantitativa (QCT).

La tomografía computarizada cuantitativa es otro método de densitometría central. Produce la imagen de un segmento transversal del cuerpo vertebral (regiones de interés L1-L3) que cuantifica la imagen, empleando un material de referencia (phantom) para obtener así una densidad mineral ósea volumétrica (g/cm^3)¹⁶⁹.

Las mediciones por QCT generalmente se utilizan para evaluar la densidad del hueso trabecular de la columna. Como el hueso trabecular se remodela más rápidamente que el hueso cortical, se pueden apreciar más cambios importantes relacionados con la edad cuando se evalúa este compartimiento. Además, la respuesta al tratamiento puede, por lo general, observarse más rápidamente en el hueso trabecular.

Los equipos de QCT son extremadamente caros de instalar y operar. La exposición a la radiación es de 50 a 100 veces más que la de un estudio DXA, particularmente en el caso de la medición de la columna. Las mediciones por QCT también se afectan por diferencias en la cantidad de grasa en la médula ósea. La cantidad de grasa medular aumenta con la edad, y esto puede causar problemas en la interpretación de datos obtenidos de pacientes ancianos. El QCT es menos preciso que el DXA de columna PA, aunque puede ser mejorado mediante una CT helicoidal^{170,171}.

8.3.5. Resonancia magnética nuclear.

La utilidad de la resonancia magnética para detectar la osteoporosis se fundamenta en las mediciones de la densidad ósea, con base en el hecho de que la pérdida de la DMO de los huesos es remplazada por médula grasa. Está en investigación la resonancia magnética de alta resolución que, utilizando campos magnéticos potentes y secuencias de pulsos electromagnéticos para generar imágenes 3D, se ha ido constituyendo como uno de los métodos no ionizantes de análisis no invasivos y no destructivos in vivo de la arquitectura ósea, pudiendo caracterizar el patrón estructural del hueso trabecular en las imágenes. Tiene la desventaja del alto coste y el largo tiempo relativo de exploración.

Futuras investigaciones deben caracterizar mejor los cambios en las trabéculas óseas como factor determinante para la confiabilidad de la resonancia magnética, como método de elección en la evaluación de la osteoporosis.

En la práctica actual, la resonancia magnética como método de imagen permite diferenciar claramente un aplastamiento vertebral crónico por osteopenia, de un aplastamiento por una metástasis o por un mieloma, a través de los cambios de intensidad de señal emitida por el hueso trabecular de los cuerpos vertebrales, principalmente en las secuencias T1 y T2, éstas con saturación grasa. En los aplastamientos crónicos por osteopenia, en las diferentes secuencias utilizadas, el cuerpo vertebral afectado tiene una intensidad de señal similar a la del resto de los cuerpos vertebrales, estando solamente alterada su morfología. En las metástasis o en el mieloma, el cuerpo vertebral aplastado, presenta una señal hipointensa en las secuencias T1 y una señal hiperintensa en las secuencias ponderadas en T2, debido a la presencia de mayor contenido líquido en las células tumorales. A veces existe cierta dificultad en el diagnóstico diferencial cuando el aplastamiento es agudo y donde hay edema postraumático y, las áreas de sangrado hacen que la vértebra presente un aspecto de imagen tumoral con señal de baja intensidad en T1 y de señal hiperintensa en T2, pero un análisis semiológico de la morfología de la vértebra, principalmente de su pared posterior, convexa hacia el canal en las lesiones malignas y del compromiso o no del arco posterior, así como la distribución uniforme o parcial de los cambios de señal en el cuerpo vertebral, en general permiten un diagnóstico diferencial correcto¹⁷²⁻¹⁷⁵.

8.4. Determinaciones Analíticas.

Se solicitarán parámetros analítico generales y específicos relacionados con el metabolismo fosfocálcico, según los antecedentes y necesidades del paciente en estudio (tabla 5). Constituye una importante ayuda para diagnóstico diferencial entre diversas enfermedades sistémicas que pueden afectar al hueso^{176,177}.

8.4.1. Marcadores de metabolismo mineral.

Los niveles séricos de calcio y fosfato son normales en la osteoporosis no complicada, pero se pueden alterar en los pacientes con hiperparatiroidismo primario o con osteomalacia. Para excluir estas causas relativamente raras, pero fácilmente tratables, de una DMO baja, la confirmación de calcio y fosfato séricos normales es esencial en todos los pacientes que se presentan con osteoporosis aparente. El calcio sérico total siempre debe estar corregido por el nivel de albúmina sérica. Alternativamente, se puede obtener el valor de calcio libre (ionizado), siempre y cuando se utilice un ensayo fiable¹⁵⁶.

Actualmente se dispone de métodos sensibles para la determinación de PTH y 25-hidroxivitamina D en suero para excluir hiperparatiroidismo primario y secundario. La PTH en suero normal o alto en presencia de hipercalcemia es diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. El hiperparatiroidismo secundario debe sospecharse por un nivel de PTH en suero alto en combinación con una 25-OH vitamina D sérica baja y/o un calcio urinario bajo¹⁷⁸.

Tabla 5: Pruebas de laboratorio.

Parámetro de laboratorio	Patología asociada
Calcio serico, PTH	- Hiperparatiroidismo primario y otras causas de hipercalcemia - Hipocalcemia en hiperparatiroidismo secundario, estados de malabsorción
25-OH vitamina D	- Deficiencia de vitamina D - Hiperparatiroidismo secundario
Fosfato sérico	- Malabsorción - Hiperparatiroidismo secundario
FA	- Osteomalacia - Enfermedad de Paget - Enfermedad ósea metastásica
Creatinina y filtrado glomerular	- Osteodistrofia renal (FG < 40)
PCR) y VSG	- Enfermedades inflamatorias
Hemograma	- Enfermedades inflamatorias - Infiltración de médula ósea
γ-GT	- Para diferenciar incremento de FA de origen hepático de la de origen óseo
Proteinograma	- Mieloma múltiple - Gammapatía monoclonal de significado incierto
Testosterona y LH en hombres	- Hipogonadismo masculino
TSH	- Exceso endógeno de tiroxina o sobretatamiento sustitutivo
PTH: paratormona, FA: fosfatasa alcalina, FG: filtrado glomerular, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular, γ-GT: gamma glutamil transpeptidasa, LH: hormona luteinizante, TSH: tiotropina.	

La osteomalacia generalmente resulta de una deficiencia de vitamina D o de fosfato, y se debe considerar cuando los niveles de calcio o de fosfato en suero se reducen y la fosfatasa alcalina se eleva. Cuando la bioquímica sérica es poco sugestiva y existe alta sospecha clínica se requiere la histología ósea para confirmar un diagnóstico de osteomalacia¹⁷⁶.

La excreción urinaria de calcio es normal en la mayoría de los pacientes con osteoporosis. Un calcio en orina de 24 horas bajo sugiere pobre ingesta de calcio o malabsorción. La hipercalciuria indica un aumento de la absorción intestinal de calcio, una pérdida renal de calcio y/o una resorción ósea acelerada. Esto último ocurre, no pocas veces, durante los períodos de inmovilización, particularmente cuando el recambio óseo se incrementa (por ejemplo, en el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo, después de una fractura, durante la menopausia temprana y en edad joven). Aproximadamente el 10-20% de los hombres jóvenes que presentan osteoporosis idiopática tienen hipercalciuria, con o sin litiasis renal¹⁷⁹. Dado el hecho de que los suplementos de calcio (con o sin vitamina D) son ampliamente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, se debe obtener antes de dicha intervención un nivel de calcio en la orina.

8.4.2. Marcadores de remodelado óseo.

Son enzimas procedentes de los osteoblastos o de los osteoclastos, o bien productos generados durante la formación o degradación de la matriz ósea durante el proceso de remodelado (tabla 6). Existen marcadores de formación ósea y marcadores de resorción, que reflejan de forma global el recambio óseo del esqueleto sin poder discriminar si se producen en el hueso trabecular o cortical. Los valores normales son los valores de referencia establecidos en las mujeres premenopáusicas sanas de 30 a 45 años¹⁸⁰.

En cuanto a la utilidad que se le ha dado a los marcadores de remodelado óseo en el paciente con osteoporosis, se puede mencionar¹⁸⁰:

- Evaluación del estado global y no específico del metabolismo de todas las células de las unidades de remodelación ósea del organismo. Bajo este concepto no se debe entender que, si están elevados, se puede hacer un diagnóstico bioquímico de osteoporosis, ya que es bien conocido que hasta el 60-70% de las mujeres con osteoporosis tipo 1 (postmenopáusica), tienen

una tasa de remodelación ósea normal o disminuida (denominadas perdedoras lentas).

- Nos pueden ayudar en¹⁸¹:
 - a. Estimación del riesgo de fractura ósea por osteoporosis. Los marcadores óseos predicen la pérdida ósea de forma independiente de la DMO, de manera que los pacientes con marcadores aumentados, es decir, con alto recambio óseo van a perder hueso más rápidamente que los pacientes con marcadores normales o disminuidos.

Tabla 6: Marcadores de remodelado óseo.

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
<p>Fosfatasa alcalina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fosfatasa alcalina total - Fosfatasa alcalina ósea <p>Osteocalcina o proteína Gla ósea (BGP)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Molécula Intacta - Fragmentos <p>Propéptido del protocolo tipo I</p> <ul style="list-style-type: none"> - Propéptido C-terminal (PICP) - Propéptido N-terminal (PINP) 	<p>Productos de resorción</p> <ul style="list-style-type: none"> - Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX) - Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX) - β-CrossLaps (β-CTX) - α-CrossLaps (α-CTX) - Hidroxiprolina - Piridinolina (Pir) - Deoxipiridinolina (Dpir) <p>Marcadores del número de osteoclastos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catepsina K - Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP) <p>Marcadores de la osteoclastogénesis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Osteoprotegerina - RANK/RANKL

- b. Predicción de respuesta a intervenciones farmacológicas para la osteoporosis y evaluación de la efectividad de las intervenciones farmacológicas para la osteoporosis. Los marcadores pueden ser útiles en la monitorización del tratamiento de la osteoporosis, en el sentido de que ayudan a mejorar el cumplimiento y permiten detectar, de forma más

precoz que la densitometría, los pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento. Los fármacos antirresortivos producen una disminución de los marcadores de resorción (en los primeros 2 meses) y de los marcadores de formación (disminución progresiva hasta el sexto mes). En cambio, los fármacos osteoformadores producen un aumento de los marcadores de formación y seguidamente de los de resorción, que será gradual hasta los 12 meses, para luego disminuir lentamente. Los fármacos de acción dual producen un aumento de los marcadores de formación y una disminución de los marcadores de resorción.

- Evaluación de la calidad ósea¹⁸⁰: Las altas tasas de recambio óseo pueden estar asociadas no sólo con el grado de pérdida ósea total, sino también con defectos en la red trabecular del hueso; que es la que le confiere a éste su integridad estructural y la resistencia a fracturarse. En apoyo a esta utilidad, se sabe que la pérdida de conectividad trabecular no siempre se refleja en los estudios de DMO y, por ello, los marcadores de remodelado óseo pudieran ser predictores independientes de la calidad del hueso.

En relación con la medición de los marcadores de remodelado óseo debe tenerse en cuenta que presentan variaciones biológicas que pueden o no ser controlables¹⁸²:

- *Factores controlables:*
 - a. Dependencia de los ritmos circadianos.
 - b. En la mujer, dependencia del momento del ciclo menstrual, de si se está en gestación o no, y del uso de anovulatorios orales.
 - c. Dependencia de las estaciones climáticas.
 - d. Dependencia del tipo de dieta que tenga el paciente.
 - e. Dependencia del grado de inmovilidad y de ejercicio de los pacientes.
 - f. Dependencia de los ensayos que se utilizan para su medición, que aún hoy en día tienen un alto error de precisión. Además algunos marcadores tienen una gran inestabilidad bioquímica, como la medición de la piridinolina. Además, la mayoría tienen una gran variabilidad intraensayo e interensayo (7-28%).
 - g. Dependencia de medicamentos que modifican la remodelación ósea.

- *Factores no controlables:*
 - a. No son específicos de la osteoporosis, lo que puede hacer que cambien con patologías metabólicas óseas no osteoporóticas y no óseas, asociadas.
 - b. Son dependientes de la edad y del sexo de los pacientes.
 - c. Son dependientes de la etnicidad de los pacientes.
 - d. Son dependientes del estado funcional hepático y renal.

Unos marcadores del remodelado óseo novedosos y prometedores están relacionados con el sistema constituido por el RANKL y la OPG^{183,184}. El equilibrio entre el RANKL y la OPG es de vital importancia en la osteoclastogénesis, de modo que la interacción del RANK, en la superficie de los osteoclastos, con su ligando RANKL induce la osteoclastogénesis, mientras que la OPG procedente de los osteoblastos bloquea dicha interacción, inhibiendo la formación de osteoclastos. Las citoquinas proinflamatorias inducen la formación de RANKL, e incluso los linfocitos T activados pueden activar la osteoclastogénesis directamente a través del RANKL, con la consiguiente pérdida de masa ósea. Estudios recientes sugieren que las alteraciones en el equilibrio entre RANKL y OPG podrían ser responsables de la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas. Así, los niveles plasmáticos de OPG y RANKL se correlacionan de manera invertida con la DMO.

Los marcadores óseos pueden surgir en el futuro como uno de los factores de riesgo que pueden ser utilizados para la predicción de la fractura de la osteoporosis. Mientras la DMO ofrece una imagen ósea estática, los marcadores óseos proporcionan una medida dinámica de recambio óseo y distinguen entre los que presentan una pérdida ósea rápida o lenta en la transición de la menopausia y pueden ayudar en la toma de decisiones¹⁸².

9. Medidas no farmacológicas.

La adopción de medidas generales que incluyen hábitos sanos de dieta y de estilo de vida ha demostrado su eficacia en prevención de osteoporosis y de fracturas. Entre ellos figuran: ingesta adecuada de calcio y vitamina D y de otros nutrientes; actividad física; exposición al sol; cese del tabaquismo; prevención de caídas y el uso de protectores de caderas.

9.1. Alimentación.

Una alimentación correcta constituye un pilar fundamental de la salud ósea, participando principalmente en la prevención pero también en parte en el manejo terapéutico de las enfermedades óseas. Un plan de alimentación saludable, que contenga la cantidad correcta de energía y todos los nutrientes esenciales (como el calcio y la vitamina D), con suficiente pero no excesivo aporte de proteínas, parece ser la medida más importante de la dieta para ayudar a prevenir esta enfermedad¹⁸⁵.

9.1.1. Calcio y vitamina D.

La ingesta de calcio influye en su retención por el esqueleto durante el crecimiento óseo y de esa manera al pico de masa ósea máximo alcanzado. Diversos estudios han demostrado a partir de unos niveles de ingesta de calcio (1140 mg/día para niños y 1.300 mg/día para niñas) su retención presenta una meseta¹⁸⁶. Los estudios epidemiológicos relacionan el consumo de calcio y leche en la infancia con el desarrollo óseo, el riesgo de fractura durante la infancia, y la densidad ósea en la edad adulta^{187,188}. Los metaanálisis de estudios de suplementación con calcio y con lácteos enriquecidos muestran algunos beneficios en la acumulación de mineral en los huesos sólo en niños con ingesta de calcio habitual baja, pero no hay datos para vincular estos efectos con un menor riesgo de fractura durante la infancia o una mayor densidad ósea durante la edad adulta^{113,189}. Las prácticas alimentarias durante la infancia que promueven la ingesta adecuada de calcio durante toda la vida siguen siendo muy importantes. La corrección de la ingesta inadecuada de calcio se debe realizar preferentemente a través de la dieta y la suplementación es de apoyo, dado que la alta ingesta de calcio a largo plazo (>1.400 mg/día) se ha asociado con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica y mortalidad por enfermedades cardiovasculares^{190,191}.

La vitamina D se ingiere con los alimentos (ergocalciferol – D2) o se produce en la piel por el efecto de la radiación solar (colecalfiferol – D3). Hasta hace poco el consumo de vitamina D se consideraba importante para los grupos que no tienen suficiente exposición a la luz solar (Ej. recién nacidos ancianos) pero sin embargo, hay evidencia de bajas concentraciones de vitamina D en las poblaciones de los países soleados, incluida España^{192–194}.

9.1.2. Macronutrientes.

El efecto sinérgico o antagónico de las proteínas y el calcio de la dieta ha sido objeto de mucha investigación. Las proteínas parecen ejercer una acción calciúrica y afectan negativamente a la salud del esqueleto cuando la ingesta de calcio es baja¹⁹⁵. Las proteínas de la dieta se asocian positivamente con la densidad ósea, pero no hay datos precisos sobre la contribución a la reducción del riesgo de fractura^{196,197}. También se asocia positivamente con la pérdida ósea y muscular en los ancianos. Dietas de contenido proteico moderado (1-1,5 g/kg de peso corporal o >15% de la ingesta energética diaria) se han asociado con un metabolismo normal del calcio, sin embargo en las personas mayores se debe tener en cuenta la función renal¹⁹⁸. De acuerdo con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios, los suplementos de proteína se asocian positivamente con la DMO en la columna vertebral, y parecen reducir las complicaciones después de la fractura a largo plazo¹⁹⁹. Además se han asociado con el aumento de la densidad ósea y reducción de pérdida ósea en pacientes con fractura²⁰⁰. Sin embargo, no hay pruebas suficientes para sugerir que la proteína de origen animal sea superior o inferior a la vegetal o de la proteína de la leche de soja.

Con respecto a los ácidos grasos, en los últimos años ha habido investigaciones interesantes sobre sus efectos sobre la salud de los huesos, en particular con respecto a los ácidos grasos poliinsaturados (ácidos grasos omega-3 y omega-6). Sin embargo, hasta la fecha los datos científicos no conducen a conclusiones claras sobre el efecto del consumo de ácidos grasos poliinsaturados en la salud del esqueleto humano. Por lo tanto no están disponibles pruebas de alta calidad para justificar la administración adicional de ácidos grasos esenciales para la prevención o tratamiento de la osteoporosis y la osteopenia^{201,202}.

9.1.3. Micronutrientes.

- Vitamina K.
Tanto la vitamina K1 (filoquinona, fitonadiona) y K2 (menaquinona, menatetrenona) han sido investigadas en cuanto a su efecto sobre la salud del esqueleto y más particularmente en el riesgo de fracturas, en la masa ósea y la remodelación ósea. Los estudios epidemiológicos han relacionado que el aumento de la ingesta de vitamina K reduce el riesgo de fractura^{203,204}. La suplementación de estas dos formas de vitamina se asocia con una

reducción en la pérdida ósea, y con un aumento moderado en la densidad ósea en la columna vertebral, pero no en la cadera²⁰⁵⁻²⁰⁷. Se demostró en un metaanálisis de siete estudios clínicos que la suplementación con menaquinona reduce el riesgo de fractura, pero todos los estudios se llevaron a cabo en Japón²⁰⁸.

- Vitamina A.

Los estudios con dosis altas de vitamina A en animales han puesto de manifiesto un aumento del riesgo de fracturas espontáneas, y otros trastornos del tejido óseo, tales como una reducción en la longitud de los huesos largos, adelgazamiento del hueso esponjoso, engrosamiento del periostio, cierre epifisario prematuro, inhibición de crecimiento de hueso endocondral, aumento de la resorción ósea y reducción de la formación ósea²⁰⁹.

A pesar de la existencia de suficientes trabajos sobre los efectos tóxicos de la vitamina A, los datos actuales son insuficientes para sacar conclusiones firmes con respecto a su toxicidad. El principal inconveniente de los estudios realizados son las formas de evaluar la ingesta en vitamina A (cuestionario de frecuencia de alimentos, diarios de alimentación de 7 días, etc.) o la medición de la concentración de retinol sérico, dado que estas dos formas de determinar el consumo de vitamina A incluyen errores metodológicos²¹⁰.

Los grandes estudios epidemiológicos en los que se utilizaron suplementos que contienen retinol, la han correlacionado positivamente con el riesgo de fractura y con baja densidad ósea en hombres y mujeres adultas^{211,212}. Por otra parte, la ingesta diaria de retinol (pero no el beta-caroteno) se asoció positivamente con el riesgo de fractura y baja densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas²¹³. Sin embargo, hay estudios que no mostraron ninguna relación significativa de la ingesta de vitamina A (de la dieta y/o suplementos) en muestras de mujeres postmenopáusicas y ancianas u otros que revelaron una correlación positiva con el riesgo de fractura sólo a las personas con una ingesta reducida de la vitamina D asociada²¹⁴.

Los datos hasta la fecha no permiten la definición de una cantidad de ingesta de vitamina A por encima de la cual puede verse comprometida la salud ósea. Hasta que se obtengan más datos, se debe informar a los pacientes acerca de los riesgos potenciales que plantea un consumo de vitamina A por encima la ingesta diaria recomendada²¹⁵.

- Fósforo.

El fósforo es el segundo metal en cantidad del esqueleto y se encuentra en abundancia en muchos alimentos, con lo que raramente se observa deficiencia de este nutriente. Su deficiencia se ha asociado con un mayor riesgo de fracturas en los hombres de edad avanzada²¹⁶. Se ha sugerido que el aumento de la ingesta de fósforo acelera la pérdida ósea. En un estudio epidemiológico en Brasil (hombres y mujeres mayores de 40 años), el consumo de fósforo se asoció con el riesgo de fractura y, más concretamente, por cada 100 mg de fósforo ingerido se presenta un aumento del 9% en el riesgo de fractura²¹⁷. Los estudios en humanos no mostraron ningún efecto de la suplementación dietética de fósforo en la remodelación ósea de hombres y mujeres jóvenes. Por otra parte, parece que hay una correlación significativa entre el consumo de fósforo y la DMO en las mujeres. La relación dietética de calcio/fósforo es una fuerte predicción de la densidad ósea y de acuerdo con las recomendaciones debe ser cercana a 1:1^{218,219}.

- Zinc, cobre, magnesio, hierro.

El zinc es un oligoelemento esencial para el desarrollo del esqueleto, el hierro y el cobre contribuyen a la formación de colágeno, y el magnesio mejora la calidad del hueso. No existe una correlación significativa entre la ingesta de zinc y el riesgo de fractura en los hombres²¹⁶. Además, la ingesta de zinc adicional no tiene ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea en las mujeres²²⁰.

El aumento de la ingesta diaria de cobre en los hombres o las mujeres postmenopáusicas no ejerce ningún efecto significativo en el riesgo de fracturas de cadera, mientras que la administración de suplementos de magnesio en mujeres postmenopáusicas no se asocia con la reducción del riesgo de fractura^{220,221}. Por último, no hay pruebas concretas para apoyar un claro efecto del hierro dietético a la DMO o al riesgo de fractura. Sin embargo, en mujeres mayores de 30 años, la ingesta de hierro alta (> 30 mg/día) puede estar asociada con un mayor riesgo de fracturas de cadera²²².

9.1.4. Otros componentes nutricionales.

- **Cafeína.**

Varios estudios han relacionado el consumo de cafeína con un balance negativo de calcio debido al aumento de la excreción en orina y heces. El aumento de la ingesta de cafeína (>4 tazas/día) se asocia significativamente con el riesgo de fractura en hombres y mujeres. Se observa, sin embargo, que el efecto deletéreo de la cafeína sobre DMO se agrava por una ingesta deficiente de calcio (<800 mg)²²³⁻²²⁶.

- **Alcohol.**

El consumo de alcohol durante la adolescencia reduce el pico de masa ósea y puede resultar en debilidad ósea en la edad adulta resultando en un aumento en el riesgo de fractura. En los adultos, el consumo de alcohol puede interrumpir el equilibrio continuo entre la resorción y la remodelación ósea, que conduce a la osteopatía alcohólica. Este desequilibrio es en parte el resultado de la inhibición de la función de los osteoblastos y la deposición de hueso nuevo²²⁷. El aumento en el consumo de alcohol también ha sido relacionado con disminución de la síntesis de osteoide, disminución de la proliferación de osteoblastos y alteraciones en la mineralización ósea. La evidencia científica apoya que abuso crónico de alcohol presenta un efecto nocivo sobre el esqueleto, pero existe un efecto beneficioso del consumo moderado, especialmente en las mujeres²²⁸. En un estudio prospectivo reciente en mujeres de edad avanzada, las que consumían más de 3 bebidas a la semana tenían un aumento en la densidad ósea en la cadera y la columna vertebral, en comparación con los que se abstuvieron de consumir alcohol²²⁹. De acuerdo con una revisión sistemática y un metaanálisis existe una correlación de tipo J entre el consumo de alcohol y el riesgo de fractura²³⁰.

- **Sodio.**

Sobre el papel del sodio en la salud ósea, se sabe que por cada 2.300 mg de sodio que se excreta, se elimina también 40 mg de calcio, aproximadamente. Hay una falta de datos con respecto a la correlación de la ingesta de sodio y el riesgo de fractura. Sin embargo, en las mujeres postmenopáusicas se ha encontrado una correlación negativa entre la ingesta alta de sodio (5.000 a 7.000 mg) y la densidad mineral ósea o algunos marcadores de la resorción ósea. Este hallazgo no se ha observado en los hombres o las mujeres

premenopáusicas²³¹⁻²³³. La ingesta de 2.100 a 2.400 mg de sodio, como se recomienda para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, no afectan a la salud ósea.

- Soja.

De la totalidad de los fitoestrógenos, las isoflavonas son los compuestos que se han investigado más extensamente por su posible acción ósea beneficiosa. La soja y sus derivados contienen grandes cantidades de isoflavonas y estudios observacionales en mujeres del sudeste asiático que regularmente consumen soja o los fitoestrógenos informaron una menor incidencia de osteoporosis²³⁴. Los metaanálisis de estudios en que se administraban suplementos o extractos de soja han revelado un efecto beneficioso pero débil sobre la densidad ósea en columna vertebral con ingestas de > 80 mg / día, pero ninguna acción en la cadera^{235,236}. Los hallazgos sobre los marcadores de remodelado ósea para los suplementos de isoflavonas de soja son parecidos. Reducen moderadamente el marcador resorción ósea urinario, desoxipiridinolina, mientras que no afectan marcadores de formación ósea, tales como la fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina²³⁷. Por último, no hay datos que vinculan el consumo de soja o fitoestrógenos con el riesgo de sufrir fracturas.

9.2. Tabaquismo.

Evitar el tabaco es importante por su reconocida agresión sobre el hueso. Varios metaanálisis han demostrado un aumento del 40% de riesgo en la totalidad de fracturas y un 85% en el riesgo de fracturas de cadera en los fumadores⁹⁰. El hábito tabáquico afecta negativamente a los osteoblastos y a consecuencia la formación ósea pero también datos sugieren que aumenta la resorción osteoclastica ósea²³⁸. Además se ha asociado una alta prevalencia de déficit de vitamina D entre fumadores²³⁹. Después de algunos años de haber suspendido el tabaco, los riesgos se reducen^{87-90,225,240}.

9.3. Ejercicio.

El ejercicio, a través de la actividad muscular, tiene una fuerte relación con el riesgo de fractura. Constituye el estímulo mecánico para la óptima adaptación de masa, arquitectura y estructura esquelética, para sus requerimientos biomecánicos, y además reduce el riesgo de caídas que pueden conducir a la fractura. No importa

qué actividad se haga, el abandono del sedentarismo es el punto más importante. La gimnasia aeróbica, como caminar, es una propuesta con gran aceptación en la población de edad avanzada²⁴¹. Los ejercicios activos utilizando carga y resistencia (30 minutos por día) aumentan modestamente la densidad mineral axial (1-3% por año) y son de particular importancia en las primeras dos décadas de la vida. Un metaanálisis reciente demuestra un efecto beneficioso del ejercicio en la DMO respecto a los grupos controles²⁴². En pacientes ancianos, los ejercicios ayudan a disminuir la pérdida ósea atribuida al desuso, mejoran el equilibrio, aumentan la fortaleza muscular y finalmente reducen el riesgo de caída²⁴³⁻²⁴⁵.

9.4. Protectores de caderas.

Los protectores de cadera son dispositivos externos que, colocados sobre la zona de la cadera, absorben el impacto de las caídas y reducen el riesgo de fracturas de fémur proximal. El dispositivo está compuesto por almohadillas revestidas en material semirrígido, habitualmente plástico, y colocadas en bolsillos de una trusa fabricada para tal fin. Están diseñados para ser utilizados durante el día en sujetos añosos o que viven en hogares de ancianos, que caminan o realizan actividades con alto riesgo de caídas. Sería ideal que se usaran en todo momento, incluso de noche, para evitar las caídas que se producen al levantarse de la cama. Se han observado resultados positivos en algunos estudios, pero no en todos, como así también una pobre adherencia. Los protectores de cadera deben ser considerados en pacientes que han presentado una fractura de cadera previa, delgados o debilitados, con antecedente de caídas y con factores de riesgo para caídas (hipotensión ortostática o dificultad en el equilibrio), tengan o no osteoporosis²⁴⁶⁻²⁴⁸.

9.5. Prevención de caídas.

Las caídas aumentan el riesgo de fracturas y son la causa precipitante de la mayoría de las fracturas en adultos ancianos. Suelen asociarse a causas modificables o corregibles, como las que a continuación se detallan^{249,250}:

- Sedantes, hipotensores o hipoglucemiantes que puedan enlentecer los reflejos o afectar la coordinación neuromuscular.
- Trastornos de la visión.
- Obstáculos en la casa como alfombras, cables sueltos, mala iluminación, etc.
- Animales domésticos.
- Residir en instituciones para la tercera edad.

Un régimen efectivo de tratamiento de la osteoporosis debe incluir un programa de prevención de caídas. La medicación que reciben habitualmente debe ser evaluada todos los años para identificar aquéllas que pudieran resultar perjudiciales en la prevención de caídas. Se recomienda realizar ejercicios bajo supervisión, por lo menos 2 veces por semana²⁵¹.

10. Tratamiento farmacológico.

El objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis es evitar la aparición de fracturas por fragilidad, por lo que es importante dedicar los esfuerzos a diagnosticar y tratar los pacientes que más riesgo tienen de padecer osteoporosis y sufrir este tipo de fracturas.

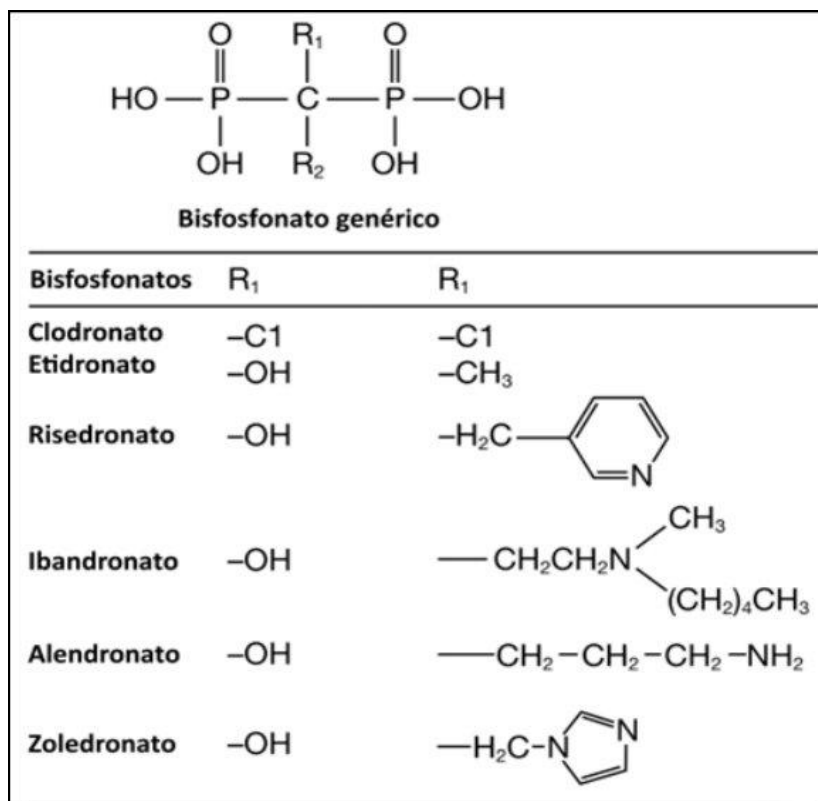
La intervención farmacológica se realiza con agentes terapéuticos capaces de actuar en las dos fases del remodelado óseo. En el momento actual existen tres categorías de fármacos antiosteoporóticos²⁵²:

- *Antirresortivos o anticatabólicos*: 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*: actúan 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.
- *Agentes de doble acción*: en los que existe una combinación de ambos mecanismos.

10.1. Bifosfonatos.

Los bifosfonatos (P-C-P) son compuestos sintéticos análogos de los pirofosfatos (P-O-P), en los cuales el átomo central de oxígeno es remplazado por un carbono, confiriéndoles gran estabilidad y afinidad por el hueso. En la estructura bioquímica se encuentra que los radicales ubicados en la posición R1 y R2 confieren otras propiedades y marcan diferencias entre los distintos bifosfonatos²⁵³ (figura 12).

Figura 12: Estructura de los bifosfonatos más comunes²⁵³.



Los bifosfonatos se unen a los cristales de hidroxapatita del hueso, evitando tanto su crecimiento como su disolución; adicionalmente los aminobifosfonatos (poseen un átomo de nitrógeno en su estructura) tienen acciones intracelulares en los osteoclastos, bloqueando los procesos de maduración y de conformación de toda su maquinaria resortiva dando como resultado una disminución en su funcionamiento e induciendo su apoptosis.

Entre los aminobifosfonatos existen diferencias dadas por el radical R₂, entre ellas, su capacidad de fijación, retención en el hueso y su difusión al interior del mismo. El bisfosfonato que tiene la mayor afinidad de fijación por la hidroxapatita es el zoledronato, seguido en orden por el alendronato, el ibandronato y el risedronato. La segunda diferencia fundamental es la capacidad del bisfosfonato para inhibir la enzima farnesil difosfato sintasa en la vía del ácido mevalónico en el osteoclasto. Esta inhibición se lleva a cabo en el osteoclasto después de que el bisfosfonato es interiorizado y conduce a bloqueo de las señales esenciales para la función celular y la supervivencia del osteoclasto; de esta forma se bloquea la maduración del

osteoclasto inmaduro a maduro, incapacitándolo para llevar a cabo su función resortiva^{253,254}.

Los bisfosfonatos se consideran actualmente como el pilar de la terapia farmacológica para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y hombres de edad avanzada. El etidronato fue el bisfosfonato de primera generación, pero la exposición continua al etidronato podría causar defectos de mineralización, por lo que actualmente no se recomienda para el manejo de la osteoporosis. Los bisfosfonatos que están actualmente aprobados son el alendronato, ibandronato, risedronato y ácido zoledrónico. Son 100-1000 veces más potentes que el etidronato, y eficaces en la inhibición de la resorción ósea sin causar defectos de mineralización. La potencia y la larga duración de acción de los bisfosfonatos disponibles favorecen su uso intermitente, y estos compuestos se pueden administrar por vía oral de modo diario (alendronato, risedronato), semanal (alendronato, risedronato), o mensual (ibandronato, risedronato), o por vía intravenosa a intervalos de 3 meses (ibandronato) o 12 meses (ácido zoledrónico).

Entre los efectos adversos más comunes se incluyen los gastrointestinales y el dolor musculoesquelético. Los efectos adversos gastrointestinales del tracto superior son el resultado de una irritación química directa de la mucosa por el bisfosfonato e incluyen malestar epigástrico, dolor, flatulencia, regurgitación, acidez gástrica y, en raras ocasiones, esofagitis, erosión y ulceración esofágica. El dolor musculoesquelético puede ser incapacitante y puede ocurrir durante el uso inicial de los bifosfonatos, o incluso semanas o meses después. Una revisión sistemática de Cochrane de 18 ensayos clínicos con más de 26.000 pacientes aseguró que la incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue similar entre los grupos de tratamiento y placebo cuando se siguieron las instrucciones para la ingestión del medicamento correctamente.

También se han comunicado casos de osteonecrosis de los maxilares, pero su incidencia en pacientes con osteoporosis es muy baja (1/10.000 e incluso 1/100.000), y se ha asociado al uso prolongado de bifosfonatos. Se recomienda que los pacientes presenten una higiene bucal adecuada y revisiones dentales periódicas. En caso de procedimiento odontológico invasivo (exodoncia o implante), se recomienda esperar a que finalice el proceso de cicatrización para iniciar el tratamiento con bifosfonatos. Por otro lado, existe controversia sobre la actitud que se debe seguir en aquellos pacientes que ya estén tomando bifosfonatos. Los

pacientes que tienen insuficiencia de vitamina D pueden estar en mayor riesgo de esta complicación por lo que la deficiencia en vitamina D y calcio debe corregirse antes de iniciar el tratamiento. Se han descrito casos de fracturas atípicas (subtrocanteréas/diafisarias de fémur) en pacientes expuestos a los bifosfonatos durante más de 3 a 5 años, especialmente en las mujeres asiáticas jóvenes pero cuya incidencia también es muy baja. Suelen ser bilaterales, muchas veces acompañadas de pródromos (dolor en muslos y/o ingle), y a veces se asocian a algunas comorbilidades y/o la toma de medicamentos como inhibidores de la bomba de protones o glucocorticoides.

Las contraindicaciones para los bifosfonatos orales incluyen hipersensibilidad a los bifosfonatos, hipocalcemia, enfermedades gástricas activas y anomalías esofágicas, tales como esofagitis por reflujo, estenosis esofágica o la acalasia. Los bifosfonatos se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal y están contraindicados en pacientes con $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ²⁵⁵⁻²⁵⁷

10.1.1. Alendronato.

El alendronato fue el primera bifosfonato aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1995 para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Presenta una gran eficacia ya que varios ensayos clínicos prospectivos han demostrado que el alendronato aumenta la DMO en la columna vertebral un 6-9% y en la cadera en un 3-6% a los 36 meses ^{76,258,259}. Una revisión sistemática en 2008 de la Cochrane de 11 ensayos clínicos aleatorizados con 12.068 mujeres posmenopáusicas mostró que el alendronato reduce significativamente el riesgo relativo de fractura vertebral en un 45%, tanto en prevención primaria como secundaria; reduce un 23% las fracturas no vertebrales en prevención secundaria, y un 53% la fractura de cadera en prevención secundaria ²⁶⁰. También ha demostrado ser eficaz en el aumento de la DMO y la prevención de fractura vertebral en los hombres y en sujetos con osteoporosis inducida por glucocorticoides ^{261,262}. Los datos de seguimiento a largo plazo han confirmado que el efecto anti-fractura se mantuvo durante un máximo de 10 años con una buena tolerabilidad y perfil de seguridad ²⁶³.

Con su probada eficacia en la reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales y de fracturas de cadera, el alendronato se recomienda como uno de los fármacos de

primera línea para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica salvo que exista alguna contraindicación²⁶⁴.

10.1.2. Risedronato.

El risedronato fue el segundo bifosfonato aprobado por la FDA en 2000 para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Con los estudios VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy) y HIP (Hip Intervention Program) se mostró que el risedronato aumenta significativamente la DMO en la columna vertebral un 5-6% y en la cadera un 2-5% a los 36 meses^{75,265,266}. Una revisión sistemática en 2008 de la Cochrane con siete ensayos clínicos aleatorizados con 14.049 mujeres postmenopáusicas, mostró que el risedronato reduce significativamente el riesgo relativo de fractura vertebral en un 39%, de las fracturas no vertebrales en un 20% y de las fracturas de cadera en un 26%, para prevención secundaria²⁶⁰. Los análisis agrupados revelaron que el risedronato reduce significativamente las fracturas vertebrales clínicas y no vertebrales desde los primeros 6 primeros de tratamiento^{267,268}. Un análisis de subgrupos de mujeres osteoporóticas de edad muy avanzada (mayores de 80 años) mostró una reducción significativa del riesgo de 81% para las fracturas vertebrales a 1 año y una reducción del riesgo del 44% a los 3 años; el número necesario a tratar fue de 12 y 16, respectivamente. Sin embargo, la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales no fue significativa²⁶⁹. Un informe más reciente confirmó la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes varones con osteoporosis que fueron tratados con risedronato durante 2 años²⁷⁰. También se ha demostrado que mejora la DMO y reduce la incidencia de fractura vertebral en los sujetos tratados con glucocorticoides²⁷¹. Los datos de seguimiento a largo plazo han confirmado que el efecto anti-fractura de risedronato se mantiene durante un máximo de 7 años, con una buena tolerabilidad y perfil de seguridad²⁷².

10.1.3. Ibandronato.

El ibandronato es un bisfosfonato que contiene nitrógeno, con potencia antirresortiva 1000 a 10.000 veces mayor que el etidronato. Esta potencia, combinada con una tolerabilidad favorable y sus características de unión óseas, permite que el ibandronato sea administrado de manera efectiva a intervalos más prolongados.

El ensayo BONE (Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral) Fracture realizado en EE.UU y Europa mostró que el tratamiento con ibandronato oral en una dosis diaria

de 2,5 mg durante 3 años en las mujeres postmenopáusicas reducía significativamente el riesgo de fractura vertebral morfométrica un 62%, junto con una mejoría significativa de la DMO vertebral (6,5%) y de cadera (3,4%). Sin embargo, se observó una reducción significativa del 69% en el riesgo de fracturas no vertebrales sólo en un análisis post-hoc de un subgrupo de alto riesgo de sujetos que presentaban un T-score de $< -3,01$ en cuello femoral DMO²⁷³. El estudio MOBILE (Monthly Oral Ibandronate In Ladies) demostró que el ibandronato por vía oral una vez al mes a una dosis de 150 mg es al menos tan eficaz como el régimen diario en términos de eficacia en la mejora de la DMO y el perfil de seguridad ²⁷⁴. En el estudio comparativo Monthly Oral Therapy with Ibandronate for Osteoporosis Intervention (MOTION) se mostró que la administración de ibandronato 150 mg una vez al era clínicamente comparable con alendronato semanal 70 mg al aumentar la DMO, tanto en la columna lumbar y en cadera total después de 12 meses de tratamiento²⁷⁵. El estudio DIVA (Dosing Intravenous Administration) confirmó la no inferioridad del régimen intermitente de administración intravenosa de ibandronato (2 mg cada 2 meses o 3 mg cada 3 meses) respecto a alendronato semanal 70 mg en términos de mejora de la DMO y la tolerabilidad con más de 2 años de tratamiento²⁷⁶. El régimen intermitente de ibandronato intravenoso también ha demostrado que mejora la DMO y reducir la incidencia de fractura vertebral en los sujetos tratados con glucocorticoides²⁷⁷.

Hasta el 10% de los sujetos que reciben los regímenes orales o intravenosos reportaron síntomas leves a moderados de tipo gripal dentro de los 3 primeros días de la administración del fármaco, por lo general durante las administraciones iniciales.

10.1.4. Zoledronato.

El ácido zoledrónico es el bisfosfonato más potente disponible en la actualidad, y fue aprobado por la FDA en 2007 para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

En los ensayos HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) y Pivotal Fracture Trial (PFT), se mostró que el ácido zoledrónico a dosis de 5 mg, administrada en forma de infusión intravenosa anual redujo significativamente la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas en un 70%, de fracturas no vertebrales en un 25% y de fracturas de cadera en un 41%, en

mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Hubo además una mejoría significativa de la DMO de un 6,7% en la columna y de un 6,0% en la cadera a los 36 meses²⁷⁸.

Otro ensayo clínico con 1.199 hombres con osteoporosis primaria o hipogonadismo asociado también mostró una reducción significativa del 67% en fractura vertebral después de 24 meses tratamiento²⁷⁹. Un estudio también mostró que el ácido zoledrónico no fue inferior a risedronato oral para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides²⁸⁰. A largo plazo, en el estudio de extensión del HORIZON-PFT a tres años, se demostró que los sujetos que fueron asignados para recibir de tratamiento con ácido zoledrónico un total de 6 años tenían un menor riesgo de nuevas fracturas vertebrales morfométricas que los que fueron asignados al placebo después un período inicial de 3 años de tratamiento activo en el estudio, mientras que otros tipos de fracturas no fueron diferentes. No hubo casos de fractura atípica de fémur y hubo un caso de osteonecrosis de la mandíbula, que se resolvió con tratamiento adecuado²⁸¹.

El efecto secundario más frecuente es un síndrome gripal con fiebre y mialgias, que puede durar unos pocos días después de la primera infusión. La administración de manera profiláctica de paracetamol puede ser útil para disminuir la severidad del síndrome. Este síndrome por lo general se hace más leve con dosis repetidas. No se observó ningún efecto adverso sobre la consolidación de la fractura en el estudio HORIZON-RFT, en el que se administró ácido zoledrónico en los 90 días tras la cirugía de la cadera. Un informe inicial de un aumento significativo en el riesgo de fibrilación auricular grave (1,3% en el grupo tratado versus a 0,5% en el grupo placebo) no se confirmó en estudios posteriores. Se ha observado empeoramiento de la función renal tras la administración intravenosa de ácido zoledrónico (18 casos por 100.000 pacientes-año)²⁸¹. Los factores de riesgo incluyen el deterioro renal preexistente, la edad avanzada, medicamentos nefrotóxicos, tratamiento diurético concomitante o deshidratación. Una adecuada hidratación y estrecha monitorización de la función renal debe ser considerada en los pacientes de riesgo.

10.2. Terapia de reemplazo hormonal (TRH).

El uso más común de la TRH es el tratamiento de los sofocos y los sudores que son consecuencia de los bajos niveles de estrógeno y progesterona. La TRH es efectiva

en el tratamiento de los síntomas vasomotores, independientemente de la dosis o vía de administración²⁸².

La TRH es eficaz en la prevención de la pérdida ósea en las mujeres postmenopáusicas, ya que causa un aumento en la densidad mineral ósea en todos los puntos de medición. En el estudio WHI (Women's Health Initiative) participaron 16.608 mujeres sanas de 50 a 79 años que recibieron una combinación de 0,625 mg estrógenos conjugados con 2,5 mg de progesterona. Un objetivo secundario fue la incidencia de fracturas. En este estudio se confirmó la suposición de que la TRH previene las fracturas osteoporóticas. De hecho, las fracturas se redujeron de forma significativa en todas las regiones, incluso la cadera. Otro punto positivo de la WHI fue la reducción de la incidencia de cáncer colorrectal. Sin embargo, el estudio fue interrumpido prematuramente debido a que se encontró un aumento del riesgo relativo de enfermedad coronaria, cáncer de mama invasivo, accidente cerebrovascular y trombosis venosa^{283,284}.

En los últimos años se ha hecho un intento para reducir la dosis de estrógeno en las formulaciones de TRH para prevenir los efectos adversos. Por lo tanto actualmente se utilizan dosis de 17 β -estradiol de 0,25-1 mg por vía oral o 3-37 μ g por vía transdérmica, en contraste con las de 2 mg y 50-100 mg, respectivamente, que se utilizaban antes del estudio WHI. Esta dosis reducida es eficaz en el tratamiento de los síntomas climatéricos, garantizando al mismo tiempo la disminución de la pérdida ósea postmenopáusica. De acuerdo a estudios clínicos pequeños, las dosis mencionadas anteriormente de 17 β -estradiol se asocian con un aumento de la densidad ósea en la columna vertebral en un 5,2% y un 1,5-3% en la cadera^{285,286}. Según estudios epidemiológicos multicéntricos utilizando dosis bajas de estrógenos transdérmicos no aumenta el riesgo de trombosis venosa y de accidentes cerebrovasculares^{287,288}.

10.3. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) tienen carácter agonista sobre el tejido óseo (por lo que favorecen su mantenimiento) y antagonista sobre la mama y el endometrio. Dos moléculas de este grupo están autorizadas en nuestro país para el tratamiento de la osteoporosis: raloxifeno y bazedoxifeno.

10.3.1. *Raloxifeno.*

A dosis de 60 mg diarios, raloxifeno está indicado en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Raloxifeno demostró reducir las fracturas vertebrales tanto en prevención primaria como en prevención secundaria en el ensayo MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), en el que se enfrentó raloxifeno a dosis de 60 y 120 mg diarios con placebo en 7.705 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y una edad media de 67 años, durante tres años²⁸⁹. Las participantes se dividieron en dos grupos previos a la aleatorización: uno en prevención primaria (mujeres con DMO femoral o lumbar < -2,5 DE) y otro en prevención secundaria (mujeres con baja DMO y al menos una fractura vertebral previa). Las pacientes recibieron suplementos de calcio (500 mg diarios) y vitamina D (400-600 UI diarias). El análisis de subgrupos mostró que las diferencias frente a placebo en la reducción de las fracturas vertebrales (radiológicas y clínicas) con 60 mg de raloxifeno en el grupo de prevención secundaria (RAR=6,5%, NNT=16) fueron superiores a las alcanzadas en el grupo de prevención primaria (RAR=2,1%, NNT=46). Raloxifeno no redujo el riesgo de fractura no vertebral. La tasa de abandonos del estudio fue del 23,4%. Los cambios en la DMO de las mujeres durante el estudio no se correlacionan con la reducción del riesgo de fracturas con raloxifeno. Se ha observado un efecto preventivo de raloxifeno frente al desarrollo de cáncer de mama.

Los efectos adversos más frecuentemente detectados en los ensayos clínicos fueron: sofocos (24,3%), calambres en las piernas, síndrome gripal y edema periférico. Merecen especial mención los episodios tromboembólicos venosos, que incluyen la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa de la retina. Como consecuencia, se debe suspender el tratamiento con raloxifeno en caso de inmovilización prolongada, debido al riesgo de tromboembolismo.

10.3.2 *Bazedoxifeno.*

El bazedoxifeno es un SERM de tercera generación que tiene indicación para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo elevado de fractura. Es un derivado de dos indoles, con dos anillos fenilo que le sirven como sitio de unión al receptor. Se une con gran afinidad a ambos tipos de receptores estrogénicos, alfa y beta, pero siendo la unión claramente superior a los receptores estrogénicos alfa.

Los primeros estudios preclínicos mostraron que no estimulaba la proliferación de las células mamarias de la cepa MCF-7 e incluso suprimía, de forma dosis-dependiente, la proliferación inducida por el 17 beta estradiol. En estudios en animales, el tratamiento con bazedoxifeno disminuyó los marcadores de remodelado óseo y previno la pérdida de masa ósea. Lo que pareció especialmente interesante es que evitó el aumento de peso uterino inducido por los estrógenos en las ratas inmaduras. La potencia del bazedoxifeno sobre la inhibición del peso uterino y sobre el estímulo de las células de la glándula mamaria producidos por los estrógenos es superior al encontrado con otros SERM, como son el raloxifeno²⁹⁰.

El ensayo realizado para la prevención de fracturas osteoporóticas con bazedoxifeno demostró un aumento de forma significativa de la DMO y reducción de los marcadores de remodelado óseo comparado con placebo²⁹¹. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales a los 3 años mostró una disminución significativa con bazedoxifeno 20 mg (reducción a los 3 años de 42%), con bazedoxifeno 40 mg (reducción a los 3 años de un 37%) y raloxifeno 60 mg (reducción a los 3 años de un 42%), en comparación con placebo. En pacientes con fractura vertebral previa, la reducción del riesgo conseguida a los 3 años con bazedoxifeno 20 mg fue de 45%. En sujetos con una probabilidad de fractura a 10 años del 16% o mayor se asoció con una disminución significativa en el riesgo de todas las fracturas clínicas. En el análisis *post hoc*, el riesgo relativo de fracturas no vertebrales en sujetos tratados con bazedoxifeno disminuyó con el aumento de la probabilidad de fractura. En sujetos con una probabilidad de fractura del 20% o superior, el riesgo de fracturas no vertebrales en sujetos tratados con bazedoxifeno disminuyó en el 55% en comparación con los sujetos tratados con placebo. Resumiendo, bazedoxifeno ha demostrado su acción protectora en la pérdida de DMO y la reducción de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis postmenopáusica 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^{292,293}.

10.4. Teriparatida.

La PTH es el principal mediador del metabolismo del calcio y fósforo a nivel renal y óseo. Administrada de forma intermitente estimula la formación del hueso al activar a los osteoblastos. Los fármacos derivados de la PTH se pueden considerar, por tanto, anabólicos. La teriparatida es el fragmento activo (1-34) de la PTH y tiene efectos

osteoformadores, pudiendo prolongar la vida de los osteoblastos. Su administración es por vía subcutánea²⁹⁴.

El estudio principal sobre teriparatida es el FPT (Fracture Prevention Trial), un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo²⁹⁵. El objetivo primario fue la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y los objetivos secundarios fueron la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y los cambios en la densidad ósea en la columna y la cadera total. El estudio tuvo una duración de 18 meses. Los participantes fueron 1.637 mujeres postmenopáusicas, con una edad media de 69 años, una densidad mineral ósea con una media de T-score -2,6 y con al menos una fractura vertebral osteoporótica preexistente al inicio del estudio. De ellas 541 mujeres recibieron teriparatida 20 microgramos al día (inyecciones subcutáneas), 552 mujeres recibieron 40 mg y 544 mujeres recibieron placebo. Por otra parte, se administró 1.000 mg de calcio y 400 a 1000 UI de vitamina D. Los resultados de la dosis de 20 microgramos de teriparatida fueron una reducción del 65% en el riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales, y una disminución del 53% en el riesgo relativo de nuevas fracturas no vertebrales. También hubo un aumento en la densidad ósea (en comparación con el placebo) de 9,7% en la columna, 2,8% en el cuello femoral y 2,6% en la cadera. Varios estudios recientes apoyan las conclusiones de este estudio y recientes metaanálisis y comparaciones indirectas con otras drogas antirresortivas confirman la eficacia de la teriparatida en ambas fracturas vertebrales y no vertebrales^{296,297}.

Las reacciones adversas con mayor frecuencia reportadas en el estudio FPT en pacientes tratados con teriparatida fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareos. Existe limitación de la duración del tratamiento a 2 años debido a la aparición de osteosarcomas en ratas Fischer en tratamiento con PTH durante 2 años, aunque en humanos no está demostrada esta asociación^{298,299}.

10.5. Ranelato de estroncio.

La parte activa de la molécula de ranelato de estroncio es el ion estroncio, un catión divalente similar al calcio, que se incorpora a los cristales de hidroxapatita del tejido óseo aumentando la formación del hueso, a la vez que disminuye la resorción ósea³⁰⁰.

Recientemente una revisión del Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) analizó los datos de acontecimientos tromboembólicos y

cardíacos procedentes de los ensayos clínicos (3.803 pacientes tratados con ranelato de estroncio y 3.769 con placebo, correspondientes a 11.270 y 11.250 pacientes-año respectivamente)³⁰¹. Estos datos muestran, en comparación con placebo, un incremento de 4 casos de acontecimientos cardíacos graves por cada 1.000 pacientes/año. De estos casos adicionales, 2 serían de infarto de miocardio. Se encontró un incremento similar para el tromboembolismo, con 4 casos adicionales por cada 1.000 pacientes/año en pacientes tratados con ranelato de estroncio en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Adicionalmente se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo restringido al subgrupo de pacientes con menor riesgo cardiovascular, sin que los resultados ofrezcan garantías de que la limitación de la utilización del uso de ranelato de estroncio a estos pacientes tenga un impacto en los riesgos observados, debido, entre otros aspectos, a la incertidumbre asociada al menor tamaño de la muestra.

10.6. Calcitonina.

La calcitonina es una hormona que participa en la regulación del metabolismo del calcio, inhibiendo la resorción ósea mediante la reducción de la actividad de los osteoclastos³⁰².

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos recomienda que los medicamentos que contienen calcitonina se deban usar sólo para el tratamiento a corto plazo debido a que el uso a largo plazo de estos fármacos se puede asociar con un mayor riesgo de cáncer³⁰³.

La calcitonina sólo está disponible como una solución inyectable y para perfusión y sólo debe utilizarse para³⁰⁴:

- Prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, recomendando dos semanas de tratamiento con una duración máxima de cuatro semanas.
- Enfermedad de Paget en pacientes que no responden a las terapias alternativas o para aquellos para quienes tales tratamientos no son apropiados con una duración máxima de tratamiento de 3 meses.
- La hipercalcemia tumoral.

El tratamiento con calcitonina debe limitarse al menor tiempo posible y usando la dosis mínima efectiva. El análisis de todos los ensayos clínicos disponibles con calcitonina mostró un aumento del riesgo de cáncer. En largo plazo el riesgo de

cáncer de ensayos clínicos fue de 0,7% a 2,4% mayor en los pacientes que tomaban medicamentos que contenían calcitonina en comparación con los pacientes que recibieron placebo con las tasas más altas en los estudios con calcitonina nasal³⁰⁵.

10.7. Denosumab.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos (células del organismo que participan en la rotura del tejido óseo). Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea. Después de una dosis única subcutánea, los niveles séricos de denosumab disminuyen en un período de 4-5 meses, con una vida media de 26 días aproximadamente. El aclaramiento de denosumab se produce a través del sistema retículo endotelial, y por lo tanto es independiente de la eliminación renal de manera que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal³⁰⁶.

En el ensayo FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months), denosumab administrado a una dosis de 60 mg como una inyección subcutánea cada 6 meses durante 36 meses redujo significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales radiográficas por 68%, el riesgo de fractura de cadera en un 40%, y el riesgo de fracturas no vertebrales en un 20% en las mujeres postmenopáusicas, con un aumento concomitante en la DMO de 9,2% en la columna y 6% en la cadera total³⁰⁷. La reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales radiográficas fue similar durante cada año del estudio (61%, 78% y 65% en el primer, segundo y tercer año de tratamiento, respectivamente). En un análisis post-hoc del estudio FREEDOM, la eficacia del tratamiento y la incidencia de eventos adversos, se mostró ser similar entre los subgrupos de pacientes estratificados según el nivel de la función renal de estadio 1 (FG: ≥ 90 ml / min) y estadio 4 (FG: 15-29 ml/min)³⁰⁸. El denosumab reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales un 68% frente a placebo a los 3 años de tratamiento (RR=0,32), el riesgo de fracturas de cadera en un 40% (RR=0,60), el de fracturas no vertebrales en un 20% (RR=0,80) y el de fracturas múltiples (≥ 2), según las últimas publicaciones³⁰⁹. El estudio de extensión del FREEDOM a los 2 años mostró que se mantuvo la reducción en los marcadores de remodelado óseo y la DMO aumentó aún más, lo que resulta en un total de ganancias a los 5 años de DMO de 13,7% y 7,0% en la

columna lumbar y en cadera total, respectivamente, y la incidencia anual de fracturas fue inferior a la observada en el grupo placebo del FREEDOM³¹⁰.

Un estudio “off-treatment” demostró que los efectos del tratamiento de denosumab en tanto la DMO y marcadores de remodelación ósea fueron reversibles³¹¹. La DMO remitió de nuevo a la línea de base en todos los sitios a los 24 meses y los marcadores de remodelación ósea aumentaron rápidamente por encima de la línea de base a los 3-6 meses de la interrupción, regresado a la línea de base sobre los 48 meses. Esta observación de la reversibilidad es consistente con el conocimiento actual que denosumab no persiste en los tejidos óseos. Es eficaz en pacientes previamente tratados con alendronato. Reduce los niveles de los biomarcadores de remodelado óseo, en especial los de resorción, más rápida e intensamente que el alendronato. 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.

10.8. Fármacos en desarrollo.

10.8.1. Fármacos inhibidores de la resorción³¹²:

- Inhibición de la catepsina K, cuya función principal es degradar la matriz ósea:
 - Odanacatib
 - Relacatib
 - MK-0674
- Inhibición de las integrinas.
- Inhibición de la Src-cinasa.
- Inhibición de los mecanismos de acidificación (canales de cloro, ATPasa vacuolar).
- Calcitonina oral (fase III).
- Bazedoxifeno y estrógenos combinados.

10.8.2. Fármacos anabólicos³¹²:

- Modulación de la vía de señalización de Wnt:
 - Anticuerpos antiesclerostina (AMG-785).
 - Inhibidor de la Wnt antagonist secreted frizzled-related protein.
- Inhibición de las activinas (ACE-011).

En la tabla 7 se presentan resumidos los principales tratamientos farmacológicos disponibles para el manejo de la osteoporosis.

Tabla 7: Resumen de tratamientos para la osteoporosis.

	Beneficio	Efectos secundarios
Bifosfonatos	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de fractura vertebral (41% – 70%) - Disminución de 50% en fractura lumbar y de cadera a los 3 años (alendronato) - Disminución de 36% fracturas no vertebrales a los 3 años (risendronato) - Disminución de 25% fracturas no vertebrales a los 3 años (zolendronato) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tracto gastrointestinal: náuseas, vómitos, esofagitis, dispepsia, reflujo gastrointestinal - Fracturas atípicas - Osteonecrosis maxilar
SERMs	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de DMO, disminución del remodelado óseo, disminución de fractura vertebral y no vertebral (30% - 50%) - No efectos en prevención de fractura de cadera 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo aumentado de tromboembolismo venoso - Síntomas vasomotores y urogenitales
Tratamiento hormonal	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de pérdida de DMO - Disminución de fractura vertebral, no vertebral y cadera (23%-40%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo aumentado de tromboembolismo venoso - Riesgo aumentado de efectos cardiovasculares
Teriparatida	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de fractura vertebral (65% - 69%) - Disminución de fractura no vertebral (35% - 40%) - No efectos en prevención de fractura de cadera 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones en el sitio de inyección - Náuseas - Calambres - Casos de osteosarcoma en modelos animales
Calcitonina	<ul style="list-style-type: none"> - Estabiliza la pérdida de masa ósea - Aumenta la DMO en zona cervical - Disminución del dolor relacionado a las fracturas 	<ul style="list-style-type: none"> - Rinitis - Epistaxis - Aumento de riesgo de algunos tipos de cáncer
Denosumab	<ul style="list-style-type: none"> - Diminución del riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera - Aumento de DMO en zona lumbar y en cadera 	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos - Rash cutáneo, dermatitis - Artralgias, dolor lumbar, edema periférico - Hipocalcemia - Hipercolesterolemia

10.9. Suplementos de calcio y vitamina D y sus metabolitos

10.9.1. Calcio.

La ingesta adecuada de calcio es importante para optimizar la salud ósea. Un metaanálisis de 23 ensayos aleatorizados que incluyeron 41.419 adultos de más de 50 años de edad, confirmó que la suplementación adecuada de calcio, con o sin vitamina D, se asocia con tasas de reducción de pérdida ósea significativas del 0,54% en la cadera y 1,19% en la columna vertebral³¹³. En el mismo metaanálisis, el análisis de los 17 ensayos aleatorizados (incluyeron 52.625 adultos de más de 50 años de edad) que tenían como resultado principal la fractura mostró que la suplementación adecuada con calcio, con o sin vitamina D, se asoció con una reducción significativa del 12% del riesgo de fracturas de todo tipo. Los efectos de la suplementación fueron mayores con dosis diarias de calcio mayores de 1200 mg y de vitamina D mayores de 800 UI. Después de una revisión exhaustiva de toda la evidencia disponible, el Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias de EE.UU. declaró en su informe de 2011 que la cantidad diaria recomendada (RDA) para el calcio debe ser de 1000 mg al día para los adultos de ambos sexos y más de 1.200 mg al día para las mujeres mayores de 50 años y los hombres mayores de 70 años³¹⁴. Los suplementos de calcio deben ser considerados para pacientes que no pueden obtener suficiente calcio con los alimentos, especialmente los que tienen intolerancia a la lactosa. Los suplementos de calcio deben administrarse preferiblemente en la forma de carbonato cálcico o citrato cálcico para una mejor biodisponibilidad y absorción. Los suplementos de calcio deben tomarse con la comida porque la acidez gástrica facilita la absorción^{315,316}.

Los principales efectos secundarios de los suplementos de calcio son la dispepsia y el estreñimiento, que se pueden aliviar con el aumento de la ingesta hídrica y la fibra dietética. La IOM ha establecido el nivel máximo de ingesta de calcio a 2.000 mg al día para los adultos mayores de 50 años para evitar los efectos perjudiciales, sobre todo los cálculos renales³¹⁴. Ha habido algunos informes recientes que sugieren un posible vínculo entre el uso de suplementos de calcio y un aumento del riesgo cardiovascular. Un metaanálisis de 11 ensayos controlados aleatorios con 11.921 sujetos con una media de seguimiento de 4 años informó de un aumento del 30% en el riesgo de infarto de miocardio en los sujetos que recibieron suplementos de calcio \geq 500 mg al día sin vitamina D³¹⁷. En el estudio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), que incluyó 25.540 ciudadanos alemanes de

entre 35 a 64 años, se observó que los que tomaban suplementos de calcio tenían un aumento significativo del 86% en el riesgo de infarto de miocardio en comparación con los que no los tomaban con un promedio de seguimiento de 11 años. Sin embargo, el aumento de la ingesta dietética de calcio no confiere un beneficio o riesgo cardiovascular significativo. Estos datos pueden sugerir un posible efecto perjudicial de los suplementos de calcio sobre la salud cardiovascular³¹⁸.

Se debe asegurar que los pacientes que requieren tratamiento con IBPs reciben la cantidad diaria recomendada de calcio y vitamina D por la posible asociación de los IBPs con un modesto aumento en el riesgo de fracturas³¹⁹.

10.9.2. Vitamina D.

La fuente más importante de vitamina D es la síntesis de colecalciferol a partir de sus precursores en la piel bajo el efecto de la luz ultravioleta de longitud de onda de 290-315 nm. Alrededor de 10-15 minutos de exposición al sol todos los días en las áreas expuestas de la cara, las manos y los brazos se considera adecuada para satisfacer los requerimientos diarios de vitamina D en los adultos jóvenes. El envejecimiento puede disminuir a la mitad la capacidad de la piel para sintetizar vitamina D³²⁰.

La vitamina D es esencial para promover la absorción de calcio en el intestino, para el mantenimiento de las concentraciones séricas de fosfato y calcio y para permitir una adecuada mineralización ósea. Además, la vitamina D juega un papel importante en la función neuromuscular. La insuficiencia de vitamina D provoca un aumento en la secreción de PTH (hiperparatiroidismo secundario), que a su vez acelera la resorción ósea, principalmente del hueso cortical. La deficiencia de vitamina D se produce cuando el nivel sérico de 25-OH vitamina D cae por debajo de 10 ng/ml (25 nmol/l) lo que resulta en raquitismo en niños u osteomalacia en los adultos³²¹.

La importancia de la vitamina D para la salud ósea está apoyada en varios estudios observacionales y ensayos clínicos. Muchos estudios han demostrado una relación inversa entre las concentraciones séricas de 25-OH vitamina D y PTH³²². El aumento compensatorio en la PTH que se produce en presencia del déficit de vitamina D resulta en una resorción ósea excesiva. Muchos estudios, incluyendo un estudio poblacional a gran escala, han demostrado una asociación positiva entre los niveles de 25-OH vitamina D y la DMO³²³. La evidencia sugiere que los suplementos de

vitamina D tiene efectos protectores a nivel óseo³²⁴. Además el tratamiento con vitamina D también ha demostrado que mejora la fuerza muscular, reduce la inestabilidad en la marcha, y disminuye el riesgo de caídas en las personas mayores³²⁵. Una revisión sistemática y un metaanálisis demuestran una reducción en el riesgo de caídas con la suplementación con vitamina D, siendo el efecto más prominente con la administración conjunta de calcio³²⁶.

La vitamina D también presenta efectos extra esqueléticos que incluyen alteraciones de la inmunidad adaptativa e innata; efectos cardiovasculares; posible prevención de cáncer (colon, mama); modulación de enfermedades como la diabetes mellitus, la esclerosis múltiple, la depresión y la esquizofrenia; y una disminución significativa en mortalidad cardiovascular y por cualquier causa³²⁷.

Tabla 8: Recomendaciones de la suplementación con vitamina D y calcio.

Sociedad	Recomendación	Población diana
National Osteoporosis Foundation	- Calcio: 1.200 mg/día - Vitamina D: 800-1.200 IU/día	- Todos - Adultos ≥ 50 años ^a
National Academy Of Science	- Calcio: 1.200 mg/día - Vitamina D: 400 IU/día - Vitamina D: 600 IU/día	- Todos - Adultos ≥ 50 años ^a - Adultos ≥ 70 años ^a
Institute Of Medicine	- Calcio: 1.000 mg/día - Calcio: 1.200 mg/día - Vitamina D: 600 IU/día - Vitamina D: 800 IU/día	- Mujeres 19 - 50 años, hombres 19 - 70 años - Mujeres > 50 años, hombres > 70 años - Todos < 70 años ^b - Todos > 70 años ^b
U.S. Preventive Services Task Force	- Recomienda en contra de la suplementación con menos de 400 IU/día de vitamina D3 y menos de 1.000 mg de calcio para la prevención primaria de fracturas - Insuficientes datos para hacer recomendaciones	- Mujeres postmenopáusicas no institucionalizadas - Mujeres premenopáusicas, hombres
<small>^aObjetivo de la 25-OH vitamina D: ≥ 30 ng/mL, ^bObjetivo de la 25-OH vitamina D: ≥ 20 ng/mL</small>		

La dosis diaria recomendada de vitamina D es de 800-1000 UI/día para tener un nivel de 25-OH vitamina D superior a 30 ng/ml (tabla 8). Dosis considerablemente más altas (hasta 2000 UI/día) pueden ser necesarias para personas obesas, para personas con osteoporosis y con exposición solar limitada (institucionalizados etc.) o con problemas de absorción, y para ciertas poblaciones étnicas conocidas de alto riesgo de deficiencia de vitamina D (los de Oriente Medio y Asia del Sur) considerando como nivel máximo de ingesta de vitamina D las 4.000 UI al día. Por cada 100 UI de vitamina D ingerida, los niveles de 25-OH vitamina D en el suero aumenta en aproximadamente 1 ng/ml. Se puede administrar como una dosis oral diaria, semanal o mensual de vitamina D2 o D3, pero no se debe administrar como dosis altas por vía oral anual. Las contraindicaciones incluyen la hipercalcemia y la hipervitaminosis por vitamina D³²⁸.

10.9.3. Metabolitos activos de vitamina D.

Los análogos activos de la vitamina D son metabolitos hidroxilados de vitamina D, y aumentan farmacológicamente la absorción intestinal de calcio. Incluyen la 1 α -hidroxivitamina D3 (alfacalcidol) y la 1,25-dihidroxivitamina D3 (calcitriol). El alfacalcidol es un análogo sintético del calcitriol y se metaboliza al calcitriol por su 25-hidroxilación en el hígado. Es algo menos potente que el calcitriol. Tanto alfacalcidol y calcitriol se utilizan en algunos países para el tratamiento de la osteoporosis. Varios, pero no todos los estudios muestran una disminución en el riesgo de fractura vertebral³²⁹⁻³³¹. Los efectos sobre la densidad mineral ósea han sido estudiados con menos intensidad. Algunos informes han sugerido que alfacalcidol y calcitriol ejercen una acción directa sobre la fuerza muscular y disminuyen la probabilidad de caídas en los sujetos de edad avanzada³³². El principal problema con el uso de los derivados de la vitamina D es el riesgo de hipercalcemia e hipercalciuria. Los efectos adversos de la hipercalcemia prolongada incluyen deterioro de la función renal y nefrocalcinosis. La ventana terapéutica estrecha exige la vigilancia frecuente de sus niveles en suero y, posiblemente, también la medición del calcio en orina. Los suplementos de calcio se deben evitar o utilizar con cuidado en pacientes que reciben metabolitos activos de vitamina D. En general, no se recomiendan para su uso como suplementos de vitamina D en mujeres postmenopáusicas sanas³³³.

11. Impacto económico.

11.1 Coste de la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas.

La osteoporosis genera también costes socioeconómicos muy notables. La información disponible es incompleta, tanto en relación con la prevalencia de las fracturas como con los datos de los costes relacionados. Los datos más ajustados proceden del análisis de las fracturas de cadera, de las que es fácil conocer la incidencia y los costes directos hospitalarios. El análisis más frecuente de costes son estudios del coste-efectividad de las intervenciones farmacológicas. Muchos de los cálculos de los estudios de coste se hacen sobre modelos teóricos que parten de los datos epidemiológicos conocidos. Los resultados se expresan en unidades monetarias o sobre la base de la pérdida de años de vida ajustados por su calidad (“Quality-adjusted life-year” o QALY)³³⁴.

El cálculo es complejo y se deben incluir las consecuencias del impacto individual (entre otros, la posibilidad de morir a causa de las enfermedades óseas) y el impacto sobre el estado emocional. Los costes socioeconómicos se dividen en costes directos e indirectos. Entre los primeros están los derivados de hospitalización, cuidados ambulatorios y farmacéuticos. Éstos pueden tener relación con los cuidados agudo, social y hospitalario, tanto a corto como a largo plazo, y los fármacos. En los costes directos no médicos se incluyen los cuidados sociales y los cuidados informales. Entre los cuidados sociales se incluyen arreglos para la adaptación de la casa, cuidados sanitarios recibidos en el domicilio, ayuda domiciliaria, transportes. Por último, los costes indirectos incluyen principalmente la pérdida de producción del paciente o de los familiares que los atienden. Los costes de hospitalización se ven influidos por la duración de la hospitalización. Entre los cuidados ambulatorios se incluyen las visitas al traumatólogo, visitas a otros médicos incluido el de cabecera, las visitas de enfermería, la fisioterapia, la terapia ocupacional y la ayuda telefónica³³⁵.

Uno de los problemas derivados de las fracturas es la discapacidad. Algunos modelos de estudio socioeconómicos utilizan este enfoque en el que los costes se calculan en pérdida de años de vida ajustados por su discapacidad (“Disability adjusted life year”, o DALY)³³⁶. Además del importante coste económico, las fracturas tienen un impacto social que, aunque influye en el coste, debe considerarse independientemente como es la mortalidad y la morbilidad.

Gran parte de los estudios económicos proceden de Suecia o el Reino Unido. La pérdida anual relacionada con las fracturas en Suecia es de 15.930 QALY³³⁷. Al estratificarlo por riesgo, es decir por edad, el valor de la pérdida de un QALY en Reino Unido referido a 2002 es 103.572 £ a los 50 años, 149.2267 £ a los 60, 186.818 £ a los 70 años y 488.050 £ a los 80 años³³⁴. Por otro lado, la disminución de la calidad de vida relacionada con la salud tiene un importante coste social individual en las fracturas. En un estudio realizado en la cohorte “Canadian Database of Osteoporosis and Osteopenia” (CANDOO), la calidad de vida estaba notablemente disminuida a pesar del tratamiento cuando se aplicó el Mini-Osteoporosis Quality of Life Questionnaire³³⁸.

El coste directo para el manejo de las fracturas osteoporóticas en 5 países Europeos (España, Francia, Alemania, Reino Unido, Italia) el año 2010 fue de 29 miles de millones de euros y para el conjunto de los 27 países miembros de la Unión Europea fue de 38,7 miles de millones de euros⁶⁴.

11.2. Coste de la fractura de cadera.

El coste de las fracturas de cadera es variable según el país que se considere. Se observa una variabilidad en los días de estancia hospitalaria por fractura de cadera entre los diferentes países europeos, lo que indudablemente se refleja en coste. Probablemente estos costes aumentarán en los próximos años^{339,340}.

Entre las circunstancias que contribuyen al gasto por las fracturas de cadera están, además de los costes directos, la mortalidad, la discapacidad y la necesidad de institucionalización. Otro de los costes sociales es la dependencia en la que quedan más de la mitad de los pacientes que sobreviven después de una fractura de cadera. En el conjunto de discapacidad atribuible a las fracturas osteoporóticas, la fractura de cadera supone el mayor coste. El 40% de los DALY perdidos por osteoporosis se debe a la fractura de cadera. Debido a la situación de dependencia muchos pacientes tienen que ser institucionalizados para poder ser atendidos, generalmente en una residencia de ancianos. Esto representa un gasto importante no siempre contabilizado. La información más clara procede del análisis de costes en Reino Unido. El porcentaje de pacientes institucionalizados varía con la edad, entre el 4% a los 60-79, el 12% a los 80-89 años y el 17% por encima de 90 años^{335,341}.

El coste mundial de las fracturas de cadera se cifraba en 34.800 millones de dólares en 1990 y esta cifra va en aumento, calculándose que alcanzará los 131.500

millones de dólares en 2050³⁴². El mayor coste lo representan las estancias hospitalarias, con un 50% del coste total. Los costes directos varían dentro de los países europeos³⁴³. Otro de los costes a considerar son los derivados de la atención de los pacientes una vez que han superado el periodo agudo de la fractura. En Reino Unido tienen en cuenta para su cálculo diversos parámetros relacionados con los posibles desenlaces de la fractura de cadera: el primero y más favorable es el alta y regreso a su domicilio; el segundo, más desfavorable, en el que el paciente se encuentra discapacitado y se instale en una residencia de ancianos u hospital de crónicos; por último, el peor desenlace es la muerte en el primer año de fractura³⁴⁴. Estos costes suponen un gasto social global anual estimado en más de 30 millones de libras esterlinas³⁴⁵.

12. Situación en España.

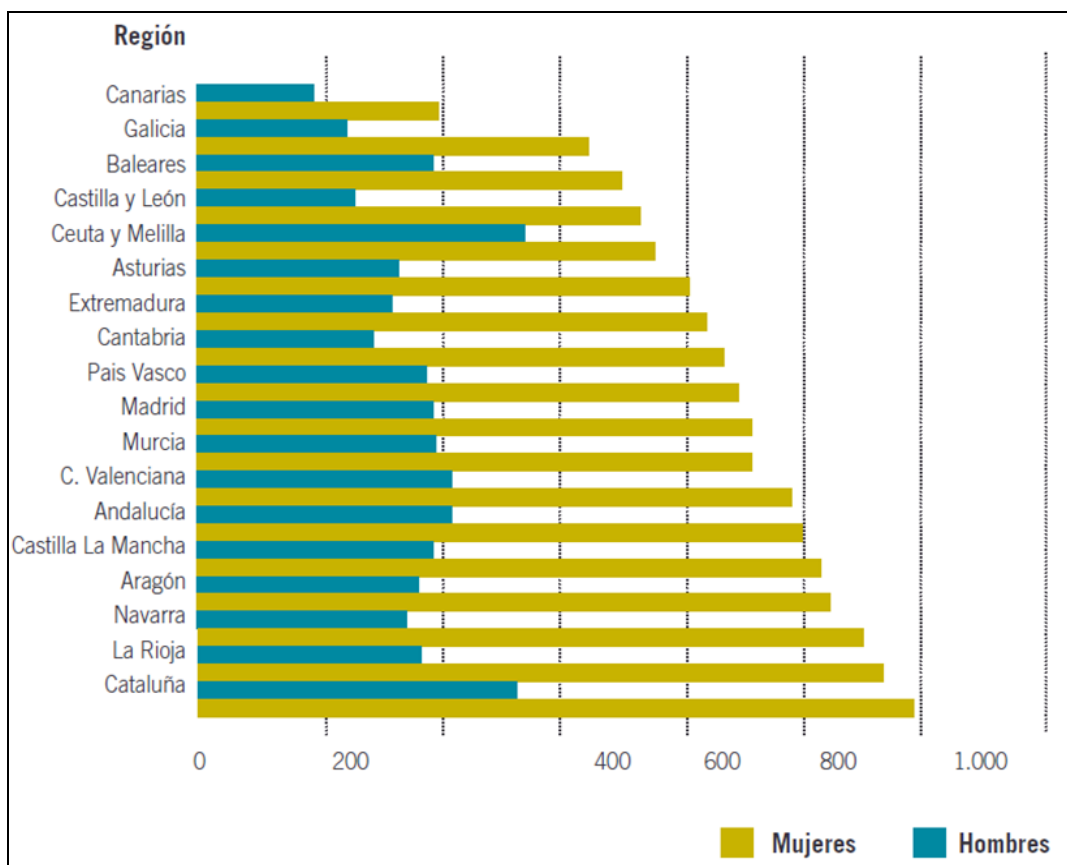
En España se estima que la población que cumple criterios de osteoporosis según la OMS asciende a la cifra de 2.450.000¹⁵. Según datos la prevalencia aumenta progresivamente con la edad, a nivel lumbar desde un 4,3 % para el grupo de edad de 45-50 años, hasta un 40% para las mayores de 70 años. A nivel femoral la prevalencia es de 5,7% en la década de los sesenta y llega hasta un 24,2% en mayores de 70 años^{17,346}. Existen 8,4 aparatos DXA por millón de habitantes y están disponibles varias guías de actuación clínica tanto de sociedades científicas como de las consejerías de salud de las distintas comunidades⁶⁴.

La población española, respecto a la mundial, presenta un riesgo medio de fractura por osteoporosis. La probabilidad de presentar una fractura de cadera es menor que en Estados Unidos y que en los países del norte de Europa, pero mayor que en India, por ejemplo¹³⁷. La incidencia de fractura de cadera por 100.000 personas año se estima en 125,9 en hombres y en 353,0 en mujeres de más de 50 años³⁴⁷. Para el año 2010 el número de fracturas incidentes se calculó a 204.000. Las fracturas de cadera, vertebrales sintomáticas, antebrazo y resto de fracturas se estimaron en 40.000, 30.000, 30.000 y 104.000 respectivamente. El 68% de ellas ocurrió en mujeres¹⁷. También la incidencia de fracturas de cadera en ancianos varía según la comunidad autónoma, siendo más elevada en Cataluña y menos en Canarias³⁴⁸ (figura 13). Las muertas relacionadas de manera causal con la osteoporosis por

100.000 habitantes se estimaron a 2.550: 1.289 para fracturas de cadera, 719 para fracturas vertebrales y 542 para otras fracturas¹⁷.

El impacto económico de las fracturas por fragilidad se estimó en 2.842 millones de euros para el año 2010. Las fracturas representaron el 48% de este gasto, su atención a largo plazo el 37% y la prevención farmacológica el 15%. Estas fracturas fueron la causa de 70.800 QALYs perdidos durante el 2010. Cuando los QALYs perdidos se añaden al impacto económico de la osteoporosis los costes aumentan a 6,11 mil millones de euros para el año 2010. El coste anual atribuido a la visita médica se estima a 109 € y la realización de una DMO DXA a 79 €^{340,349}.

Figura 13: Incidencia de fractura de cadera en mayores de 64 años en las diferentes Comunidades Autónomas (Incidencia ajustada 100.000 habitantes/año)³⁴⁸.



Valorando los cambios demográficos que se intuyen para el año 2025, el número de fracturas para ese año se estima en 286.000, lo que representa un aumento de

82.000 fracturas^{17,350}. El aumento en fracturas de cadera, vertebrales con clínica, antebrazo y otras fracturas se estima en 16.700, 11.500, 10.000 y 43.500, respectivamente. Los QALYs perdidos aumentarán un 26%. La carga económica de las fracturas para el año 2025 se calcula que aumentará un 30% a 3.680 millones de euros y, si se consideran los QALYs, a 7,8 mil millones de euros¹⁷.

A continuación se pueden observar con más detalle la prevalencia de osteoporosis (figura 14), incidencia de fractura por fragilidad (figura 15), el coste actual y en el futuro relacionado con la osteoporosis (figura 16)^{17,351}.

Figura 14: Número estimado de mujeres y hombres con osteoporosis en España en el 2010 (definida como un T-score $\leq -2,5$ DE)¹⁷.

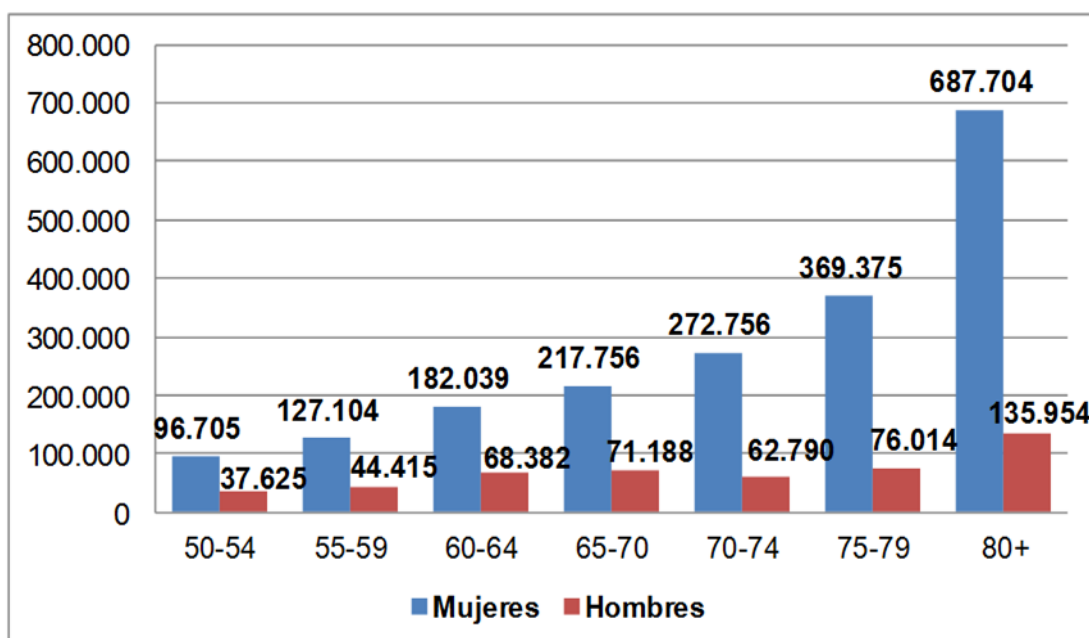


Figura 15: Estimada incidencia de fracturas en España (año 2010)¹⁷.

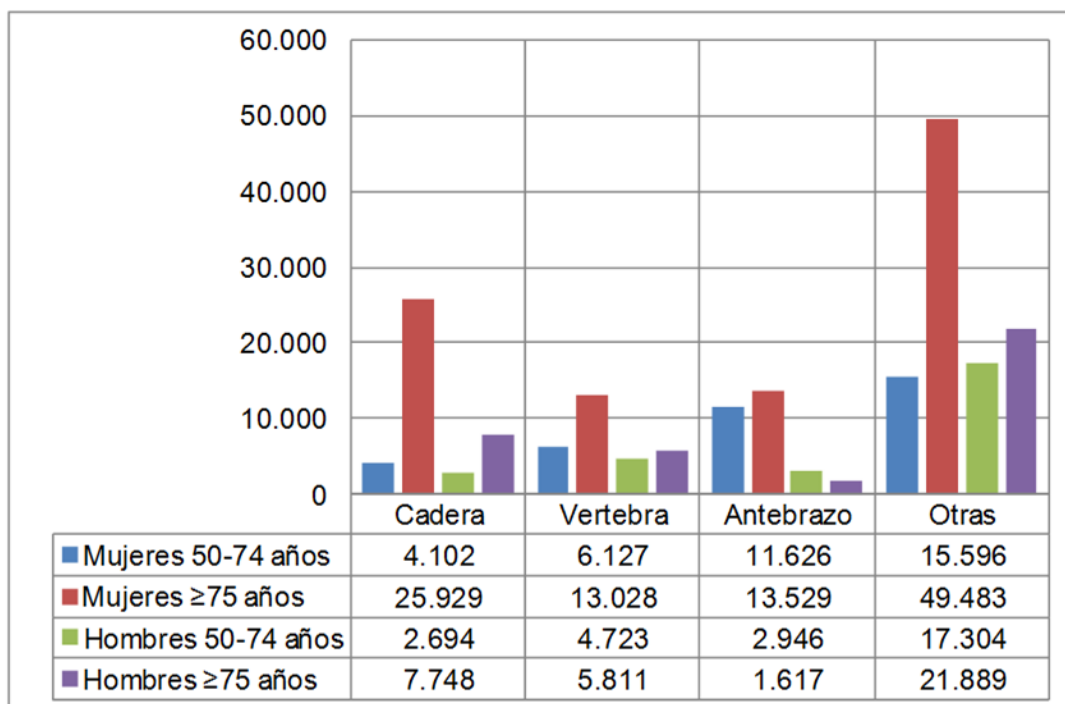
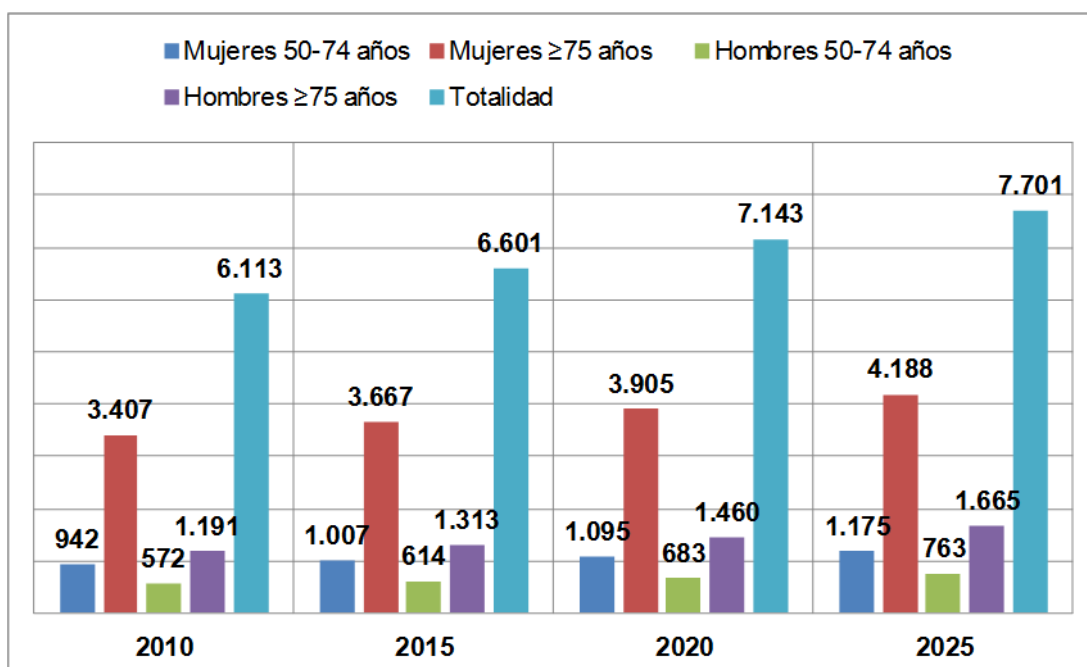


Figura 16: Costes actuales y en el futuro (en 000.000 €) de la osteoporosis en España incluyendo costes directos y costes de los QALY's asumiendo que el gasto del tratamiento permanece igual según sexo, edad y año de calendario¹⁷.



QALY: Quality-adjusted life-year.

II. HIPÓTESIS.

La práctica clínica en nuestra área se aleja de las guías internacionales debida a la gran disparidad e inconsistencia en las guías nacionales y locales sobre osteoporosis. La aplicación de las guías internacionales mejoraría la eficiencia del manejo de la osteoporosis en el área de Salud de León.

III. OBJETIVOS.

1. Objetivo principal:

- Valorar si la aplicación de las guías NOGG y NOF mejora la eficiencia del diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en nuestro medio.

2. Objetivos secundarios:

- Conocer la prevalencia de los principales factores de riesgo incluidos en la herramienta FRAX[®] en nuestro medio.
- Evaluar el abordaje del diagnóstico diferencial de la osteoporosis en el Área de Salud de León.
- Comparar umbrales de riesgo (versión española del FRAX[®] versus versión británica).
- Comparar la modificación del riesgo de fractura sin y con la inclusión de la DMO en la herramienta FRAX[®].
- Evaluar el efecto de la talla medida mediante estadiómetro, distancia cubital y envergadura en la valoración riesgo.
- Conocer la adecuación de la indicación de DMO:
 - Conocer los servicios que indican la DMO.
 - Cuantificar el porcentaje de pacientes con riesgo de fractura de fragilidad intermedia según la NOGG.
 - Cuantificar el número de DMO potencialmente evitables según las indicaciones de la NOGG y su impacto económico.
- Determinar la adecuación de la prescripción del tratamiento:
 - Cuantificar el número de pacientes con riesgo bajo de fractura que están bajo tratamiento y según la guía NOGG no lo precisarían.
 - Cuantificar el porcentaje de pacientes con fractura de fragilidad sin tratamiento.
 - Cuantificar el porcentaje de pacientes con riesgo elevado según las guías NOGG y NOF sin tratamiento.
 - Cuantificar el número total de tratamientos potencialmente evitables según las indicaciones de la NOGG.
- Evaluar la elección adecuada del tratamiento contra la osteoporosis:
 - Conocer el porcentaje de cada grupo de fármacos.
 - Determinar la distribución de fármacos por edad.

- Comparar las guías NOGG, NOF, las recomendaciones del Sacyl y de otras comunidades autónomas, además de las guías nacionales e internacionales más recientes para el manejo de la osteoporosis con la actitud tomada en la actualidad en el en el Área de Salud de León.
- Comparar la calibración coste efectiva de la cohorte FRIDEX para el manejo de la osteoporosis con la actitud tomada en el Área de Salud de León.
- Valora la calidad metodológica del desarrollo de las distintas guías utilizadas en el estudio.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. Diseño del estudio.

Se diseñó un estudio transversal realizado en una muestra de pacientes remitidos desde diferentes ámbitos asistenciales (Atención Primaria y Especializada) del Área de Salud de León para la realización de una prueba de DMO por DXA axial en el Complejo Asistencial Universitario de León, entre abril y diciembre de 2012, independiente de las causas que motivaron la prueba.

2. Población y ambiente del estudio.

La población de estudio pertenece al Área de Salud de León, con el Complejo Asistencial Universitario de León como centro de referencia. Esta área sanitaria da cobertura sanitaria a 320.000 habitantes. En el 2011 se hicieron 3.163 DMO en el CAULE.

3. Proceso del estudio.

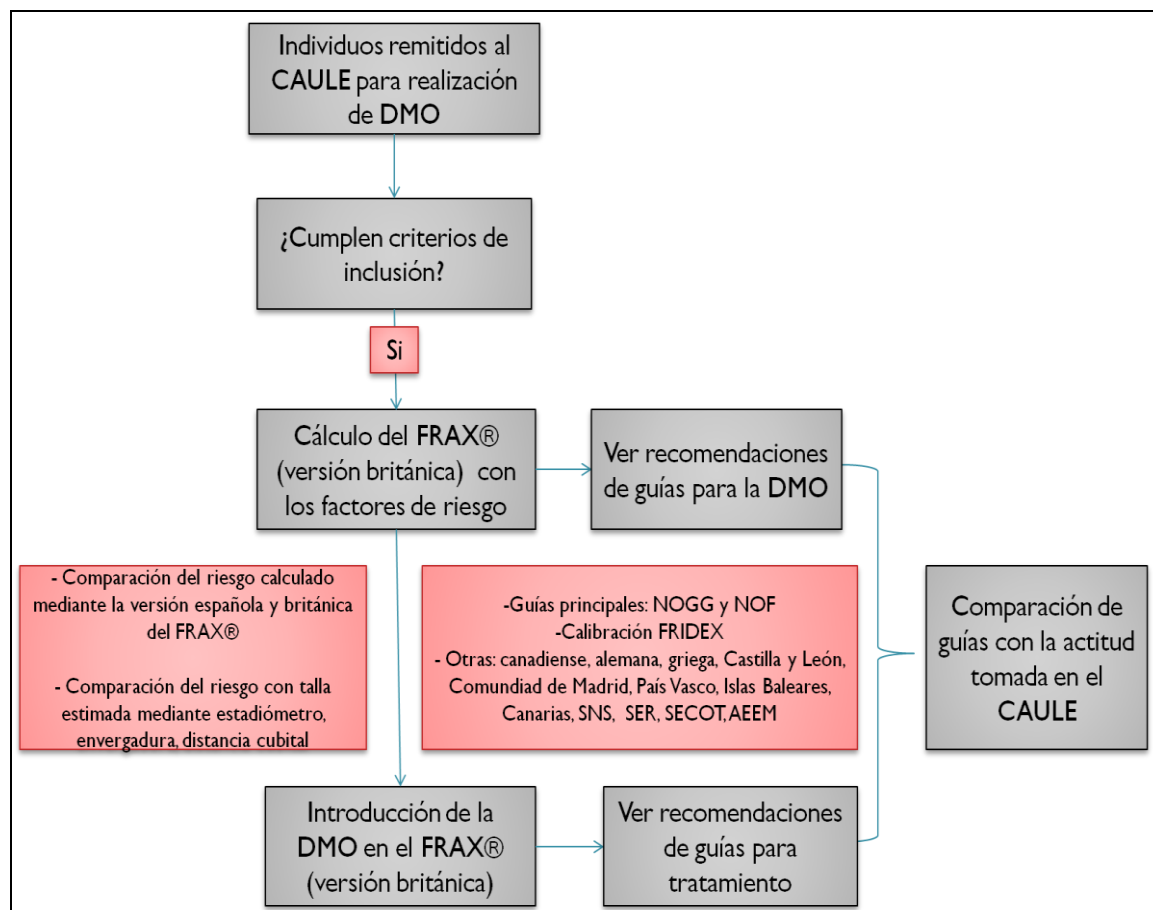
El personal auxiliar de radiología, debidamente entrenado, procedió a la obtención de la información clínica necesaria mediante un cuestionario estructurado (anexo 1). Además, el mismo personal realizó las medicaciones de exploración físicas pertinentes. En caso de datos pocos claros se procedió a la revisión de la historia antigua del paciente por el investigador. A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les siguió telefónicamente para conocer si posteriormente a la prueba se les administró algún tipo de medicación para la osteoporosis.

4. Aspectos éticos.

A cada paciente se le explicó con detalle la naturaleza del estudio y se les solicitó el consentimiento informado por vía oral. El anonimato se mantuvo en todo momento por parte del investigador, guardándose las normas de seguridad y confidencialidad. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del centro quien confirmó que se ajustaba a los estándares éticos y legales exigibles a la investigación biomédica según la Declaración de Helsinki.

5. Estructura principal del estudio. (Figura 17)

Figura 17: Esquema del estudio.



CAULE: Complejo Asistencial Universitario de León, DMO: densitometría ósea, NOGG: National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation, SNS: Sistema Nacional de Salud, SER: Sociedad Española de Reumatología, SECOT: Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, AEEM: Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

6. Criterios de inclusión:

- Edad entre 40 y 90 años.
- Sin tratamiento previo con bisfosfonatos (alendronato, ibandronato, risendronato, o ácido zolendronico), calcitonina, terapia hormonal sustitutiva, ranelato de estroncio, denosumab, teriparatide, raloxifeno o bazedoxifeno.
- Conocer mediante cuestionario o por la revisión de la historia antigua los factores de riesgo necesarios para la realización del FRAX®.

7. Criterios de exclusión:

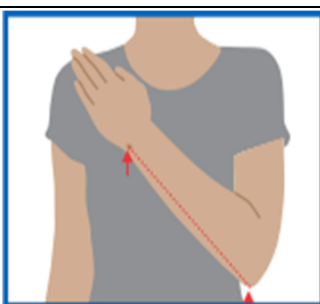
- Pacientes remitidos para la realización de DMO en el seguimiento de cirugía bariátrica.
- Edad < 40 o > 90 años.
- Haber sido diagnosticado de otra enfermedad metabólica ósea diferente a la osteoporosis (Ej. osteomalacia, enfermedad de Paget), mieloma o cualquier cáncer con afectación ósea.
- Haber tomado algunos de los medicamentos reseñados.
- No aceptar participar en el estudio.

8. Variables recogidas.

Después de solicitar el consentimiento informado, a cada participante se le realizó un cuestionario estructurado recogiendo los siguientes datos:

- Datos personales:
 - Nombre y apellidos.
 - Sexo.
 - Numero de historia clínica.
 - Fecha de nacimiento.
 - Teléfono de contacto.
- Servicio de procedencia.
- Datos de la exploración física:
 - Peso actual (en kilogramos).
 - Talla (en centímetros):
 - Mediante estadiómetro.
 - Calculada con distancia cubital (figura 18)³⁵².
 - Índice de masa corporal (kg/m²).
 - Envergadura.
- Datos de la DMO:
 - Realización de DMO previas.
 - Datos de la DMO actual:
 - Localización esquelética:
 - ✓ Cadera total.
 - ✓ Regiones (triángulo de Wards).

Figura 18: Distancia cubital³⁵².



Distancia cubital:

Es la medición entre la punta del codo (olecranon) y el punto medio del hueso prominente de la muñeca (apófisis estiloides) (lado izquierdo si es posible).

Talla (m)	Hombres < 65 años	1,94	1,93	1,91	1,89	1,87	1,85	1,84	1,82	1,80	1,78	1,76	1,75	1,73	1,71
	Hombres ≥ 65 años	1,87	1,86	1,84	1,82	1,81	1,79	1,78	1,76	1,75	1,73	1,71	1,70	1,68	1,67
Distancia cubital (cm)		32,0	31,5	31,0	30,5	30,0	29,5	29,0	28,5	28,0	27,5	27,0	26,5	26,0	25,5
Talla (m)	Mujeres < 65 años	1,84	1,83	1,81	1,80	1,79	1,77	1,76	1,75	1,73	1,72	1,70	1,69	1,68	1,66
	Mujeres ≥ 65 años	1,84	1,83	1,81	1,79	1,78	1,76	1,75	1,73	1,71	1,70	1,68	1,66	1,65	1,63
Talla (m)	Hombres < 65 años	1,69	1,67	1,66	1,64	1,62	1,60	1,58	1,57	1,55	1,53	1,51	1,49	1,48	1,46
	Hombres ≥ 65 años	1,65	1,63	1,62	1,60	1,59	1,57	1,56	1,54	1,52	1,51	1,49	1,48	1,46	1,45
Distancia cubital (cm)		25,0	24,5	24,0	23,5	23,0	22,5	22,0	21,5	21,0	20,5	20,0	19,5	19,0	18,5
Talla (m)	Mujeres < 65 años	1,65	1,63	1,62	1,61	1,59	1,58	1,56	1,55	1,54	1,52	1,51	1,50	1,48	1,47
	Mujeres ≥ 65 años	1,61	1,60	1,58	1,56	1,55	1,53	1,52	1,50	1,48	1,47	1,45	1,44	1,42	1,40

- ✓ Columna lumbar.
 - DMO (g/cm²).
 - T y Z scores.
 - Fecha de realización de la DMO.
- Toma de medicación para la osteoporosis:
 - Bifosfonatos:
 - Alendronato.
 - Risendronato.
 - Ibandronato.
 - Zolendronato.
 - SERMs:
 - Raloxifeno.
 - Bazedoxifeno.
 - Ranelato de estroncio.
 - Teriparatide.
 - Calcitonina.
- Factores de riesgo incluidos en la herramienta FRAX^{® 127}:
 - Fractura previa:
 - Se consideraron las fracturas ocurridas en la vida adulta de manera espontánea, o aquellas causadas por un traumatismo de baja energía.
 - También se tuvieron en cuenta como fractura previa las fracturas detectadas únicamente con radiografía (fractura vertebral morfométrica).
 - Padres con fractura de cadera.
 - Tabaquismo activo.
 - Glucocorticoides:
 - Se consideró como factor de riesgo cuando el paciente estaba tomando corticosteroides en el momento de la exploración, o los había tomado durante más de tres meses a una dosis equivalente a 5 mg de prednisolona al día o más (o dosis equivalentes de otros corticosteroides).
 - Artritis reumatoide.
 - Osteoporosis secundaria:
 - Diabetes tipo 1.

- Osteogénesis imperfecta del adulto.
- Hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo,
- Hipogonadismo. Menopausia prematura (antes de los 45 años).
- Malnutrición o malabsorción crónicas.
- Hepatopatía crónica.
- Alcohol:
 - Se consideró que existía un consumo de riesgo si el paciente consumía 3 o más dosis de alcohol por día. Esto equivale a una caña de cerveza (285 ml), una copa de licor (30 ml), una copa de vino de tamaño mediano (120 ml), o 1 copa de aperitivo (60 ml).
- Se revisó la analítica sanguínea para valorar si el médico responsable había solicitado niveles de vitamina D y en caso afirmativo recogida de su valor.
 - En el laboratorio del CAULE la vitamina D (25-OH vitamina D) se determina por la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).
 - Los siguientes rangos clasifican el estado de la vitamina D en³⁵³:
 - Deficiencia vitamina D <20 ng/ml (<50 nmol/l).
 - Insuficiencia vitamina D 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l).
 - Suficiencia vitamina D >30 ng/ml (>75 nmol/l).

9. Medición de la masa ósea (densidad mineral ósea).

Todas las mediciones de la masa ósea fueron realizadas por el mismo personal técnico cualificado y con el mismo densitómetro. La técnica empleada para la medición de la masa ósea fue la absorciometría dual de rayos X. Para ello se utilizó un densitómetro dual de rayos X: el Lunar Prodigy Primo equipado con el software enCORE Windows-driven (GE Healthcare, Wilmington, MA, EEUU).

En nuestro estudio se recogieron datos de las siguientes regiones de diferente composición histológica:

- Columna lumbar: en concreto las vértebras L2-L4 en proyección anteroposterior. En esta región predomina el componente trabecular o esponjoso.

- Región proximal del fémur: constituido predominantemente por componente cortical.
 - Cuello femoral.
 - Triángulo de Wards.
 - Zona trocantérea.
 - Zona intertrocantérea.
 - Cadera total.

De cada una de esas localizaciones, el densitómetro determina el contenido mineral óseo (g) y el área (cm²). A partir de ambos valores, calcula automáticamente la densidad mineral ósea en g/cm². Para cada sujeto y para cada localización estudiada, se calcularon las puntuaciones Z-score y T-score.

10. Evaluación del riesgo de fractura.

Para calcular el riesgo de fractura de cadera y de fractura principal a los 10 años se utilizó la aplicación disponible en la web del FRAX[®] para población británica y española, y que se encuentra de manera libre en Internet:

- <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>

La consulta se realizó entre agosto 2012 y junio 2013. La herramienta FRAX[®] incluye 11 variables que fueron recogidas en el estudio como se mencionó anteriormente. Una de sus variables es la talla y se calculó el riesgo utilizando tanto la talla medida con estadiómetro como la calculada por distancia cubital y la envergadura

11. Comparación de guías.

Se revisaron las guías clínicas, documentos de consenso de expertos, protocolos de actuación, algoritmos u otros instrumentos que establecieran recomendaciones para el abordaje de la osteoporosis, siempre que contuvieran recomendaciones sobre la indicación de una densitometría ósea y/o criterios para instaurar tratamiento farmacológico.

Fueron seleccionadas para su inclusión en el estudio las versiones más recientes de dos guías de práctica clínica: la NOGG y la NOF, que se consideran por la mayoría

de expertos en osteoporosis como las de mayor peso internacional y con mayor influencia sobre la práctica clínica de los profesionales del sistema nacional de salud.

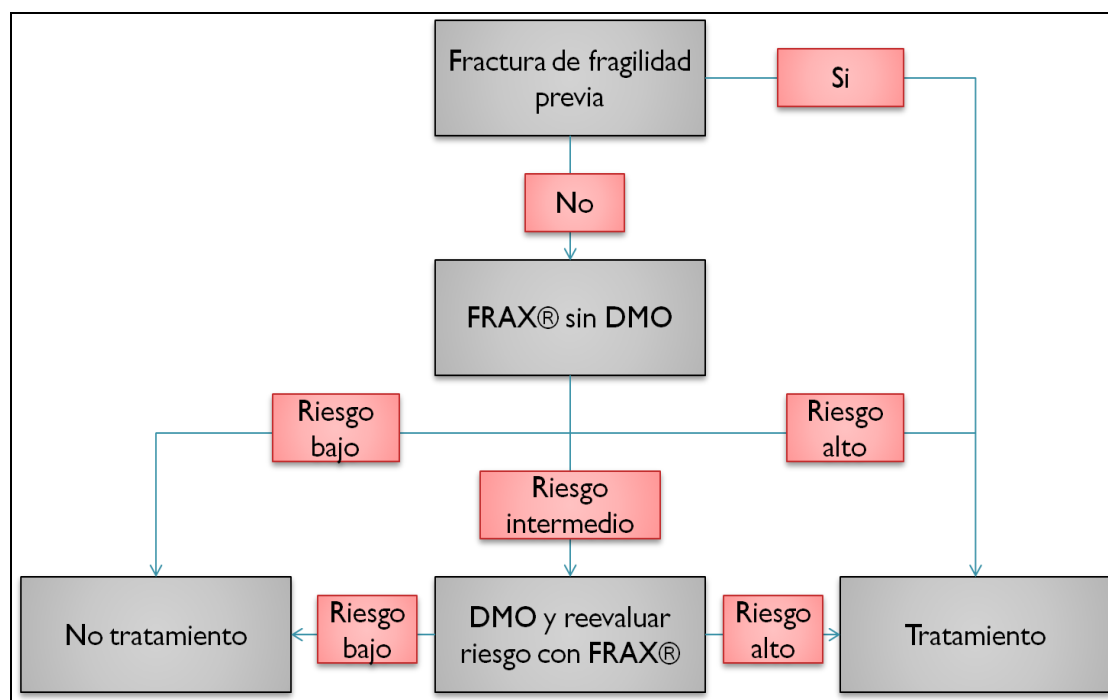
Además se seleccionaron otras guías internacionales recientes pero de menor impacto así como guías nacionales y locales:

- Internacionales:
 - 2010 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada.
 - Dachverband Osteologie - Leitlinie 2009 Osteoporose.
 - 2011 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Greece.
- Nacionales:
 - Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad. Guía de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud 2010.
 - Menoguía: Osteoporosis. Guía de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia 2012.
 - Actualización 2011 del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis.
 - Guía de práctica clínica de osteoporosis del Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología 2010.
- Locales:
 - Castilla y León.
 - Comunidad de Madrid.
 - Islas Baleares.
 - Canarias.
 - País Vasco.

11.1. NOGG.

La guía británica NOGG propone la herramienta FRAX[®] para realizar un cribado poblacional y establece 3 categorías en función del riesgo absoluto de fractura a 10 años: riesgo alto, riesgo intermedio, riesgo bajo³⁵⁴. Basándose en estos resultados y en un análisis de coste-efectividad, la NOGG propone un algoritmo de decisión diagnóstica y unos umbrales para el inicio de terapia farmacológica (figura 19).

Figura 19: Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la NOGG.



NOGG: National Osteoporosis Guideline Group, DMO: densidad mineral ósea.

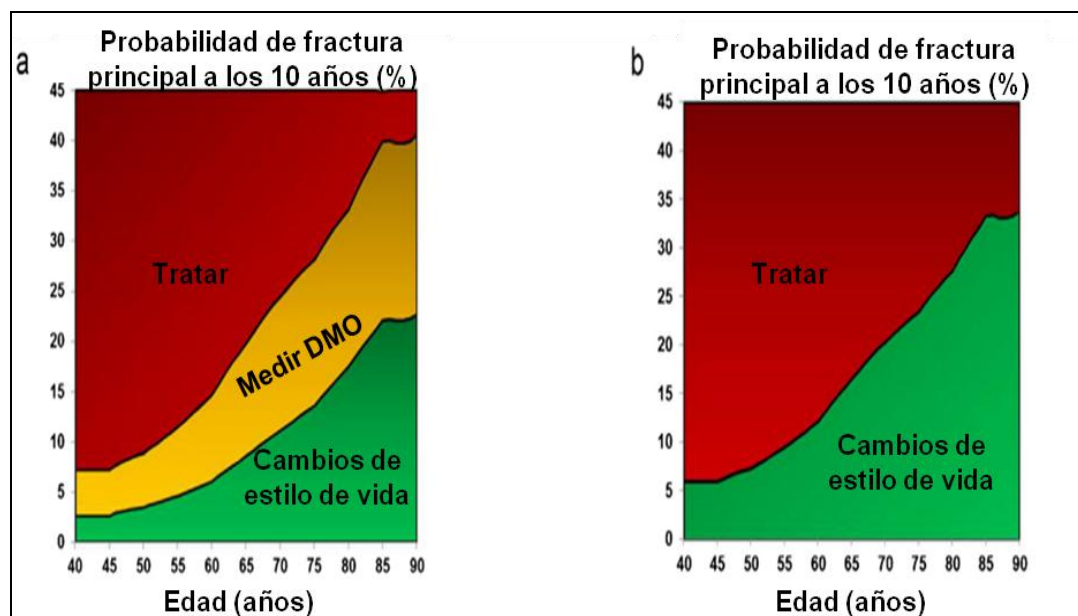
El umbral de intervención en cada edad se fija en un equivalente de riesgo al que se asocia con una fractura previa y, por lo tanto, se eleva con la edad.

Las probabilidades de una fractura osteoporótica mayor, así como las probabilidades de fractura de cadera, se representan gráficamente en la página web de la NOGG (www.shef.ac.uk/NOGG) disponible a través del FRAX®.

El gráfico es un código de color (figura 20):

- Verde indica que el riesgo de un individuo está por debajo del umbral de intervención, es decir, el tratamiento no está indicado.
- Las personas con probabilidad de fractura intermedia (*naranja*) se deben considerar para evaluación de la DMO mediante DXA y posteriormente recalculan la probabilidad de riesgo de fractura usando el FRAX®.
- Rojo indica que la probabilidad de fractura está por encima del umbral superior de evaluación, por lo que el tratamiento está recomendado en la mayoría de los casos.

Figura 20: Umbrales de valoración y tratamiento en ausencia de DMO (a) y con DMO (b) para evaluar la probabilidad de fractura en mujeres y varones³⁵⁴.



En conclusión, la NOGG realiza un cribado en base a factores de riesgo, mientras que la evaluación de la DMO sirve para precisar las decisiones en los casos de riesgo dudoso o intermedio. El umbral de la intervención se establece considerando la relación coste-beneficio en función del riesgo de fractura para cualquier edad.

11.2. NOF.

La guía NOF, basada en estudios de coste-efectividad para población americana, propone otro algoritmo de decisión, en el cual el FRAX[®] no es determinante y sólo supone una ayuda en la toma de decisiones³⁵⁵.

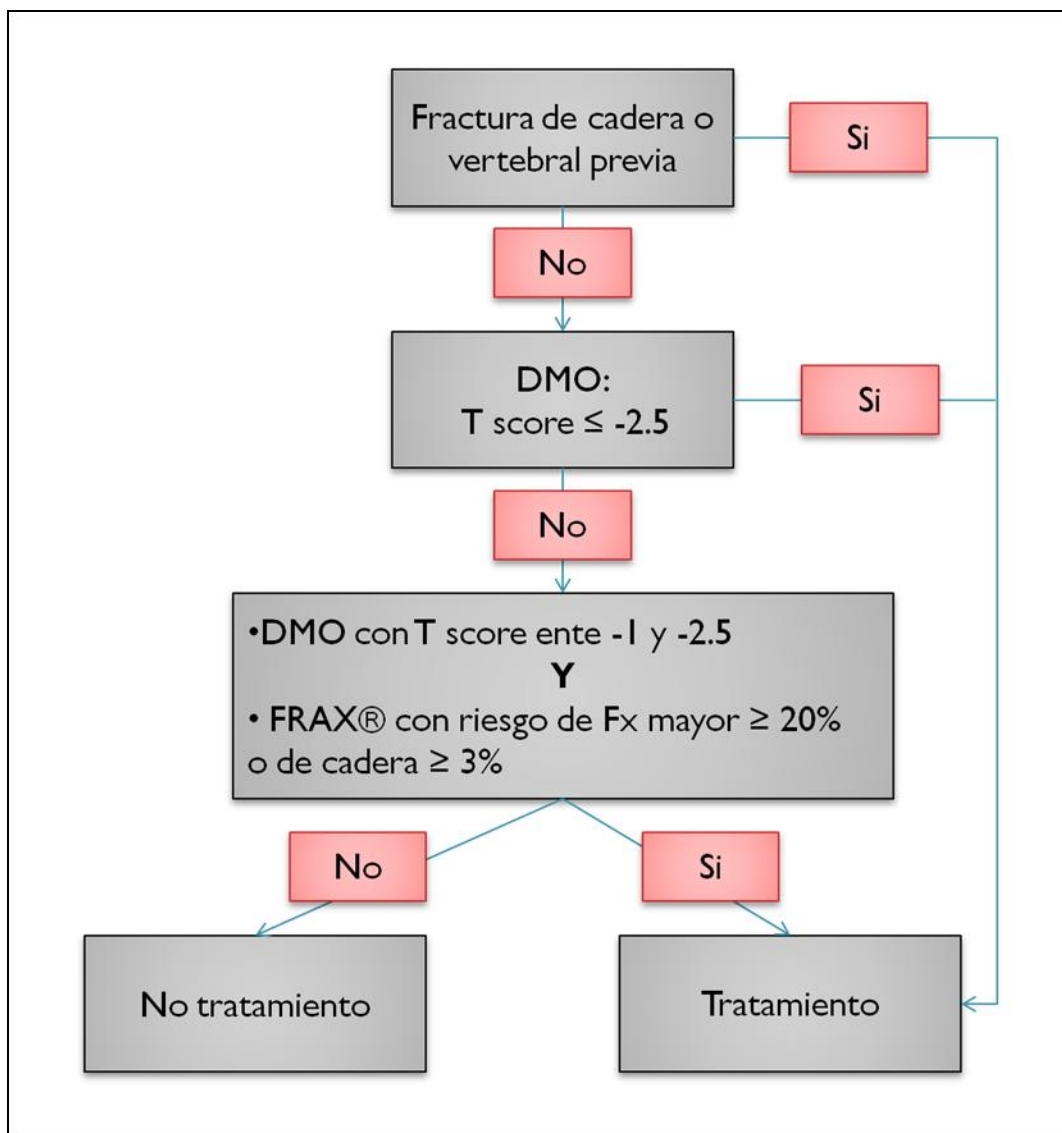
La DMO sigue siendo la base para decidir o no el inicio del tratamiento, y su realización se basaría en los siguientes criterios:

- A todas las mujeres mayores de 65 años y a hombres mayores de 70 años.
- En mujeres menores de 65 años, la realización de una DMO estaría indicada únicamente en caso de presentar un riesgo de fractura principal calculado por FRAX[®] equivalente al de una mujer de 65 años sin otros factores de riesgo de fractura.
- A todos los adultos que presenten una fractura después de los 50 años.
- A adultos con patología o medicación asociada con pérdida de masa ósea.

Para la NOF, la decisión para iniciar tratamiento es coste / efectiva en los siguientes supuestos (figura 21):

- La existencia de fractura vertebral o de cadera previa.
- Un T-score mediante DXA en cadera o columna lumbar $\leq -2,5$ DE.
- Un T-score ente -1 y $-2,5$ DE y con una probabilidad de fractura principal $>20\%$ o de cadera $>3\%$ utilizando la herramienta FRAX[®].

Figura 21: Algoritmo de manejo de la NOF.



NOF: National Osteoporosis Foundation, DMO: densidad mineral ósea.

En conclusión, la NOF sugiere la evaluación de la DMO de forma universal e las mujeres mayores de 65 años, limita su realización en las menores de 65 años en función del FRAX® y establece un umbral de tratamiento en base a la DMO, asociado al cálculo de riesgo de fracturas para las densidades óseas en el rango de osteoporosis.

Comparando estas dos guías (tabla 9) podemos resumir que la NOF propone un umbral fijo independiente de la edad para la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas, a diferencia de un umbral variable en relación a la edad como propone la NOGG.

Tabla 9: Principales recomendaciones de guías NOGG y NOF.

Guía NOGG	Guía NOF
<p>1. Tratar en caso de fractura por fragilidad previa.</p> <p>2. Si presencia de factores de riesgo clínicos, estimación mediante la herramienta FRAX® sin utilización de la DMO de la probabilidad de presentar un fractura principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - si la probabilidad > del umbral de intervención → tratar. - si la probabilidad < del umbral de evaluación → reevaluar. - si la probabilidad entre umbral de evaluación e intervención → medir DMO. <p>3. Si se mide la DMO se re-estima el riesgo mediante FRAX® añadiendo el valor de la DMO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - si la probabilidad > el umbral de intervención → tratar. - si la probabilidad < el umbral de intervención → reevaluar. 	<p>1. Tratar en caso de fractura vertebral o de cadera previa.</p> <p>2. En mujeres ≥ 65 años medir DMO.</p> <p>3. Tratar si presencia de osteoporosis según el criterio densitométrico de la OMS (t-score en cadera o columna lumbar ≤ - 2,5 DE).</p> <p>4. Tratar si osteopenia (t-score ente -1 y -2,5 DE)</p> <p style="text-align: center;">y además</p> <p>con una probabilidad de fractura principal > 20% o de cadera > 3% utilizando la herramienta FRAX®.</p>

NOGG: National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation, DMO: densidad mineral ósea, DE: desviación estándar.

11.3. Otras guías internacionales.

11.3.1. 2010 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada.

La guía canadiense recomienda realización de DMO en los siguientes grupos¹⁵⁴:

- Individuos mayores de 65 años, tanto mujeres como hombres.
- Individuos entre 50 y 64 años con factores de riesgo clínicos:
 - Fractura de fragilidad después de los 40 años.
 - Uso prolongado de glucocorticoides.
 - Uso de medicamentos de alto riesgo.
 - Fractura vertebral u osteopenia detectada en radiografía.
 - Tabaquismo activo.
 - Alta ingesta de alcohol.
 - Artritis reumatoide.
 - Bajo peso (< 60 kg) o importante pérdida de peso (> 10% del peso a los 25 años).
 - Otra enfermedad que esté estrechamente relacionada con la osteoporosis.
- Individuos menores de 50 años con:
 - Fractura de fragilidad.
 - Uso prolongado de glucocorticoides.
 - Uso de medicamentos de alto riesgo.
 - Hipogonadismo o menopausia prematura (menores de 45 años).
 - Hiperparatiroidismo primario.
 - Síndrome malabsortivo.
 - Otra enfermedad que esté estrechamente relacionada con la osteoporosis, pérdida rápida de masa ósea o fracturas.

La versión canadiense del FRAX[®] fue desarrollada en base a datos nacionales de fractura de cadera y de mortalidad y su precisión de predicción fue validada en dos cohortes largas e independientes. Además está disponible una versión simplificada la escala CAROC que es la que más se usa para la predicción del riesgo de fractura. Según la probabilidad de presentar una fractura principal dependerá la actitud terapéutica¹⁵⁴:

- Alto riesgo (> 20%):
 - Se recomienda tratamiento farmacológico.

- En este grupo también se consideran los individuos que han presentado una fractura por fragilidad en vertebras o cadera o más de una en otros sitios del esqueleto.
- Riesgo moderado (10-20%):
 - El inicio de tratamiento en grupo dependerá de las preferencias del paciente así como la presencia de factores clínicos adicionales que no se tienen en cuenta en la primera evaluación:
 - ✓ Fractura de muñeca previa en individuos mayores de 65 años o con un T-score < -2,5 DE.
 - ✓ Un T-score en columna lumbar mucho más bajo que en cadera.
 - ✓ Pérdida ósea rápida.
 - ✓ Mujeres con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa.
 - ✓ Varones con cáncer de próstata en tratamiento con hormonoterapia.
 - ✓ En tratamiento prolongado con glucocorticoides (más de 3 meses en tratamiento con 7,5 mg prednisona o equivalente).
 - ✓ Caídas recurrentes (≥ 2 en el último año).
 - ✓ Otra enfermedad que esté estrechamente relacionada con la osteoporosis, pérdida rápida de masa ósea o fracturas.
- Bajo Riesgo (< 10%):
 - Se recomienda modificaciones del estilo de vida.

11.3.2. Dachverband Osteologie - Leitlinie 2009 Osteoporose.

La guía alemana se basa en las directrices de la Dachverband Osteologie (DVO), la sociedad de metabolismo óseo conjunta de Alemania, Suiza y Austria. Aunque la herramienta FRAX[®] está validada para la población alemana, la guía recomienda un enfoque del riesgo absoluto de fractura a 10 años alternativo desarrollado por la DVO en 2003. Dicha sociedad consideró que la utilización del FRAX[®] no ofrecía ventajas considerables, y que el modelo FRAX[®] se encontraba todavía en desarrollo y podría cambiar³⁵⁶.

Según esta guía indicación para DMO tienen:

- Mujeres menores de 50 años y hombres mayores de 60 años con:
 - Una fractura vertebral grados 2 - 3 de Genant.

- Múltiples fracturas vertebrales grados 1 - 3 de Genant.
- Síndrome de Cushing.
- Hiperkortisolismo subclínico.
- Hiperparatiroidismo primario.
- Uso prolongado de glucocorticoides sistémicos.
- Mujeres entre 50 y 60 años y hombres entre 60 y 70 años con:
 - Los factores de riesgo anteriores.
 - Hipopituitarismo con déficit de GH.
 - Tratamiento con inhibidores de la aromatasa o antiandrógenos.
 - Tratamiento con pioglitazona en mujeres.
 - Artritis reumatoide.
- Mujeres entre 60 y 70 años y hombres entre 70 y 80 años con:
 - Fractura vertebral.
 - Fractura no vertebral después de los 50 años.
 - Fractura de cadera en uno de los padres.
 - Inmovilidad.
 - Bajo peso (IMC menor de 20 kg/m²).
 - Tabaquismo.
 - Síndrome de Cushing.
 - Hiperkortisolismo subclínico.
 - Hiperparatiroidismo primario.
 - Hipopituitarismo con déficit de GH.
 - Artritis reumatoide.
 - Diabetes mellitus tipo 1.
 - TSH < 0,3 mU/l.
 - Epilepsia.
 - Gastrectomía.
 - Tratamiento con inhibidores de la aromatasa, antiandrogenos o pioglitazona.
 - Tratamiento con glucocorticoides.
 - Medicamentos que aumentan el riesgo de caídas (Ej. sedantes, antidepresivos, neurolépticos).
- Todas las mujeres mayores de 70 años y hombres mayores de 80 años.

Está indicado tratar en las siguientes circunstancias:

- Una fractura vertebral grado 2-3 según Genant o múltiples fracturas vertebrales independientemente del grado cuando el T-score es $\leq -2,0$ DE.
- Uso prolongado de corticoides (más de tres meses de 7,5 mg de prednisona o equivalente) con un T-score $\leq -1,5$ DE.
- En paciente sin factores de riesgo según la DMO (tabla 10).

Tabla 10: Umbrales de intervención en pacientes sin factores de riesgo según la DVO³⁵⁶.

Edad (en años)		T-score
Mujeres	Hombres	
< 50	< 60	- 4,0 DE
50 – 60	60 - 70	- 4,0 DE
60 – 65	70 -75	- 3,5 DE
65 - 70	75 - 80	- 3,0 DE
70 - 75	80 - 85	- 2,5 DE
> 75	> 85	- 2,0 DE

- En pacientes con factores de riesgo:
 - Se consideran como factores de riesgo clínicos:
 - 9 factores de riesgos generales:
 - ✓ Fractura periférica.
 - ✓ Tabaquismo.
 - ✓ Caídas recurrentes.
 - ✓ Inmovilidad.
 - ✓ Antecedentes familiares de fractura de cadera.
 - ✓ Proteína C reactiva elevada.
 - ✓ Aumento de marcadores de remodelado óseo.
 - ✓ Fractura vertebral única.
 - ✓ Disminución de la DMO de la cadera más del 5 % en dos años.
 - 9 enfermedades:
 - ✓ Hiperparatiroidismo primario.
 - ✓ Hipopituitarismo con déficit de GH.

- ✓ Artritis reumatoide.
- ✓ Diabetes mellitus tipo 1.
- ✓ TSH < 0,3 mU/l.
- ✓ Epilepsia.
- ✓ Gastrectomía.
- ✓ Hipogonadismo.
- ✓ Síndrome Cushing.
- 3 medicamentos:
 - ✓ Antiandrogenos.
 - ✓ Inhibidores de la aromatasa.
 - ✓ Glucocorticoides (< 7,5 mg de prednisona durante más de 3 meses).
- El umbral de intervención terapéutica está ajustado hacia arriba (0,5 de T score para cada factor de riesgo hasta un máximo de T-score de -2,0)

11.3.3. 2011 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Greece.

La guía griega considera que los siguientes grupos de individuos tendrían indicación de DMO³⁵⁷:

- Edad mayor de 65 años:
 - De manera universal a todas las mujeres y hombres.
- Edad entre 50 – 64 años con :
 - Fractura de fragilidad después de los 40 años.
 - Fractura vertebral o osteopenia detectada en radiografía.
 - Padres con fractura de cadera.
 - Bajo peso (< 60 kg) o importante pérdida de peso (> 10% del peso a los 25 años).
 - Tabaquismo activo.
 - Ingesta de alcohol (mayor de 25 – 30 g/día).
 - Enfermedades y medicamentos que están estrechamente relacionados con la osteoporosis, pérdida rápida de masa ósea o fracturas.
- Edad menor de 50 años con:
 - Fractura de fragilidad.
 - Hipogonadismo o menopausia prematura (menores de 45 años).

- Hiperparatiroidismo primario.
- Síndromes malabsortivos.
- Enfermedades y medicamentos que están estrechamente relacionados con la osteoporosis, pérdida rápida de masa ósea o fracturas.

Se recomienda tratar cuando se cumple uno de los siguientes criterios³⁵⁷:

- Fractura vertebral o de cadera.
- Más de una fractura de fragilidad en otras localizaciones.
- T-score \leq - 2,5 DE.
- Para individuos en el rango de osteopenia dependerá del riesgo de fractura calculado mediante la versión griega de la herramienta FRAX[®]:
 - Riesgo de fractura principal mayor de 20% o de fractura de cadera mayor de 3%.
 - Riesgo de fractura principal entre 10 y 20 % si se asocia con:
 - Fractura de muñeca después de los 65 años.
 - Descenso significativo (>5%) de la DMO entre dos mediciones.
 - Uso prolongado de corticoides.
 - Caídas recurrentes.
 - Tratamiento con inhibidores de la aromatasas en mujeres con cáncer de mama o con terapia antiandrogénica en varones con cáncer de próstata.

11.4. Guías nacionales y locales.

11.4.1. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud (SNS) 2010

Según la guía del SNS se debe solicitar una DMO a³⁵⁸:

- Mujeres y varones con factores de riesgo (al menos 2 mayores o uno mayor más 2 menores).
- Factores de riesgo mayores:
 - Fractura previa por fragilidad.
 - Antecedente familiar de fractura de cadera (padres o hermanos).
 - Tener 65 años o más.
 - IMC < 20 kg/m².

- Tratamiento con glucocorticoides.
- Fallo ovárico prematuro.
- Caídas en el último año.
- Hiperparatiroidismo.
- Trastorno de la conducta alimentaria.
- Malnutrición crónica y malabsorción.
- Factores de riesgo menores:
 - Consumir >3 unidades de alcohol/día.
 - Fumador actual.
 - Diabetes mellitus tipo 1.
 - Artritis reumatoide.
 - Hipertiroidismo.
 - Sexo femenino.
 - Menopausia temprana (40-45 años).

Se recomienda tratamiento en³⁵⁸:

- En todos los casos con fractura previa si T- score < - 2,5 DE (excepto en mujeres premenopáusicas)
- Con 2 o más factores de riesgo mayores y T-score < - 2,5 DE
- Con un T-score entre -1,5 y -2,49 DE se valorará según factores de riesgo

11.4.2. Menoguía: Osteoporosis. Guía de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) 2012.

La AEEM considera indicado realizar una DMO³⁵⁹:

- A todas las mujeres mayores de 65 años de edad.
- En las mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con un factor de riesgo:
 - Fracturas por fragilidad.
 - Historia familiar de fractura de cadera.
 - Uso de glucocorticoides.
 - Consumo excesivo de alcohol.
 - Artritis reumatoide.
 - Tabaquismo actual.

Recomienda iniciar tratamiento en³⁵⁹ :

- Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida (T-score $\leq -2,5$) o fractura por fragilidad (cadera o vertebral).
- En las pacientes con osteopenia (T-score entre $-1,0$ y $-2,5$) debe considerarse la intervención farmacológica basado en el riesgo de fractura, según lo determinado por una combinación de la DMO y los factores de riesgo clínico pero la guía no propone ningún umbral de intervención.

11.4.3. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología (SER) de osteoporosis.

Según la SER se recomienda realizar una DMO en³⁶⁰:

- Mujeres con menopausia precoz con algún factor mayor de riesgo de fractura.
- Mujeres posmenopáusicas de cualquier edad y varones de más de 50 años con al menos un factor mayor de riesgo de fractura.
- Antecedentes de fractura por fragilidad por encima de los 50 años.
- Enfermedad subyacente o tratamiento crónico con medicación que se asocie a pérdida ósea, especialmente glucocorticoides.
- 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.
- 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 principal, según el FRAX[®], equivalente al de una mujer de 65 años sin factores de riesgo (FRAX[®] español 3,6%).

Se iniciará el tratamiento farmacológico en³⁶⁰:

- Fractura por traumatismo de baja intensidad, independientemente del valor de DMO.
- T-score inferior a $-2,5$ DE en columna y/o fémur.
- Menopausia precoz (< 45 años) según DMO y/o otros factores de riesgo.
- Osteopenia intensa cercana a la osteoporosis en las mujeres más jóvenes y con factores de riesgo alto de fractura.

11.4.4. *Guía de práctica clínica de osteoporosis del Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis (GEIOS) de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) 2010.*

Las recomendaciones sobre las indicaciones de realización de la DMO de la SECOT son³⁶¹:

- Mujeres de edad igual o superior a 65 años.
- Mujeres postmenopáusicas de menos de 65 años con factores de riesgo.
- Hombre de edad igual o superior a 70 años.
- Adultos con fractura por fragilidad.
- Adultos con enfermedades que asocian pérdidas óseas o baja masa ósea, adultos en tratamiento con fármacos asociados a baja masa ósea o pérdidas óseas.
- Cualquier persona en la que se esté planteando pautar tratamiento farmacológico para la osteoporosis.

Se recomienda tratamiento³⁶¹:

- En todos los casos con fractura por fragilidad.
- Evaluando los factores de riesgo y la DMO sin especificar.
- Recomienda aplicar la escala OST (Osteoporosis Self-assessment Tool) (figura 22). Fue orientada inicialmente a la identificación de mujeres asiáticas postmenopáusicas con un mayor riesgo de osteoporosis densitométrica pero ha sido validada también para mujeres de otras razas (caucásica y negra) como para hombres.

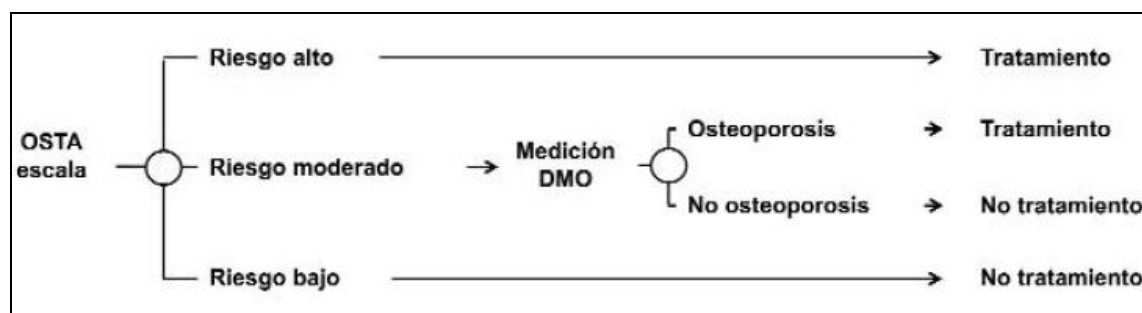
Se calcula a partir del peso y la edad mediante la fórmula:

$$\text{OST} = [(\text{peso corporal en kg}) - (\text{edad en años})] \times 0,2$$

Interpretación:

- Riesgo alto: puntuación < -3.
- Riesgo moderado: puntuación entre -3 y 1.
- Riesgo Bajo: puntuación > 1.

Figura 22: Estrategia de tratamiento en función del valor de la escala OST.



OST: Osteoporosis Self-assessment Tool, DMO: densidad mineral ósea.

11.4.5. Guía de Castilla y León (SACYL) (2006 - 2013).

Como indicación para realizar un DMO el SACYL propone los siguientes grupos³⁶²:

- Mujeres posmenopáusicas con 2 o más factores de riesgo de los siguientes:
 - Bajo peso: IMC < 19 kg/m² o < 50 kg.
 - Tabaquismo: > 1 paquete/día.
 - Antecedente familiar de fractura osteoporótica.
 - Edad: > 65 años.
 - Menopausia precoz de más de 10 años de evolución.
 - Deterioro físico importante.
- Sospecha radiológica de osteoporosis.
- Antecedente personal de fractura previa por fragilidad.
- Tratamiento prolongado con:
 - Corticoides (> 7,5 mg prednisona o dosis equivalente y más de 6 meses de duración).
 - Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos).
 - Heparina.
 - Antiandrógenos.
 - Citostáticos.
 - Tamoxifeno.
 - Análogos de gonadotropinas.
- Enfermedades que afectan al metabolismo óseo:
 - Hipertiroidismo.
 - Hiperparatiroidismo.
 - Anorexia nerviosa.

- Artritis reumatoide.
- Síndrome de malabsorción.
- Insuficiencia renal crónica.
- Síndrome de Cushing.
- Enfermedad hepática crónica.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Diabetes mellitus tipo 1.
- Hipogonadismo.

El SACYL agrupa los factores que están más relacionados con el riesgo de fractura en dos categorías denominadas³⁶³:

- Más consistentes:
 - Fractura osteoporótica después de los 50 años.
 - Antecedentes familiares de fractura de cadera.
 - IMC \leq 19 kg/m².
- Menos consistentes:
 - Ingesta crónica de alcohol.
 - Existencia de una comorbilidad (artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, espondilitis anquilopoyética).
 - Haber recibido corticoides durante más de 6 meses a dosis de prednisona superiores a 7,5 mg.

En función de estos factores de riesgo establece 4 situaciones susceptibles de recibir tratamiento farmacológico³⁶³:

- Mujeres sin antecedentes de fractura:
 - Con 65 - 74 años con más de dos factores de riesgo de fractura y con T-score $<$ - 2,5 en la DMO.
 - Mayores de 75 años con 3 factores de riesgo y sin necesidad de DMO.
- Mujeres con antecedente de fractura:
 - Con 65-74 años y con T-score $<$ - 2,5 en la DMO.
 - Mayor de 75 años y sin necesidad de DMO.
- Tratamiento con corticoides más de 6 meses en mayores de 75 años y con T score $<$ - 2,5 en menores de 75 años.
- Varones mayores de 75 años con fractura osteoporótica.

11.4.6. *Guía de la Comunidad de Madrid (2007), de las Islas Baleares (2009) y de Canarias (2012).*

Estas guías comparten la misma filosofía y consideran que una densitometría solo debe solicitarse si sus resultados van a condicionar la instauración o no de un tratamiento farmacológico, y no debería ser realizada en pacientes que no estén dispuestos a aceptar las condiciones de un tratamiento. Por lo que en términos generales recomiendan realizar una DMO en³⁶⁴⁻³⁶⁶:

- Mujeres sanas sin fracturas previas, con:
 - Edad mayor de 75 años si hay uno o más factores de riesgo.
 - Edad entre 60 - 75 años si hay dos o más factores de riesgo.
 - No se recomienda por debajo de 60 años.
- En mujeres con fractura no vertebral.
- Como factores de riesgo de fractura se considera:
 - Fractura periférica después de los 50 años.
 - Antecedente familiar de fractura de cadera.
 - IMC ≤ 19 kg/m².
 - Fractura vertebral morfométrica previa.
 - Patología médica o tratamientos prolongados asociados a disminución de la masa ósea.

Como modelo de determinación y predicción del riesgo de fractura a 5 o 10 años utilizan el modelo elaborado con los datos del estudio de Rotterdam que puntúa los siguientes factores de riesgo³⁶⁴⁻³⁶⁶:

- Fractura periférica después de los 50 años.
- Antecedente familiar de fractura de cadera.
- IMC ≤ 19 kg/m².
- Fractura vertebral morfométrica previa.

Se recomendaría tratamiento en:

- Mujeres que tienen un riesgo absoluto de fractura de cadera o de fractura vertebral en los próximos diez años mayor del 20% sin necesidad de realizar densitometría.
- Mujeres con un riesgo absoluto en los próximos diez años entre el 10% y el 20% y un T-score $\leq -2,5$.
- Mujeres con fractura vertebral previa.

11.4.7. Guía del País Vasco (2006).

Según las recomendaciones del País Vasco se indica la DMO en³⁶⁷:

- Mujeres mayores de 70 años si hay dos o más factores de riesgo.
- Entre 60 - 69 años si hay tres o más factores de riesgo.
- Como factores de riesgo de fractura se consideran los de la Escala de Black:
 - Edad avanzada.
 - Antecedentes de fractura después de los 50 años.
 - Fractura de cadera materna después de los 50 años.
 - Peso inferior a 57 kg.
 - Fumadora actual.
 - Deterioro de la función física.
 - DMO de cadera baja.

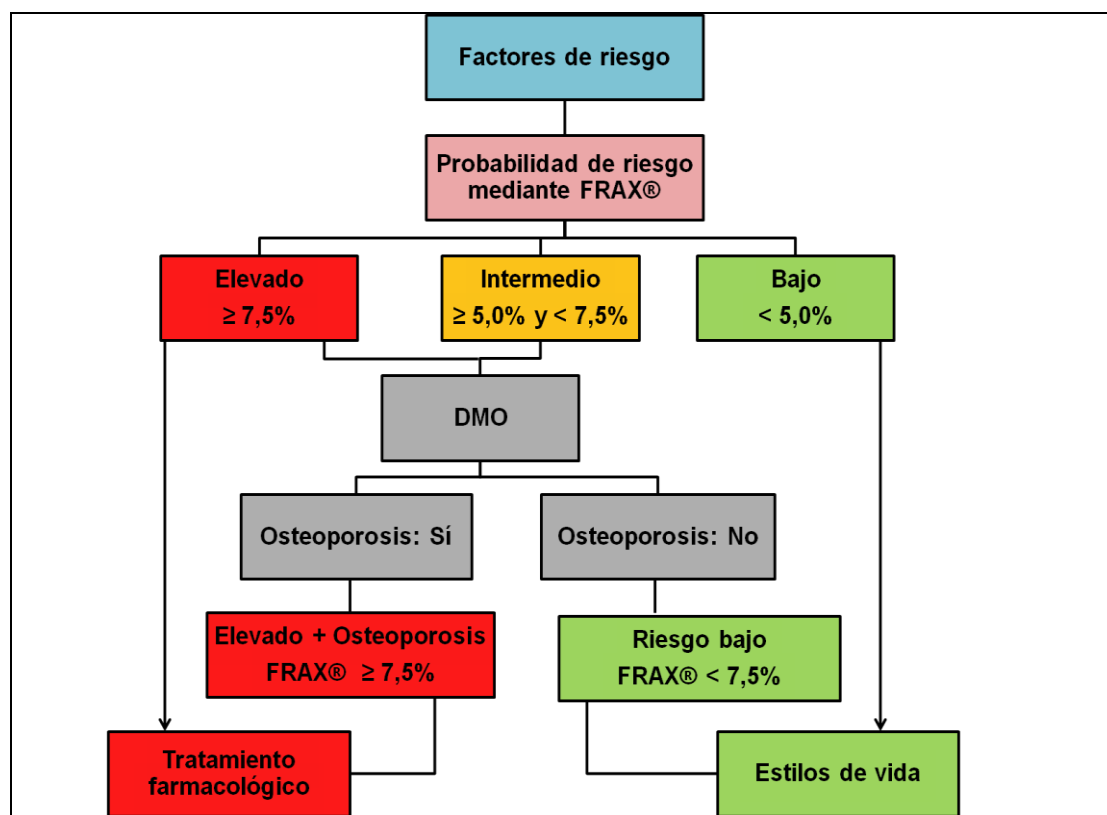
El tratamiento estaría justificado³⁶⁷:

- Si existen fracturas por fragilidad previas.
- En osteoporosis densitométrica (T score < -2,5):
 - En mujeres mayores de 70 años con > 2 factores de riesgo de fractura.
 - En mujeres mayores de 60 años con > 3 factores de riesgo de fractura.

12. Calibración FRIDEX.

La cohorte FRIDEX (Factores de Riesgo y DEnsitometría por absorción dual de rayos X) es una cohorte dinámica de mujeres españolas de edades ≥ 40 años y ≤ 90 años, derivadas para realizar una DMO a criterio del médico responsable seguidas durante 10 años. Se excluyeron casos por padecer cáncer o estar tomando medicamentos para la osteoporosis en el momento basal y las que habían seguido tratamiento para la osteoporosis al menos 6 meses durante los 10 años del estudio, sin considerarse como tales los suplementos de calcio y/o vitamina D³⁶⁸. Recientemente se ha publicado un modelo calibrado de FRAX para población española basado en la cohorte FRIDEX que permite identificar a los grupos de mujeres con bajo y alto riesgo de sufrir fractura por fragilidad en 10 años y con una valoración coste-efectiva¹⁴⁹. El diagrama de decisiones basado en este modelo se puede observar en la figura 23.

Figura 23: Diagrama de decisiones de acuerdo con la opción más coste-efectiva en la cohorte FRIDEX de mujeres españolas que no recibieron tratamiento durante los 10 años de seguimiento¹⁴⁹.



FRIDEX: Factores de Riesgo y DENSITOMETRÍA por absorción dual de rayos X, DMO: densidad mineral ósea.

13. Cálculo de coste-eficacia.

Para el análisis coste-efectivo y el de la precisión diagnóstica se asumieron las directrices de las guías NOGG y NOF y la calibración FRIDEX^{155,355}.

Como valor de coste de DMO por unidad imputada se ha tomado la tarifa que aplica el SACYL para los conciertos, que es de 58,6 € (BOCYL 31/1/2011)³⁶⁹. El gasto anual en esta técnica en el Área de Salud de León podría ascender a 185.352 €.

Para calcular el coste medio de un año de tratamiento se han utilizado los datos de la publicación del Instituto de Salud Carlos III basado en los fármacos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis en España durante el año 2010, sin tener en cuenta los suplementos de calcio y/o vitamina D³⁷⁰. El coste medio, en función del perfil de consumo de medicamentos para la osteoporosis en España es de 427 €/año en el año 2010. Para todos los modelos (actitud tomada,

NOGG y NOF, calibración FRIDEX) se ha imputado el coste de 5 años de tratamiento (2.135 €).

14. Instrumento AGREE II.

El Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE)³⁷¹ se desarrolló para examinar el tema de la variabilidad en la calidad de las guías. Con este objetivo, el Instrumento AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía. El Instrumento AGREE original ha sido refinado, de lo cual ha resultado el nuevo AGREE II, que incluye un nuevo Manual del Usuario y es el que fue usado en el estudio para valorar las guías incluidas³⁷².

El AGREE II consiste en 23 ítems claves organizados en seis dominios, seguidos de 2 ítems de puntuación global (tabla 11). Cada dominio abarca una dimensión única de la calidad de la guía:

- Dominio 1. Alcance y Objetivo: alude al propósito general de la guía, a los aspectos de salud específicos y a la población diana (ítems 1-3).
- Dominio 2. Participación de los implicados: se refiere al grado en el que la guía ha sido elaborada por los implicados o interesados y representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada (ítems 4-6).
- Dominio 3. Rigor en la Elaboración: hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas (ítems 7-14).
- Dominio 4. Claridad de la Presentación: tiene que ver con el lenguaje, la estructura y el formato de la guía (ítems 15-17).
- Dominio 5. Aplicabilidad: hace referencia a las posibles barreras y factores facilitadores para su implantación, las estrategias para mejorar su adopción y las implicaciones de la aplicación de la guía en los recursos (ítems 18-21).
- Dominio 6. Independencia editorial: tiene que ver con que la formulación de las recomendaciones no esté sesgada por conflictos de intereses (ítems 22-23).

La Evaluación global incluye una puntuación de la calidad general de la guía y sobre si la guía debe ser recomendada para su utilización en la práctica.

Para las guías de osteoporosis que ya están valoradas con el instrumento AGREE se eligió dicha puntuación³⁷³. El resto de guías utilizadas fueron evaluadas por 2 evaluadores según el manual del AGREE II.

Tabla 11: Instrumento AGREE II – Dominios de valoración.

Dominio	Item	Puntuación AGREE II						
		1 <i>Muy en desacuerdo</i>	2	3	4	5	6	7 <i>Muy de acuerdo</i>
Alcance y Objetivo	1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).							
	2. El (los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).							
	3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.							
Participación de los implicados	1. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.							
	2. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).							
	3. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.							
Rigor en la elaboración	1. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.							
	2. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.							
	3. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.							
	4. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.							
	5. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.							
	6. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.							
	7. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.							

Dominio	Item	Puntuación AGREE II						7 Muy de acuerdo
		1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	
	14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.							
Claridad y presentación	15. Las recomendaciones son específicas y no ambiguas.							
	16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presenta claramente.							
	17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.							
Aplicabilidad	18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.							
	19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.							
	20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.							
	21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria.							
Independencia editorial	22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.							
	23. Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.							
Evaluación global de la guía	1. Puntúe la calidad global de la guía.	1 La calidad más baja posible	2	3	4	5	6	7 La calidad más alta posible
	2. ¿Recomendaría esta guía para su uso?	Sí	Sí, con modificaciones				No	

15. Análisis estadístico.

Se calculó un tamaño muestral de 639 pacientes para poder detectar un 25% de DMO evitables con un nivel de confianza del 95% y un error del 3%.

Todas las variables recogidas (cualitativas y cuantitativas) fueron introducidas en una base de datos (Microsoft Access) y posteriormente analizadas mediante un paquete estadístico (SPSS versión 15.0 Inc., Chicago, IL, USA).

Se comprobó la normalidad de los datos cuantitativos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov; si seguían una distribución normal se presentan como media (desviación estándar, DE), y si no era normal, como mediana (rango intercuartil, RIQ). Los datos categóricos se resumen con porcentajes. Para representar gráficamente la distribución de variables continuas se utiliza un histograma mientras que para variables categóricas un diagrama de sectores o de barras.

Posteriormente se ha realizado un estudio de asociación entre variables con el fin de poder analizar la posible asociación existente entre las variables incluidas en el estudio. Para ello se han utilizado la prueba de χ^2 para la comparación de proporciones y variables categóricas, la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon³⁷⁴ para variables continuas sin distribución normal y la prueba t de Student para datos desapareados o apareados para aquellas con distribución normal. Los intervalos de confianza se calcularon mediante la técnica de bootstrapping^{375,376}.

Para la comparación de los riesgos calculados mediante la herramienta FRAX[®] para población del Reino Unido y población española se procedió a la transformación logarítmica y a la comparación de las medias geométricas con sus intervalos de confianza al 95%³⁷⁷⁻³⁷⁹.

La diferencia entre los grupos de DMO y tratamiento clasificados mediante la guía NOGG, NOF y la actitud real se determinó a través de diagramas de Venn para revelar el número de casos en cada subgrupo³⁸⁰.

Se utilizó el índice kappa de Cohen para evaluar la concordancia entre cada sistema para la intervención diagnóstica y farmacológica, y el grado de concordancia se consideró alto cuando el índice kappa fue $>0,8$ y bueno cuando fue $>0,6$ ³⁸¹.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

V. RESULTADOS.

1. Características de los pacientes.

Fueron reclutados un total de 1.342 individuos. De ellos se excluyeron 674 por haber recibido tratamiento previo para la osteoporosis, 16 por haber sido remitidos para DMO bariátrica y 12 por edad (figura 24). De los 640 restantes que fueron incluidos en el análisis el 95% fueron mujeres, con una mediana de edad de 59,4 (RIQ=14) años y con una media de Índice de Masa Corporal de 26,3 (DE=4,2) kg/m². El resto de características se puede observar en la tabla 12.

Figura 24: Diagrama de flujo del estudio.

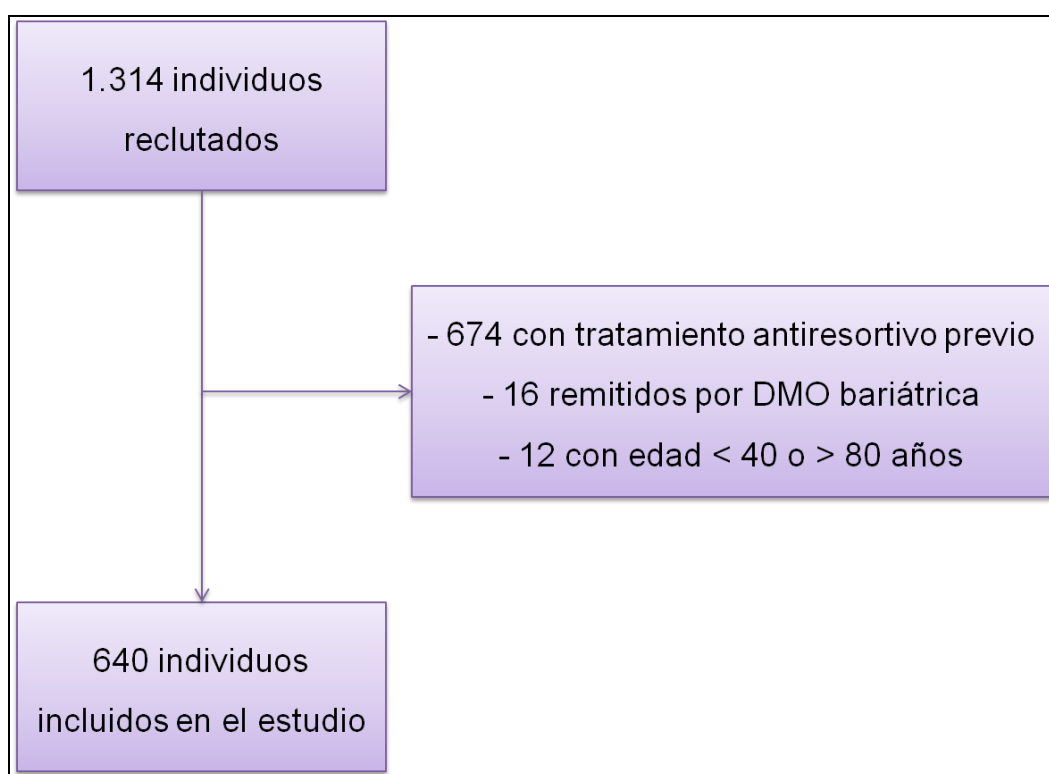


Tabla 12: Datos demográficos y clínicos de los 640 pacientes incluidos en el estudio*.

	Total	Hombres	Mujeres	p
n	640	33	607	-
Edad (años)	59,5 (14,0)	62,0 (12,8)	59,4 (14,0)	0,57
≥ 65 años, n (%)	208 (32,5%)	11 (33,3%)	197 (32,5%)	0,42
Peso (kg)	65,5 (11,1)	77,9 (13,3)	64,9 (10,6)	<0,001
Talla (cm)	157,9 (7,6)	171,3 (9,0)	157,1 (6,8)	<0,001
Talla calculada por DC (cm)	159,3 (5,7)	172,4 (7,3)	158,6 (4,7)	<0,001
Envergadura (cm)	160,2 (8,3)	177,5 (13,3)	159,3 (7,1)	<0,001
IMC _{EST} (kg/m ²)	26,3 (4,2)	26,5 (3,9)	26,3 (4,7)	0,34
IMC _{DC} (kg/m ²)	25,8 (4,1)	26,2 (4,0)	25,4 (5,3)	0,34
IMC _{ENV} (kg/m ²)	25,6 (4,0)	24,7 (3,8)	25,6 (4,0)	0,34
T-score columna lumbar	- 1,4 (1,3)	- 0,7 (1,6)	- 1,4 (1,3)	<0,01
T-score cuello femoral	- 1,4 (1,3)	- 1,1 (1,3)	- 1,4 (1,3)	0,15
T-score triángulo de Wards	- 2,0 (1,4)	- 1,8 (1,7)	- 2,0 (1,4)	0,16

*Media (DE).

RIQ: rango intercuartil, DE: desviación estándar, IMC_{EST}: índice de masa corporal utilizando la Talla_{EST}, IMC_{ENV}: índice de masa corporal utilizando la Talla_{ENV}, IMC_{DC}: índice de masa corporal utilizando la Talla_{DC}, DC: distancia cubital, NS: no significativo.

La talla calculada mediante envergadura fue 2,35 cm mayor que la calculada mediante estadiómetro ($p < 0,001$). El valor del IMC fue mayor cuando se consideró como talla la calculada mediante estadiómetro ($p < 0,001$) (tabla 13).

Tabla 13: Comparación de tallas calculadas por estadiómetro, envergadura y distancia cubital e IMC.

	Diferencia de medias	IC 95%	p
Talla _{ENV} - Talla _{EST}	2,35 cm	(1,99 – 2,71)	< 0,01
Talla _{ENV} - Talla _{DC}	0,87 cm	(0,48 - 1,25)	< 0,05
Talla _{DC} - Talla _{EST}	1,48 cm	(1,12 – 1,84)	< 0,01
IMC _{EST} - IMC _{ENV}	0,77 kg/m ²	(0,65 - 0,89)	< 0,05
IMC _{ENV} - IMC _{DC}	0,24 kg/m ²	(0,11 – 0,37)	0,06
IMC _{EST} - IMC _{DC}	0,52 kg/m ²	(0,40 - 0,65)	< 0,05

Talla_{ENV}: envergadura como talla, Talla_{EST}: talla medida mediante estadiómetro, Talla_{DC}: talla calculado por distancia cubital, IMC_{EST}: índice de masa corporal utilizando la Talla_{EST}, IMC_{ENV}: índice de masa corporal utilizando la Talla_{ENV}, IMC_{DC}: índice de masa corporal utilizando la Talla_{DC}, NS: no significativo.

La prevalencia de los restantes factores de riesgo que están incluidos en la herramienta FRAX[®] se presentan en la tabla 14. Los hombres presentaron una mayor frecuencia de todos los factores riesgo respecto las mujeres de la muestra con excepción el antecedente de padres con fractura de cadera.

Tabla 14: Prevalencia (%) de los factores de riesgo incluidos en la herramienta FRAX[®].

Factores de riesgo	Todos	Hombres	Mujeres	p
Osteoporosis secundaria¹	25,6	54,5	24,1	<0,001
Hábito tabáquico	16,9	24,2	16,5	<0,001
Padres con fractura de cadera	15,7	18,2	15,2	0,06
Fractura clínica²	12,8	21,2	12,4	<0,001
Corticoides³	8,9	18,2	8,4	<0,02
Artritis reumatoide	8,3	21,2	7,6	<0,001
Consumo de alcohol⁴	2,7	12,1	2,1	<0,001

¹Osteoporosis secundaria: diabetes tipo 1, osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición o malabsorción crónicas o hepatopatía crónica.

²Fractura clínica: fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido.

³Corticoides: toma durante más de tres meses a una dosis equivalente a 5mg de prednisolona al día o más (o dosis equivalentes de otros corticoides).

⁴Consumo de alcohol: 3 o más dosis de alcohol por día.

FRAX[®]: Fracture Risk Assessment Tool.

2. Aplicación de las guías NOGG y NOF en nuestro medio.

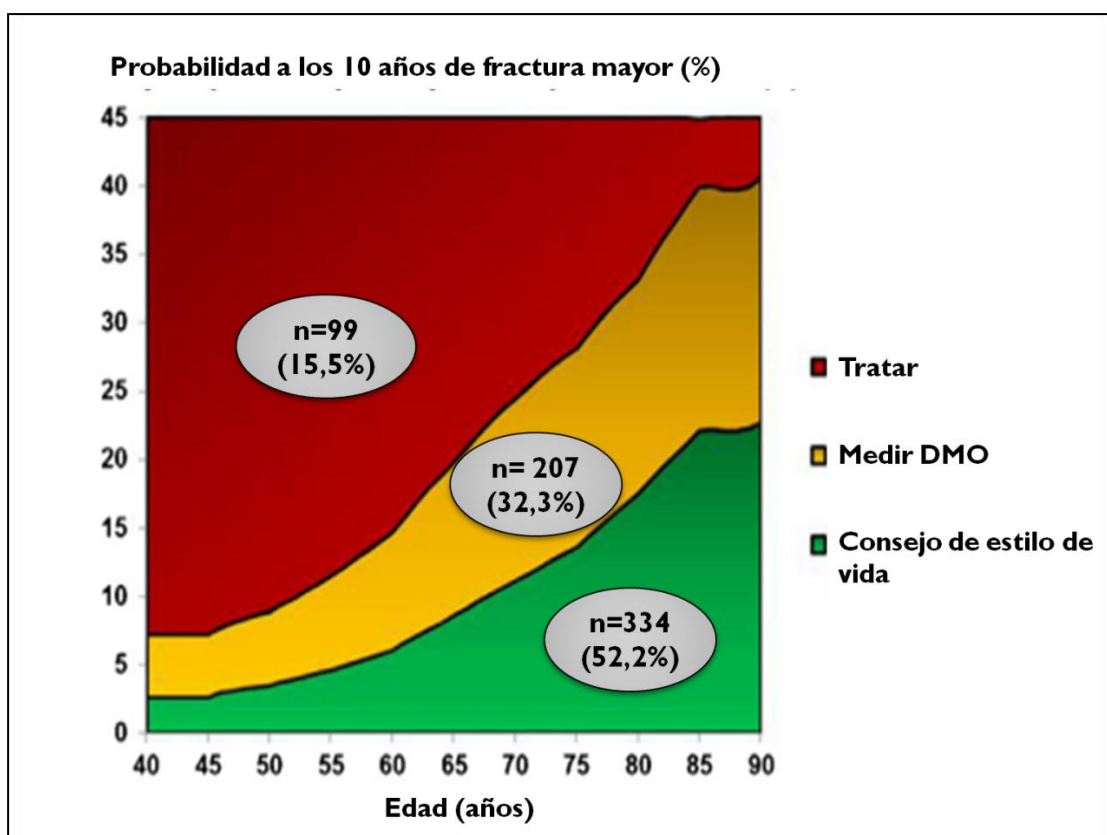
2.1. Aplicación de la guía NOGG.

Aplicando la guía NOGG se distribuyeron a los individuos en 3 grupos de riesgo:

- Riesgo bajo: 334 pacientes (52,2 %).
- Riesgo intermedio: 207 pacientes (32,3 %).
- Riesgo alto: 99 pacientes (15,5 %).

Según la guía NOGG precisaban realizar una DMO los individuos que utilizando la herramienta FRAX presentan un riesgo intermedio es decir, el 32,3 % de los casos de la muestra a los que se les realizó la prueba ($p < 0,001$) (figura 25).

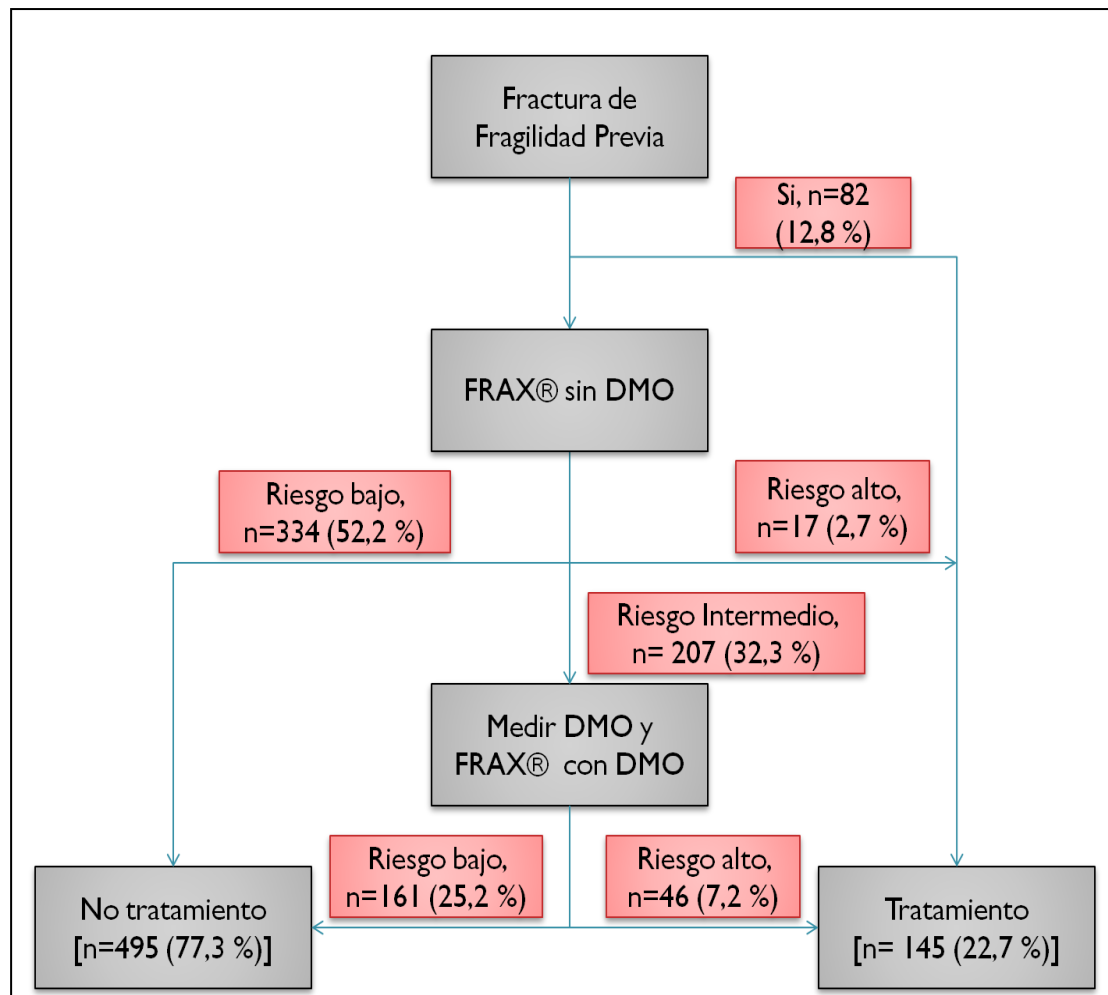
Figura 25: Distribución de los pacientes según los umbrales de riesgo de la guía NOGG.



NOGG: National Osteoporosis Guideline Group, DMO: densidad mineral ósea.

Empleando la guía NOGG en la cohorte del estudio estaría indicado el tratamiento farmacológico en el 22,7% de los casos (figura 26) comparado con el 30,7% que se les paató ($p < 0,001$).

Figura 26: Aplicación de la guía NOGG en la cohorte de los 640 individuos del estudio.



NOGG: National Osteoporosis Guideline Group, DMO: densidad mineral ósea, FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool.

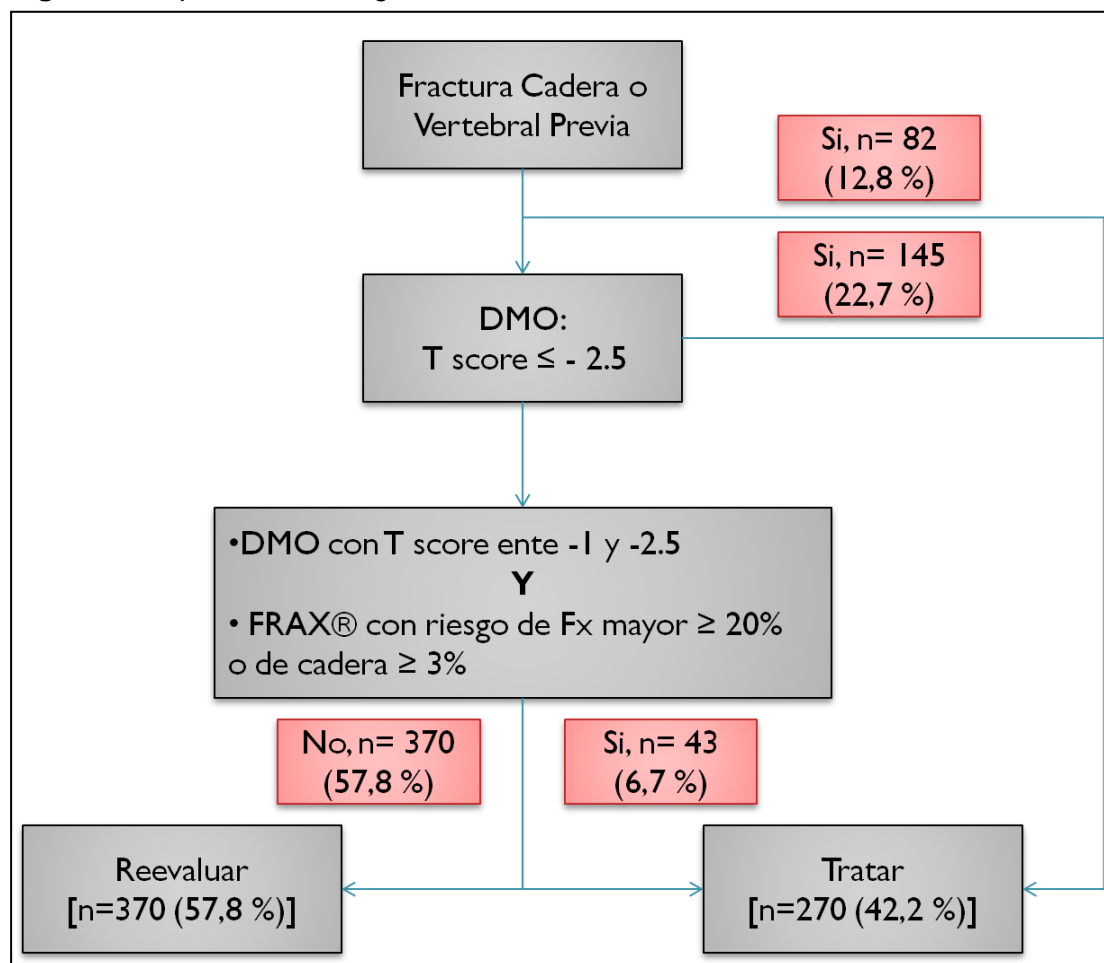
2.2. Aplicación de la guía NOF.

La aplicación de la guía NOF resultaría en la realización de DMO en el 75,6% de las realizadas en los pacientes del estudio ($p < 0,001$), incluyendo

- todos los mayores de 65 años: 208 pacientes.
- los menores de 65 años con factores de riesgo clínicos de fractura osteoporótica: 276 pacientes.

Precisaría tratamiento el 42,2% de los individuos de acuerdo con esta guía (figura 27).

Figura 27: Aplicación de la guía NOF en la cohorte de los 640 individuos del estudio.



NOF: National Osteoporosis Foundation, DMO: densidad mineral ósea, FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool.

3. Comparación de actitud tomada en el Área de Salud de León con las guías NOGG y NOF.

3.1. Indicación de DMO.

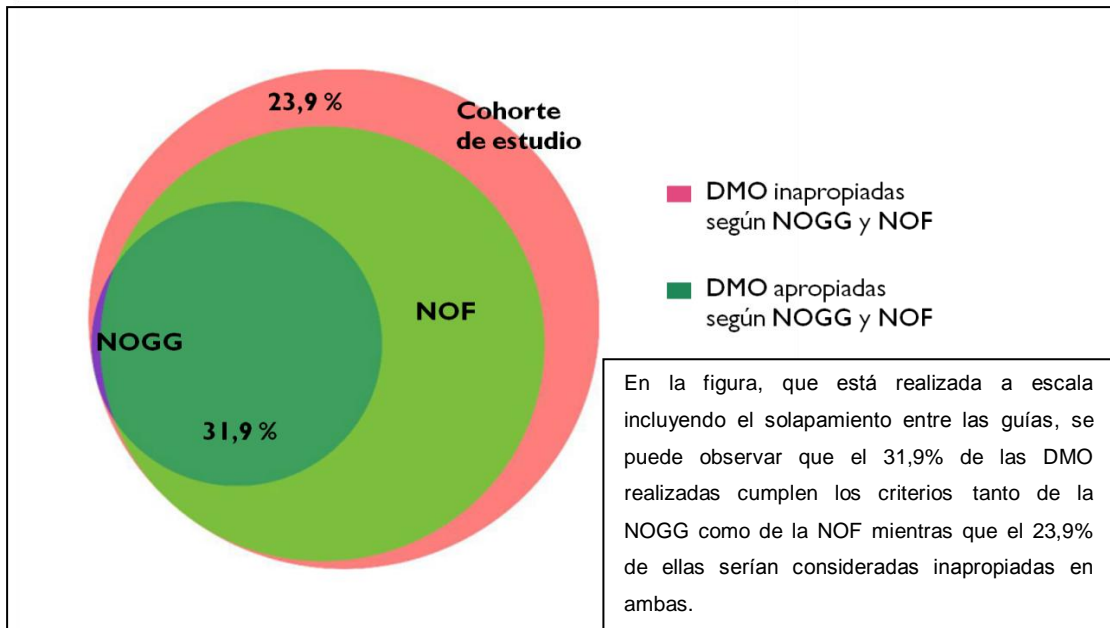
Comparando las guías NOGG y NOF a la hora de recomendar una DMO se observa que el 24,4% de las DMO de la cohorte serían evitables con los criterios de la NOF. La estrategia NOGG considera inapropiada la realización de una DMO a individuos con bajo riesgo de fractura osteoporótica y no necesaria en individuos con alto riesgo, por lo que el 52,2% de las DMO de la cohorte serían evitables (individuos de bajo riesgo), cifra que podría ascender al 67,5% (individuos de bajo y alto riesgo). La edad presenta un menor impacto en la indicación de la densitometría ósea para la NOGG y es determinante para la NOF (tabla 15). Según las dos guías el 31,9% de las DMO realizadas se pueden considerar como adecuadas mientras que el 23,9% de ellas se puede considerar como inadecuadas (figura 28).

Tabla 15: DMO evitables [n (%)] según estrategias NOGG y NOF.

		DMO	Según NOGG	Evitables	Según NOF	Evitables	p
Mayores (> 65 años)	<i>Mujeres</i>	197	75	122 (61,9)	197	0 (0)	<0,001
	<i>Hombres</i>	11	4	7 (63,6)	11	0 (0)	<0,001
	<i>Todos</i>	208	79	129 (62,0)	208	0 (0)	<0,001
Jóvenes (≤ 65 años)	<i>Mujeres</i>	410	120	290 (70,7)	256	154 (37,6)	<0,001
	<i>Hombres</i>	22	9	13 (59,1)	20	2 (9,1)	<0,001
	<i>Todos</i>	432	129	303 (70,1)	276	156 (36,1)	<0,001
Muestra		640	208	432 (67,5)	484	156 (24,4)	<0,001

DMO: densidad mineral ósea, NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation

Figura 28: Impacto de los diferentes criterios de realización de DMO y de la adecuación de las DMO solicitadas en la cohorte de estudio.



DMO: densidad mineral ósea, NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation.

3.2. Indicación de tratamiento.

De los 640 individuos de la muestra del estudio fueron tratados 196 (30,6%). Este dato es superior al número de tratamientos indicados si se hubieran asumido las recomendaciones de la NOGG (22,7%), pero es inferior si hubieran sido tratados en base a la estrategia de la NOF (42,2%) (tabla 16). En el subgrupo de los hombres los tratamientos indicados son menores en comparación con lo recomendado en ambas guías.

De los 196 individuos tratados en 76 (38,8%) tanto la NOGG como la NOF coinciden en la indicación de tratamiento farmacológico, mientras que 40 (20,4%) no se tratarían con ninguna de ellas (figura 29).

Tabla 16: Comparación del número [n (%)] de los individuos tratados de la muestra con los que se hubieran tratado aplicando las guías NOGG y NOF.

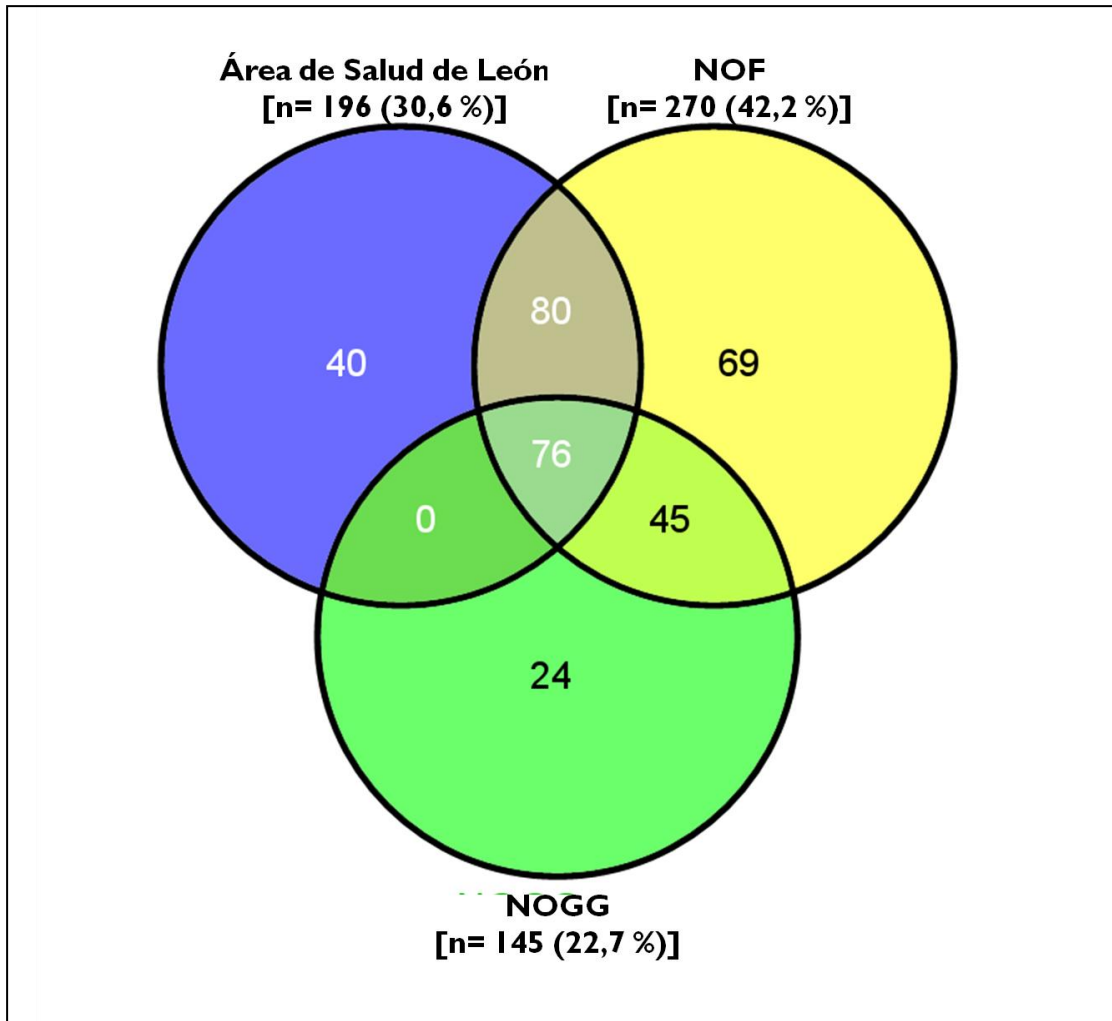
		Muestra	NOGG	Diferencia	NOF	Diferencia	p
Mayores	<i>M</i>	84 (40,4)	56 (26,2)	- 33,3%	124 (59,6)	+47,6%	<0,05
	<i>H</i>	5 (2,4)	6 (2,9)	+ 20%	10 (4,8)	+100%	<0,05
	<i>T</i>	89 (42,8)	62 (29,8)	-30,3%	134 (64,4)	+51,7%	<0,05
Jóvenes	<i>M</i>	106 (24,5)	75 (17,4)	- 29,2%	130 (30,1)	+22,6%	<0,05
	<i>H</i>	1 (0,2)	8 (1,9)	+700%	6 (1,4)	+500%	<0,05
	<i>T</i>	107 (24,8)	83 (19,2)	-22,4%	136 (31,5)	+27,1%	<0,05
Todos	<i>M</i>	190 (29,7)	131 (20,5)	-31,1%	254 (39,7)	+33,7%	<0,05
	<i>H</i>	6 (0,9)	14 (2,2)	+133%	16 (2,5)	+167%	<0,05
	<i>T</i>	196 (30,6)	145 (22,7)	-26,0%	270 (42,2)	+37,8%	<0,05

NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation.

M: mujeres, H: hombres, T: total.

Mayores: >65 años, jóvenes: ≤65 años.

Figura 29: Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento antirresortivo según los criterios de intervención terapéutica de la NOGG, NOF y de la actitud real en el Área de Salud de León.



NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation.

La concordancia entre la actitud terapéutica en el Área de Salud de León y las guías NOGG y NOF fue valorada con el coeficiente kappa de Cohen. Los valores obtenidos (0,19 - 0,54) presentan una baja concordancia, especialmente con la guía NOGG (0,25) y en concreto en el grupo de pacientes jóvenes (0,19) (tabla 17).

Tabla 17: Concordancia de la indicación de tratamiento entre la actitud en el Área de Salud de León, y las guías NOGG y NOF mediante el coeficiente kappa de Cohen (IC 95%).

	NOGG	NOF
Todos		
<i>Área de Salud de León</i>	0,25 (0,17-0,34)	0,49 (0,42-0,55)
<i>NOGG</i>	1,0	0,41 (0,34-0,47)
<i>NOF</i>	-	1,0
Jóvenes (≤ 65 años)		
<i>Área de Salud de León</i>	0,19 (0,09-0,29)	0,54 (0,45-0,62)
<i>NOGG</i>	1,0	0,41 (0,31-0,51)
<i>NOF</i>	-	1,0
Mayores (> 65 años)		
<i>Área de Salud de León</i>	0,30 (0,16-0,43)	0,33 (0,21-0,62)
<i>NOGG</i>	1,0	0,36 (0,28-0,46)
<i>NOF</i>	-	1,0

NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation, IC: intervalo de confianza.

3.3. Análisis de coste efectividad.

El análisis coste-efectivo de la aplicación de las guías NOGG y NOF comparado con la actitud terapéutica en el Área de Salud de León se observa en la tabla 18.

En la población del estudio, de los 640 individuos a los que se les solicitó una DMO se indicó tratamiento en 196 de ellos. El coste económico de esta actitud a los cinco años sería de 455.964 €.

Según la guía NOF se solicitarían 484 DMO y se indicarían 270 tratamientos. El coste económico de utilizar esta guía a los cinco años sería de 604.812 €, un aumento del 32,6% de los gastos comparado con la actitud tomada.

Aplicando la guía NOGG se solicitarían 207 DMO y se indicarían 145 tratamientos. El coste económico de utilizar esta guía a los cinco años sería de 321.705 € con una reducción de gastos del 29,5%.

Tabla 18: Parámetros de coste-efectividad de la actitud terapéutica en el Área de Salud de León y de la aplicación de las guías NOGG y NOF.

		Área de Salud de León		Guía NOGG		Diferencia de costes		Guía NOF		Diferencia de costes	
		n	€	n	€	€	Porcentaje	n	€	€	Porcentaje
DMO	Totalidad	640	37.504	207	12.130	-25.374	-67,7%	484	28.362	-9.142	-24,4%
	M	607	35.570	194	11.368	-24.202	-68,0%	453	26.546	-9.024	-25,4%
	H	33	1.934	13	762	-1.172	-60,6	31	1.817	-117	-6,1%
	Jóvenes	432	25.315	129	7.559	-17.756	-70,1%	256	16.173	-9.142	-36,1%
	Mayores	208	12.189	78	4.571	-7.618	-62,5%	208	12.189	0	0%
Tratamiento*	Totalidad	196	418.460	145	309.575	-108.885	-26,0%	270	576.450	+157.990	+37,8%
	M	190	405.650	131	279.685	-125.965	-31,1%	254	542.290	+136.640	+33,7%
	H	6	12.810	14	29.890	+17.080	+130%	16	34.160	+21.350	+160%
	Jóvenes	107	228.445	83	177.205	-51.250	-22,4%	136	290.360	+61.915	+27,1%
	Mayores	89	190.015	62	132.370	-57.645	-30,3%	134	286.090	+96.075	+50,6%
Valor total (DMO + Tratamiento)			455.964		321.705	-134.259	-29,5 %		604.812	+148.848	+32,6 %

*Coste medio de tratamiento antirresortivo a los 5 años.

NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation, DMO: densitometría ósea, M: mujeres, H: hombres.

Jóvenes ≤ 65 años, mayores > 65 años

4. Comparación con el resto de guías.

Comparando la actitud tomada en el Área de Salud de León con otras guías tanto internacionales como nacionales y locales se puede observar en las tablas 19 y 20 la gran variabilidad que presentan entre ellas.

La guía del País Vasco sería la que menos DMO indicaría (6,3%) mientras que la guía japonesa indicaría al 100% de los individuos una DMO.

A la hora de iniciar tratamiento antirresortivo según la guía del Sacyl tendría indicación el 6,3%, siendo escasa en las personas con edad inferior a 65 años (tabla 21). Al contrario, según guías como la india y la de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia el porcentaje aumentaría a 64,4%.

Tabla 19: Comparación del número de DMO y tratamientos de la muestra del estudio con otras guías internacionales.

	Muestra de estudio	Alemania	Italia	Grecia	Canadá
DMO	100 %	77,8 %	66,1 %	73,6 %	72,2 %
Tratamientos	30,7 %	44,2 %	22,0 %	49,5 %	23,9 %

DMO: densidad mineral ósea.

Tabla 20: Comparación del número de DMO y tratamientos de la muestra del estudio con guías nacionales y locales.

	Muestra de estudio	SNS	AEEM	SER	SECOT	Sacyl	Madrid, Canarias, Baleares	País Vasco
DMO	100 %	28,4 %	75,6 %	50,8 %	40,1 %	21,6 %	8,8 %	6,3 %
Tratamientos	30,7 %	50,8 %	64,4 %	45,0 %	26,7 %	6,3 %	6,9 %	15,2 %

SNS: Sistema Nacional de Salud, AEEM: Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, SER: Sociedad Española de Reumatología, SECOT: Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, DMO: densidad mineral ósea, Sacyl: Sanidad de Castilla y León.

Tabla 21: Comparación del número de DMO y tratamientos realizados con la guía del Sacyl según grupos de edad.

	DMO (n)		TRATAMIENTOS (%)		p
	Área de Salud de León	Sacyl	Área de Salud de León	Sacyl	
Mayores (> 65 años)	208 (32,5 %)	71 (11,1 %)	42,8 %	18,0 %	<0,001
Jóvenes (≤ 65 años)	432 (67,5 %)	67 (10,5 %)	24,8 %	0,7 %	<0,001
Todos	640 (100%)	138 (21,6 %)	30,7 %	6,3 %	<0,001

DMO: densidad mineral ósea, Sacyl: Sanidad de Castilla y León.

5. Calidad metodológica de las guías analizadas.

Los resultados del AGREE II tanto para las guías internacionales como para las guías nacionales y locales se pueden observar en las tablas 22 y 23.

Respecto las guías internacionales la mejor puntuación global las consiguen las guías NOGG y NOF, y según los dominios:

- Dominio 1. Alcance y Objetivo: guía alemana.
- Dominio 2. Participación de los implicados: guía NOF.
- Dominio 3. Rigor en la Elaboración: guías alemana.
- Dominio 4. Claridad de la Presentación: guía NOF.
- Dominio 5. Aplicabilidad: guía NOF.
- Dominio 6. Independencia editorial: guía alemana.

Entre las guías nacionales y locales la mejor puntuación global la consigue la guía del SNS, y según los dominios:

- Dominio 1. Alcance y Objetivo: guía SNS.
- Dominio 2. Participación de los implicados: guías comunidades Madrid, islas Canarias y Baleares.
- Dominio 3. Rigor en la Elaboración: guía SNS.
- Dominio 4. Claridad de la Presentación: guía SNS.
- Dominio 5. Aplicabilidad: guías comunidades Madrid, islas Canarias y Baleares.
- Dominio 6. Independencia editorial: guía SNS.

Tabla 22: Resultados del instrumento AGREE II para las guías internacionales.

Guía Clínica	Alcance y Objetivo	Participación de los implicados	Rigor en la elaboración	Claridad de presentación	Aplicabilidad	Independencia editorial	Puntuación global
NOF	96%	94%	84%	94%	88%	86%	6
NOGG	96%	89%	84%	92%	83%	86%	6
Alemania*	97%	69%	90%	98%	64%	96%	5
Grecia	94%	67%	75%	89%	79%	86%	4
Canadá*	93%	44%	84%	81%	30%	94%	4

* Valoración disponible en la página web de la International Osteoporosis Foundation³⁷³.

AGREE: Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation, NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation.

Tabla 23: Resultados del instrumento AGREE II para las guías nacionales y locales.

Guía Clínica	Alcance y Objetivo	Participación de los implicados	Rigor en la elaboración	Claridad de presentación	Aplicabilidad	Independencia editorial	Puntuación global
SNS*	96%	80%	95%	92%	60%	100%	6
AEEM	78%	67%	73%	83%	67%	58%	4
SER	83%	72%	85%	83%	71%	92%	4
SECOT	94%	72%	71%	83%	75%	58%	4
Sacyl	72%	44%	54%	61%	50%	58%	2
Madrid, Canarias, Baleares	94%	94%	89%	83%	79%	92%	5
País Vasco	56%	61%	68%	67%	54%	58%	3

* Valoración disponible en la página web de la International Osteoporosis Foundation³⁷³.

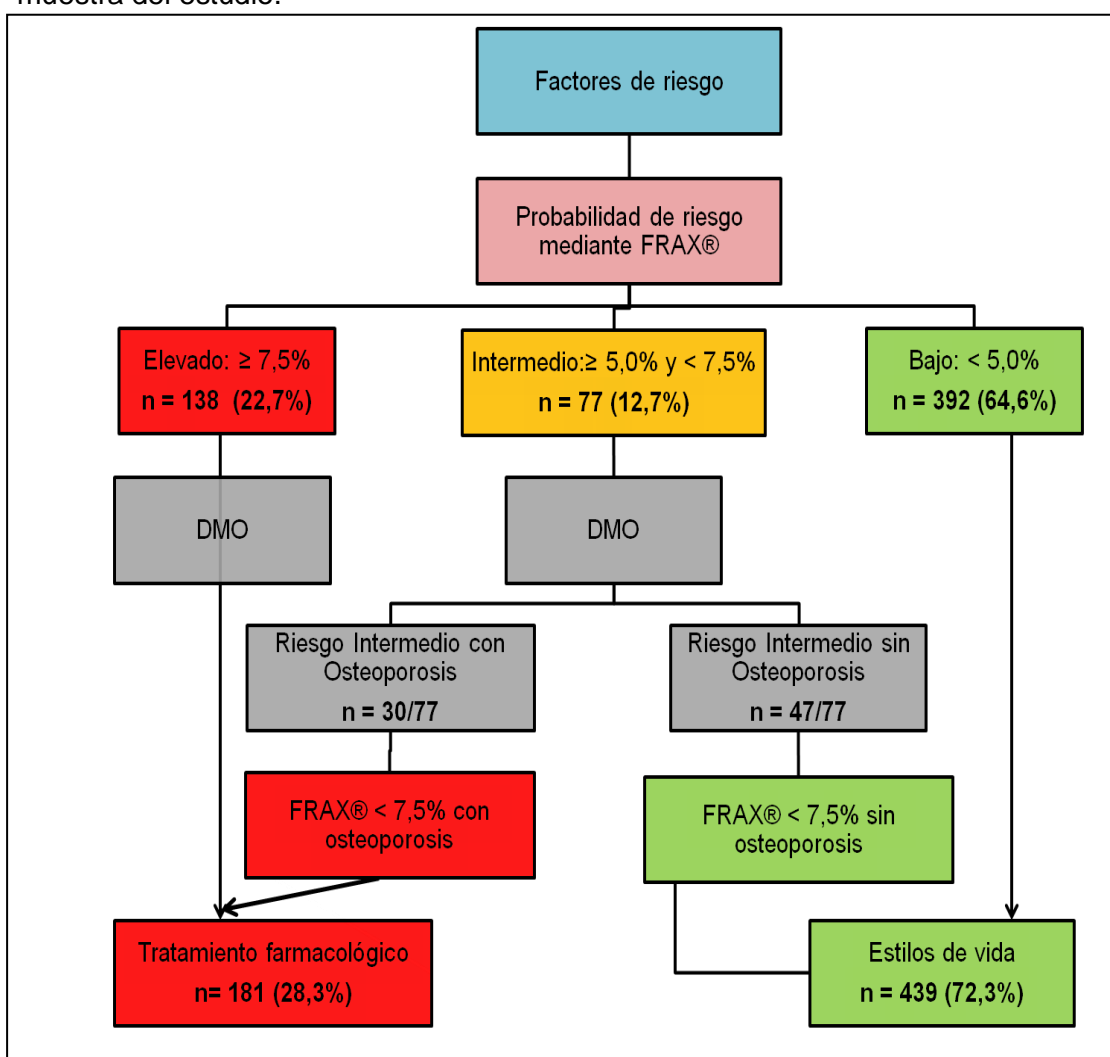
AGREE: Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation, SNS: Sistema Nacional de Salud, AEEM: Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, SER: Sociedad Española de Reumatología, SECOT: Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Sacyl: Sanidad de Castilla y León.

8. Calibración FRIDEX.

En la cohorte FRIDEX se siguió durante 10 años a mujeres españolas que no recibieron tratamiento antirresortivo. Su calibración presenta un diagrama de decisiones (figura 30) distribuyendo a los individuos en 3 grupos de riesgo de acuerdo con la opción más coste-efectiva. Las mujeres del estudio según esta calibración se dividieron en:

- Riesgo bajo: 392 pacientes (64,6%).
- Riesgo intermedio: 77 pacientes (12,7%).
- Riesgo alto: 138 pacientes (22,7%).

Figura 30: Aplicación de la calibración del estudio FRIDEX en las 607 mujeres de la muestra del estudio.



FRIDEX: Factores de Riesgo y Densitometría por absorción dual de rayos X, DMO: densidad mineral ósea, FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool.

La calibración FRIDEX propone realizar una DMO cuando existe riesgo alto e intermedio, es decir, al 35,4% de las mujeres de la muestra del estudio.

El porcentaje de DMO solicitadas es similar al de la guía NOGG (32,2%) ($p > 0,05$), sin embargo presentan una concordancia del 0,16 [IC 95% (0,09 - 0,24)] según el coeficiente kappa de Cohen. Las características de las mujeres discordantes se puede observar en la tabla 24. La guía NOGG incluye mujeres más jóvenes con menor IMC y con más factores de riesgo clínicos. Al contrario, la calibración FRIDEX incluye mujeres mayores con menos factores de riesgo. Al realizar la DMO las mujeres incluidas en la calibración FRIDEX presentan peor T-score en todas las zonas y más osteoporosis que los de la guía NOGG.

En comparación con la guía NOF el porcentaje de DMO solicitadas es mucho menor al igual que lo son también los tratamientos indicados ($p < 0,001$) (tabla 25).

Tabla 24: Características de las mujeres discordantes entre la guía NOGG y la calibración FRIDEX a la hora de recomendar DMO*.

INDICACIÓN DE DMO	NOGG si, FRIDEX no	NOGG no, FRIDEX si	p
Casos (n)	103	124	
Edad (años)	53,9 (5,6)	70,8 (9,1)	<0,001
Peso (kg)	64,7 (11,7)	64,2 (10,8)	0,23
Talla (cm)	159,7 (7,0)	154,8 (8,1)	<0,001
IMC (kg/m²)	25,4 (4,7)	26,9 (4,3)	<0,002
Hábito tabáquico	24 (23,3%)	10 (8,1%)	0,004
Consumo de alcohol	5 (4,9%)	0 (0%)	0,02
Corticoides	13 (12,6%)	10 (8,1%)	<0,001
Osteoporosis secundaria	45 (43,7%)	23 (18,5%)	<0,001
Artritis reumatoide	9 (7,1%)	8 (6,5%)	0,43
Padres con fractura de cadera	37 (35,9%)	19 (15,3%)	<0,001
Sin factores de riesgo clínicos	5 (4,8%)	35 (28,2%)	<0,001
T-score zona lumbar	-1,1 (1,4)	-1,7 (1,4)	<0,001
T-score cuello femoral	-1,0 (0,9)	-1,7 (0,9)	<0,001
T-score triángulo de Wards	-1,5 (1,1)	-2,3 (1,0)	<0,001
Osteoporosis lumbar	16 (15,5%)	38 (30,7%)	0,009
Osteoporosis cuello femoral	5 (4,9%)	20 (16,1%)	0,007
Osteoporosis triángulo de Wards	21 (20,4%)	70 (56,5%)	<0,001

*Datos cuantitativos expresados como media y DE. Datos dicotómicos expresados como valor absoluto y %.

FRIDEX: Factores de Riesgo y Densitometría por absorción dual de rayos X, DMO: densidad mineral ósea, NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, IMC: índice de masa corporal

Tabla 25: Comparación del número de DMO y tratamientos de la muestra del estudio con la calibración FRIDEX y las guías NOGG y NOF.

	Muestra de estudio	NOGG	NOF	FRIDEX
DMO	100 %	32,0 %	74,6 %	35,4 %
Tratamiento	31,3 %	21,6 %	41,8 %	27,7 %

FRIDEX: Factores de Riesgo y Densitometría por absorción dual de rayos X, DMO: densidad mineral ósea, NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation.

El tratamiento según la calibración FRIDEX estaría indicado en el 27,7% de las mujeres, un valor menor que el obtenido con la aplicación de la guía NOF (41,8%) ($p < 0,001$) pero superior que el de la guía NOGG (22,7%) ($p < 0,001$). La concordancia mediante el coeficiente kappa de Cohen entre la actitud terapéutica tomada, las guías NOGG y NOF y la calibración FRIDEX se puede observar en la tabla 26. Comparando las características de las mujeres discordantes entre la guía NOGG y la calibración FRIDEX (tabla 27) se puede observar que la guía NOGG incluye mujeres más jóvenes con menor IMC y con los factores de riesgo clínicos del hábito tabáquico y de padres con fractura de cadera. Al contrario la calibración FRIDEX incluye mujeres mayores con menos factores de riesgo y con osteoporosis en el triángulo de Wards.

Aplicando la calibración FRIDEX en nuestro medio se aumentaría el gasto de tratamientos en las mujeres mayores de 65 años a un 65,6% pero se disminuiría en el de mujeres jóvenes un 72,6% y además se ahorraría un 64,6% de costes de DMO en ambos grupos. El balance global sería una reducción de gastos a los 5 años del 15,9% (tabla 28).

Tabla 26: Concordancia de la indicación de tratamiento entre actitud en el Área de Salud de León, la calibración FRIDEX y las guías NOGG y NOF mediante el coeficiente kappa de Cohen (IC 95%).

TRATAMIENTOS	Área de Salud de León	NOGG	NOF
FRIDEX	0,29 (0,20-0,36)	0,39 (0,31-0,47)	0,46 (0,41-0,54)

FRIDEX: Factores de Riesgo y Densitometría por absorción dual de rayos X, DMO: densidad mineral ósea, NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation, IC: intervalo de confianza.

Tabla 27: Características de las mujeres discordantes entre la guía NOGG y la calibración FRIDEX a la hora de indicar tratamiento antirresortivo*.

INDICACIÓN DE TRATAMIENTO	NOGG si, FRIDEX no	NOGG no, FRIDEX si	p
Casos (n)	50	87	-
Edad (años)	53,7 (5,1)	74,4 (6,6)	<0,001
Peso (kg)	62,2 (10,3)	65,2 (10,3)	<0,05
Talla (cm)	158,5 (8,0)	153,4 (6,6)	<0,001
IMC (kg/m²)	24,8 (3,9)	27,7 (3,7)	<0,001
Hábito tabáquico	19 (33,9%)	3 (3,3%)	<0,001
Consumo de alcohol	2 (4,0%)	1 (1,2%)	<0,05
Corticoides	6 (12,0%)	9 (10,3%)	0,32
Osteoporosis secundaria	10 (20,0%)	28 (32,2%)	<0,001
Artritis reumatoide	5 (10,0%)	9 (10,3%)	0,21
Padres con fractura de cadera	16 (32,0%)	14 (16,1%)	0,013
Sin factores de riesgo clínicos	0 (0%)	32 (36,8%)	<0,001
T-score zona lumbar	-1,6 (1,4)	-1,4 (1,5)	0,15
T-score cuello femoral	-1,7 (0,7)	-1,6 (0,8)	0,16
T-score triángulo de Wards	-2,2 (0,8)	-2,3 (1,0)	0,15
Osteoporosis lumbar	11 (22,0%)	27 (31,0%)	<0,05
Osteoporosis cuello femoral	4 (8,0%)	7 (8,1%)	0,08
Osteoporosis triángulo de Wards	19 (38,0%)	48 (55,2%)	0,034

*Datos cuantitativos expresados como media y DE. Datos dicotómicos expresados como valor absoluto y %.

FRIDEX: Factores de Riesgo y Densitometría por absorción dual de rayos X, DMO: densidad mineral ósea, NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, IMC: índice de masa corporal

Tabla 28: Parámetros de coste-efectividad comparando la actitud el Área de Salud de León con la calibración FRIDEX.

		Área de Salud de León		Calibración FRIDEX		Diferencia de costes	
		N	€	n	€	€	Porcentaje
DMO	<i>Jóvenes</i>	410	24.026	52	3.047	- 20.979	- 87,3%
	<i>Mayores</i>	197	11.544	163	9.552	- 1.992	- 17,3%
	<i>Todas</i>	607	35.570	215	12.599	- 22.971	- 64,6%
Tratamiento*	<i>Jóvenes</i>	106	226.310	29	61.915	- 164.395	- 72,6%
	<i>Mayores</i>	84	179.340	139	296.765	+ 117.425	+ 65,5%
	<i>Todas</i>	190	405.650	168	358.680	- 46.970	- 11,6 %
Valor total (DMO + tratamiento)			441.220		371.279	- 69.941	- 15,9 %

*Coste medio de tratamientos antirresortivos a los 5 años.

Jóvenes: ≤65 años, mayores: >65 años.

FRIDEX: Factores de Riesgo y DEnsitometría por absorción dual de rayos X, DMO: densidad mineral ósea

7. Solicitud y niveles de vitamina D.

Los niveles de vitamina D fueron solicitados en 206 individuos (32,2%). Los servicios que menos niveles de vitamina D solicitaron fueron los de Ginecología y de Atención Primaria, solicitándolos solo al 3,2% y 7,8% de los individuos evaluados respectivamente. Presentaba déficit de vitamina D el 68% y la mediana de los niveles fue de 24,5 ng/mL (RIQ= 14) (figura 31, tabla 29). En los individuos con déficit de vitamina D a la hora de elegir tratamiento se optó por los bifosfonatos en el 58% de los tratados, mientras que en los individuos con niveles suficientes de vitamina D fue en el 91% ($p < 0,05$).

Figura 31: Niveles de vitamina D de los 206 individuos que se les solicitó por su médico responsable.

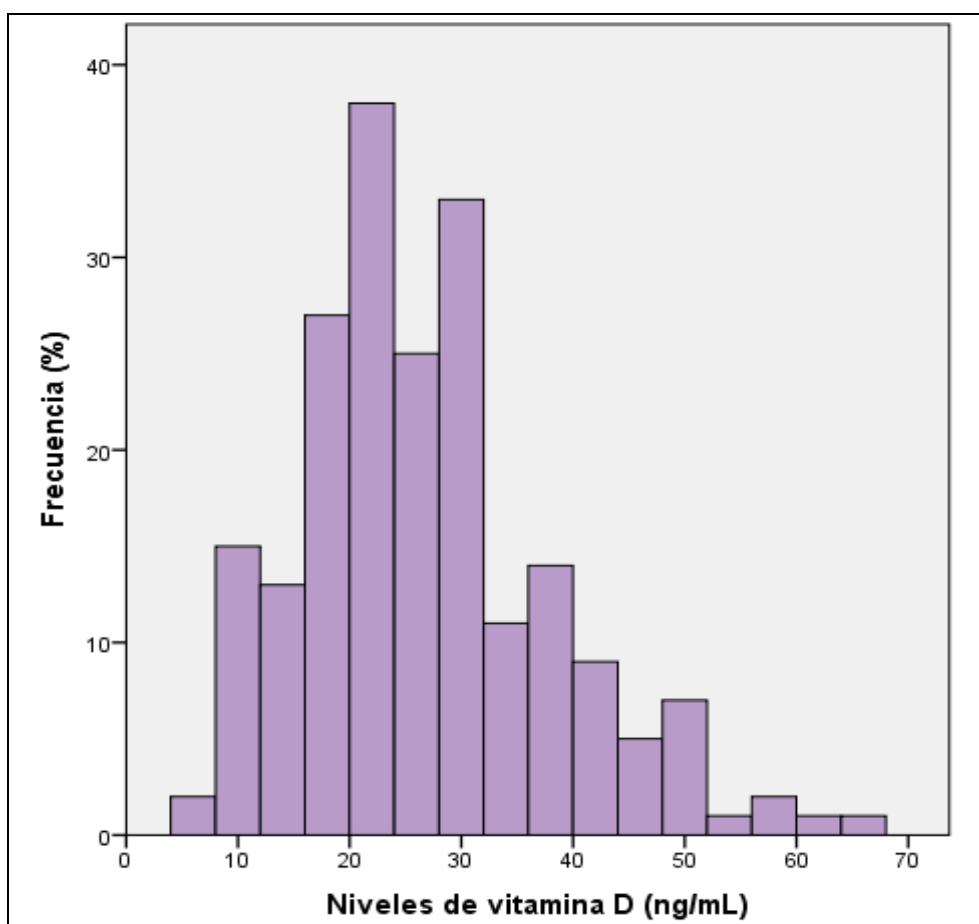
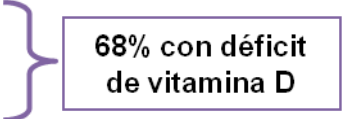


Tabla 29: Prevalencia de los estadios de niveles de vitamina D.

Individuos con vitamina D solicitada (n= 206)	n (%)
- Deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml)	63 (31)
- Insuficiencia de vitamina D (20-30 ng/ml)	77 (37)
- Suficiencia de vitamina D (>30 ng/ml)	66 (32)



68% con déficit de vitamina D

8. Resultados de los riesgos calculados con la herramienta FRAX®.

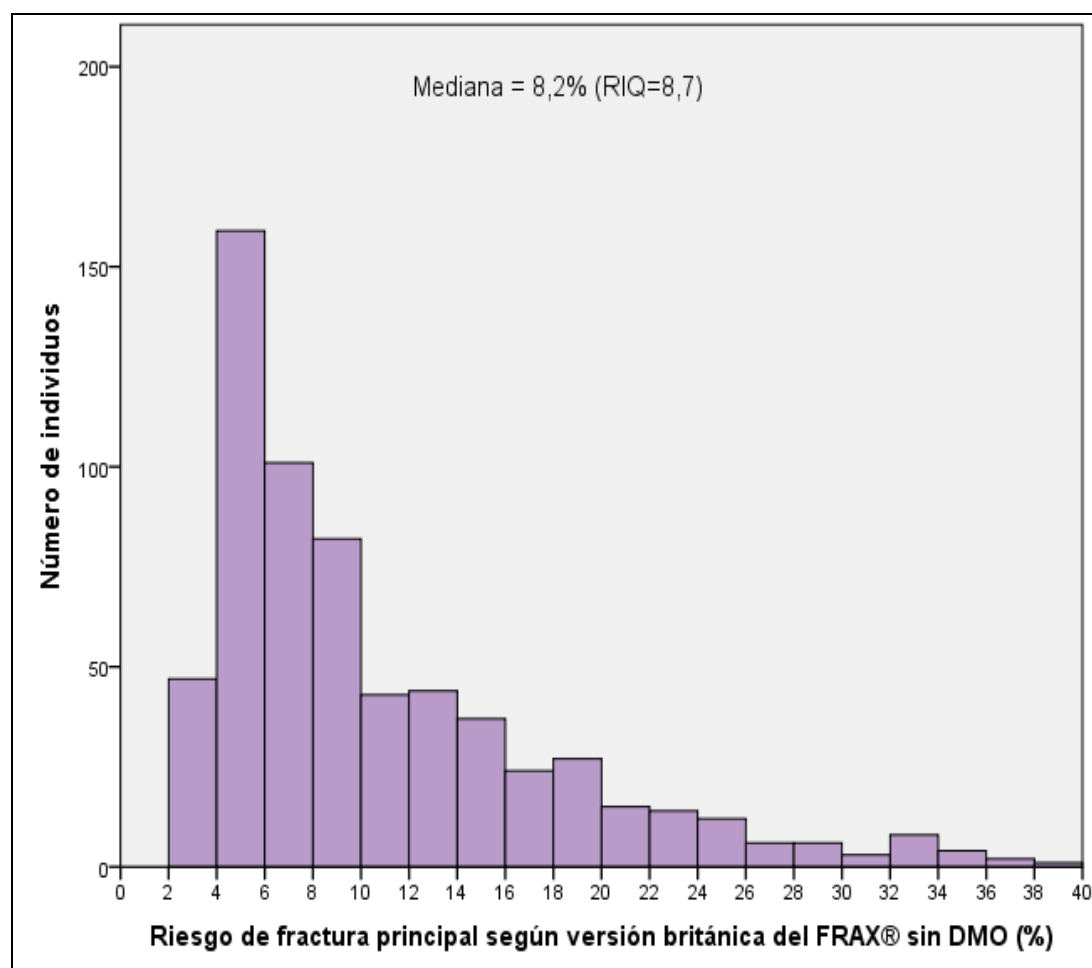
8.1. Versión británica del FRAX®.

8.1.1. Sin DMO.

La mediana de riesgo de fractura principal fue 8,2% (RIQ=8,7) y la mediana de riesgo de riesgo de fractura de cadera fue 1,2% (RIQ=2,7).

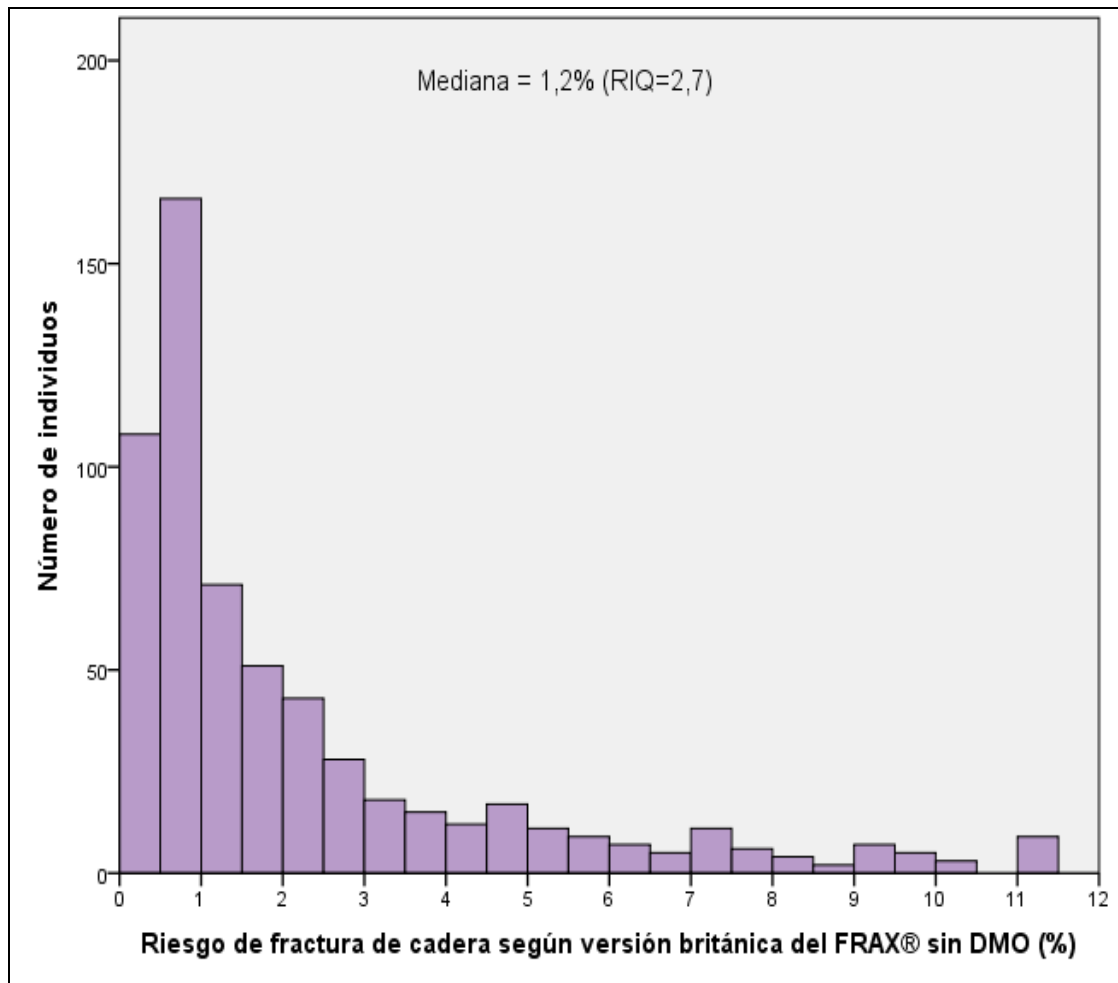
Los histogramas con la distribución de los riesgos se puede observar en las figuras 32 y 33.

Figura 31: Riesgo de fractura principal según versión británica del FRAX® sin incluir la DMO.



FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, DMO: densidad mineral ósea, RIQ: rango intercuartil.

Figura 32: Riesgo de fractura de cadera según versión británica del FRAX® sin incluir la DMO.

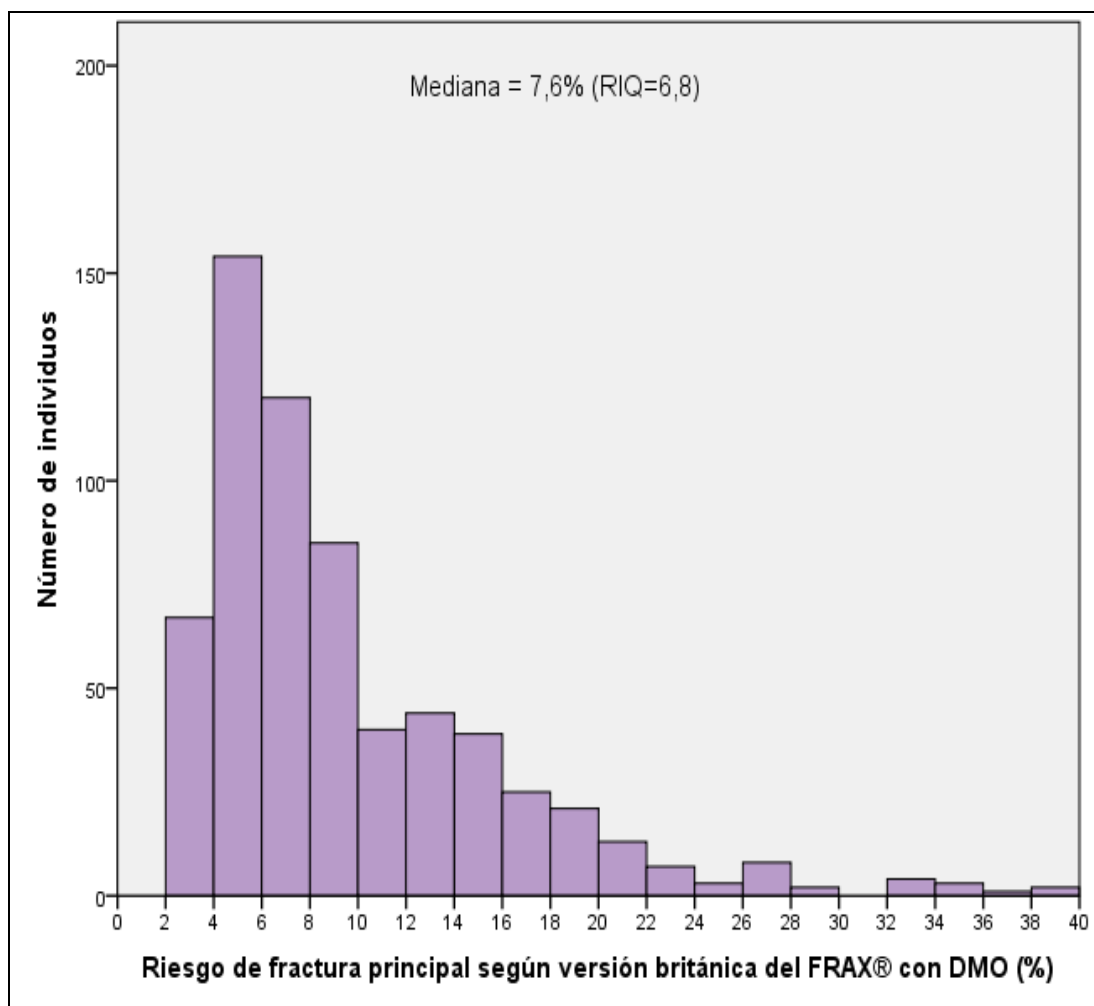


FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, DMO: densidad mineral ósea, RIQ: rango intercuartil,.

8.1.2. Con DMO.

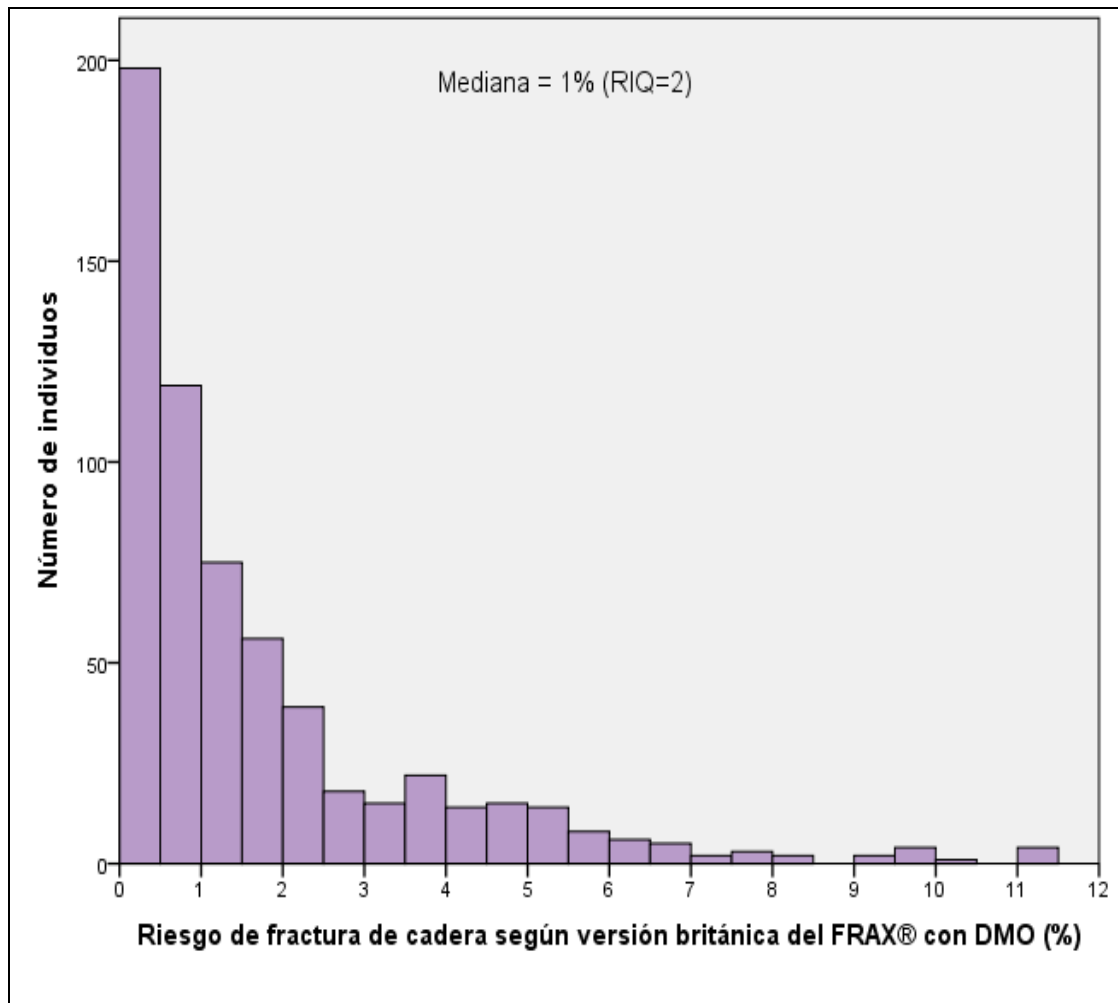
Introduciendo la DMO en el algoritmo del FRAX[®] británico obtenemos los siguientes resultados. La mediana de riesgo de fractura principal se modifica a 7,6% (RIQ=6,8) y la mediana de riesgo de riesgo de fractura de cadera a 1% (RIQ=2); ambas disminuyen de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Los histogramas con la distribución de los riesgos se puede observar en las figuras 33 y 34.

Figura 33: Riesgo de fractura principal según versión británica del FRAX[®] incluyendo la DMO en el algoritmo.



FRAX[®]: Fracture Risk Assessment Tool, DMO: densidad mineral ósea, RIQ: rango intercuartil.

Figura 34: Riesgo de fractura de cadera según versión británica del FRAX® incluyendo la DMO en el algoritmo.



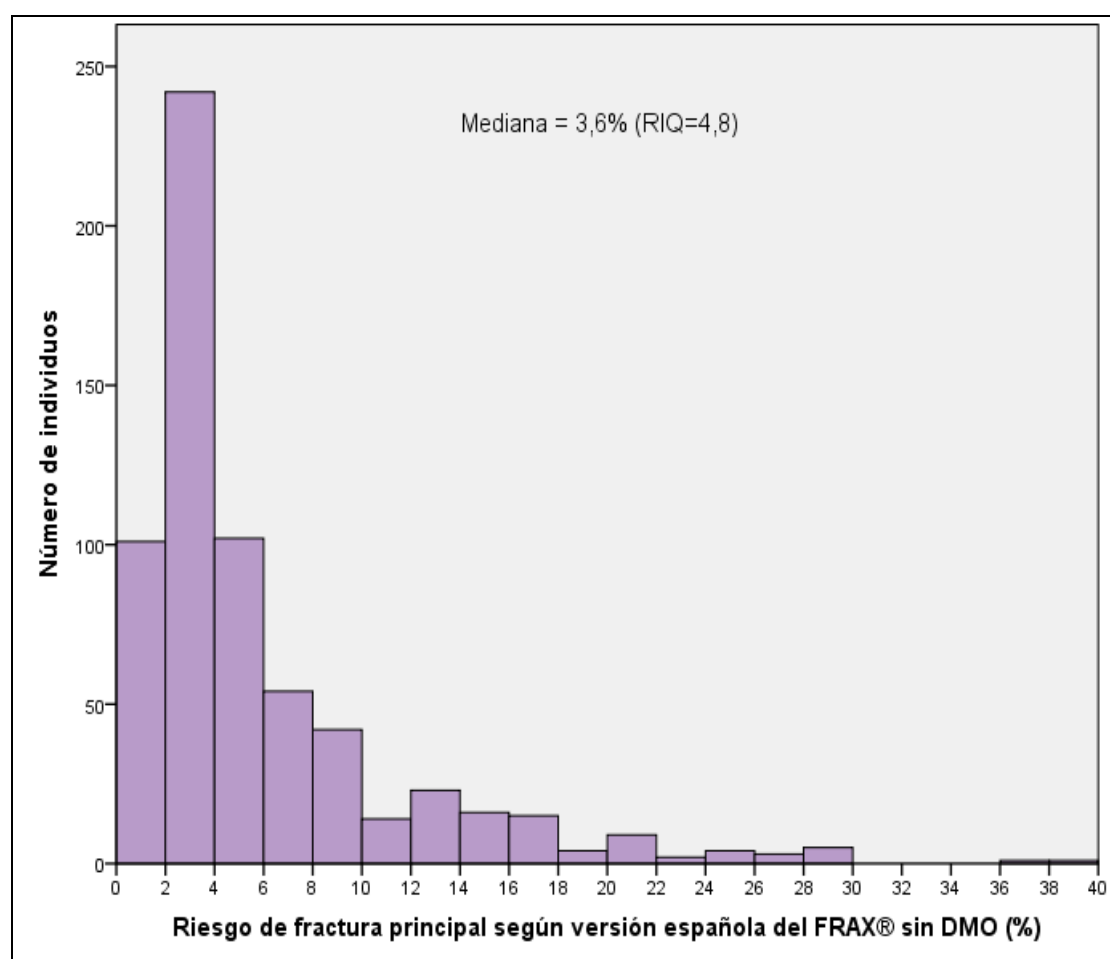
FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, DMO: densidad mineral ósea, RIQ: rango intercuartil.

8.2. Versión española del FRAX®.

8.2.1. Sin DMO.

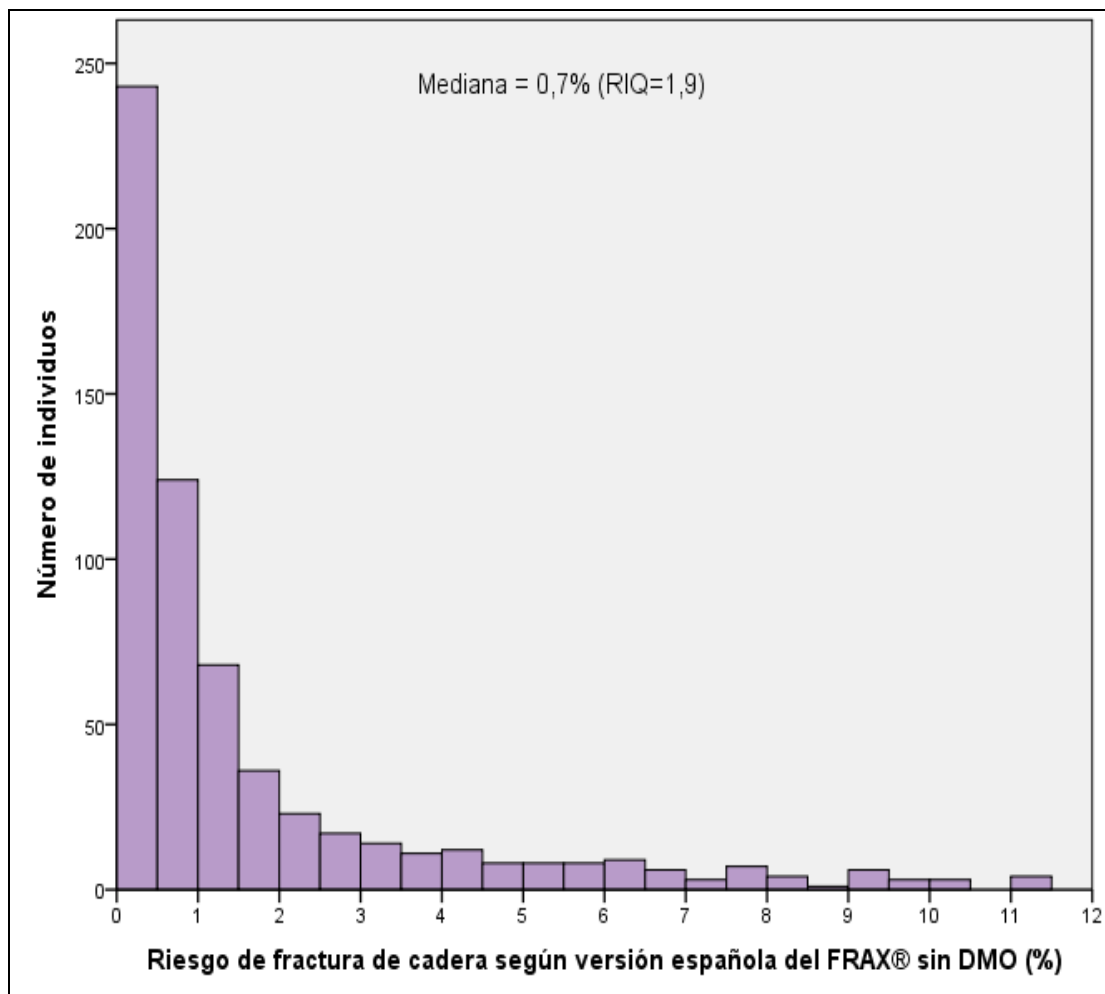
Empleando el algoritmo español de la herramienta FRAX® sin la introducción de la DMO obtenemos los siguientes resultados. La mediana de riesgo de fractura principal fue 3,6% (RIQ=4,8) y la mediana de riesgo de riesgo de fractura de cadera fue 0,7% (RIQ=1,9). Los histogramas con la distribución de los riesgos se puede observar en las figuras 35 y 36.

Figura 35: Riesgo de fractura principal según versión española del FRAX® sin incluir la DMO.



FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, DMO: densidad mineral ósea, RIQ: rango intercuartil.

Figura 36: Riesgo de fractura de cadera según versión española del FRAX® sin incluir la DMO.

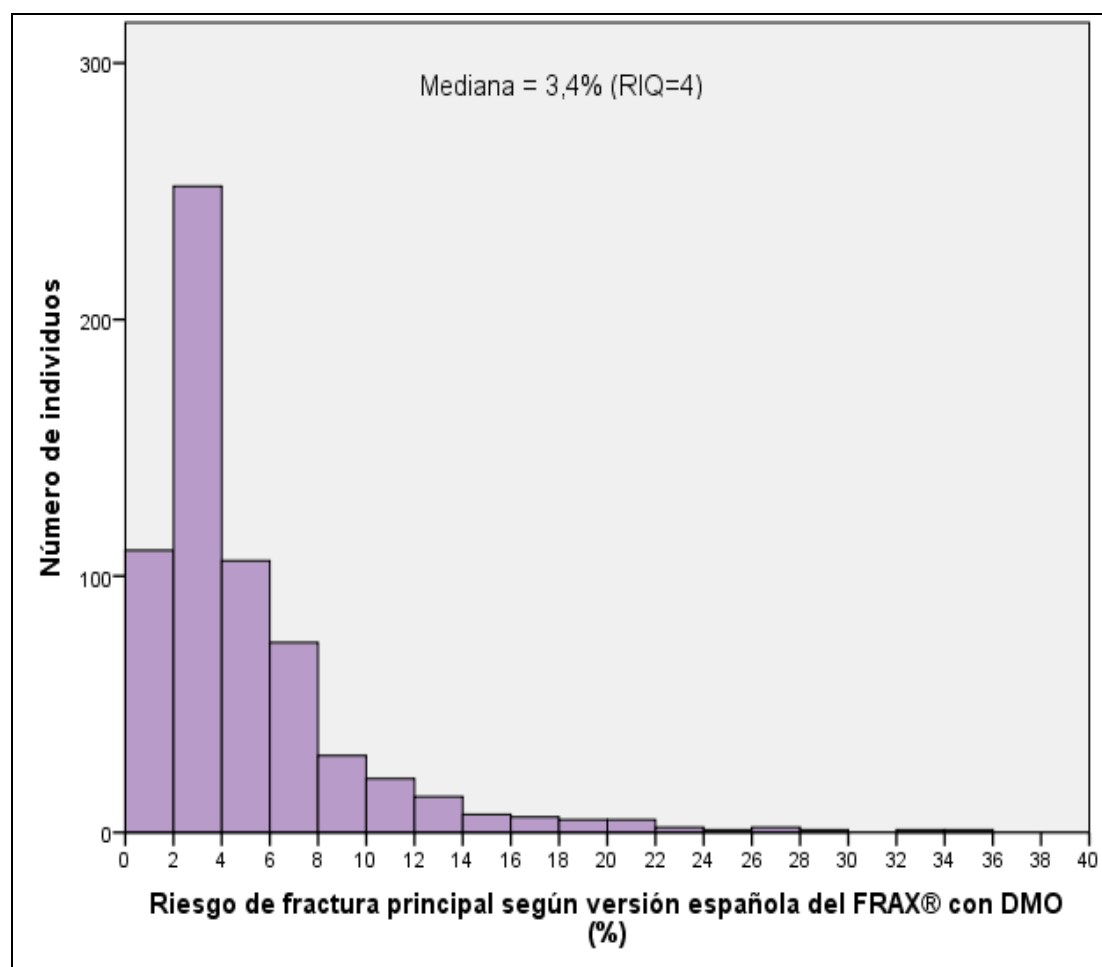


FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, DMO: densidad mineral ósea, RIQ: rango intercuartil.

8.2.2. Con DMO.

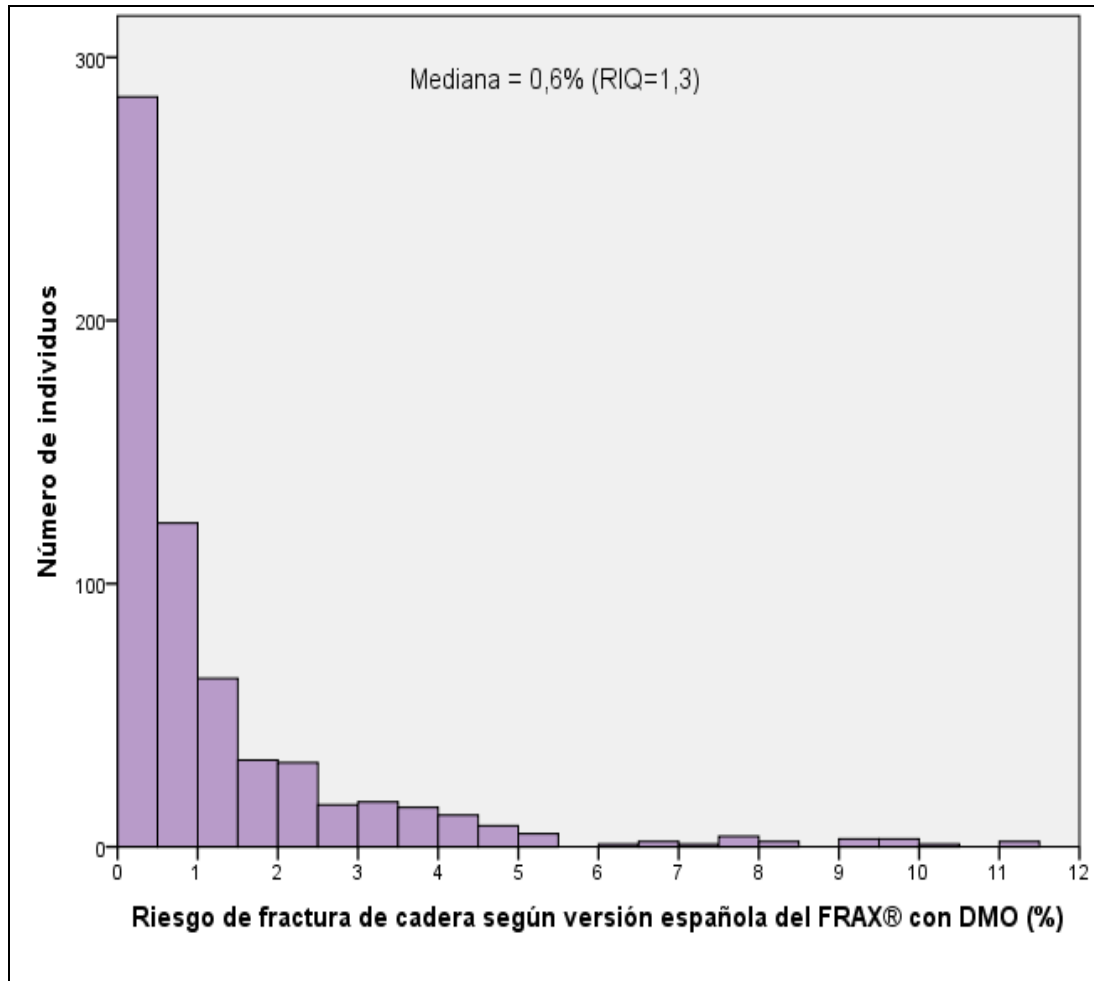
Introduciendo la DMO en el algoritmo del FRAX[®] se disminuye la mediana de riesgo de fractura principal a 3,4% (RIQ=4) y la mediana de riesgo de fractura de cadera a 0,6% (RIQ=1,3) ($p < 0,001$). Los histogramas con la distribución de los riesgos se puede observar en las figuras 37 y 38.

Figura 37: Riesgo de fractura principal según versión española del FRAX[®] incluyendo la DMO en el algoritmo.



FRAX[®]: Fracture Risk Assessment Tool, DMO: densidad mineral ósea, RIQ: rango intercuartil.

Figura 38: Riesgo de fractura de cadera según versión española del FRAX® incluyendo la DMO en el algoritmo.

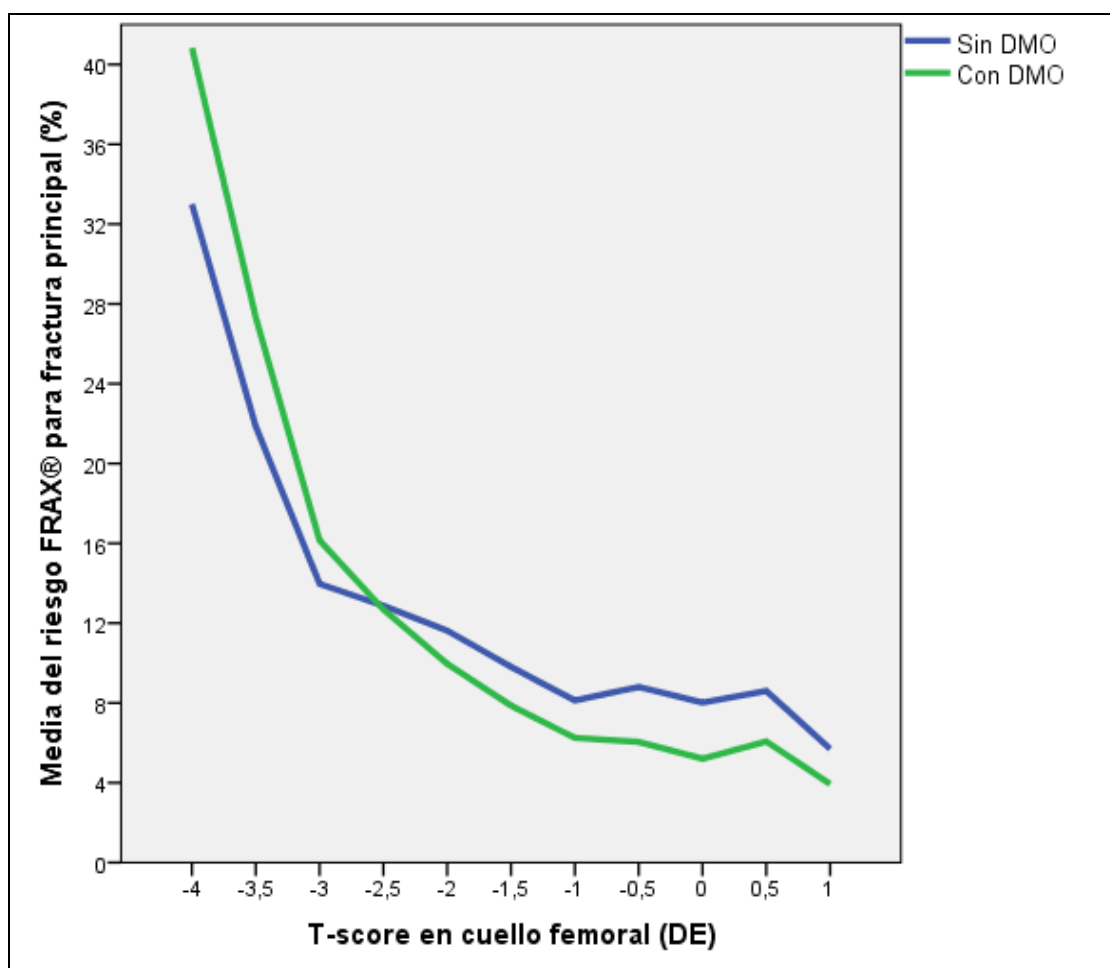


FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, DMO: densidad mineral ósea, RIQ: rango intercuartil.

8.3 Impacto de la DMO en el riesgo.

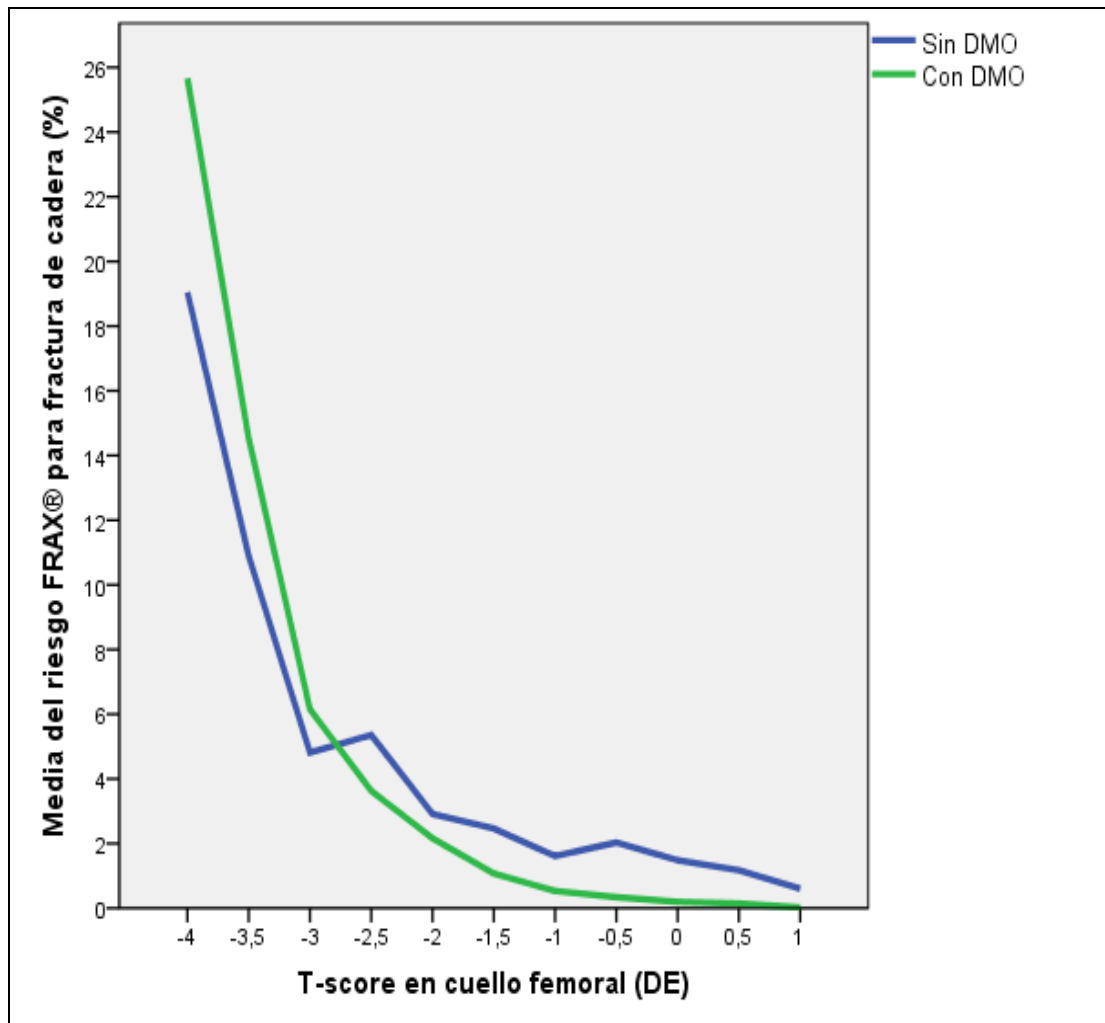
Cuando la DMO se incluye en el algoritmo del FRAX para el cálculo del riesgo de fractura, el riesgo es estadísticamente menor ($p < 0,001$), especialmente en pacientes con mejor DMO (figuras 39 y 40). Como regla, la inclusión de la DMO en el algoritmo del FRAX empeora el riesgo de fractura en los pacientes con T-score inferior a -2,5.

Figura 39: Distribución del riesgo absoluto de fractura principal por intervalos de la DMO (T-score) con y sin inclusión de la DMO en el algoritmo.



DMO: densidad mineral ósea, DE: desviación estándar, FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool.

Figura 40: Distribución del riesgo absoluto de fractura de cadera por intervalos de la DMO (T-score) con y sin inclusión de la DMO en el algoritmo.

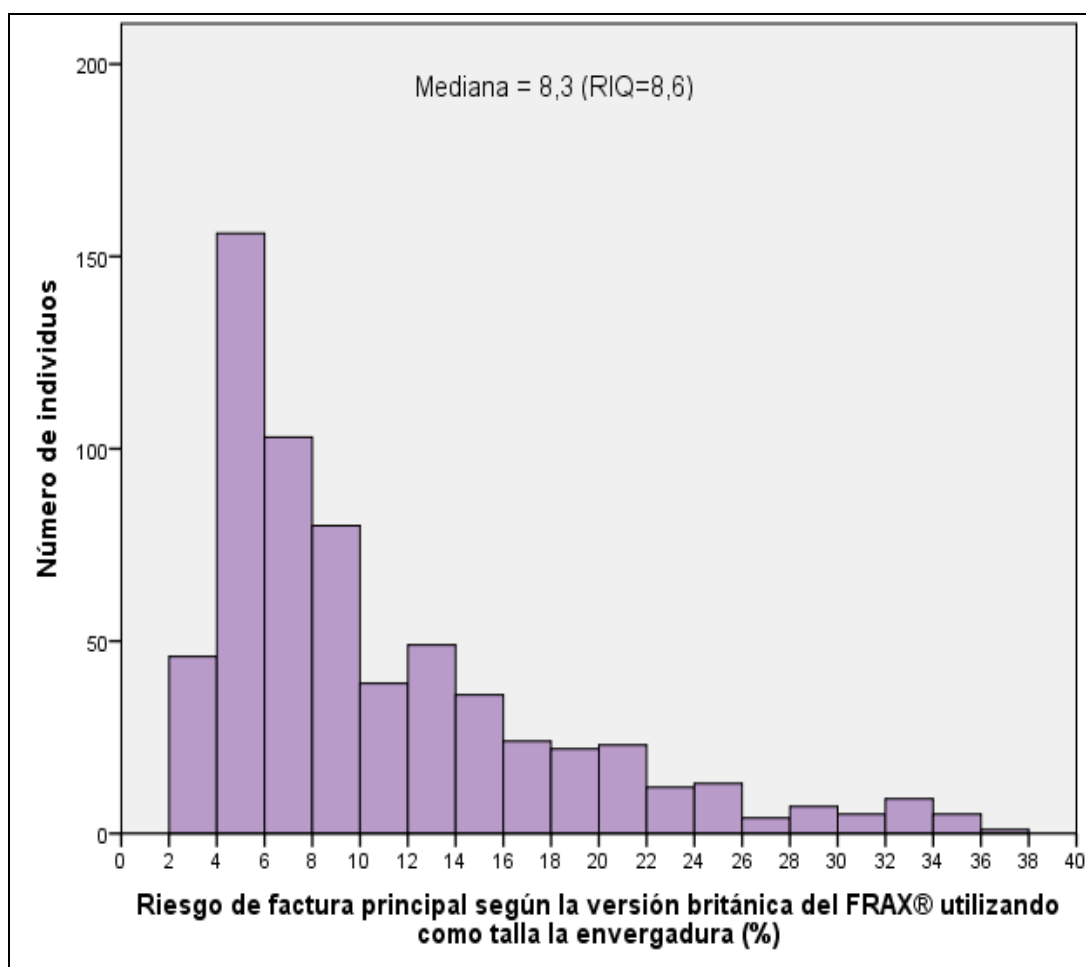


DMO: densidad mineral ósea, DE: desviación estándar, FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool.

8.4. Cálculo del riesgo mediante la herramienta británica del FRAX[®] utilizando como talla la envergadura.

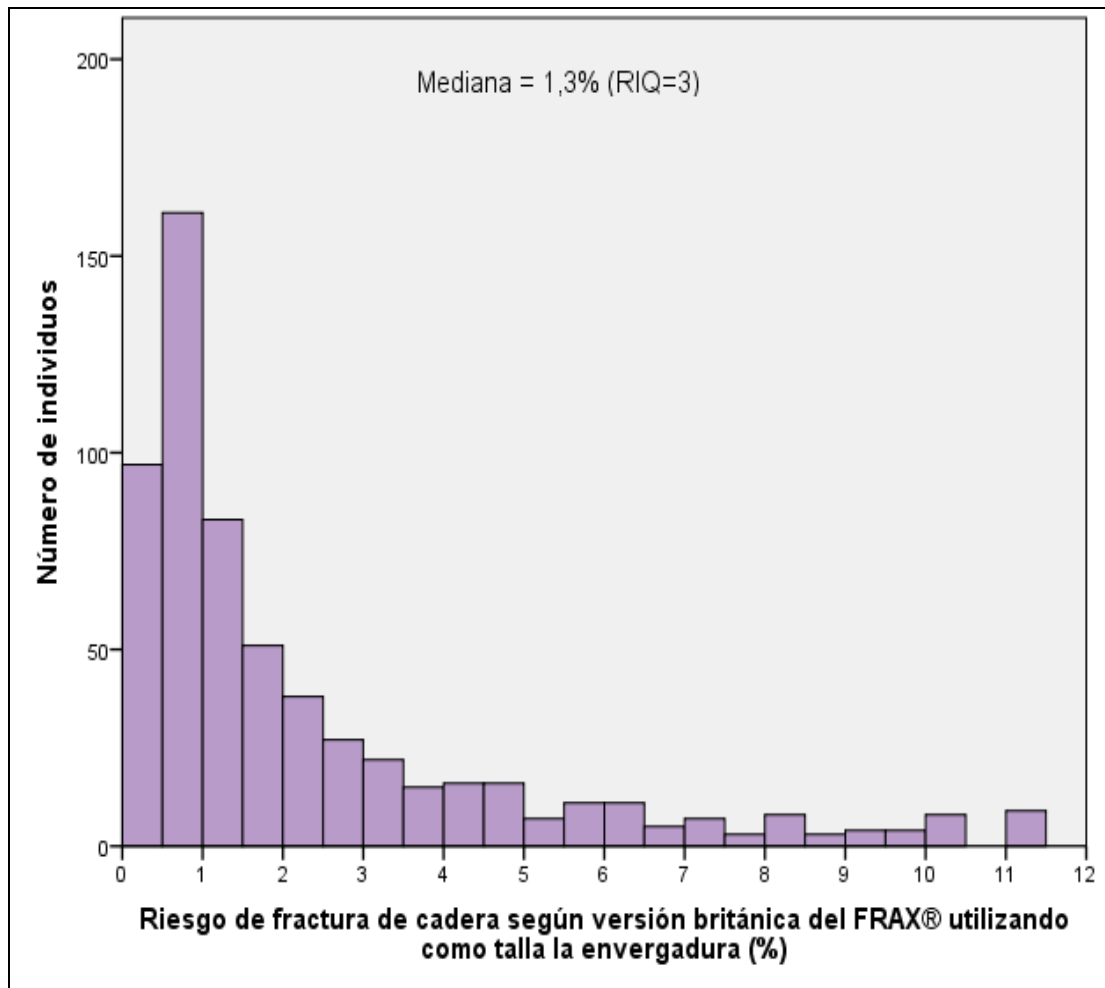
Introduciendo en el algoritmo FRAX[®] la envergadura como talla obtenemos los siguientes resultados: la mediana de riesgo de fractura principal fue 8,3% (RIQ=8,6) y la mediana de riesgo de riesgo de fractura de cadera fue 1,3% (RIQ=3). Los histogramas con la distribución de los riesgos se puede observar en las figuras 41 y 42.

Figura 41: Riesgo de fractura principal según versión británica del FRAX[®] utilizando como talla la envergadura.



FRAX[®]: Fracture Risk Assessment Tool, RIQ: rango intercuartil.

Figura 42: Riesgo de fractura de cadera según versión británica del FRAX® utilizando como talla la envergadura.

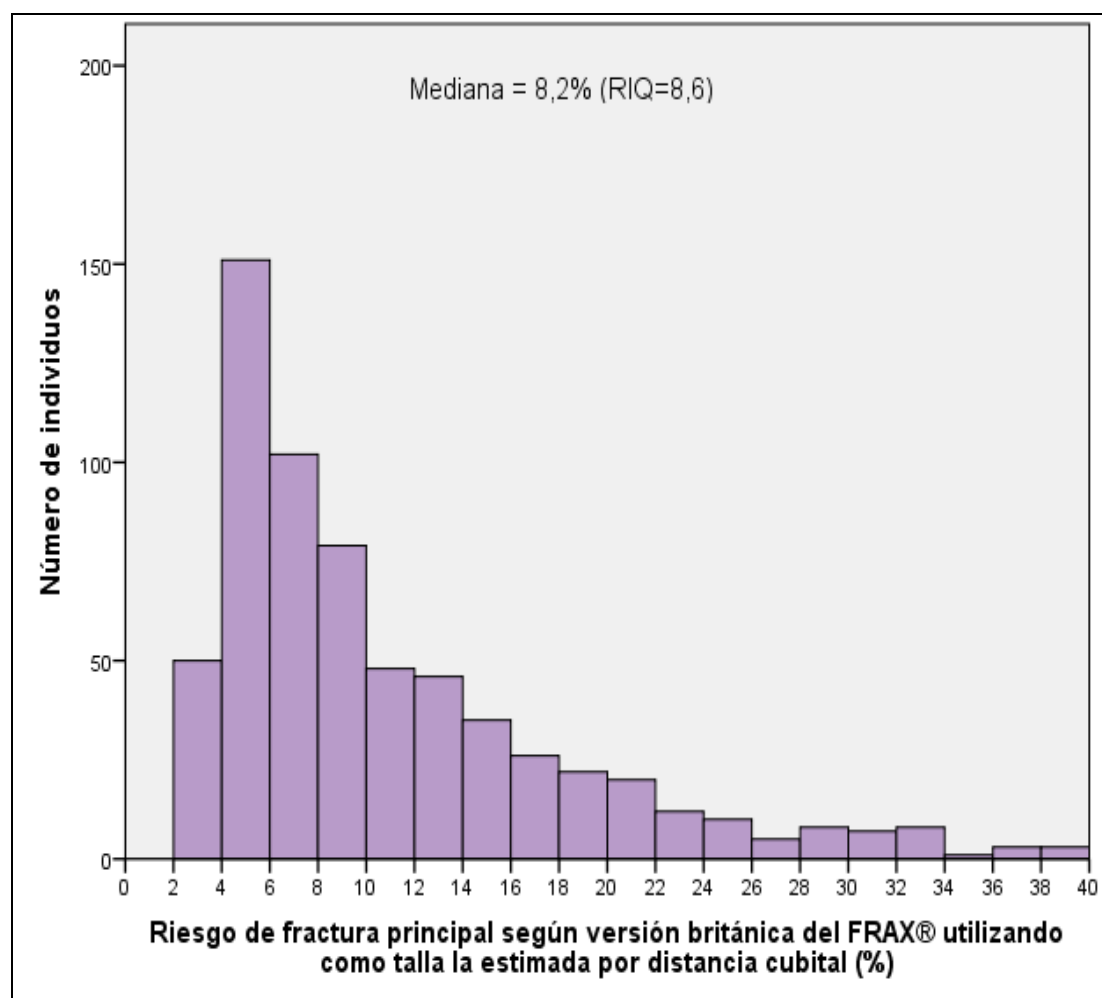


FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, RIQ: rango intercuartil.

8.5. Cálculo del riesgo mediante la herramienta británica del FRAX[®] utilizando como talla la estimada por distancia cubital.

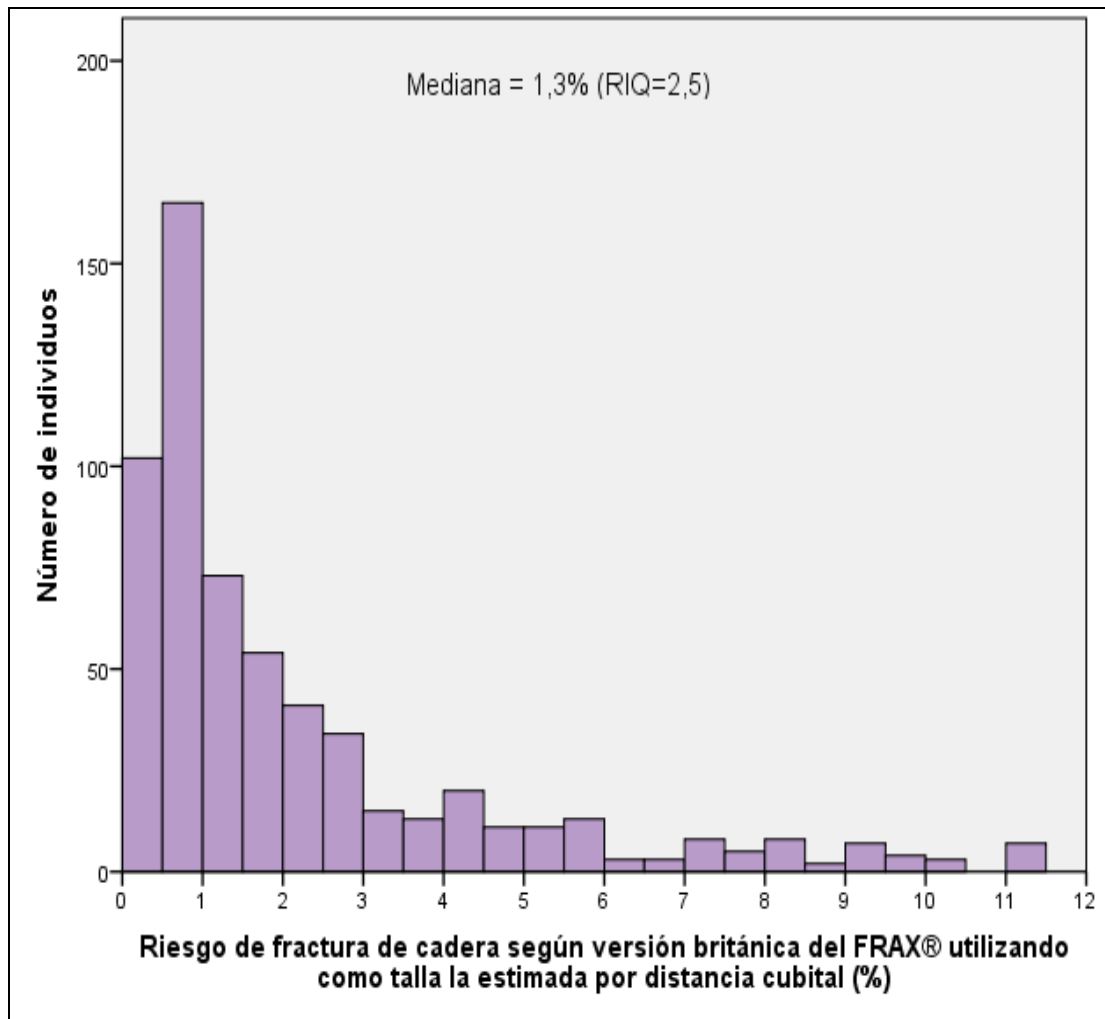
Introduciendo en el algoritmo FRAX[®] la talla calculada por distancia cubital obtenemos los siguientes resultados: la mediana de riesgo de fractura principal fue 8,2 % (RIQ=8,6) y la mediana de riesgo de riesgo de fractura de cadera fue 1,3 % (RIQ=2,5). Los histogramas con la distribución de los riesgos se puede observar en las figuras 43 y 44.

Figura 43: Riesgo de fractura principal según versión británica del FRAX[®] utilizando la talla calculada por distancia cubital.



FRAX[®]: Fracture Risk Assessment Tool, RIQ: rango intercuartil.

Figura 44: Riesgo de fractura de cadera según versión británica del FRAX® utilizando la talla calculada por distancia cubital.



FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, RIQ: rango intercuartil.

8.6. Resumen de riesgos (tablas 30 y 31).

Tabla 30: Resumen de las medianas (RIQ) de los riesgos de fractura principal y de cadera con el algoritmo FRAX® del Reino Unido y la versión española con y sin la introducción de la DMO.

	FRAX® sin DMO		FRAX® con DMO		p ₁ *	p ₂ **
	Fractura principal	Fractura de cadera	Fractura principal	Fractura de cadera		
Reino Unido	8,2% (8,7)	1,2% (2,7)	7,6% (6,8)	1% (2,0)	<0,001	<0,05
España	3,6% (4,8)	0,7% (1,9)	3,4% (4)	0,6% (1,3)	<0,001	

p₁*: valor p entre el riesgo de fractura sin y con la inclusión de la DMO en el cálculo de riesgo mediante la herramienta FRAX®.

p₂** : valor p global entre algoritmo FRAX® del Reino Unido y Español.

RIQ: rango intercuartil, DMO: densidad mineral ósea, FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool.

Tabla 31: Resumen de las medianas (RIQ) de los riesgos de fractura principal y de cadera con el algoritmo FRAX® británico utilizando como talla la medida por estadiómetro y las calculadas por envergadura y distancia cubital.

FRAX®	Talla por estadiómetro	Envergadura como talla	Talla por distancia cubital	p
Fractura principal	8,2% (8,7)	8,3% (8,6)	8,2% (8,6)	0,17
Fractura de cadera	1,2% (2,7)	1,3% (3,0)	1,3% (2,5)	0,31

RIQ: rango intercuartil, FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, NS: no significativo.

8.7. Comparación de riesgos obtenidos mediante el algoritmo Español del FRAX® y del Reino Unido.

Analizando los 640 individuos tanto con la herramienta FRAX® para población del Reino Unido como para la de población española se muestran diferencias estadísticamente significativas en todos los supuestos siendo unas 2,1 veces mayor la probabilidad de fractura principal con la versión del Reino Unido y 1,7 veces superior para la fractura de cadera (tabla 32).

Tabla 32: Diferencias en los valores de riesgo calculados para poblaciones de España y del Reino Unido [media geométrica (DE)].

		FRAX® Español	FRAX® Reino Unido	Razón de medias (IC 95%)	p
Fractura principal	Sin DMO	4,75 (2,14)	8,75 (1,87)	2,08 (2,05-2,12)	<0,001
	Con DMO	3,80 (2,04)	7,94 (1,78)	2,09 (2,07-2,14)	<0,001
Fractura de cadera	Sin DMO	0,87 (3,72)	1,44 (3,24)	1,66 (1,63-1,71)	<0,001
	Con DMO	0,65 (3,71)	1,06 (3,47)	1,63 (1,58-1,67)	<0,001

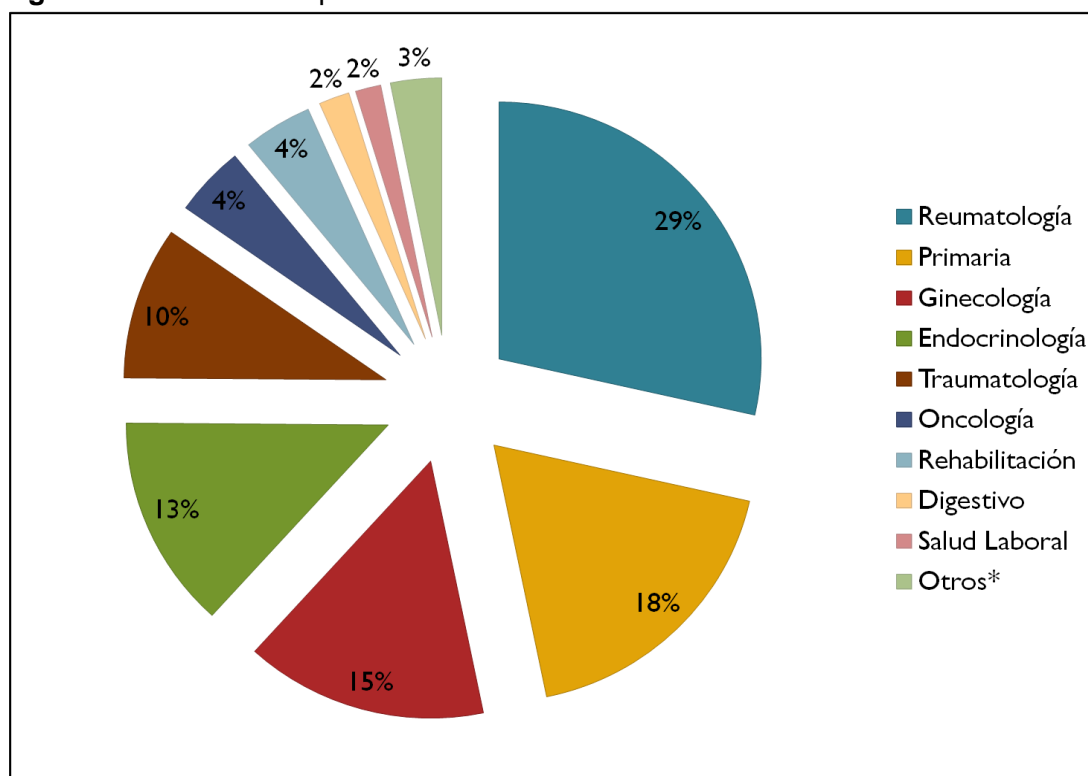
DE: desviación estándar, DMO: densidad mineral ósea, IC: intervalo de confianza, FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool.

9. Adecuación de la indicación de la DMO.

9.1. Servicio de procedencia.

El 75% de las DMO fueron solicitadas, en orden descendente, por los servicios de Reumatología, Atención Primaria, Ginecología y Endocrinología y Nutrición (figura 45).

Figura 45: Servicios de procedencia.



*Otros: Cirugía, Medicina Interna, Unidad de Dolor, Nefrología, Neurocirugía, Hematología, Neumología.

9.2. Perfil de individuos atendidos por los principales servicios.

El perfil de los individuos remitidos para la realización de la DMO varía según el servicio de procedencia (tabla 33).

Los individuos más jóvenes fueron remitidos por el servicio de Ginecología, con una media de edad de 55,1 (6,7 DE) ($p < 0,001$) respecto a los demás servicios que presentaron una media de entre 61,3 y 64 años.

El hábito tabáquico no presentó diferencias estadísticamente significativas, pero al contrario el consumo de alcohol fue mayor en los individuos remitidos desde Traumatología ($p < 0,001$). Además este grupo presentó con más frecuencia el antecedente de fractura previa y consumía menos corticoides ($p < 0,001$).

Presentaron más casos de antecedentes de artritis reumatoide y de mayor consumo de corticoides los individuos remitidos desde el servicio de Reumatología ($p < 0,001$).

Desde el servicio de Endocrinología se remitieron los individuos con más factores de riesgo de osteoporosis secundaria ($p < 0,001$).

Tabla 33: Perfil de los individuos según los principales servicios.

	Reumatología	Atención Primaria	Ginecología	Endocrinología	Traumatología
Edad [años (DE)]	63,3 (10,1)	61,3 (9,5)	55,1* (6,7)	64,0 (10,6)	62,4 (10,0)
Mujeres : Hombres (n)	168 : 13	114 : 2	95 : 0	77 : 8	58 : 3
Osteoporosis secundaria (%)	21,0	13,0	26,3	50,6*	18,0
Hábito tabáquico (%)	14,4	19,0	19,0	14,1	19,7
Padres con fractura de cadera (%)	15,0	16,4	19,0	8,2	14,8
Fractura clínica (%)	14,4	7,8	6,3	9,4	31,2*
Corticoides (%)	16,0*	6,0	5,3	8,2	1,7*
Artritis reumatoide (%)	17,1*	5,2	4,2	7,1	5,0
Consumo de alcohol (%)	2,2	2,6	1,1	1,2	6,6*

DE: desviación estándar.

*p < 0,01.

9.3. Comparación de la indicación de DMO en los principales servicios con las guías NOGG y NOF (tabla 34).

La aplicación de las guías presenta un disminución estadísticamente significativa de la indicación de DMO en todos los servicios siendo más alto el porcentaje de DMO evitables con la guía NOGG ($p < 0,05$).

Tabla 34: DMO evitables según estrategias NOGG y NOF por servicios principales y estratificados por edad (jóvenes ≤ 65 años, mayores > 65 años).

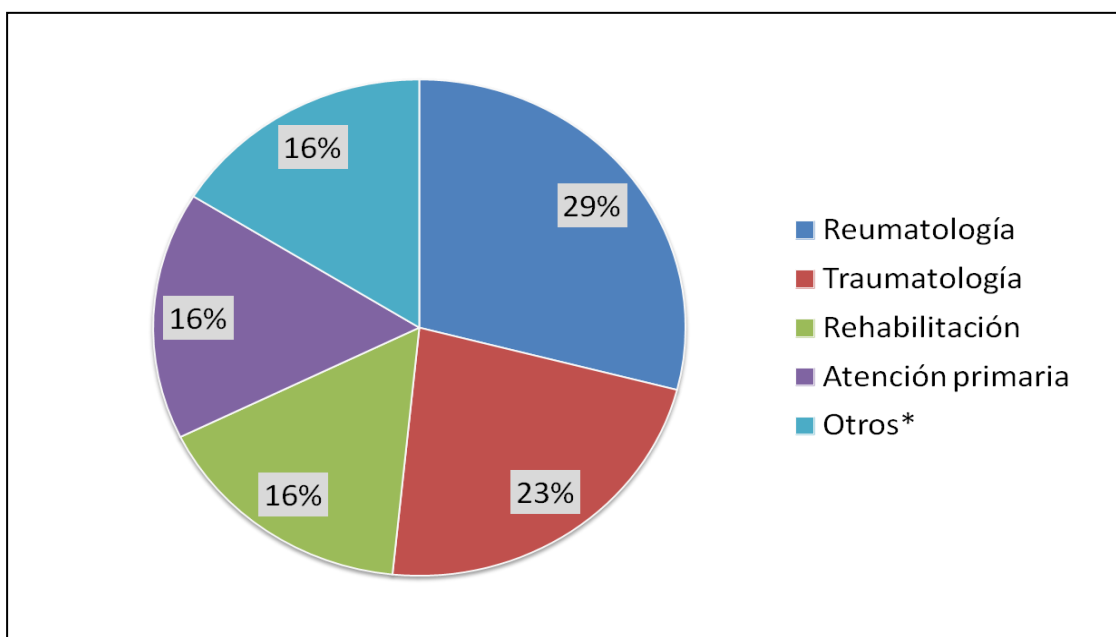
DMO		Muestra [n]	Según NOGG [n]	Evitables [n (%)]	Según NOF [n]	Evitables [n (%)]
Reumatología	Jóvenes	104	39	65 (62,5)	68	36 (34,6)
	Mayores	77	29	48 (62,3)	77	0 (0,0)
	Todos	181	68	113 (62,4)	145	36 (19,9)
Atención Primaria	Jóvenes	78	24	54 (69,2)	44	34 (43,6)
	Mayores	38	14	24 (63,2)	38	0 (0,0)
	Todos	116	38	78 (67,2)	82	34 (29,3)
Ginecología	Jóvenes	86	22	64 (74,4)	52	34 (39,5)
	Mayores	9	6	3 (33,3)	9	0 (0,0)
	Todos	95	28	67 (70,5)	61	34 (35,8)
Endocrinología	Jóvenes	48	12	36 (75,0)	34	14 (29,2)
	Mayores	37	15	22 (59,5)	37	0 (0,0)
	Todos	85	27	58 (68,2)	71	14 (16,7)
Traumatología	Jóvenes	39	11	25 (64,1)	26	13 (33,3)
	Mayores	22	7	15 (68,2)	22	0 (0,0)
	Todos	61	18	43 (70,5)	48	13 (21,3)

DMO: densidad mineral ósea, NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation.

10. Decisión terapéutica.

De los 82 individuos con fractura osteoporótica previa recibió tratamiento el 63%. El servicio de procedencia de los individuos a los que no se les pautó tratamiento antirresortivo se refleja en la figura 46.

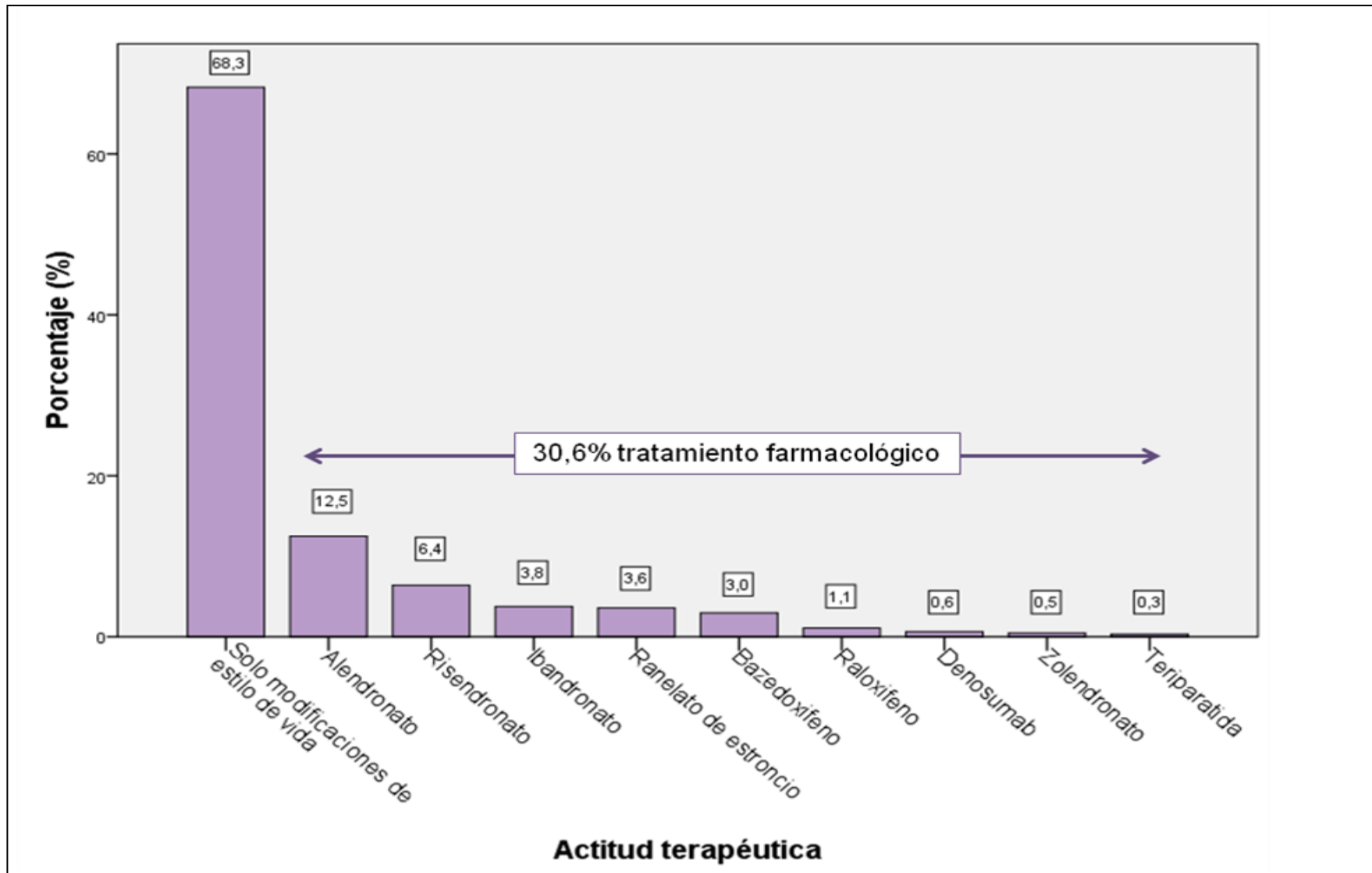
Figura 46: Servicios de procedencia de los individuos con fractura osteoporótica que no recibieron tratamiento.



*Otros: Endocrinología y Nutrición, Ginecología, Medicina Interna, Salud Laboral, Unidad de Dolor.

Después de la valoración con DMO al 30,6% de la totalidad de la muestra se le prescribió tratamiento farmacológico para la osteoporosis. La distribución de las diferentes medidas terapéuticas se puede observar en la figura 47.

Figura 47: Decisión terapéutica post DMO en el Área de Salud de León.

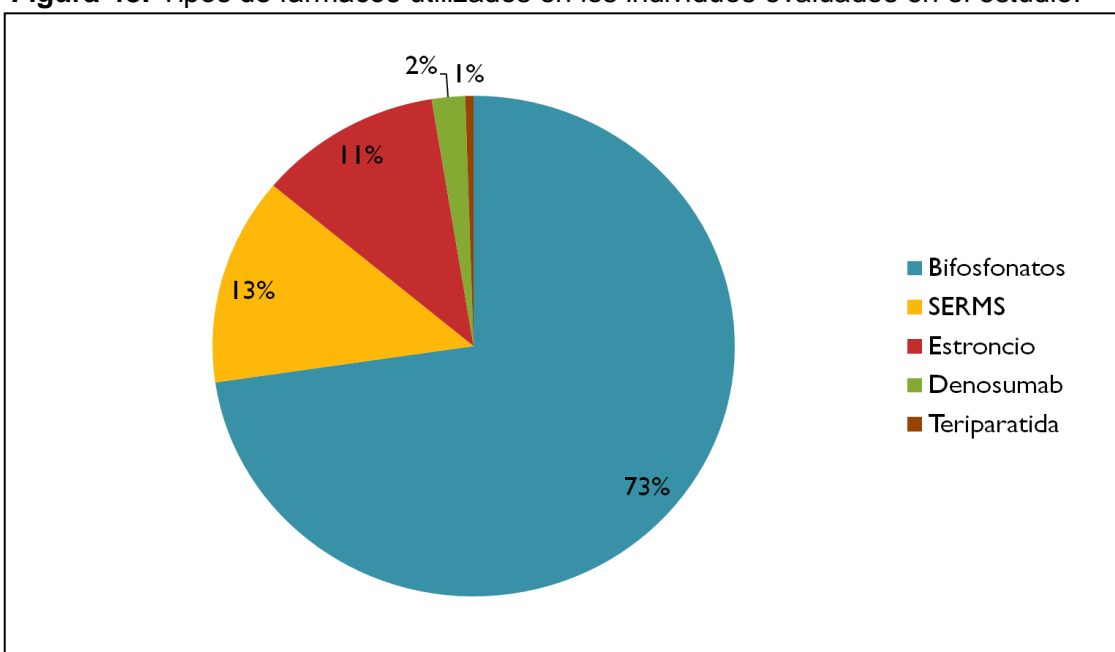


10.1. Tipo de tratamiento farmacológico.

El principal grupo de fármacos prescritos fueron los bifosfonatos, en un 73%, y de ellos en más de la mitad de los casos el que se pautó fue el alendronato (figuras 48 y 49).

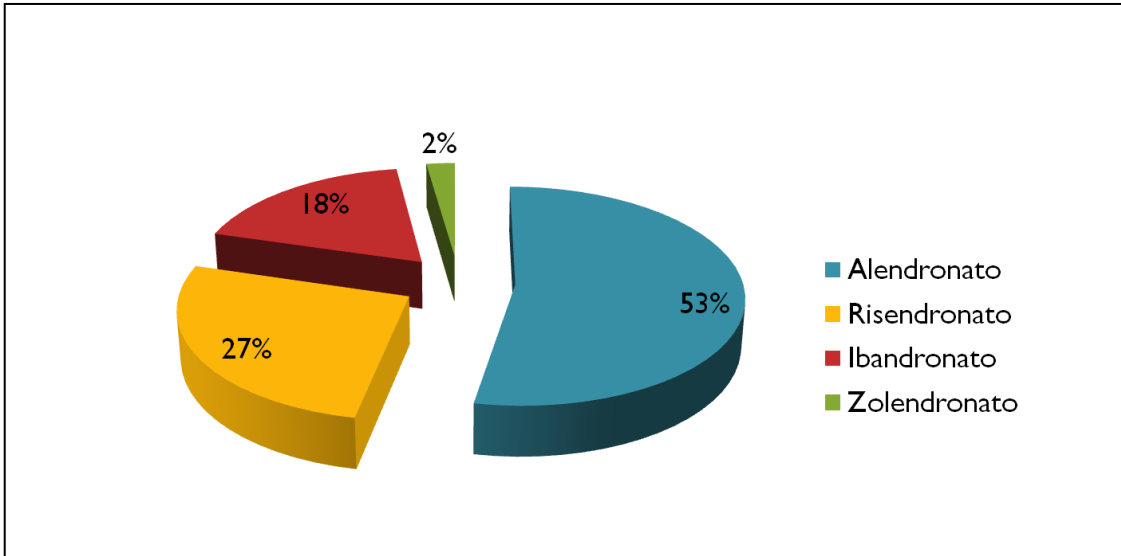
El 32,4% de las mujeres recibió tratamiento farmacológico. En los hombres se indicó tratamiento antirresortivo al 18,2% y en todos se les prescribió bifosfonatos.

Figura 48: Tipos de fármacos utilizados en los individuos evaluados en el estudio.



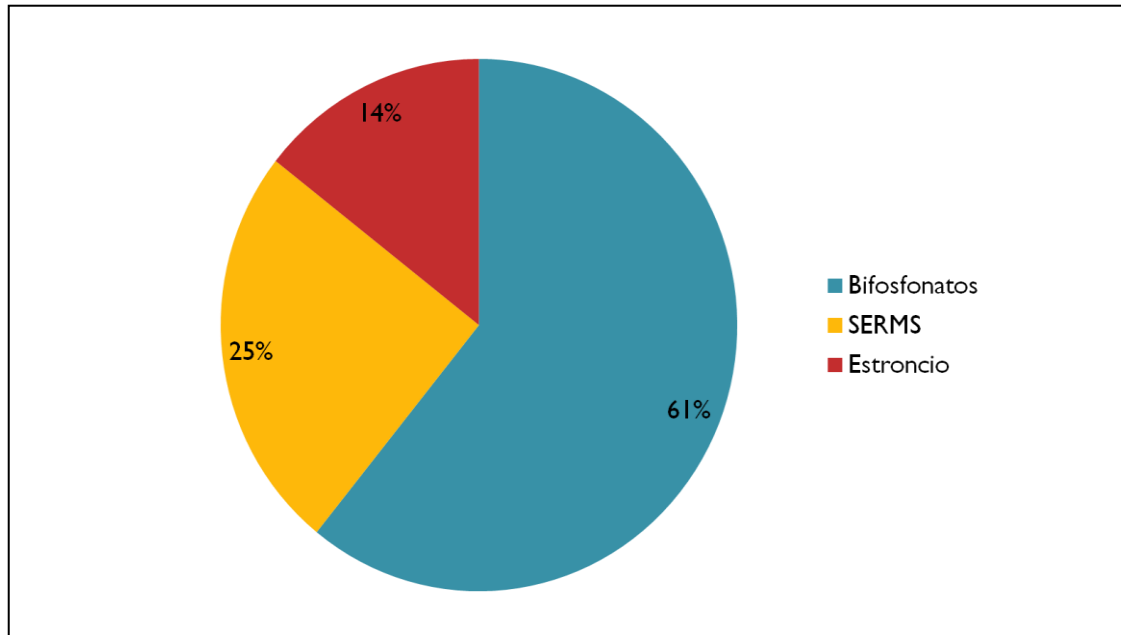
SERMS: Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

Figura 49: Bifosfonatos prescritos.



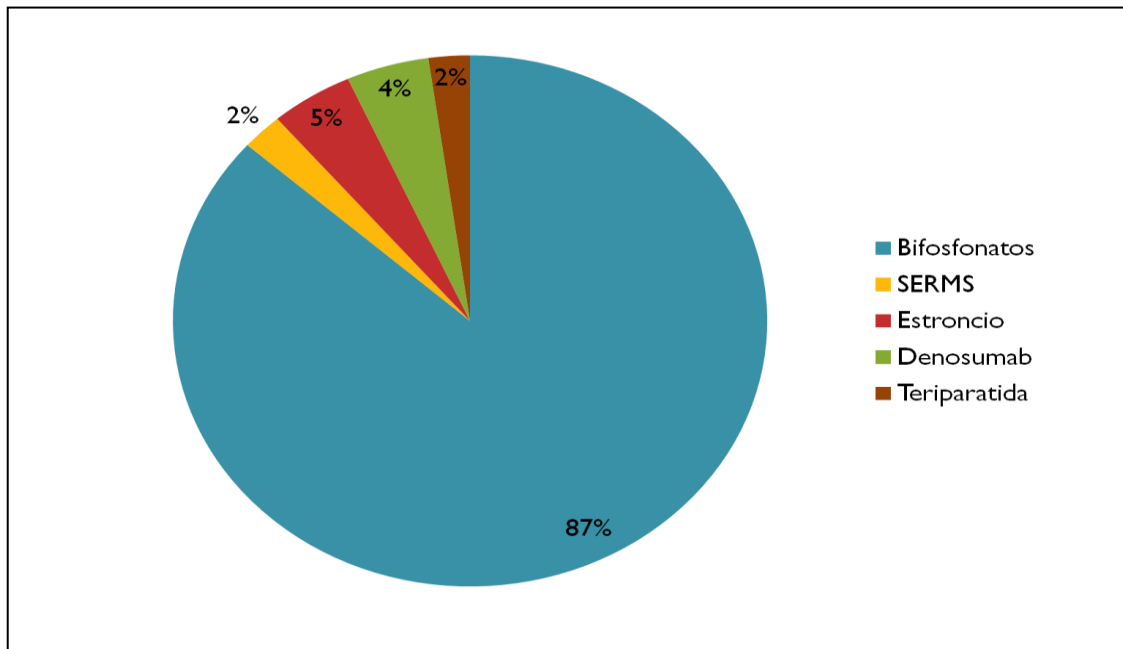
La frecuencia de los distintos antirresortivos pautados entre personas mayores (> 65 años) y jóvenes (\leq 65 años) se puede observar en las figura 50 y 51. Los bifosfonatos en ambos grupos fueron el principal tratamiento prescrito, siendo más frecuente su uso en personas mayores (86%) que en jóvenes (61%) [$p < 0,001$].

Figura 50: Tipos de fármacos utilizados en los individuos \leq 65 años.



SERMS: Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

Figura 51: Tipos de fármacos utilizados en los individuos > 65 años.



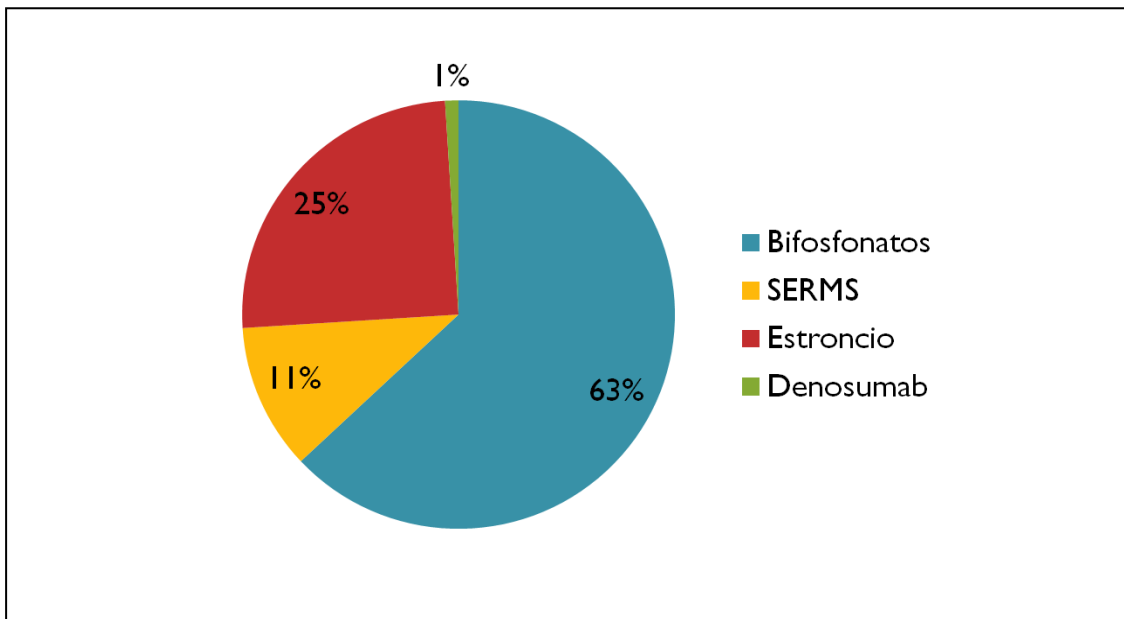
SERMS: Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

10.2. Tratamiento farmacológico empleado por los principales servicios.

10.2.1. Reumatología.

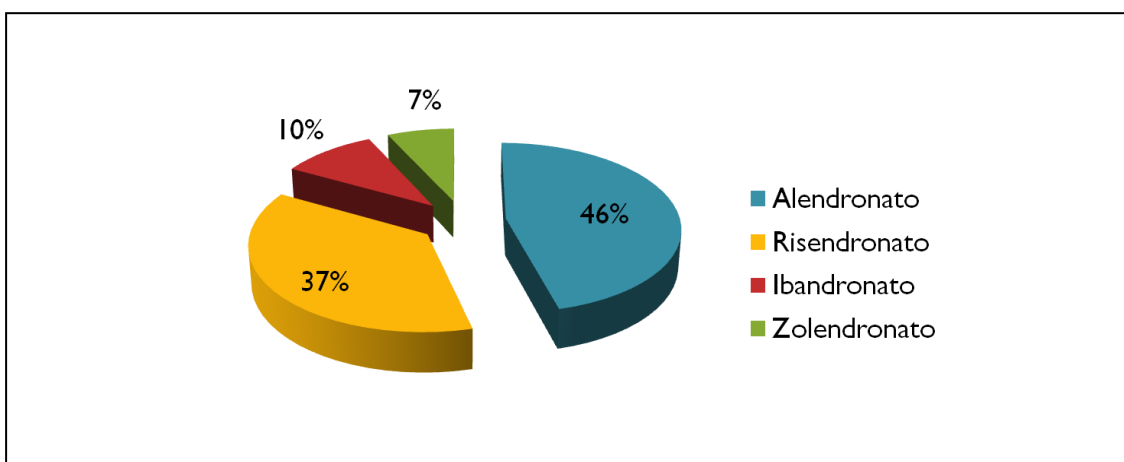
En el estudio se incluyeron 181 individuos (28,3%) remitidos por el Servicio de Reumatología para la realización de una DMO, de los cuales el 35,9% recibió tratamiento. El principal grupo de fármacos pautados fueron los bifosfonatos (63%), seguido por los SERMS (11%) (figura 52). Los bifosfonatos más empleados fueron el alendronato (46%) y risendronato (37%) (figura 53).

Figura 52: Tipo de fármacos empleados por el Servicio de Reumatología.



SERMS: Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

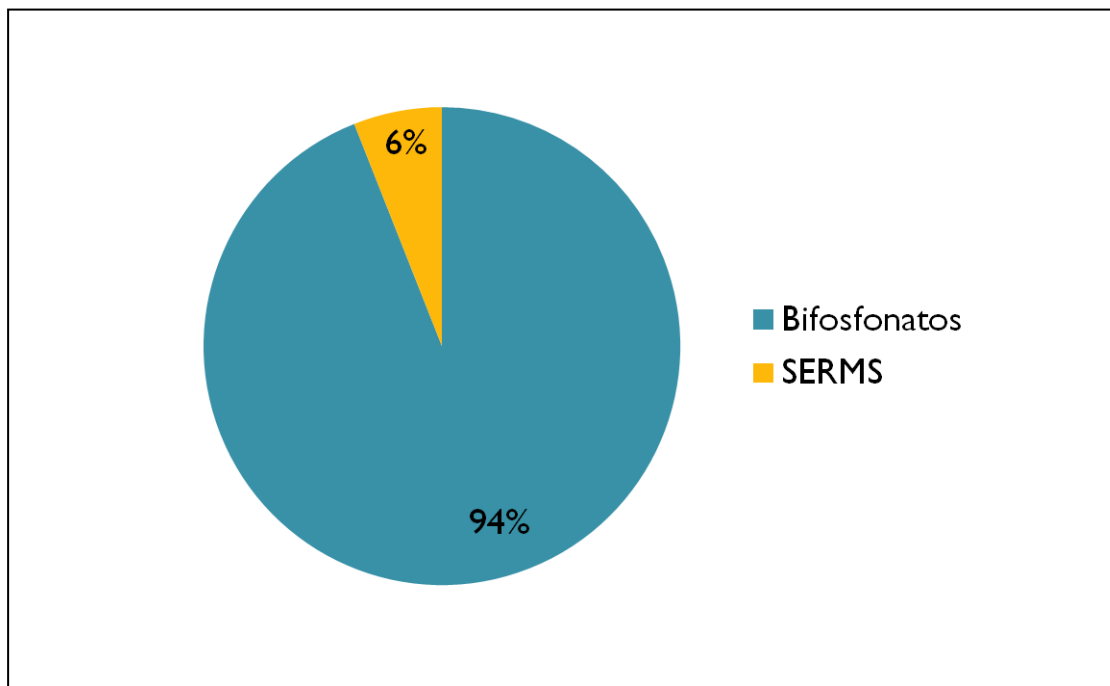
Figura 53: Bifosfonatos prescritos por el Servicio de Reumatología.



10.2.2. Atención Primaria.

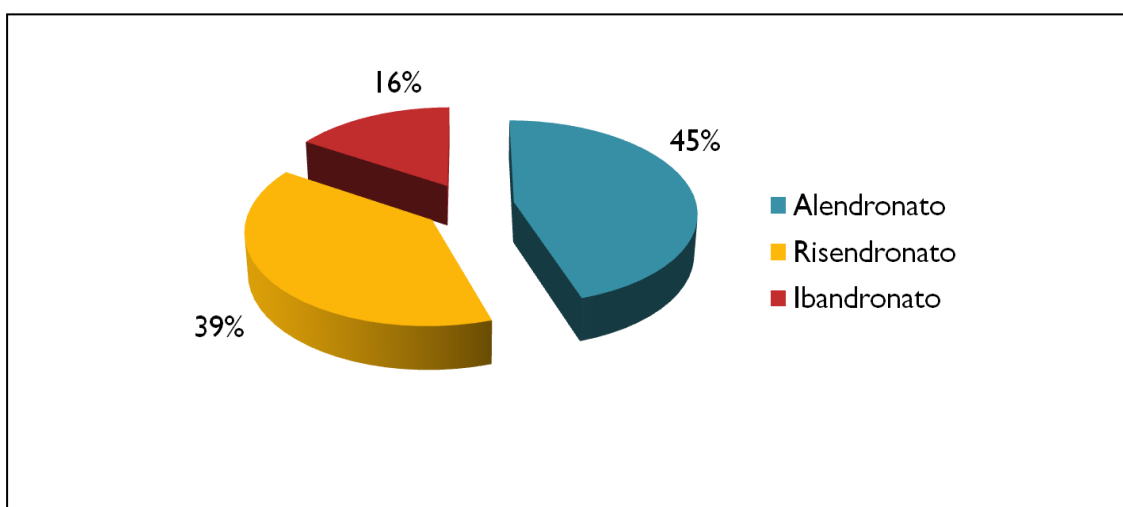
Desde Atención Primaria se remitieron 116 individuos (18%) para la realización de una DMO de los cuales el 28,4% recibió tratamiento. El principal grupo de fármacos pautados fueron los bifosfonatos (94%) (figura 54) con el alendronato (45%) y risendronato (39%) los más empleados (figura 55).

Figura 54: Tipo de fármacos empleados por Atención Primaria.



SERMS: Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

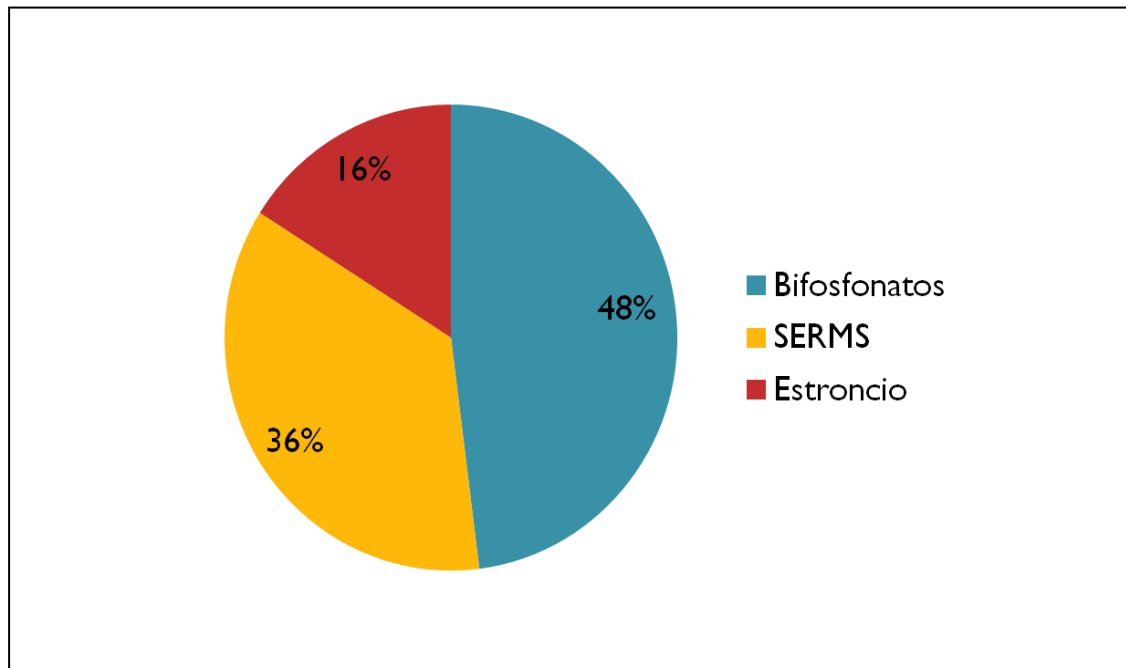
Figura 55: Bifosfonatos prescritos por Atención Primaria.



10.2.3. Ginecología y Obstetricia.

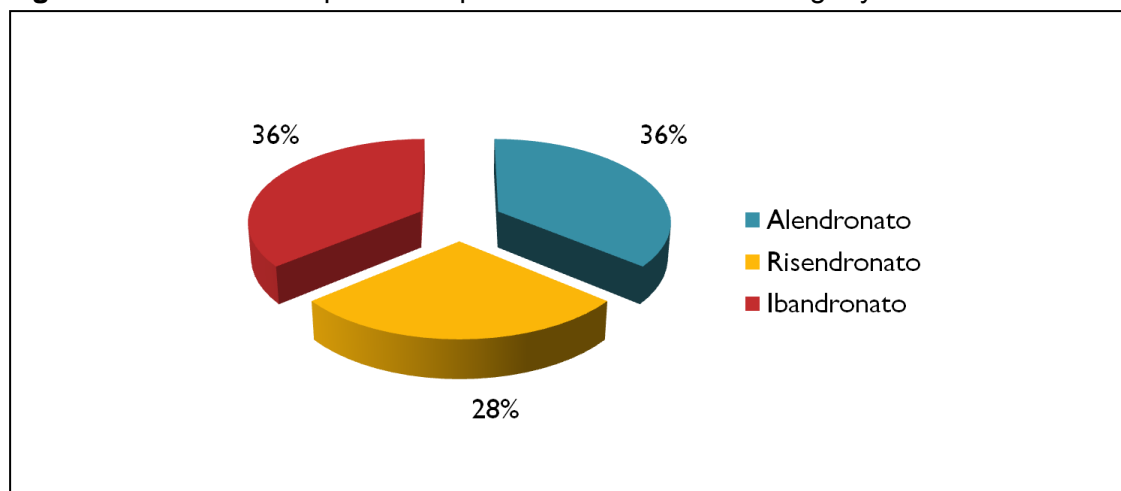
El 14,8% de los individuos incluidos en el estudio fue remitido por el Servicio de Ginecología, de los cuales al 32,6% se les indicó tratamiento. Los bifosfonatos (48%) fueron el grupo farmacológico más utilizado, seguido por los SERMS (36%) (figura 56, figura 57).

Figura 56: Tipo de fármacos empleados por el Servicio de Ginecología y Obstetricia.



SERMS: Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

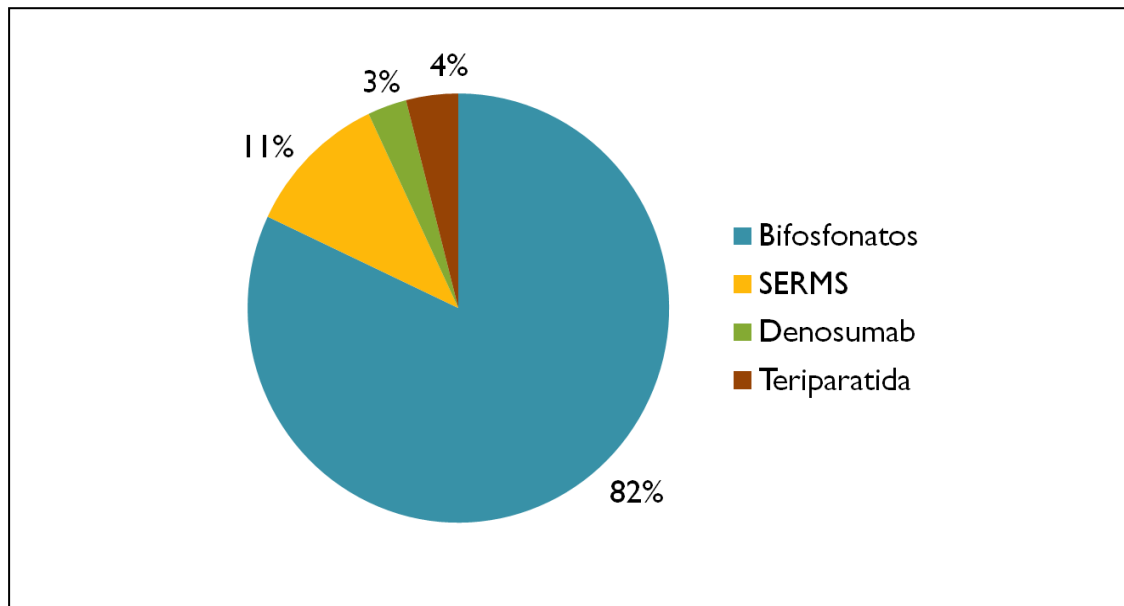
Figura 57: Bifosfonatos prescritos por el Servicio de Ginecología y Obstetricia.



10.2.4. Endocrinología y Nutrición.

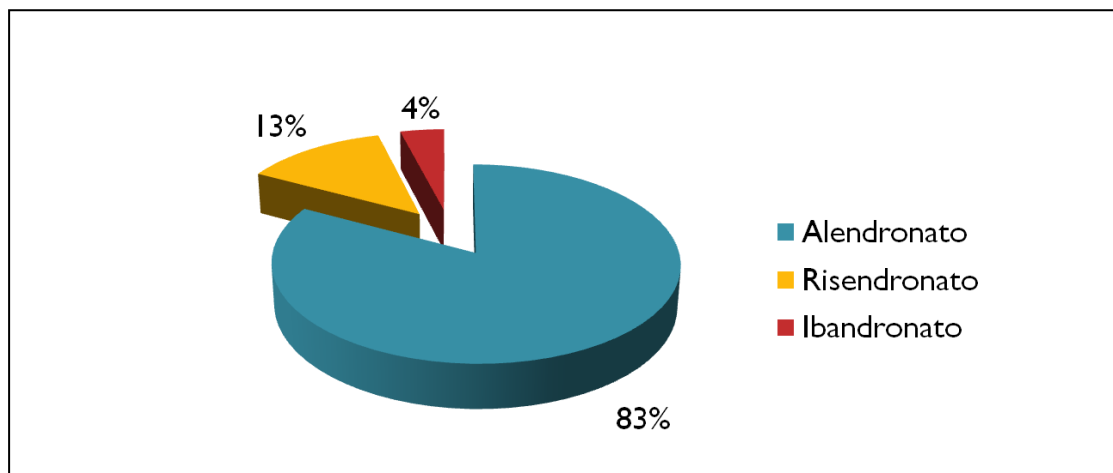
De los 85 individuos (13,3%) remitidos por el Servicio de Endocrinología y Nutrición el 32,4% recibió tratamiento después de la realización de la DMO. El principal grupo de fármacos pautados fueron los bifosfonatos (82%) (figura 58), siendo el más empleado el alendronato (83%) (figura 59).

Figura 58: Tipo de fármacos empleados por el Servicio de Endocrinología y Nutrición.



SERMS: Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

Figura 59: Bifosfonatos prescritos por el Servicio de Endocrinología y Nutrición.



10.2.5. Traumatología y Ortopedia.

Del Servicio de Traumatología se incluyeron 61 individuos (9,5%) de los cuales al 36,1% se les prescribió tratamiento antirresortivo. Los bifosfonatos se pautaron en el 83% de los casos, seguido por denosumab (9%) (figura 60). Los bifosfonatos más empleados fueron el alendronato (50%) e ibandronato (39%) (figura 61).

Figura 60: Tipo de fármacos empleados por el Servicio de Traumatología y Ortopedia.

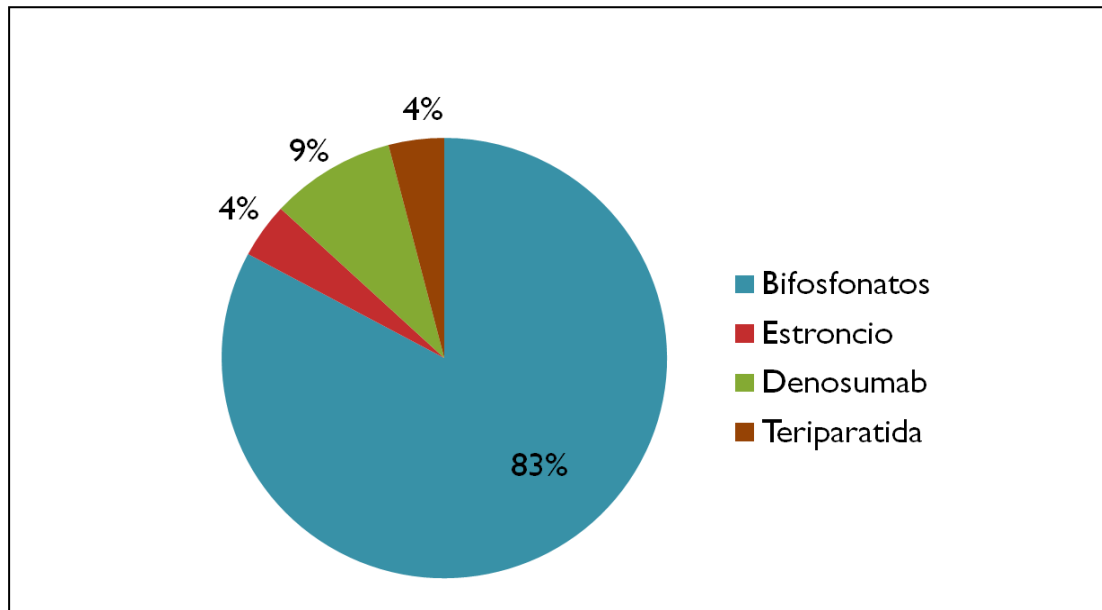
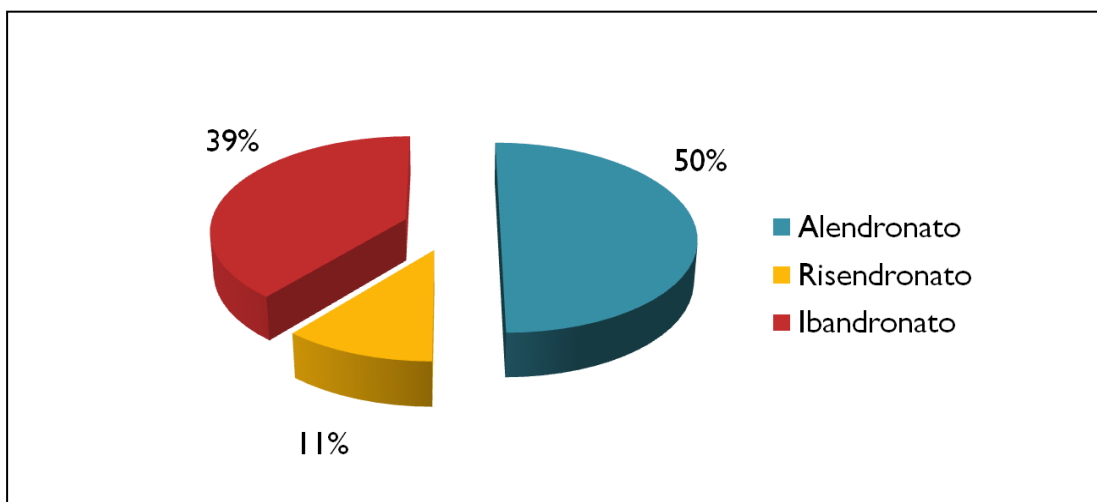


Figura 61: Bifosfonatos prescritos por el Servicio de Traumatología y Ortopedia.



10.3. Comparación entre los servicios principales.

Evaluando la actitud de los servicios principales después de la realización de la DMO (tabla 35) se observa que se pautaron más tratamientos farmacológicos a las individuos mayores (> 65 años) que a las jóvenes (≤ 65 años) de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

El servicio de Ginecología fue el que más tratamientos antirresortivos prescribió tanto en individuos jóvenes y mayores ($p < 0,001$).

Los individuos mayores de 65 años se trataron principalmente con bifosfonatos. El servicio de Ginecología pautó más veces ranelato de estroncio y el de Traumatología denosumab a este grupo respecto a los otros servicios ($p < 0,05$).

Los individuos jóvenes se trataron también principalmente con bifosfonatos, con los servicios de Atención Primaria y Traumatología administrándolos casi a la totalidad ($p < 0,001$), mientras que en Ginecología se optó también por los SERMs y en Reumatología por el ranelato de estroncio ($p < 0,02$).

Tabla 35: Comparación de la actitud post DMO entre los principales servicios según individuos jóvenes (≤ 65 años) y mayores (> 65 años).

ACTITUD TERAPÉUTICA	Reumatología	Atención Primaria	Ginecología	Endocrinología	Traumatología
Jóvenes, n (%)	104 (57,5)	78 (67,2)	85 (90,0)	48 (56,5)	39 (63,9)
- Sin tratamiento (%) [M/H]*	68,3 [67/5]	74,4 [58/1]	66,3 [59/0]	72,9 [29/7]	77,0 [28/2]
- Tratamiento (%) [M/H]*:	31,7 [32/0]	25,6 [19/0]	33,7 [26/0]	27,1 [12/0]	23,0 [8/1]
Bifosfonatos (%)	42,6	90,2	44,8	76,8	100
SERMs (%)	14,8	9,8	38,0	23,2	0
Estroncio (%)	42,6	0	17,2	0	0
Denosumab (%)	0	0	0	0	0
Teriparatida (%)	0	0	0	0	0
Mayores, n (%)	77 (42,5)	38 (32,8)	9 (10,0)	37 (43,5)	22 (36,1)
- Sin tratamiento (%) [M/H]*	57,1 [40/4]	60,5 [23/1]	44,5 [4/0]	54,1 [20/1]	40,9 [9/0]
- Tratamiento (%) [M/H]*:	42,9 [29/4]	39,5 [14/0]	55,5 [5/0]	45,9 [16/0]	59,1 [13/0]
Bifosfonatos (%)	84,8	100	80,2	88,2	69,2
SERMs (%)	6,0	0	0	0	0
Estroncio (%)	6,0	0	19,8	0	7,6
Denosumab (%)	1,3	0	0	5,9	15,6
Teriparatida (%)	1,9	0	0	5,9	7,6

[M/H]: número mujeres/hombres, DMO: densidad mineral ósea, SERMS: Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

10.4. Comparación en la indicación de tratamiento en los principales servicios con las guías NOGG y NOF (tabla 36).

La aplicación de la guía NOGG reduce de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$) los tratamientos prescritos en todos los servicios salvo en el servicio de Traumatología. Al contrario, la guía NOF conlleva un aumento de tratamientos pautados ($p < 0,05$) con excepción en el servicio de Ginecología que la aplicación de esta guía produce disminución de ellos en la evaluación de mujeres ≤ 65 años.

Tabla 36: Diferencia de tratamientos aplicados (%) según estrategias NOGG y NOF por servicios principales (jóvenes ≤ 65 años, mayores > 65 años).

TRATAMIENTOS		Muestra (n)	Según NOGG (n)	Diferencia (%)	Según NOF (n)	Diferencia (%)
Reumatología	<i>Jóvenes</i>	32	19	- 40,6	38	+ 18,8
	<i>Mayores</i>	33	29	- 9,1	50	+ 51,5
	<i>Todos</i>	65	48	- 26,2	88	+ 35,4
Atención Primaria	<i>Jóvenes</i>	19	16	- 15,8	23	+21,1
	<i>Mayores</i>	14	4	- 71,4	18	+ 28,6
	<i>Todos</i>	33	20	- 39,4	41	+24,2
Ginecología	<i>Jóvenes</i>	26	13	- 50,0	18	- 30,8
	<i>Mayores</i>	5	2	- 60,0	6	+ 20,0
	<i>Todos</i>	31	15	- 51,6	24	- 22,6
Endocrinología	<i>Jóvenes</i>	12	6	- 50,0	18	+ 50,0
	<i>Mayores</i>	16	11	- 25,0	25	+ 56,3
	<i>Todos</i>	28	17	- 39,3	43	+ 53,6
Traumatología	<i>Jóvenes</i>	9	13	+ 44,4	16	+ 77,8
	<i>Mayores</i>	13	9	- 30,8	18	+ 38,5
	<i>Todos</i>	22	22	0	34	+ 54,5

NOGG; National Osteoporosis Guideline Group, NOF: National Osteoporosis Foundation.

VI. DISCUSIÓN.

1. Magnitud del problema.

La osteoporosis es un problema de salud pública presente en todo el mundo y en España en particular, que afecta a diferentes grupos de población, pero tiene mayor incidencia en las mujeres postmenopáusicas. En todo el mundo, alrededor de 200 millones de individuos padecen osteoporosis y cada año se producen 1,7 millones de fracturas de cadera por osteoporosis. En España se ha estimado que en los próximos 10 años se producirán 714.000 fracturas osteoporóticas, la mayor parte en mujeres mayores de 70 años³⁸². Sin embargo, muchos casos de osteoporosis no se diagnostican e incluso frecuentemente no reciben tratamiento aunque se haya producido una fractura^{15,383}. El impacto en la salud pública es enorme, debido a la gran morbilidad y a la repercusión sobre la calidad de vida que suponen las fracturas, además de conducir a un gasto sanitario muy elevado (tabla 37)³⁸⁴.

Tabla 37: Coste de la osteoporosis (€) en España según edad y sexo (año 2010)¹⁷.

Edad (años)	Costes del primer año tras la fractura	Costes a largo plazo por discapacidad	Costes relacionados con la prevención de fracturas	Totalidad de costes
MUJERES				
50 - 74	152.012.122	72.019.926	210.802.334	434.834.382
75 +	807.370.308	687.245.489	152.314.690	1.646.930.486
Todos	956.382.430	759.265.414	363.117.024	2.081.764.868
HOMBRES				
50 - 74	127.703.007	53.816.151	32.436.227	213.955.385
75 +	285.123.435	242.199.475	18.525.842	545.848.752
Todos	412.826.442	296.015.626	50.962.069	759.804.137
MUJERES Y HOMBRES				
50 - 74	279.715.129	125.836.077	243.238.561	648.789.767
75 +	1.092.493.743	929.444.963	170.840.532	2.192.779.238
Todos	1.372.208.872	1.055.281.040	414.079.092	2.841.569.005

La sobrevaloración de la densitometría por la estrecha relación de la DMO con el riesgo de fractura ha sido tal que algunas guías recomiendan la realización de una densitometría a toda mujer de edad superior a 65 años y a todo varón mayor de 70 años^{355,385}. De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística, esto

supondría en España la realización de una densitometría a casi 7 millones de personas (6.854.977), lo cual a todas luces es imposible³⁸⁶.

En las dos últimas décadas se han producido notables cambios, tanto en el diagnóstico de osteoporosis como en la identificación de los pacientes con un riesgo elevado de fractura. En esta evolución han desempeñado un papel fundamental no solo el desarrollo de la DMO pero también el desarrollo de algoritmos que permiten diferenciar a los pacientes con mayor riesgo de fractura, que son los que se van a beneficiar de un tratamiento farmacológico, a fin de optimizar las intervenciones para que la relación riesgo/beneficio sea favorable. En esta línea, la OMS, a través de un equipo de expertos de la Universidad de Sheffield, publicó la herramienta FRAX^{® 145}.

Sociedades científicas y grupos de expertos han elaborado guías de práctica clínica, consensos y otros documentos con recomendaciones clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Estas recomendaciones intentan dar respuesta a preguntas relevantes para ayudar a mejorar la atención que reciben los pacientes y reducir la variabilidad en la práctica médica. Sin embargo entre los médicos que manejan la osteoporosis, el abordaje diagnóstico y su tratamiento son muy heterogéneos. Hay pacientes que reciben medicación solo con el criterio densitométrico, otros sin la realización previa de una DMO ni de la evaluación del riesgo de fractura, mientras que otros permanecen sin tratamiento a pesar de un alto riesgo.

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial y los pacientes son atendidos por médicos de atención primaria y médicos de diferentes especialidades como reumatólogos, traumatólogos, ginecólogos, rehabilitadores y endocrinólogos, entre otros.

En este contexto se diseñó un estudio transversal con el objetivo de evaluar la situación actual del manejo de la osteoporosis en el Área de Salud de León, a través de la información obtenida acerca del perfil de las pacientes con osteoporosis que acuden para hacerse una DMO, y de la actitud tomada post DMO por el médico que indicó la prueba. Además, se estimó el impacto potencial poblacional de la aplicación de las guías clínicas más utilizadas a nivel internacional y nacional y su posible efecto en la mejoría de la gestión clínica de la osteoporosis en nuestro medio.

2. Características de la muestra.

Al analizar la muestra de nuestro estudio, se observa que está compuesta, principalmente por mujeres con una menopausia reciente y como consecuencia, la prevalencia de osteoporosis es baja. Poblaciones con similares características se atienden también en otras unidades de DMO de España³⁸⁷. Esto viene en contradicción con las guías clínicas que proponen su realización en mujeres de más de 65 años y en edades más jóvenes solo si se reúnen factores de riesgo. Una de las causas puede ser la gran preocupación que resulta ser la osteoporosis a las mujeres con una menopausia reciente que ellas mismas solicitan a sus médicos que se les deriven para una DMO³⁸⁸.

Al ser un estudio transversal, el protocolo de recogida de datos de la muestra cumple con los requisitos exigidos para la aplicación de la herramienta FRAX[®]. Así, por ejemplo, se han podido identificar correctamente los pacientes con familiares de primer grado con fractura del fémur o la existencia de enfermedades incluidas en el concepto de “osteoporosis secundaria”.

El factor de riesgo con más prevalencia tanto en mujeres como hombres fue la presencia de patologías asociadas con la presencia de osteoporosis secundaria. Los factores asociados a osteoporosis secundaria se pueden observar en el 60 % de hombres, en más del 50% de mujeres premenopáusicas y alrededor del 30% de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis^{9,176}. El hábito tabáquico es el factor de riesgo modificable más hallado de manera global. Este dato se puede explicar por los cambios de estilo de vida que se han llevado a cabo los últimos años y han conducido a un aumento del consumo de tabaco por parte de la población femenina española. No obstante, los datos relacionados con el hábito tabáquico son bastante variables en la literatura debido a las influencias idiosincrásicas y sociales de la población estudiada³⁸⁹.

Además, el perfil de paciente varía según el servicio médico que indicó la densitometría ósea. En Reumatología son atendidos individuos con mayor consumo de corticoides y mayor prevalencia de artritis reumatoide, en Endocrinología principalmente individuos con osteoporosis secundaria y en Traumatología individuos con antecedente de fractura clínica previa. Las cifras observadas en nuestro estudio son, en general, concordantes con las de otras publicaciones, aunque el tipo de

población estudiada y la forma concreta de elaborar la encuesta dificultan la comparación y explican algunas diferencias³⁸⁹⁻³⁹³.

El conocimiento del perfil de los individuos que acuden a una unidad de DMO, tanto de manera global como dividido por servicios médicos tiene su interés a la hora de sacar conclusiones respecto a su decisión terapéutica.

3. Solicitud de niveles de vitamina D.

La 25-OH vitamina D sérica está baja en muchos pacientes de edad avanzada, en particular en los institucionalizados. Existe un consenso general de que los niveles séricos de 25-OH vitamina D <10 ng/ml (25 nmol/l) indican deficiencia franca de vitamina D, mientras que los niveles >30 ng/ml (75 nmol/l) indican un estado adecuado de vitamina D. Aún existe controversia en cuanto a si un valor <20 ng / ml o <30 ng/ml debe ser considerado como insuficiencia de vitamina D³⁹⁴⁻³⁹⁷. Estudios en el Reino Unido y Europa han sugerido que tan solo el 16 a 18% de la población general mayor de 65 años tienen niveles 25-OH vitamina D >30 ng/ml^{398,399}. Este valor puede caer hasta un mínimo de 4% en los casos de fractura de cadera. Por otra parte, la deficiencia franca de vitamina D (<10 ng/ml) está presente en 8-15% de la población general y en hasta el 50% en aquellos con fractura de cadera. La presencia radiológica de zonas de Looser y/o la evidencia histológica de osteomalacia está presente en hasta el 37% de los pacientes con fractura de cadera. El hiperparatiroidismo secundario resultante de la insuficiencia de vitamina D está presente en más del 50% de los pacientes hospitalizados, con o sin fracturas de cadera^{400,401}. Además la deficiencia de vitamina D ha sido implicada como un factor de riesgo de fractura de cadera^{320,402}.

La reciente guía de la National Osteoporosis Society recomienda la determinación de los niveles de la 25-OH vitamina D en⁴⁰³ pacientes con enfermedades óseas que pueden ser mejoradas con tratamiento con vitamina D como la osteomalacia y la osteoporosis, pacientes con enfermedades óseas, antes del tratamiento específico donde la corrección de deficiencia de vitamina D se considera apropiada y en pacientes con síntomas musculoesqueléticos que podrían atribuirse a la deficiencia de vitamina D.

Así, en los pacientes con osteoporosis se recomienda la medición de 25-OH vitamina D en el diagnóstico, como parte de una evaluación de las posibles causas secundarias de baja masa ósea⁴⁰⁴. En pacientes con niveles muy bajos de vitamina D (y sobre todo si la PTH es alta), la necesidad de tratamiento de la osteoporosis debe ser reevaluada después de la reposición de los niveles de vitamina D. En estos pacientes con deficiencia severa de vitamina D puede observarse un marcado aumento de la DMO después del tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D para la osteomalacia, haciendo innecesario el tratamiento para la "osteoporosis". La osteomalacia puede cursar con una DMO baja y estudios histológicos sugieren que está presente en hasta un 40% de pacientes con fractura de cadera⁴⁰⁵. Aunque el diagnóstico definitivo se realiza mediante la biopsia ósea, se debe sospechar en individuos con un vitamina D baja, hipofosfatemia, fosfatasa alcalina elevada y calcio en el límite bajo de la normalidad⁴⁰⁶. Además se ha sugerido que en pacientes de mediana edad con una DMO inesperadamente baja se traten con altas dosis de vitamina D y calcio para descartar una posible osteomalacia leve o de reciente comienzo, y repetir la DMO con posterioridad⁴⁰⁷.

Los resultados de los estudios y metaanálisis que se han publicado han sido inconsistentes en la definición precisa de la eficacia de los suplementos de vitamina D en la prevención de fracturas⁴⁰⁸. Los resultados discordantes pueden explicarse, en parte, por las diferencias en los criterios para la inclusión en los ensayos, por las diferentes formulaciones de la vitamina D (oral versus inyectable) o por el no cumplimiento del tratamiento. Dosis complementarias 700-800 UI / día de vitamina D reducen el riesgo relativo de fractura de cadera en un 26% y el riesgo de fracturas vertebrales en un 23% con respecto al calcio o placebo. No se ha observado ningún efecto beneficioso con suplementos de 400 UI/día de vitamina D en personas ambulatorias o institucionalizados mayores de 60 años aunque el consumo elevado de vitamina D (>800 UI/día) si se asocia con un menor riesgo de fracturas vertebrales y de cadera en el anciano.

Un metaanálisis de 11 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego de suplementación oral con vitamina D (diaria, semanal o cada 4 meses), con o sin calcio, en comparación con placebo o calcio, agrupó a los pacientes por su nivel de ingesta de vitamina D. Se mostró que la reducción del riesgo de fractura fue evidente sólo en el cuartil más alto de ingesta (792-2000 UI diarias), con una reducción significativa del 30% en el riesgo de fractura de cadera y una reducción significativa del 14% en el

riesgo de fractura no vertebral. Los beneficios en el nivel más alto de ingesta de vitamina D eran bastante consistentes en los subgrupos definidos por edad, lugar de residencia, nivel de base de la 25-OH vitamina D, y la ingesta de calcio adicional³²⁴.

En cuanto al efecto de la vitamina D en la prevención de caídas, un metaanálisis de ocho ensayos aleatorizados que incluyeron 2.426 sujetos ancianos con una edad media de 65 años demostró que altas dosis de suplementos de vitamina D (700-1000 UI diarias) redujo significativamente el riesgo de caídas en un 19%, mientras que las concentraciones de 25-OH vitamina D suero obtenidos de ≥ 24 ng/ml (≥ 60 nmol/l) dieron lugar a una significativa reducción del 23%. No hubo reducción notable de las caídas con dosis bajas de suplementación con vitamina D (200-600 UI/día) o con concentraciones séricas alcanzadas de 25-OH vitamina D de < 24 ng/ml⁴⁰⁹. Los suplementos de vitamina D se debe dar cada vez que se inician tratamientos antirresortivos a menos que existan contraindicaciones. Hay pruebas de que la suplementación con calcio y vitamina D podría mejorar la eficacia antirresortiva de los bifosfonatos. Un estudio observacional mostró que era necesario un nivel 25-OH vitamina D de ≥ 33 ng/ml ($\geq 82,5$ mmol / L) para tener una respuesta favorable⁴¹⁰.

A pesar del importante papel de la vitamina D en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la osteoporosis sus niveles se solicitaron solo en el 32,2% de los individuos del estudio. Esto puede tener importantes implicaciones a la hora hacer un correcto diagnóstico diferencial con causas secundarias de la osteoporosis. Como se comentó anteriormente la osteomalacia puede diagnosticarse erróneamente como osteoporosis y al administrar bifosfonatos se puede aumentar la desmineralización ósea y el riesgo de osteonecrosis mandibular⁴¹¹. Además, la prevalencia de déficit de vitamina D de los individuos evaluados fue elevada. Esto es compatible con varios estudios previos donde se ha observado que aunque España es un país con bastantes horas de sol, la prevalencia de déficit de vitamina D es alta¹⁹⁴. El estado de vitamina D tiene también gran importancia para el nivel de éxito del tratamiento antirresortivo, especialmente de los bifosfonatos. Estudios con alendronato demuestran un correlación inversa entre la ganancia de DMO y el estado de vitamina⁴¹². Por todo lo que se sugiere evaluar el estado de vitamina D a todos los pacientes con sospecha de osteoporosis.

4. Envergadura y talla por distancia cubital.

El examen físico puede ayudar a los médicos en el abordaje de la osteoporosis identificando a los pacientes con fractura vertebral oculta. Dos tercios de las fracturas vertebrales son clínicamente silentes pero están asociadas con un riesgo aumentado de 2 a 3 veces mayor de nuevas fracturas.

Un signo indirecto de las fracturas vertebrales por compresión es la pérdida de altura. Sin embargo la envergadura, la distancia de los brazos completamente extendidos en cruz, no se altera y se ha sugerido como un indicador preciso de la altura máxima alcanzada. A diferencia de la talla máxima referida por el propio paciente, la envergadura se obtienen mediante mediciones objetivas una vez que el paciente pueda mantenerse en bipedestación y no presente dificultad para extensión de los brazos⁴¹³. En nuestro estudio la diferencia de envergadura y talla fue de 2,35 cm, parecido a lo publicado en otros estudios⁴¹⁴.

La diferencia de envergadura-altura se propuso a la hora de identificar a los individuos con fracturas vertebrales ocultas⁴¹⁵. La capacidad de un punto de corte de al menos 3 cm entre la envergadura y la talla para discriminar la presencia de fracturas vertebrales ha sido sugerida pero su sensibilidad y especificidad es baja⁴¹⁶. Otros estudios concluyen que la diferencia de envergadura y talla no predice las fracturas vertebrales^{417,418}. Sin embargo al añadir la envergadura en modelos de predicción de fracturas vertebrales, que incluyen la edad, el peso, la talla y la DMO, la capacidad discriminativa mejora. Por cada 5 cm de diferencia entre envergadura y talla, el riesgo de deformidades vertebrales prevalentes aumenta 1,5 veces, después de ajustar por las variables anteriores⁴¹³.

Una de las limitaciones de la envergadura es que su medición necesita una posición precisa y exacta. Su medición se hace imposible cuando existe debilidad neuromuscular significativa, deformidad articular, o tono muscular anormal. En estas situaciones la medición de envergadura se convierte imprecisa. Además las deformidades de columna, como la cifosis dificultan la correcta posición conllevando a un error de medición. Una alternativa a la envergadura podría ser la distancia cubital. El cubito es accesible y sus puntos de medición son fácilmente identificados incluso en personas con discapacidad severa y deformidades articulares. Su medición es reproducible y exacta y proporciona un predictor preciso de altura⁴¹⁹. En nuestro

estudio no hubo diferencias significativas de la envergadura y la distancia cubital en mujeres, pero sí en hombres, con una diferencia de 5,1 cm.

La correcta medición de la talla en los individuos evaluados para osteoporosis interesa para poder calcular correctamente el IMC, un reconocido factores de riesgo de fractura osteoporótica. El IMC está relacionado con la talla al cuadrado lo cual significa que pequeños cambios de la talla podrían producir un efecto importante en el IMC. La pérdida de altura a lo largo de los años conlleva a un aumento ficticio del IMC⁴²⁰⁻⁴²². El IMC calculado mediante envergadura presentaba en nuestro estudio una diferencia estadísticamente significativa con el IMC calculado con la talla. Sin embargo, a la hora de evaluar el riesgo mediante la herramienta FRAX[®] utilizando el IMC calculado mediante los tres modelos (talla por estadiómetro, talla por distancia cubital y envergadura) no hubo diferencias estadísticamente significativas por lo que la inclusión de los diferentes métodos de talla no supuso diferencias en el número de pacientes a los que hay que realizar una DMO o hay que tratar.

5. FRAX[®] con y sin la inclusión de la DMO.

La osteoporosis en ausencia de una fractura por fragilidad se ha diagnosticado clásicamente con la medición de una DMO mediante DXA y aplicando los criterios propuestos por la OMS⁴²³. Sin embargo la definición de la osteoporosis según la OMS presenta varias limitaciones⁴²⁴⁻⁴²⁷: (i) Los criterios de la OMS para el diagnóstico de la osteoporosis derivan de estudios poblacionales de mujeres caucásicas postmenopáusicas y por lo tanto son mejor aplicables a ese grupo. Sin embargo, en ausencia de datos normativos de otras razas, los criterios de la OMS han sido ampliamente aceptados y utilizados en la práctica clínica. (ii) La DMO es un buen marcador indirecto de la resistencia ósea y riesgo de fractura. Pero la medición de la DMO carece de la sensibilidad para identificar a las personas en riesgo de fractura, ya que menos del 50% de los pacientes con una fractura osteoporótica conocida tienen un valor DMO que está dentro de la gama de la osteoporosis que sería una puntuación T por debajo de -2,5; por lo tanto, las estrategias de tratamiento no pueden basarse únicamente en el T-score. (iii) Los criterios diagnósticos de la OMS han sido validados utilizando DXA del esqueleto axial, es decir, la columna vertebral y la cadera, por lo que la extrapolación de estos criterios a otras técnicas (por ejemplo, ultrasonido, tomografía computarizada) que miden la DMO incluyendo el esqueleto

periférico puede producir información errónea sobre el riesgo de fractura. Por lo tanto, el T-score no puede ser intercambiable entre las diferentes técnicas disponibles para medir la DMO. (iv) La calidad del hueso, un componente importante de la resistencia ósea, no se considera en la definición de la OMS. (v) Una DMO falsamente alta puede ser debida a fluorosis, que es frecuente en algunas partes del mundo y también está asociada con el consumo excesivo de té y de pasta de dientes. Otras causas pueden ser la artrosis, que por la presencia de osteofitos producen artefactos en la medición de la DMO por DXA. Las fracturas vertebrales no producen alteraciones en el contenido mineral óseo pero al disminuir la superficie vertebral aumenta erróneamente la medición de la DMO, por lo que en pacientes en seguimiento por osteoporosis que presenten mejoría notable de la DMO a nivel lumbar se debe descartar una fractura⁴²⁸.

La presencia de factores de riesgo que contribuyen a la aparición de fracturas por fragilidad mediante mecanismos diferentes a la afectación de la DMO, hacen que los criterios basados en la DMO por sí sola no va a ser lo suficientemente sensible para identificar a las personas en riesgo. Esto ha puesto de relieve la necesidad de herramientas de evaluación del riesgo de fractura y algoritmos para la gestión de pacientes con osteopenia y osteoporosis.

La OMS introdujo la herramienta FRAX[®] en 2008 para su uso en la estimación de la probabilidad a 10 años de fractura de cadera, así como de fractura principal osteoporótica (columna vertebral, antebrazo o húmero), en pacientes no tratados previamente con antirresortivos. A pesar de ser el algoritmo de cálculo de riesgo de mayor aceptación a nivel mundial tiene también sus limitaciones^{134,429,430}. Primera, un número de factores de riesgo importantes, incluyendo los niveles bajos de vitamina D y la propensión a las caídas, así como marcadores del remodelado óseo, no están incluidos en el modelo. Segunda, más de una publicación ha demostrado que en la evaluación de la fractura vertebral (no incluido específicamente en el FRAX[®]), la edad y la DMO tienen el mayor gradiente de riesgo, y predicen el riesgo de fracturas vertebrales igual, si no mejor, que el FRAX[®]. Tercera, el modelo no tiene en cuenta las respuestas dosis dependientes de varios factores de riesgo. Por ejemplo, la naturaleza y el número de fracturas previas no se especifican en absoluto, mientras que se conoce que una fractura vertebral previa conlleva un riesgo dos veces mayor que otras fracturas anteriores. Dos fracturas previas también tienen un riesgo mucho mayor que una sola fractura previa. La exposición total y la dosis de glucocorticoides

o el consumo de tabaco, y la naturaleza de la osteoporosis secundaria, son otros ejemplos. Aparte de los glucocorticoides y la artritis reumatoide, se supone que las osteoporosis secundarias aumentan el riesgo de fractura solamente a través de sus efectos sobre la DMO. Es por esta razón que marcando las "causas secundarias" en la herramienta FRAX[®] no altera las puntuaciones de riesgo una vez que se ha introducido el dato de la DMO. Esto puede ser cierto para algunas de las causas secundarias, pero ciertamente no es el caso para todas. Cuarta, el algoritmo FRAX[®] utiliza solo el T-score de DMO femoral y puede infravalorar el riesgo de fractura en pacientes con baja DMO en columna lumbar y DMO normal en fémur. Quinta, el algoritmo de la OMS no puede evaluar individuos jóvenes por debajo de la edad de 40 años. (vi) No se puede utilizar en pacientes que ya están en tratamiento con medicamentos antirresortivos. (vii) Depende de la precisión de los datos de las cohortes introducidas en el análisis. En España, por ejemplo, se ha visto que el FRAX infraestima el riesgo de fractura.

Muchas guías clínicas basadas en la definición densitométrica recomiendan realizar una DMO en mujeres mayores de 65 años, en ausencia de otros factores de riesgo^{385,431}. Aunque no se han realizado ensayos controlados aleatorios que evalúen directamente los efectos del screening universal en la incidencia de fractura o la mortalidad relacionada con la fractura, esta estrategia se apoya en modelos de coste-efectividad de Markov⁴³². Las recomendaciones para la realización de una DMO en el grupo de mujeres posmenopáusicas menores de 65 años están peor definidas, aparte de un acuerdo general de que la prueba es adecuada en mujeres con factores de riesgo adicionales para la fractura.

El uso de FRAX[®] sin DMO podría ser una herramienta eficiente a la hora de seleccionar adecuadamente las personas que precisan la medición de una DMO tal como se aplica en las directrices del Reino Unido¹⁴⁵. El coste del cribado universal a todas las mujeres mayores de 65 años impone una carga económica significativa en la gestión sanitaria. Además, para los individuos con un acceso limitado a DXA, tales como los que viven en zonas rurales y en caso de individuos que no tienen seguro, el FRAX[®] sin la inclusión de DMO sirve como una alternativa de bajo coste para determinar el riesgo de fractura.

En nuestro estudio la inclusión de la DMO en la herramienta FRAX[®] no modificó el riesgo de fractura. Resultados similares se han observado en un estudio reciente donde FRAX[®] produjo predicciones que eran idénticas en la mayoría de los casos

con o sin inclusión de la DMO en su algoritmo. Además la edad más joven es un indicativo de una predicción idéntica⁴³³. En otro estudio retrospectivo de una cohorte clínica de 36.730 mujeres y 2.873 hombres de más de 50 años de Manitoba, Canadá, se llegó a la conclusión de que una designación FRAX[®] de alto riesgo de fractura se asocia generalmente con un diagnóstico densitométrico de osteoporosis⁴³⁴.

Hay que resaltar que la aplicación principal de FRAX[®] está en la evaluación de los individuos para poder identificar aquellos que se beneficiarán de una intervención farmacológica. A pesar de su gran aceptación, ha habido controversia en torno al uso de FRAX a la hora de indicar tratamiento sin obtener previamente información sobre la DMO⁴³⁵. El argumento es que la eficacia de los tratamientos para reducir el riesgo de fractura no ha sido probada en pacientes seleccionados en base de la probabilidad del FRAX[®]. Más bien, los criterios de entrada para la mayoría de los ensayos clínicos de prevención primaria en la osteoporosis se han basado en la presencia de una disminución de la DMO. Por otra parte, se argumenta que tales agentes no funcionan en pacientes no seleccionados sobre la base de la densidad mineral ósea⁷⁵. Por lo tanto, con algunas excepciones (por ejemplo, una fractura de cadera previa o columna vertebral), se argumenta que FRAX[®] no debe utilizarse en ausencia de información sobre la DMO. Sin embargo en una revisión de Kanis y colaboradores se sugiere que a pesar de la no existencia de ensayos clínicos basados en la probabilidad de FRAX[®] hay bastante evidencia que apoye su uso⁴³⁶. La introducción solo de los factores de riesgo incluidos en el FRAX[®] proporciona un valor discriminativo en cuanto a la categorización del riesgo de fractura. Los riesgos clínicos incluidos en algoritmo se ha demostrado que identifican un riesgo que es susceptible a intervención farmacológica. Concretamente la interacción entre la probabilidad del FRAX[®] y la efectividad del tratamiento se ha valorado en varios análisis post hoc de ensayos clínicos. Dos análisis han mostrado una mayor eficacia para prevenir fracturas en personas con alto riesgo que se tratan con clodronato o bazedoxifeno, mientras que otros han demostrado beneficio del ranelato de estroncio y del raloxifeno en un rango de probabilidades de fractura (con una mayor reducción del riesgo absoluto en los que están en mayor riesgo)⁴³⁷⁻⁴³⁹. En un análisis del ensayo FREEDOM, se mostró mayor eficacia contra la fractura en individuos con mayor riesgo tratados con denosumab⁴⁴⁰. Estos datos de los ensayos clínicos, en pacientes con un amplio rango de DMO, sugieren fuertemente que FRAX[®], incluso sin la inclusión de la DMO, identifica pacientes de alto riesgo que responden a las intervenciones farmacéuticas. Probablemente el mejor ejemplo es el de un ensayo

controlado de placebo versus clodronato oral⁴⁴¹. Se seleccionaron mujeres de 75 años o más procedentes de la población general, a las que se dio 800 mg de clodronato oral o placebo diariamente durante 3 años. Las participantes no fueron seleccionados por una baja densidad mineral ósea en la entrada; en efecto, sólo aproximadamente el 20% tenían puntuaciones T score menores de -2,5 DE en el cuello femoral. Se calculó la probabilidad a 10 años de una fractura osteoporótica principal basada en factores riesgo como la edad, el IMC, fractura previa, uso de glucocorticoides, artritis reumatoide u otras causas secundarias de osteoporosis, el tabaquismo y los antecedentes maternos de fractura de cadera. La DMO en cuello femoral también fue medida al inicio del estudio. El principal resultado de este análisis fue la interacción entre la probabilidad de fractura y la eficacia del tratamiento examinada por regresión de Poisson. Una mayor reducción de fractura fue observada en las probabilidades altas para fractura, con independencia de si la DMO se usó en el cálculo de la probabilidad de fractura. La eficacia fue evidente en las probabilidades de fractura que superaron el 20%. Las mujeres en este estudio tenían un amplio rango de DMO basal en cuello femoral, incluyendo una mayoría con puntuaciones de T score en rango no osteoporótico. Es de destacar que no hubo interacción significativa entre la eficacia y la DMO basal. Observaciones similares se han reportado en otros estudios con pacientes seleccionados con valores bajos de DMO.

Otra consideración se refiere a los efectos del tratamiento en pacientes en los que la DMO es desconocida o que no tienen osteoporosis definida por DMO. Se podría argumentar que el tratamiento no será eficaz en aquellos pacientes con DMO normal, pero con alto riesgo medido mediante FRAX[®] sin inclusión de la DMO. Hay varias líneas de evidencia que sugieren que las respuestas al tratamiento son independientes de la DMO. Quizás la más importante es que muchos estudios no han demostrado una interacción significativa entre la respuesta al tratamiento y la DMO basal. Una falta de interacción con la DMO se ha demostrado para risedronato, raloxifeno, bazedoxifeno, zoledronato, ranelato de estroncio, clodronato, denosumab, y teriparatida. Sólo un estudio, el FIT II con alendronato, sugirió en un análisis post hoc que la eficacia del tratamiento fue DMO-dependiente⁷⁶. Esta gran cantidad de datos sobre una amplia variedad de intervenciones indica que los efectos del tratamiento, con la posible excepción de alendronato, no dependen de la DMO basal.

6. Versión británica y española del FRAX®.

La adaptación del FRAX® a los diversos países se ha llevado a cabo teniendo en cuenta las diferencias en los datos epidemiológicos de fractura para cada uno de ellos, así como sus datos de mortalidad. Una limitación de esta adaptación ha sido el hecho de que datos epidemiológicos potentes de fractura están normalmente disponibles solo para fractura de cadera, pero no para otros tipos de fracturas. Para evitar esta limitación, y dado el hecho de que los estudios epidemiológicos realizados en Malmö, Suecia han proporcionado datos muy detallados para cada uno de las cuatro fracturas osteoporóticas principales (cadera, húmero proximal, antebrazo y vertebral clínica), datos de estos estudios se han tomado como referencia¹³⁹. En consecuencia, la falta de información sobre las fracturas osteoporóticas principales se ha manejado mediante la aplicación a los demás países de la relación sueca de fracturas de cadera/fracturas principales. Los resultados se validaron en cohortes independientes⁴⁴². Este razonamiento también fue aplicado por los autores del FRAX® autores para España.

En estudios de cohortes llevados a cabo en población española se ha observado que la herramienta FRAX® infraestima el riesgo de fractura principal^{368,443,444}. Los autores del reciente estudio FRIDEX observaron que la relación entre fracturas observadas al analizar su cohorte y las fracturas esperadas por la herramienta FRAX®, sin realizar una densitometría, fue de 1,72¹⁴⁹. Una de las posibles explicaciones es que la relación fractura principal/fractura de cadera en España no es igual que la que se emplea como referencia en la herramienta FRAX® en general. Esto se debe a que los datos epidemiológicos españoles de fracturas de cadera y, fracturas no-cadera no-vertebrales indican que, si bien la incidencia de fracturas de cadera en Suecia es aproximadamente dos veces más que en España, la incidencia del segundo grupo es relativamente similar^{347,445}.

Así, comparando la incidencia de fractura de la cohorte ECOSAP con la cohorte de referencia de Malmö, se observa que para fractura principal la incidencia es similar, mientras que en nuestra población, para fractura de cadera es la mitad⁴⁴⁴. Hay que tener en cuenta que las fracturas diferentes a la de cadera presentan más dificultad para su codificación. Otro aspecto a considerar es que la herramienta FRAX® tiene una capacidad de predicción peor en los pacientes con riesgo extremo de fractura, tal y como refleja el estudio ECOSAP, en el que el FRAX® predijo peor en las mujeres de riesgo más bajo. Este defecto del FRAX® no tendría tanta importancia debido a que

las pacientes con riesgo bajo de fractura pocas veces precisan tratamiento. El FRAX[®] para fractura de cadera en población española parece, sin embargo, estar bien ajustado, según los resultados ofrecidos por los estudios de cohortes publicados, por lo que sería de utilidad dar más relevancia al riesgo de fractura de cadera⁴⁴⁶. Así, en algunas guías, como la NOF, se considera riesgo alto un FRAX[®] para fractura principal >20% o para fractura de cadera >3%.

Teniendo en cuenta las limitaciones del FRAX[®] español y la falta de umbrales de intervención diagnóstica y terapéutica nacionales se decidió utilizar el FRAX[®] británico para poder utilizar los umbrales de decisión de la NOGG, pensando que existen bastantes similitudes socioeconómicas y de los sistemas sanitarios de los dos países. Cabe destacar que al analizar todos los individuos tanto con la versión FRAX[®] española como la versión para población del Reino Unido se identifican diferencias estadísticamente significativas en todos los supuestos, siendo unas 2,1 veces mayor la probabilidad de fractura principal en la versión británica y 1,6 veces superior para la fractura de cadera. Esta diferencia del FRAX[®] español y británico se ha observado también en otros estudios⁴⁴⁷.

Se considera que cada país debe establecer sus propios umbrales de intervención, diagnóstica o terapéutica, dependiendo de cuál sea su incidencia de fracturas y su situación económica. Asimismo, se considera necesario un consenso entre las distintas sociedades médicas de nuestro país relacionadas con la osteoporosis para unificar criterios sobre lo que se considera paciente con alto riesgo de fractura. Un aspecto que también debiera debatirse es si en nuestra población se ha de aplicar un incremento progresivo de los umbrales de FRAX[®] en relación con la edad, como establece la NOGG.

7. Tratamientos empleados.

Para el abordaje terapéutico de la osteoporosis, cuyo objetivo principal es la prevención de fracturas, los fármacos disponibles se pueden agrupar, según su forma de actuación, en tres grandes grupos: los antirresortivos (bifosfonatos, SERMs, denosumab), los osteoformadores (teriparatida) y los de acción mixta (ranelato de estroncio).

En primer lugar, es preciso resaltar que los pacientes que más riesgo tienen de padecer una fractura por fragilidad, es decir los que ya han tenido una, no fueron tratados en su totalidad en nuestra muestra. De hecho, de los 82 pacientes que presentaban una fractura osteoporótica previa, tan sólo el 63% recibió tratamiento antiresortivo. Este dato aunque decepcionante no sorprende ya que casi 20 años después de disponer de los bifosfonatos, la gran mayoría de los individuos que sufren fracturas por fragilidad a nivel mundial no reciben ni evaluación ni tratamiento para reducir el riesgo de una segunda fractura⁴⁴⁸⁻⁴⁵⁰.

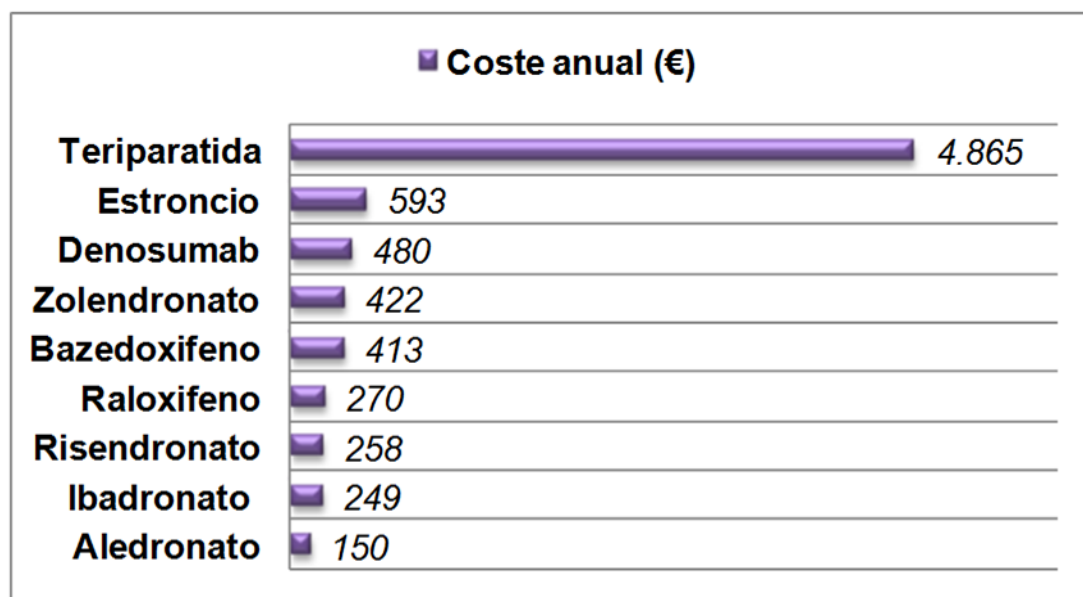
Una revisión sistemática de la literatura ha tratado de dar explicaciones por qué la prevención de fracturas secundarias no se realiza en la práctica clínica habitual. Algunos de los problemas identificados son las preocupaciones de los costes con respecto al diagnóstico y tratamiento, el tiempo necesario para el diagnóstico y búsqueda de casos, las preocupaciones con respecto a la polimedicación y la falta de claridad en cuanto a la responsabilidad clínica^{451,452}.

El cuidado de los enfermos de osteoporosis con fracturas por fragilidad se ha caracterizado como un “Triángulo de las Bermudas” compuesto por traumatólogos, médicos de atención primaria y especialistas para la osteoporosis en la que el paciente con fractura “desaparece”⁴⁵³. Además este problema se ha identificado como una situación de “doble vínculo”⁴⁵⁴. Los traumatólogos realizan el mejor cuidado de la fractura aguda, pero en general no inician la investigación de la causa subyacente de la fractura, confiando en el equipo de atención primaria para manejar la osteoporosis. Los médicos de Atención Primaria generalmente no investigan los pacientes que han sufrido recientemente una fractura por fragilidad a menos que se lo indique un especialista. En ausencia de un sistema de búsqueda proactiva de los casos es poco probable que especialistas de osteoporosis como endocrinólogos y reumatólogos interactúen con el paciente con fractura cuando está ingresado, y menos probable si se maneja en el ámbito ambulatorio. Este “ciclo de fractura por fragilidad”, necesita ser roto si se desea reducir la carga social y económica de la osteoporosis⁴⁵⁵. En nuestra muestra una posible explicación de la falta de prevención secundaria a la totalidad de los individuos puede ser el impacto que sigue teniendo a día de hoy la definición densitométrica de la osteoporosis. Por lo que individuos con fracturas por fragilidad por presentar una DMO “normal”, se consideran de bajo riesgo y no se trataron.

Debido al elevado número de opciones terapéuticas disponibles y la variedad de especialidades médicas que pueden diagnosticar y tratar a estos pacientes, la osteoporosis es una de las patologías con mayor variabilidad terapéutica en la práctica clínica⁴⁵⁶. En nuestro estudio también se observa una variabilidad entre las distintas especialidades médicas que aunque en todos los casos el principal grupo de tratamiento son los bifosfonatos, el uso de SERMs es mayor en Ginecología y del estroncio en Reumatología y esta tendencia es parecida a de otros estudios publicados⁴⁵⁷

De los fármacos antirresortivos, los bifosfonatos son los pilares actuales en la prevención de fracturas y son considerados por las agencias sanitarias como la primera elección de tratamiento. En nuestra muestra los bisfosfonatos abarcan el 73% de las prescripciones a cualquier edad y el 87% de las realizadas a mayores de 65 años siguiendo las recomendaciones de las guías actuales. Es preciso conocer el tipo de bisfosfonato utilizado dada la relación coste/beneficio según el perfil del paciente al que se destina. No existen datos publicados sobre cuál es la distribución más adecuada de utilización de unos bisfosfonatos sobre otros ni estudios que comparen directamente la eficacia entre bisfosfonatos. Una razón es que un estudio de comparación directa sería muy costoso y requeriría la participación de un gran número de sujetos durante un período extenso de tiempo. La mayoría de la información se extrae de estudios observacionales, que intentan cubrir el hueco de la falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Las limitaciones que presentan este tipo de estudios son diferencias en la población y metodología seleccionada, y en los resultados principales medidos lo que hace que sea difícil comparar la efectividad entre los distintos bifosfonatos como la existencia de superioridad de un medicamento sobre otro⁴⁵⁸⁻⁴⁶⁰. Los análisis de coste-efectividad de la osteoporosis varían considerablemente entre los países⁴⁵⁸. En España, los estudios que intentan evaluar el impacto socioeconómico del tratamiento de la osteoporosis tanto en el Sistema Nacional de Salud como para el propio paciente indican que el tratamiento más coste-efectivo es el alendronato y las alternativas farmacológicas deberían reducirse a un perfil determinado de pacientes (figura 62)⁴⁶¹.

Figura 62: Coste anual de los diversos tratamientos para la osteoporosis en España (datos del 2014)³⁵¹.



En nuestro estudio, el alendronato fue el más utilizado en comparación con el conjunto de las alternativas. Sin embargo, la utilización de ibandronato y risedronato es más difícil de justificar en el contexto del perfil del paciente. Ambos tienen un coste anual superior al alendronato y con una eficacia similar, e incluso inferior en el caso del ibandronato, según muestran los estudios pivotaes⁴⁶². Por lo tanto, en este campo se podría obtener un potencial de mejora incrementando la prescripción de alendronato sobre el risedronato, aunque el ibandronato puede tener su papel cuando busca un mejor cumplimiento terapéutico ya que estudios cruzados de corto plazo demostraron fuerte preferencia del paciente por el ibandronato mensual en comparación con el alendronato semanal, lo que podría implicar un mayor nivel de adherencia^{463,464}. Respecto el zoledronato es de administración intravenosa y su indicación es muy concreta. Sin embargo es el primer medicamento antiresortivo que ha demostrado en un ensayo clínico beneficio en la supervivencia. En el estudio HORIZON - Recurrent Fracture Trial, la infusión de ácido zoledrónico administrado a los 90 días después de la cirugía por fractura de cadera se asoció con una reducción del 28% en la mortalidad por cualquier causa en un grupo de 1.065 hombres y mujeres seguidas durante una media de 1,9 años. Se vio que los sujetos tratados con ácido zoledrónico tenían menos probabilidades de mortalidad por neumonía y arritmias que los sujetos tratados con placebo⁴⁶⁵. El mecanismo subyacente por lo

que sucede esto todavía no está aclarado. En un futuro puede que las recomendaciones cambien con la comprobación de mejor coste efectividad de los antirresortivos más recientes y con mejor adherencia^{466,467}.

Un dato que se debe tener en cuenta son las diferencias documentadas en la eficacia y el cumplimiento entre los bifosfonatos genéricos y de marca. El precio de los bifosfonatos genéricos es bajo por lo que se suelen prescribir con una mayor frecuencia, aunque se ha observado una gran variación, que van desde 4 euros al año a alrededor de 300 euros al año en Europa⁴⁶⁸. Un estudio retrospectivo encontró que un 1 año de tratamiento con alendronato genérico se asoció con significativamente menores aumentos en la DMO en la columna lumbar y en la cadera total que con el tratamiento con alendronato de marca o risedronato de marca. La adherencia de los pacientes que recibieron alendronato genérico también fue significativamente menor que con cualquiera de los productos de marca. Este estudio no fue diseñado para determinar las razones por las que el aumento de la DMO asociado con el producto genérico fue 40-50% más bajo que el producto de marca, aunque la menor adherencia podría ser un factor⁴⁶⁹. Recientemente también se ha sugerido que el alendronato genérico podría no tener la misma eficacia y tolerabilidad como alendronato marca en las primeras semanas después de iniciar el tratamiento en los pacientes con una fractura reciente. En un estudio aleatorizado, doble ciego después de 4 semanas, la disminución en la resorción ósea fue significativamente menor y el dolor abdominal significativamente mayor en pacientes con alendronato genérico en comparación con alendronato de marca pero que después de 12 semanas no se encontraron diferencias entre los grupos⁴⁷⁰. 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 dudas.

El uso de ranelato de estroncio en nuestro estudio fue del 11%, siendo principalmente usado por el Servicio de Reumatología (25%). El ranelato de estroncio ha demostrado reducir la incidencia de fractura vertebral y no vertebral en una amplia variedad de pacientes⁴⁷¹. Presenta un beneficio modesto en la prevención de fracturas, particularmente sobre las fracturas consideradas más graves, y en el subgrupo de alto riesgo (>70 años y DXA cuello femoral $T \leq -3$ DE) reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales y las fracturas de cadera. La reducción de fracturas observada por 1.000 pacientes-año es de 0,4 fracturas de cadera; 5,1 fracturas no

vertebrales (fundamentalmente de costillas/esternón, pelvis/sacro y húmero) y de 15,4 en nuevas fracturas vertebrales. Además, los datos de eficacia una vez excluidos los pacientes con mayor riesgo cardiovascular no son concluyentes, de modo que no es posible afirmar que se mantienen los referidos efectos en la prevención de fracturas con las restricciones actuales⁴⁷¹⁻⁴⁷³. Sin embargo, una revisión de la Agencia Europea de Medicamentos de varios ensayos clínicos ha mostrado un aumento del riesgo de infarto de miocardio asociado con su uso, además de su reconocido riesgo de tromboembolismo venoso. Esto ha llevado a un informe donde recomienda la suspensión de dicho tratamiento para el manejo de la osteoporosis³⁰¹. Dado estos resultados la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien nuevos tratamientos con ranelato de estroncio. Respeto a los tratamientos que están actualmente en curso, recomienda valorar que las condiciones de uso actualmente autorizadas se cumplen, particularmente la limitación de la indicación a osteoporosis severa con alto riesgo de fracturas, y no administrarlo a pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular, o aquellos con hipertensión arterial no controlada⁴⁷⁴. Hay que destacar que nuestro estudio fue realizado antes de este aviso de la Agencia Europea de Medicamentos.

El grupo de mujeres jóvenes, recientemente posmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis, presentan un reto especial a la hora de la adecuada selección de agentes farmacológicos para reducción del riesgo de fractura. De hecho, la evidencia disponible acerca de la eficacia de los medicamentos para la osteoporosis para la prevención de fracturas primaria en este grupo es bastante limitada. El alendronato reduce el riesgo de fractura vertebral, pero no la no vertebral, en las mujeres sin una fractura vertebral prevalente^{76,260}. Un análisis sistemático de los datos de eficacia a largo plazo sugiere beneficios potenciales con el uso de bisfosfonatos más allá de 5 años en el subgrupo de mujeres que permanecen en riesgo alto de fractura, mientras que en aquellas con bajo riesgo el beneficio de la continuación del tratamiento después de 5 años que experimentan es bajo⁴⁷⁵. Sin embargo, las preocupaciones de seguridad tales como la osteonecrosis mandibular y el riesgo de fracturas atípicas han sido asociadas con el uso a largo plazo de los bifosfonatos; por lo tanto, generalmente no se recomiendan estos agentes para la prevención o tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas más jóvenes (mujeres de 50-60 años de edad)⁴⁷⁶. Además, los efectos de denosumab sobre la DMO y el recambio óseo se

ha demostrado que son rápidamente reversibles tras la interrupción del tratamiento, mientras que un aumento de la incidencia de algunos eventos adversos, como dolor faríngeo, infecciones graves, y erupciones, se ha observado en comparación con el placebo en un población de mujeres posmenopáusicas más jóvenes (edad media, 59,4 años)^{477,478}. Los SERM se han propuesto como un grupo farmacológico adecuado para este grupo⁴⁷⁹. El beneficio de raloxifeno está limitado principalmente por la magnitud de los efectos adversos trombóticos, debido a que está muy próxima a la magnitud de la eficacia en cuanto a reducción de fracturas. En el estudio MORE la reducción absoluta del riesgo de fracturas vertebrales sintomáticas fue del 0,8% para las pacientes tratadas con raloxifeno, mientras que el incremento absoluto de riesgo de sufrir un evento tromboembólico venoso es del 0,65%, resultando indicativo del estrecho margen beneficio/riesgo de fármaco^{480,481}. Sin embargo, bazedoxifeno ha demostrado una eficacia sostenida en mujeres tratadas durante 7 años en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales protegiendo al mismo tiempo endometrio y de mama, además que tiene una favorable tolerabilidad y seguridad a largo plazo²⁹². Bazedoxifeno ha demostrado además que reduce del riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con un mayor riesgo de fracturas, y una comparación indirecta reciente sugiere que puede ser al menos tan eficaz como los bifosfonatos orales para reducir el riesgo de fracturas no vertebrales en esta población⁴⁸². Así llama la atención que en nuestro estudio los bisfosfonatos son los fármacos más utilizados con respecto a otras alternativas en el grupo de sujetos menores de 65 años, donde la mayoría de ellas presentaba osteoporosis a nivel lumbar. En concreto, los bisfosfonatos fueron utilizados en el 61% de los individuos, posiblemente por considerarse el patrón oro del tratamiento de la osteoporosis. Cabe recordar que los efectos secundarios de los bifosfonatos están asociados con su uso prolongado y además la aparición de fracturas atípicas se ha asociado con edades más jóvenes y mujeres con menopausia precoz⁴⁸³. Sin embargo los SERMs que podrían ser el tratamiento más adecuado para esta categoría dada su eficacia y su perfil de seguridad se utilizaron solo en un 22%.

Aunque la osteoporosis a menudo se considera "la enfermedad de la mujer" sin embargo, en todo el mundo, el 39% de las fracturas osteoporóticas ocurren en hombres³³⁶. Aun así, la preponderancia de los ensayos clínicos ha sido el estudio de mujeres posmenopáusicas, siendo los hombres una pequeña proporción de los pacientes reclutados. Aunque hay diferencias específicas del sexo en la fisiopatología de la osteoporosis, la prevención y tratamiento de la osteoporosis en los hombres es

tan importante como para las mujeres. Después de una primera fractura por fragilidad, los hombres, al igual que las mujeres, están en mayor riesgo de una segunda fractura, y el aumento de riesgo de mortalidad después de la fractura en los hombres persiste durante 5-10 años y es similar, y en algunos estudios superior, que para las mujeres⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁶. El número de tratamientos para la osteoporosis aprobados para los hombres son menos que para las mujeres, y lo más importante, pocos ensayos han examinado como puntos finales la fractura en los hombres⁴⁸⁷. Sin embargo, en los ensayos que utilizan marcadores indirectos de fractura, como la DMO y los marcadores de recambio óseo, los efectos de los tratamientos para la osteoporosis han sido similares tanto para hombres como para mujeres, lo que sugiere que la eficacia del tratamiento para la prevención de fracturas es similar en ambos sexos (resumen de estudios en tablas 38 y 39)^{488,489}. Así, las guías actuales recomiendan que los hombres reciban un tratamiento similar al de las mujeres con osteoporosis⁴⁸⁷. En nuestro estudio la totalidad de los varones recibió tratamiento con bifosfonatos que se consideran que presentan una eficacia similar que en las mujeres en términos de remodelado óseo, DMO y efecto antifractura vertebral⁴⁹⁰. Hasta la fecha todavía no existen datos concluyentes de la eficacia de aldendronato y risendronato en fracturas no vertebrales, posiblemente por el pequeño número de hombre que se recluta en los ensayos clínicos, aunque resultados preliminares de zolendrónico intravenoso demuestran eficacia en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales que se deben comprobar en estudios posteriores²⁷⁹. Aunque ninguno de los varones en nuestro estudio recibió tratamiento con denosumab parece que en el futuro podría ser una alternativa interesante a términos de coste-efectividad y de eficacia antifractura en varones con osteoporosis primaria o secundaria a hipogonadismo, así como en varones con cáncer de próstata en terapia de privación de andrógenos^{491,492}.

La incorporación de la probabilidad de fractura basada en el FRAX[®] a la decisión del tipo de tratamiento para la osteoporosis podría ayudar a disminuir la gran variabilidad de tratamientos empleados y administrar tratamiento más dirigidos. A diferencia de otras enfermedades como la hipertensión, en la que los pacientes son tratados para lograr un objetivo específico, el tratamiento para la osteoporosis comienza típicamente con el uso de un agente de primera línea, típicamente un bifosfonato, y los cambios en el tratamiento se basan en factores como el nivel de respuesta, la adherencia y los eventos adversos. Actualmente no existe algún consenso sobre los objetivos del tratamiento para la osteoporosis con respecto a los efectos sobre la

DMO, los marcadores de recambio óseo, o el riesgo de fractura, aunque hay autores que sugieren que el tratamiento de la osteoporosis debe lograr una DMO específica y/o un nivel objetivo de riesgo de fracturas⁴⁹³. Si se optan tratamientos dirigidos a un objetivo, los médicos tienen que ser conscientes de que ciertos tratamientos tienen mayor eficacia a mayores probabilidades de fractura basados en el FRAX[®], mientras que otros parecen tener eficacia similar en todos los grupos de riesgo como indican resultados de análisis post hoc⁴⁹⁴.

Tabla 38: Ensayos clínicos aleatorizados de teriparatide, denosumab o combinación para el tratamiento de la osteoporosis primaria en varones.

	Orwoll et al 2003 ⁴⁹⁵	Finkelstein et al 2003 ⁴⁹⁶	Orwoll et al 2012 ⁴⁹⁷
Grupo activo 1	TPT 20 µg diario sc	TPT 40 µg diario sc	DMab 60 mg cada 6 meses sc
Grupo activo 2	TPT 40 µg diario sc	ALN 10 mg oral diario	Ninguno
Grupo control	Placebo diario	TPT 40 µg sc + ALN 10 mg oral diario	Placebo cada 6 meses
Nº pacientes	437	83	242
Suplementos	Calcio/Vitamina D (400–1200 UI)	Calcio/Vitamina D (400 UI)	Calcio/Vitamina D (≥800 UI)
Duración	2 años	2,5 años	2 años
Edad (media)	58-59 años	57–58 años	65 años
Prevalencia FxV	-	-	22,7%
DMO-CL*			
Activo 1	5,9±4,5	18,1 (14,9–21,3)	5,7
Activo 2	9,0±6,5	7,9 (6,3–9,4)	-
Control	0,5±3,9	14,8 (12,4–17,3)	0,9
P-valor	≤0,001	≤0,001	≤0,001
DMO-CF*			
Activo 1	1,5±4,0	9,7 (6,1–13,4)	2,1
Activo 2	2,9±6,3	3,2 (1,5–4,8)	-
Control	0,3±4,1	6,2 (4,0–8,4)	0,0
p-valor	< 0,05	0,001	<0,0001

*Media (±DE o IC 95%) de cambio en %.

ALN: alendronato, DMab: denosumab, DMO-CL: densidad mineral ósea columna lumbar, DMO-CF: densidad mineral ósea cuello femoral, TPT: teriparatide; FxV: fractura vertebral.

Tabla 39: Ensayos clínicos randomizados de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis primaria en varones.

	Orwoll et al 2000 ²⁶²	Lyles et al 2007 ⁴⁶⁵	Boonen et al 2009 ⁴⁹⁸	Orwoll et al 2010 ⁴⁹⁹	Boonen et al 2012 ²⁷⁹
Grupo activo	ALN oral 10 mg diario	ZOL intravenoso 5 mg anual	RIS oral 35 mg semanal	IBD oral 150 mg mensual	ZOL intravenoso 5 mg anual
Grupo control	Placebo diario	Placebo anual	Placebo diario	Placebo mensual	Placebo anual
Nº pacientes	241	508	284	135	199
Suplementos	Calcio/vitamina D (400–450 UI)	Calcio/vitamina D (800–1,200 UI)	Calcio/vitamina D (400–500 UI)	Calcio/vitamina D (400 UI)	Calcio/vitamina D (800–1,200 UI)
Duración	2 años	5 años	2 años	1 año	2 años
Edad (media)	63 años	74–75 años	61 años	64–65 años	66 años
Prevalencia FxV	53%	–	35%	0%	32,0%
Nuevas FxV					
Activo	0,8%	1,7%	1,1%	1,0%	1,6%
Control	7,1%	3,8%	0,0%	4,0%	4,9%
P-valor	0,017	0,02	NS	NS	0,002
Nuevas FxNV					
Activo	4,1%	7,6%	4,7%	2,3%	0,9%
Control	5,3%	10,7%	6,5%	0%	1,3%
p-valor	NS	0,03	NS	NS	NS

ALN: alendronato, IBD: ibandronato, NS: no significativo, FxNV, fracturas no vertebrales, RIS: risedronato, FxV: fracturas vertebrales; ZOL: zolendrona

8. Comparación de la actitud en el Área de Salud de León con las guías NOGG y NOF.

La sobreutilización de DMO es sin duda un motivo de preocupación. En algunos pacientes que no presentan criterios de cribado al hacerse la prueba se obtienen resultados densitométricos en rango de osteopenia u osteoporosis. Esto puede causar un estrés psicológico y preocupación innecesaria al paciente. También lleva a un excesivo tratamiento de condiciones que no precisan de terapia. Todo esto puede llevar a revisiones médicas y pruebas complementarias innecesarias aumentando más el gasto sanitario⁵⁰⁰. La aplicación de las guías clínicas de mayor peso internacional como la NOF y la NOGG pueden ayudar en la racionalización de los recursos disponibles y gestionar mejor el manejo de la osteoporosis.

A la hora de indicar una DMO, el 24,4% de las solicitadas y realizadas en el Área de Salud de León serían innecesarias según los criterios de la NOF y, al menos, el 67,5% de las DMO serían evitables con la estrategia NOGG. Esta diferencia entre las guías principalmente reside en que la edad tiene menor impacto en la indicación de la DMO para la NOGG mientras que para la NOF es determinante. En la práctica clínica los criterios de la guía NOF incluyen la realización de un DMO para todas las mujeres mayores de 65 años y los varones mayores de 70 años y a casi la mitad de las personas más jóvenes con la repetición de la prueba en intervalos no bien definidos. La guía NOGG resulta en la realización de muchas menos DMO pero con el inconveniente de identificar peor los pacientes de alto riesgo, por lo menos a la hora de indicar tratamiento^{501,502}. En relación a lo anterior, el mayor número de DMO potencialmente evitables de todas las realizadas en el Área de Salud de León se sustenta en las personas menores de 65 años. Por lo tanto, se debería establecer una estrategia encaminada a racionalizar la realización de las DMO, en especial en las personas menores de 65 años.

Un dato interesante es que aunque la adecuación en la indicación de la DMO depende del rango de criterios que se proponen en las guías de práctica clínica, el 23,9% de las realizadas en nuestro medio no estarían indicadas ni con la guía NOGG ni con la NOF. Es decir, una cuarta parte de las DMO realizadas su criterio fue basado en otras guías clínicas o en la propia decisión del médico. Esto se ve reflejado por la variabilidad de especialidades que abarcan la osteoporosis y de sus

guías clínicas correspondientes, además que en ocasiones la decisión de la DMO puede estar influenciada por la petición del propio individuo.

El perfil de individuos remitido para una DMO en el Área de Salud de León sugiere el excesivo uso de esta técnica principalmente en mujeres jóvenes y de bajo riesgo, y un menor uso en mujeres mayores y de mayor riesgo. En los hombres parece que lo que influye a la hora de decidir solicitar una DMO es el antecedente personal de fractura osteoporótica y de patologías relacionadas con osteoporosis secundarias.

Estudios realizados en España revelan una situación parecida. El estudio ESOSVAL incluyó una cohorte de 11.035 mujeres y hombres mayores de 50 años que acudieron a centros de atención primaria en Valencia y se recogieron los datos de indicación de DMO según la práctica clínica habitual de los médicos. En este estudio se reveló que el 59% de las DMO realizadas fue en personas menores de 65 años, una actitud que no está recomendada según ninguna de las guías principales⁵⁰³. Además, en esta misma cohorte el empleo de las guías NOGG conllevaría a la realización de un 17,6% de DMO mientras que la NOF a un 82,2%.

Resultados similares presentan también estudios en otros países. En una cohorte de mujeres postmenopáusicas con una media de edad de 74 años de Nueva Zelanda la aplicación de la guía NOF resultó en la indicación de DMO al 97% y de tratamiento a la mitad de los casos. Al contrario la guía NOGG recomendaría DMO al 13% y tratamiento al 21%. Un dato interesante de ese estudio es que la guía NOGG presentó limitaciones a la hora de identificar mujeres con fracturas posteriores, sin embargo la guía NOF identificó mejor este grupo pero a expensas de realizar más DMO y más tratamientos⁵⁰¹.

En nuestro estudio, un 30,6% de los individuos que acudió para la realización de una DMO recibió finalmente tratamiento para la osteoporosis, llamando la atención que de los individuos con fractura por fragilidad solo el 63% fue tratado. En el reciente estudio CANAL donde se analizaron las prescripciones de médicos de Atención Primaria de las Islas Canarias y Alicante después del resultado de la DMO, se indicó tratamiento al 40% de los pacientes y solo el 53% de los que tenía una fractura osteoporótica previa se trató⁵⁰⁴.

El dintel de intervención se define como el listón donde la toma de una decisión se hace rentable. El dintel de intervención terapéutica depende de la eficacia del fármaco, de su coste y de sus posibles efectos secundarios, pero también de otros

factores como el deseo de pagar por la salud y de la priorización de las patologías según las disponibilidades económicas de una sociedad. Por ello, cada proveedor de salud debe establecer sus dinteles de intervención propios de acuerdo a las características socioeconómicas imperantes. En este sentido, la NOF considera que es coste efectivo la intervención terapéutica en los Estados Unidos de América, según los supuestos que indica en su guía y fundamentalmente en las personas mayores de 65 años. Por su parte, la NOGG demuestra que el tratamiento es coste efectivo a cualquier edad en el Reino Unido, siguiendo sus premisas para iniciar el tratamiento farmacológico. La indicación de tratamiento para un riesgo dado en un país puede no coincidir con la intervención aconsejada en otro porque el umbral de intervención en función del riesgo absoluto de fractura puede ser diferente.

Para España de momento no existen umbrales considerados de alto riesgo de fractura según FRAX[®]. Además proporcionar un valor de riesgo de fractura único, cuando la incidencia de fracturas de cadera puede ser de hasta el doble según la comunidad autónoma podría no ser adecuado lo más adecuado ³⁴⁷. Hasta el establecimiento de umbrales propios se podrían adaptar las recomendaciones de las guías NOF y NOGG, las cuales sin embargo resultan en diferentes resultados al emplearse. Los criterios estadounidenses de la NOF de 3% de riesgo para fractura de cadera según FRAX[®] y 20% para fractura principal los cumpliría el 42,2% de nuestra muestra, lo que supondría un aumento de tratamientos prescritos del 37,8%, principalmente en mujeres mayores de 65 años. Con los criterios de coste efectividad de la guía británica NOGG se indicaría tratamiento al 22,7%, lo que significa una disminución de tratamientos pautados del 26%. Según ambas guías se puede observar que los hombres de nuestra muestra se están infratratando, ya que la aplicación de las guías aumentaría los tratamientos pautados de 1 que se pautó a 7 (aumento del 700%).

Existe poca información sobre el grado de adecuación de la práctica clínica a la evidencia científica recogida en las guías sobre el tratamiento de la osteoporosis, y limitada a las principales guías anglosajonas^{505,506}. En el contexto nacional, un estudio documentó el impacto poblacional del empleo de unas y otras guías (pero ninguna nacional) a una cohorte de pacientes con fractura previa (prevención secundaria). Se reportaron importantes diferencias en el porcentaje de pacientes a tratar según la guía aplicada (del 54 al 100% en las mujeres y del 26 al 81% en varones, siempre en prevención)⁵⁰⁷. Otros estudios españoles realizados en Atención Primaria, en

diferentes comunidades autónomas sobre el grado de adecuación de la prescripción a las recomendaciones de las diferentes guías para el manejo de la osteoporosis presentan gran variabilidad, desde un 15% de prescripción inadecuada en 2 centros de Atención Primaria en Barcelona, hasta un 48% de no cumplimiento de criterios de tratamiento en un centro de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid^{508,509}. En el contexto internacional, los estudios comparativos de las guías NOGG y NOF tanto a nivel diagnóstico como terapéutico en mujeres postmenopáusicas chinas y población coreana con artritis reumatoide presentan resultados similares con variabilidad importante entre ellas. Además se pone en duda la utilidad clínica de dichas guías en esas poblaciones haciendo hincapié en la necesidad de guías país y población específicas^{510,511}.

Aplicación de estas guías también presenta impacto a nivel económico. En el análisis de coste-beneficio se han incluido los costes directos las DMO y los tratamientos farmacológicos a 5 años que asignan las guías de acuerdo con el coste de DMO en Castilla y León y el perfil de tratamiento real en España³⁷⁰. No se incluyeron en el análisis costes directos e indirectos relacionados con las fracturas. En resumen, utilizar los umbrales de la NOF en nuestra muestra permitiría ahorrar 9.142€ en DMO pero el gasto farmacológico se aumentaría 157.990€. El gasto total (DMO y tratamientos) aumentaría a los 5 años un 32,5% respecto al criterio tomado en nuestra área. Al contrario la guía NOGG reduciría un 29,5% los gastos totales a 5 años. Esto se traduce a un ahorro en nuestra muestra de 25.374€ en DMO y 108.885 € de tratamientos a cinco años.

A la hora de emplear políticas coste-efectivas en el manejo de la osteoporosis y en la prevención de las fracturas consecuente primordial papel tiene la identificación de la población con alto riesgo. Resulta curioso que la concordancia de la actitud en el Área de Salud de León con las guías NOGG y NOF es bastante baja poniendo en duda si la población que al final se trata en nuestro medio es la que más se beneficiará del tratamiento. Las guías de práctica clínica deberían integrar de la mejor manera posible la información de los modelos predictivos de riesgo de fractura para poder identificar los individuos que más se beneficiarían de una DMO con el objetivo de evaluar el riesgo con más precisión lo que conllevaría a la mejor selección de candidatos para tratamiento antirresortivo.

9. Calibración FRIDEX.

Como se ha expuesto anteriormente en España no existen dinteles de intervención diagnóstica y terapéutica validadas. Sin embargo se han hecho algunas propuestas.

Una de ellas está centrada en evaluar la utilización de los factores de riesgo clínicos incluidos en la herramienta FRAX[®] para seleccionar mejor a las mujeres posmenopáusicas que se remiten para realizar una DMO⁵¹². Según esta propuesta los valores de FRAX[®] para seleccionar a quién derivar a DXA, se fijan de manera arbitraria entre un 3,6% y un 10% de riesgo según FRAX[®] para fractura principal. El umbral de bajo riesgo del 3,6% corresponde al riesgo de fractura de una mujer de 65 años sin otros factores de riesgo de fractura y es el que recomienda la USPSTF⁵¹³. El umbral de alto riesgo del 10%, que corresponde al riesgo de fractura de una mujer de 70 años que ha presentado una fractura por fragilidad y que equivale al umbral del 20% en la versión americana del FRAX[®], el punto de corte recomendado por la NOF para indicar tratamiento en las mujeres con osteopenia. Los valores que se consiguen sobre sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo son del 51%, 68%, 20% y 90%, respectivamente. Esta propuesta a pesar de que defiende la utilización de los factores de riesgo para derivar a DMO, focaliza a los médicos preferentemente sobre los resultados de la DMO para la toma de decisiones. Esto puede presentar varias limitaciones ya que se ha visto que los valores de exactitud predictiva del T-score $\leq -2,5$ de la DMO para fractura a 10 años son bajos, especialmente el valor predictivo positivo⁵¹⁴. Por otro lado, diferentes autores han notificado una importante variabilidad de la prueba DXA, tanto interpersonal como entre diferentes aparatos, que puede ser superior al 20%⁵¹⁵.

Recientemente se publicó otra propuesta de puntos de corte de FRAX[®], la calibración FRIDEX, que podría permitir identificar a los grupos de mujeres con bajo y alto riesgo de sufrir fractura por fragilidad en 10 años y además a diferencia de previas presenta una valoración coste-efectiva¹⁴⁹. Para la determinación de los valores umbrales de esta calibración se ajustaron los valores basales de FRAX[®] con los resultados de fractura de los 10 años estratificados como se propone por la CAROC System⁵¹⁶. Los grupos de riesgo se dividen en bajo (FRAX[®] < 5%), intermedio (FRAX[®] 5-7,5%) y alto riesgo (FRAX[®] \geq 7,5%). A la hora de indicar una DMO la opción más coste-efectiva resultó ser la de realizar la DMO tanto en los casos de riesgo intermedio como los de riesgo alto. Esto viene en discrepancia con otros modelos basados en coste efectividad como la NOGG, que aconsejan indicar tratamiento farmacológico en caso

de fractura en mujeres posmenopáusicas sin necesidad de la DMO, aunque algunos expertos puntualizan que esta opción debería ser específica para los casos de fractura de cadera o de vértebra⁵¹⁷. La utilización de los umbrales de la calibración FRIDEX presenta una mejor especificidad y un mejor valor predictivo positivo respecto al modelo de diagnóstico tradicional basado en el T-score $\leq - 2,5$ ¹⁴⁹.

La aplicación de la calibración del FRIDEX en nuestra muestra resulta en una mejoría de la eficiencia del manejo de la osteoporosis tanto a nivel diagnóstico como a la hora de indicar tratamiento farmacológico. Además resulta más coste efectivo que la práctica clínica habitual que se realiza en el Área de Salud de León. El ahorro en DMO sería del 64,6% y en tratamientos a cinco años del 11,6%. Además aplicando la calibración FRIDEX se disminuyen los tratamientos en personas jóvenes y aumenta en personas mayores, que posiblemente tengan riesgo más elevado para fractura osteoporótica, por lo que el ahorro global podría ser mayor teniendo en cuenta los gastos directos e indirectos de las fracturas osteoporóticas.

Cuando se compara la propuesta de coste efectividad del FRIDEX con la propuesta coste-efectiva calibrada de FRAX[®] de la NOGG para población del Reino Unido se observa que ambas recomendaciones reducen el número de DMO solicitadas y de tratamientos pautados de manera similar cuando se aplican en nuestro medio. Sin embargo el nivel de concordancia entre ellas es bajo. De este modo aunque el número absoluto de DMO y tratamientos que indican es parecido las personas a las que se indica son diferentes. La calibración FRIDEX recomendaría una DMO a personas más mayores y con una mayor IMC mientras que la NOGG principalmente a personas con factores de riesgo clínicos. La propuesta FRIDEX identifica más casos de osteoporosis tanto a nivel lumbar como en cadera respecto la NOGG. Similarmente a la hora de indicar tratamiento la guía NOGG trataría más personas jóvenes con factores de riesgo de fractura osteoporótica y la calibración FRIDEX personas de edad más avanzada y a más casos de personas con osteoporosis a nivel lumbar.

10. Comparación con resto de guías.

En la actualidad aunque las guías NOF y NOGG son las que más influencia presentan a nivel internacional no son las únicas que disponemos. Existen otras estrategias clínicas diferentes para reducir el riesgo de fractura osteoporótica, las

cuales difieren en la forma de cuantificar los riesgos y en la selección del grupo de pacientes aptos para tratamiento.

Todas estas guías intentan dar respuesta a preguntas relevantes para ayudar a mejorar la atención que reciben los pacientes y reducir la variabilidad en la práctica médica que no siempre se consiste.

Respecto a la densitometría, el único documento que recomienda el cribado universal en mayores de 50 años son las guías japonesas, el resto de guías recomienda su realización a partir de otra edad (mujeres mayores de 65 años y varones mayores de 65 o 70 años)⁵¹⁸. Adicionalmente, y aunque la mayoría de los documentos recomiendan la realización de DMO en población con algún factor de riesgo, el tipo y número de factores considerados y los grupos de edad sobre los que operan son diferentes. Del mismo modo, los guías recomiendan un determinado nivel de riesgo de fractura para definir la población a tratar, pero existe variabilidad en los criterios utilizados para establecer dicho nivel de riesgo, sobre todo en prevención primaria⁵¹⁸⁻⁵²⁰.

Aplicando las guías internacionales más recientes en nuestro ámbito se observa que indicación de una DMO varía de un 50% a un 100% de los individuos de la muestra y tratamiento se optaría para un 22,4% - 64,4% de ellos. Presentan igual o mayor variabilidad también las guías nacionales. Implantación de algunas de ellas restringiría el uso de DMO y de tratamiento prescritos para el 6,3% de nuestra muestra mientras que otras recomendarían una DMO para el 75,6% y tratamiento al 64,4%. En conjunto, la variabilidad detectada en las guías más recientes y más influyentes en nuestro medio se traduce en una proporción de pacientes con indicación de DMO o de tratamiento osteoporótico sustancialmente diferente según las recomendaciones seguidas. Además las guías presentan una importante variabilidad en la puntuación que se obtiene mediante el instrumento AGREE II. Estas diferencias entre las guías reflejan diferentes enfoques para la identificación de la evidencia científica, la evaluación de la calidad de los datos y la traducción de la información a la hora de su desarrollo, aspectos que se debe de tener en cuenta al emplearlas en la práctica clínica.

Tiene su interés hacer una especial mención a las guías de nuestra comunidad autónoma de Castilla y León. Un primer punto negativo de la calidad de la guía del 2013 del Sacyl es la no información sobre la metodología seguida. Según el Sacyl, el

número de personas tratadas es sensiblemente inferior a cualquiera de las otras guías, de forma particular en las personas con edad inferior a 65 años. El impacto en el número de tratamientos de las recomendaciones del Sacyl muestra gran diferencia con el derivado de utilizar los criterios de las otras guías, pero podría justificarse por un análisis de coste-efectividad. Sin embargo, no se ha podido localizar ningún estudio en este sentido en las revistas científicas de este campo o en las instituciones sanitarias. Por este motivo, a la hora de interpretar estos resultados es preciso analizar algunas de las variables que intervienen en la elección de un dintel terapéutico. Por un lado, podría ser que el riesgo de fractura de la población de Castilla y León fuera menor en función de la combinación de los factores de riesgo de fractura considerados por Sacyl. Sin embargo, no hay un estudio que avale esta premisa. En segundo lugar, estos datos podrían explicarse por una menor eficacia farmacológica de los antirresortivos en los habitantes de la comunidad con respecto a la población incluida en los estudios pivotaes. No obstante, no hay estudios comparativos en este sentido. En último lugar, el coste de las complicaciones, ya sean clínicas o sociales, relacionadas con las fracturas osteoporóticas son menores en la población dependiente del Sacyl. Tampoco hay datos que permitan afirmar que una vertebroplastia, una prótesis de cadera, tratamientos de fisioterapia, de rehabilitación o los servicios sociales de apoyo tengan menor coste en el ámbito del Sacyl que en otras zonas. Por lo tanto, es muy difícil sostener o argumentar a favor de la base científica de las recomendaciones del Sacyl respecto a los dinteles de intervención farmacológico.

En las últimas décadas se han publicado diversas revisiones sobre las guías de osteoporosis. Una revisión de 24 guías publicadas hasta 2002, señaló que las guías analizadas carecían de uniformidad en la metodología empleada y en los contenidos de sus recomendaciones⁵²¹. Otro trabajo de revisión que analizó diferentes guías americanas publicadas hasta 2005 (6 guías sobre el uso de densitometría y 3 guías sobre el tratamiento farmacológico) reportó inconsistencias en algunas de sus recomendaciones, así como variaciones sustanciales en las poblaciones atendidas, diferencias en los factores de riesgo clínicos identificados y limitaciones en sus aplicaciones clínicas⁵²². Una revisión del 2011 encontró diferencias significativas entre las guías de osteoporosis de 6 países (Australia, Bélgica, Canadá, Alemania, Reino Unido y EE.UU.) pese a que la mayoría de las guías hacía recomendaciones fundamentadas en pruebas científicas y describían los métodos de identificación de la información¹⁴⁸. Otra revisión más reciente que incluye también guías nacionales

revela también una importante heterogeneidad en las recomendaciones sobre el abordaje de la osteoporosis concluyendo que esto puede influir en la toma de decisiones de los profesionales en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, tanto en la solicitud de densitometrías como en la instauración de tratamiento farmacológico⁵²⁰.

Lo que resulta interesante es que a pesar que las guías están basadas en la misma evidencia científica la interpretan de una manera distinta. Otras priorizan en la sensibilidad de sus recomendaciones, identificando todos los casos de baja masa ósea con el coste de la evaluación de casi toda la población, y otras en especificidad, identificando mayoritariamente los de alto riesgo dejando sin evaluación población que se podría beneficiar de una DMO. El desarrollo de modelos predictivos más precisos principalmente para el grupo de riesgo intermedio y una mejor integración de la DMO en estos instrumentos podría contribuir posiblemente a un consenso para una mayor homogeneidad entre las guías de práctica clínica.

Ante las diferencias encontradas, cualquier clínico puede preguntarse: ¿qué guía clínica debería utilizar?⁵²³. Una pregunta complicada de responder. La elección de uno u otro modelo debería depender de la conciliación entre la evidencia científica y la situación económica de cada país. Pero las guías clínicas están hechas por expertos con los datos disponibles en cada momento, a menudo incompletos, por lo que nunca son capaces de responder a todas las preguntas que les planteamos. Además, para ninguna de las guías nacionales o internacionales que han sido analizadas existen estudios que hayan evaluado su impacto sanitario en la disminución de la morbimortalidad asociada a la fractura osteoporótica, ni las repercusiones económicas de su empleo. En todo caso, y aunque los documentos analizados en conjunto dejan áreas de incertidumbre que pueden incluir una parte importante de la población, también tienen importantes coincidencias que afectan a grupos poblacionales en los que deberían evitarse las pruebas diagnósticas y el tratamiento (mujeres y varones menores de 65 y con bajo riesgo) o bien que deberían ser evaluados y/o tratados (fundamentalmente en prevención secundaria de fracturas clínicas). Tratar correctamente a estos grupos en que las recomendaciones coinciden puede ser un avance en la calidad de la atención a la osteoporosis en nuestro entorno.

La guía clínica ideal para aplicarla en nuestro medio deberá tener en cuenta las condiciones locales, como las diferencias epidemiológicas, es decir, la prevalencia de

la osteoporosis y la morbilidad relacionada con ella. Asimismo se debe considerar las diferencias en la organización sanitaria, tanto la relacionada con la atención médica como el acceso a unidades de densitometría. Según los resultados de la AGREE II en su conjunto las guías NOGG y NOF presentan la mejor puntuación. Además son guías que se basan en la herramienta FRAX, la única herramienta que tiene en cuenta la esperanza de vida y las diferencias epidemiológicas entre los países. La guía NOF se basa en análisis de coste-efectividad donde se consideran como gastos los relacionados con las fracturas, medicamentos, visitas al médico y las pruebas de la DMO. El umbral definido de intervención de esa guía es fijo y está relacionado con la voluntad de pago dentro de la sociedad americana⁵²⁴. Así sus umbrales deben emplearse con precaución en sociedades no estadounidenses con otras prioridades, como puede ser la española. En nuestra muestra su empleo aumentaría los gastos directos relacionados con las indicaciones de DMO y tratamiento. En este sentido tienen interés los umbrales que propone la calibración FRIDEX ya que se basan en población española y estudios de coste efectividad con consideraciones nacionales, por lo que sería más recomendable el uso de dichos umbrales que los americanos. Además, su aplicación en nuestra muestra aumentaría la eficiencia del manejo de la osteoporosis al contrario que la NOF. La guía NOGG es la que mejores resultados presenta. Su diferencia con las anteriores es que el umbral de intervención no es fijo, sino variable según edad, un parámetro que tiene su interés a la hora de hacer estudios de coste efectividad⁵²⁵. Sin embargo en varios estudios se ha objetivado que la guía NOGG presenta dificultades a la hora de prevenir fracturas por fragilidad, ya que por ejemplo las personas ancianas deben de tener un riesgo muy elevado para ser candidatas a tratamiento a pesar que estudios demuestran que el tratamiento en esos pacientes es coste efectivo con umbrales menores^{501,526}. Para hacer una correcta evaluación de la coste-efectividad de una guía se deben valorar tanto los ahorros a corto plazo como serían la disminución de DMO y tratamientos pautados pero también a largo plazo con los ahorros relacionados con la prevención de fracturas⁵²⁷. Así guías como la NOGG que son coste efectivas a corto plazo puede que no lo sean a largo plazo⁵⁰¹. Todo eso hace necesario la realización de estudios nacionales con el fin de identificar los umbrales de intervención donde se maximizan los beneficios de tratamiento tanto a corto como a largo plazo al mismo tiempo que se limitan los riesgos y costos que acompañan el tratamiento considerando siempre lo que la sociedad está dispuesta a pagar. Hasta obtener esos umbrales parece que la opción de la calibración FRIDEX,

aún con sus limitaciones, tiene su papel ya que presenta una mejoría de la eficiencia del manejo de osteoporosis en nuestro medio e identifica mejor la osteoporosis densitométrica que la NOGG.

11. Ventajas y limitaciones del estudio.

El presente estudio es el primero que revela las implicaciones de la utilización de las principales guías en la eficiencia diagnóstica y terapéutica de la osteoporosis en el Área de Salud de León. Además presenta detalles representativos sobre el abordaje actual de la osteoporosis en nuestro medio. Otro dato a resaltar es que es de los pocos estudios que comparan guías tanto nacionales como locales. El estudio muestra la importante heterogeneidad en las recomendaciones sobre el abordaje de la osteoporosis que puede influir en la toma de decisiones en nuestro medio, tanto en la solicitud de densitometrías como en la instauración de tratamiento farmacológico. Los umbrales de la guía NOGG según nuestros resultados podrían aplicarse en el Área de Salud de León, dado que aportan una evidencia científica fuerte y un sentido clínico lógico al incorporar los factores de riesgos clínicos. Su aplicación podría evitar un alto porcentaje de DMO realizadas y tratamientos prescritos. Sin embargo, y en ausencia de un estudio económico que lo respalde, el juicio clínico debe siempre prevalecer en la toma de decisiones. Resulta así necesario un análisis de coste efectividad y coste beneficio en nuestra población de las intervenciones en el manejo de osteoporosis con especial orientación en la prevención de fracturas por fragilidad.

Sin embargo el estudio presenta algunas limitaciones que cabe comentar. En primer lugar la muestra está formada por individuos remitidos para realización de una DMO a criterio de un facultativo, lo que podría afectar los resultados ya que los individuos han tenido algún tipo de selección previa y la muestra puede no ser totalmente representativa de la población general. Sin embargo, esta particularidad no afectaría a los análisis comparativos y de coste-efectividad entre las diferentes guías.

En segundo lugar la versión española de FRAX[®] presenta debilidades, y los umbrales de decisión para derivación a DMO y para tratamiento no están establecidos en España. Por eso se decidió el uso también del FRAX[®] británico para poder emplear los umbrales de decisión de la NOGG en nuestro estudio considerando las limitaciones del FRAX[®] español, las similitudes de los sistemas de salud y

socioeconómicas de España y el Reino Unido, y la falta de umbrales de decisión propios.

En tercer lugar se aplicaron otras guías clínicas que están validadas a otras poblaciones diferentes a la española, por lo que pueden tener diferentes características (prevalencia de factores de riesgo, incidencia de fractura etc.). Además, aunque se utilizó la calibración FRIDEX (una propuesta a nivel nacional basado una cohorte de mujeres españolas) no presenta validación externa por lo que sus resultados deben ser considerados con precaución a la hora de extrapolarlos.

Una cuarta limitación es que la forma en que se recogieron los datos, por encuesta, introduce un sesgo de información y memoria, al ser el paciente quien mediante el recuerdo declara sus antecedentes y hábitos de vida.

Como quinta limitación la calidad metodológica del desarrollo de las distintas guías mediante el instrumento AGREE II fue realizada por dos evaluadores. Esto puede indicar un sesgo a la hora de la puntuación ya que el manual del AGREE II considera como ideal un total de 4 evaluadores.

VII. CONCLUSIONES.

1. En el Área de Salud de León, la frecuencia de utilización de la densitometría ósea está por encima de lo esperado, de acuerdo a las recomendaciones de las instituciones de mayor prestigio internacional, y tiene gran potencial de mejora.
2. El número de tratamientos farmacológicos instaurados en el Área de Salud de León está en la línea de las recomendaciones internacionales: es inferior al conseguido si se hubieran utilizado los criterios de la NOF y superior al indicado siguiendo los criterios de la NOGG, que son más cercanas a las características socioculturales de nuestro ámbito clínico. Por lo tanto, utilizando los criterios terapéuticos de la NOGG se podrá mejorar la eficiencia de la prescripción.
3. Utilizando las recomendaciones del SACYL se trataría a un porcentaje estimado de población muy inferior a la sustentada por las otras guías. El ahorro económico de fármacos es obvio. Sin embargo, estas recomendaciones deben justificarse con análisis de costes y con la evidencia científica.
4. El empleo de los únicos umbrales propuestos para población española de la calibración FRIDEX mejora también la eficiencia diagnóstica y terapéutica en nuestro medio.
5. Existe variabilidad en la práctica clínica del Área de Salud de León, que puede estar justificada por la importante heterogeneidad en las recomendaciones y guías sobre el abordaje de la osteoporosis que pueden influir en la toma de decisiones en nuestro ámbito.
6. Las guías de las comunidades autónomas son distintas entre sí, presentan una baja calidad metodológica y difieren de las guías internacionales.
7. Los pacientes de más alto riesgo para fractura osteoporótica no están tratados en nuestra área.
8. El uso de bisfosfonatos predomina sobre cualquier otro fármaco antiosteoporótico, tanto en individuos jóvenes como mayores.
9. El alendronato es el antiresortivo y el bisfosfonato más empleado. Al ser el antiresortivo con mejor perfil coste-beneficio, se puede afirmar que el

tratamiento de la osteoporosis primaria en el Área de Salud de León sigue criterios de eficiencia.

10. La inclusión de la DMO en el algoritmo del FRAX[®] disminuye el riesgo de fractura por fragilidad.
11. La introducción de la talla calculada por distancia cubital o como envergadura no modifica el riesgo de fractura en el algoritmo del FRAX[®] respecto a la talla calculada mediante estadiómetro.
12. El uso del algoritmo del FRAX[®] del Reino Unido duplica el riesgo de fractura por fragilidad en comparación con la versión española.
13. No se consideran causas secundarias de osteoporosis como la osteomalacia en los individuos evaluados en nuestra Área de Salud.

VIII.BIBLIOGRAFÍA.

1. NIH Consensus Statement: Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991;90(1):107–10.
2. Report of a WHO Study Group: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1–129.
3. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(7):2239–43.
4. Dequeker J, Declerck K. Fluor in the treatment of osteoporosis. An overview of thirty years clinical research. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123(47):2228–34.
5. National Institutes of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000;17(1):1–45.
6. Imai K. Recent methods for assessing osteoporosis and fracture risk. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2014;8(1):48–59.
7. Eastell R, Riggs BL. Diagnostic evaluation of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17(3):547–71.
8. Becker C. Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2008;9(2):42–7.
9. Hudec SMD, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract* 2013;19(1):120–8.
10. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010;123(10):877–84.
11. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(3):595–611.
12. Kinsell K, He W. An aging world: 2008. US Census Bureau, International Population Reports. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 2009.
13. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011;22(5):1277–88.
14. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey E, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2011;6(1-2):59–155.
15. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International

- Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8(1-2):136.
16. Gauthier A, Kanis JA, Jiang Y, Martin M, Compston JE, Borgström F, et al. Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in the UK from 2010 to 2021: estimations from a disease model. *Arch Osteoporos* 2011;6:179–88.
 17. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013;8(1-2):137.
 18. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359(9319):1761–7.
 19. Melton LJ, Atkinson EJ, Sauver JLS, Achenbach SJ, Therneau TM, Rocca WA, et al. Predictors of excess mortality after fracture: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2014;29(7):1681–90.
 20. Bianchi ML, Orsini MR, Saraifoger S, Ortolani S, Radaelli G, Betti S. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:78.
 21. Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int* 2001;12(12):1042–9.
 22. Naves Díaz M, Díaz López JB, Rodríguez Rebollar A, Gómez Alonso C, Díaz Corte C, Cannata Andía J. Efecto de la fractura vertebral sobre la calidad de vida relacionada con la salud en población asturiana mayor de 54 años. *Med Clin (Barc)* 2001;116(14):533–5.
 23. Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2611–9.
 24. Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, Löfman O, Wahlström O, Toss G. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004;15(10):834–41.
 25. Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, Berger C, Prior JC, Joseph L, et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2003;14(11):895–904.
 26. Adachi JD, Ioannidis G, Berger C, Joseph L, Papaioannou A, Pickard L, et al. The influence of osteoporotic fractures on health-related quality of life in community-dwelling men and women across Canada. *Osteoporos Int* 2001;12(11):903–8.
 27. van Schoor NM, Smit JH, Twisk JWR, Lips P. Impact of vertebral deformities, osteoarthritis, and other chronic diseases on quality of life: a population-based

- study. *Osteoporos Int* 2005;16(7):749–56.
28. Caliri A, De Filippis L, Bagnato GL, Bagnato GF. Osteoporotic fractures: mortality and quality of life. *Panminerva Med* 2007;49(1):21–7.
 29. Melton LJ. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. *J Bone Miner Res* 2003;18(6):1139–41.
 30. Morin S, Lix LM, Azimae M, Metge C, Caetano P, Leslie WD. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int* 2011;22(9):2439–48.
 31. Leboime A, Confavreux CB, Mehse N, Paccou J, David C, Roux C. Osteoporosis and mortality. *Joint Bone Spine* 2010;77 Suppl 2:S107–12.
 32. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998;8(3):291–7.
 33. Jalava T, Sarna S, Pylkkänen L, Mawer B, Kanis JA, Selby P, et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 2003;18(7):1254–60.
 34. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999;159(11):1215–20.
 35. Kado DM, Duong T, Stone KL, Ensrud KE, Nevitt MC, Greendale GA, et al. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int* 2003;14(7):589–94.
 36. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11(7):556–61.
 37. Hu F, Jiang C, Shen J, Tang P, Wang Y. Preoperative predictors for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Injury* 2012;43(6):676–85.
 38. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010;152(6):380–90.
 39. Center JR, Nguyen T V, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353(9156):878–82.
 40. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen T V, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture

- in men and women. *JAMA* 2009;301(5):513–21.
41. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996;156(14):1521–5.
 42. Ritchie RO, Koester KJ, Ionova S, Yao W, Lane NE, Ager JW. Measurement of the toughness of bone: a tutorial with special reference to small animal studies. *Bone* 2008;43(5):798–812.
 43. Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Metab* 2008;26(1):1–8.
 44. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 3:S131–9.
 45. Smith R. Bone physiology and the osteoporotic process. *Respir Med* 1993;87 Suppl A:3–7.
 46. Nakahama K-I. Cellular communications in bone homeostasis and repair. *Cell Mol Life Sci* 2010;67(23):4001–9.
 47. Brodsky B, Persikov A. Molecular structure of the collagen triple helix. *Adv Protein Chem* 2005;70:301–39.
 48. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19(5):444–51.
 49. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem* 2010;285(33):25103–8.
 50. Zofkova I, Matucha P. New insights into the physiology of bone regulation: the role of neuro-hormones. *Physiol Res* 2014;63(4):421–7.
 51. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol* 2011;6:121–45.
 52. Trotter M, Hixon BB. Sequential changes in weight, density, and percentage ash weight of human skeletons from an early fetal period through old age. *Anat Rec* 1974;179(1):1–18.
 53. Bonjour J-P, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex* 2009;51 Suppl 1:S5–17.
 54. Rizzoli R. Determinants of peak bone mass. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006;67(2):114–5.
 55. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am*

- 2010;48(3):483–95.
56. Sosa-Henríquez M., Sociedad Española de Medicina Interna Protocolos Osteoporosis. [Internet]. 2004 [cited 2015 Nov 15]; Available from: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/protocolos-osteoporosis.pdf>
 57. Wildner M, Peters A, Raghuvanshi VS, Hohnloser J, Siebert U. Superiority of age and weight as variables in predicting osteoporosis in postmenopausal white women. *Osteoporos Int* 2003;14(11):950–6.
 58. Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR, Eisman JA, Nguyen T V. Residual lifetime risk of fractures in women and men. *J Bone Miner Res* 2007;22(6):781–8.
 59. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 1990;263(5):665–8.
 60. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81(6):1804–9.
 61. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12(12):989–95.
 62. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359(9321):1929–36.
 63. Solomon L. Bone density in ageing Caucasian and African populations. *Lancet* 2(8156-8157):1326–30.
 64. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24(1):23–57.
 65. Kanis J, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19(4):399–428.
 66. Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014;11(1):9–14.
 67. Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int* 2008;19(5):595–606.
 68. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503(1):20–7.
 69. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16(11):1330–8.

70. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285(3):320–3.
71. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott 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(4):721–39.
72. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14(5):821–8.
73. Schousboe JT, Fink HA, Lui L, Taylor BC, Ensrud KE. Association between prior non-spine non-hip fractures or prevalent radiographic vertebral deformities known to be at least 10 years old and incident hip fracture. *J Bone Miner Res* 2006;21(10):1557–64.
74. Mitchell SC, Smith RL. Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. *Drug Metab Dispos* 2001;29(4 Pt 2):517–21.
75. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(5):333–40.
76. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280(24):2077–82.
77. Cooper C, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Melton LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992;7(2):221–7.
78. Mitani S, Shimizu M, Abo M, Hagino H, Kurozawa Y. Risk factors for second hip fractures among elderly patients. *J Orthop Sci* 2010;15(2):192–7.
79. Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O, Röck ND, Jeune B. Short time-frame from first to second hip fracture in the Funen County Hip Fracture Study. *Osteoporos Int* 2006;17(9):1353–7.
80. Schrøder HM, Petersen KK, Erlandsen M. Occurrence and incidence of the second hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* 1993;(289):166–9.
81. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004;35(5):1029–37.
82. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332(12):767–73.

83. Lewiecki EM. Bone density measurement and assessment of fracture risk. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(4):667–76.
84. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011;365(1):62–70.
85. Engelbrecht Y, de Wet H, Horsch K, Langeveldt CR, Hough FS, Hulley PA. Glucocorticoids induce rapid up-regulation of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and dephosphorylation of extracellular signal-regulated kinase and impair proliferation in human and mouse osteoblast cell lines. *Endocrinology* 2003;144(2):412–22.
86. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19(6):893–9.
87. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994;330(6):387–92.
88. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997;315(7112):841–6.
89. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int* 2012;23(8):2081–92.
90. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16(2):155–62.
91. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005;16(7):737–42.
92. Samelson EJ, Hannan MT, Zhang Y, Genant HK, Felson DT, Kiel DP. Incidence and risk factors for vertebral fracture in women and men: 25-year follow-up results from the population-based Framingham study. *J Bone Miner Res* 2006;21(8):1207–14.
93. Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, Shikany JM, Fink HA, Ensrud KE, et al. Predictors of non-spine fracture in elderly men: the MrOS study. *J Bone Miner Res* 2007;22(2):211–9.
94. Seeman E, Bianchi G, Khosla S, Kanis JA, Orwoll E. Bone fragility in men--where are we? *Osteoporos Int* 2006;17(11):1577–83.
95. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;358(14):1474–82.
96. Mukamal KJ, Robbins JA, Cauley JA, Kern LM, Siscovick DS. Alcohol consumption, bone density, and hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. *Osteoporos Int* 2007;18(5):593–602.

97. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, Cumming RG, Lord SR, March LM, et al. Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail elderly. *Osteoporos Int* 2007;18(5):603–10.
98. Suh TT, Lyles KW. Osteoporosis considerations in the frail elderly. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(4):481–6.
99. Cumming RG, Klineberg RJ. Fall frequency and characteristics and the risk of hip fractures. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(7):774–8.
100. Tinetti ME, Kumar C. The patient who falls: “It’s always a trade-off”. *JAMA* 2010;303(3):258–66.
101. Cummings SR. Treatable and untreatable risk factors for hip fracture. *Bone* 1996;18(3 Suppl):165S – 167S.
102. Polymeris A, Michalakis K, Sarantopoulou V. Secondary osteoporosis - an endocrinological approach focusing on underlying mechanisms. *Endocr Regul* 2013;47(3):137–48.
103. Bogoch ER, Elliot-Gibson V, Wang RYC, Josse RG. Secondary causes of osteoporosis in fracture patients. *J Orthop Trauma* 2012;26(9):e145–52.
104. Miller PD. Unrecognized and unappreciated secondary causes of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(3):613–28.
105. Taxel P, Kenny A. Differential diagnosis and secondary causes of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2000;2(6):11–21.
106. Odabasi E, Turan M, Tekbas F, Kutlu M. Evaluation of secondary causes that may lead to bone loss in women with osteoporosis: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279(6):863–7.
107. Yano S, Sugimoto T. [Fracture risk in secondary osteoporosis]. *Clin Calcium* 2010;20(9):1369–77.
108. Premaor MO, Compston JE. Testing for secondary causes of osteoporosis. *BMJ* 2010;341:c6959.
109. Briot K, Roux C. Drug-induced osteoporosis: beyond glucocorticoids. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10(2):102–9.
110. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69(1):73–82.
111. Weng M, Lane N. Medication-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5(4):139–45.
112. Rizzoli R, Bonjour J. Dietary protein and bone health. *J Bone Miner Res*

- 2004;19(4):527–31.
113. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;333(7572):775.
 114. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane database Syst Rev* 2010;(10):CD006944.
 115. Coin A, Perissinotto E, Enzi G, Zamboni M, Inelmen EM, Frigo AC, et al. Predictors of low bone mineral density in the elderly: the role of dietary intake, nutritional status and sarcopenia. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(6):802–9.
 116. Marcason W. What is the effect of a high-protein diet on bone health? *J Am Diet Assoc* 2010;110(5):812.
 117. Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone* 1996;19(1):9–12.
 118. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11(3):337–49.
 119. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14(9):1614–21.
 120. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000;27(5):585–90.
 121. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20(7):1185–94.
 122. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2006;17(4):565–74.
 123. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312(7041):1254–9.
 124. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(3):743–53.

125. Watts NB. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®): applications in clinical practice. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20(4):525–31.
126. Cooper C, Harvey NC. Osteoporosis risk assessment. *BMJ* 2012;344:e4191.
127. Kanis J, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44(5):734–43.
128. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011;22(9):2395–411.
129. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Technical Report. University of Sheffield, UK: WHO Collaborating Center; 2008 Report. University of Sheffield UWCC. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. 2008.
130. Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13(7):527–36.
131. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997;7(4):390–406.
132. Kanis J, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16(6):581–9.
133. McCloskey E, Kanis JA. FRAX updates 2012. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(5):554–60.
134. Chapurlat R. Contribution and limitations of the FRAX® tool. *Joint Bone Spine* 2013;80(4):355–7.
135. Kreidieh OI, El-Hajj Fuleihan G. Impact of changes in mortality on FRAX-derived fracture probabilities. *Bone* 2014;62:43–50.
136. Nguyen T, Center JR, Eisman JA. Individualized fracture risk assessment: progresses and challenges. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(4):532–41.
137. Kanis J, Odén A, McCloskey E, Johansson H, Wahl D, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012;23(9):2239–56.
138. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12(5):417–27.
139. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int*

- 2000;11(8):669–74.
140. Nguyen N, Frost S, Center J, Eisman J, Nguyen T. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int* 2008;19(10):1431–44.
 141. Nguyen N, Frost S, Center J, Eisman J, Nguyen T. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18(8):1109–17.
 142. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009;339:b4229.
 143. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012;344:e3427.
 144. Collins GS, Mallett S, Altman DG. Predicting risk of osteoporotic and hip fracture in the United Kingdom: prospective independent and external validation of QFractureScores. *BMJ* 2011;342:d3651.
 145. Kanis J, McCloskey E, 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(10):1395–408.
 146. Helmrich G, Carolina S. Screening for Osteoporosis. 2013;56(4):659–66.
 147. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005;16(3):229–38.
 148. Leslie WD, Schousboe JT. A review of osteoporosis diagnosis and treatment options in new and recently updated guidelines on case finding around the world. *Curr Osteoporos Rep* 2011;9(3):129–40.
 149. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. Umbrales de FRAX® para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2015;144(1):1–8.
 150. Badurski JE, Kanis JA, Johansson H, Dobreńko A, Nowak NA, Daniluk S, et al. The application of FRAX® to determine intervention thresholds in osteoporosis treatment in Poland. *Pol Arch Med Wewnętrznej* 2011;121(5):148–55.
 151. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, Kanis JA, Rizzoli R. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos Int* 2012;23(11):2579–89.
 152. McCloskey E. Assessing fracture risk in patients with osteoporosis. *Practitioner* 2013;257(1765):19–21, 2–3.

153. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013. :1–53.
154. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182(17):1864–73.
155. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013;75(4):392–6.
156. Hough S, Ascott-Evans B. NOFSA Guideline for the Diagnosis and Management of Osteoporosis. *J Endocrinol Metab Diabetes South Africa* 2010;15(3):107–8.
157. Green AD, Colón-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *JAMA* 2004;292(23):2890–900.
158. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8(9):1137–48.
159. Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E, Kolta S, Roux C, Fardellone P. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine* 2009;76(3):241–7.
160. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11(3):192–202.
161. Lewiecki EM, Borges JLC. Bone density testing in clinical practice. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(4):586–95.
162. Chun KJ. Bone densitometry. *Semin Nucl Med* 2011;41(3):220–8.
163. Blake GM, Fogelman I. An update on dual-energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med* 2010;40(1):62–73.
164. Laster AJ. Dual-energy x-ray absorptiometry: overused, neglected, or just misunderstood? *N C Med J* 2014;75(2):132–6.
165. Dondelinger R. Bone densitometry. *Biomed Instrum Technol* 2014;48(4):295–9.
166. Prins SH, Jørgensen HL, Jørgensen L V, Hassager C. The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone: a review. *Clin Physiol* 1998;18(1):3–17.
167. Chin K, Ima-Nirwana S. Calcaneal quantitative ultrasound as a determinant of bone health status: what properties of bone does it reflect? *Int J Med Sci* 2013;10(12):1778–83.

168. Flöter M, Bittar CK, Zabeu JL, Carneiro AC. Review of comparative studies between bone densitometry and quantitative ultrasound of the calcaneus in osteoporosis. *Acta Reum Port* 36(4):327–35.
169. Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 2009;71(3):415–24.
170. Link TM, Lang TF. Axial QCT: Clinical Applications and New Developments. *J Clin Densitom* 2014;17(4):438–48.
171. Li N, Li X-M, Xu L, Sun W-J, Cheng X-G, Tian W. Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis Detection Rates in Postmenopausal Women. *Int J Endocrinol* 2013;2013:895474.
172. Bauer JS, Link TM. Advances in osteoporosis imaging. *Eur J Radiol* 2009;71(3):440–9.
173. Baum T, Karampinos DC, Liebl H, Rummeny EJ, Waldt S, Bauer JS. High-resolution bone imaging for osteoporosis diagnostics and therapy monitoring using clinical MDCT and MRI. *Curr Med Chem* 2013;20(38):4844–52.
174. Thawait SK, Marcus MA, Morrison WB, Klufas RA, Eng J, Carrino JA. Research synthesis: what is the diagnostic performance of magnetic resonance imaging to discriminate benign from malignant vertebral compression fractures? Systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37(12):E736–44.
175. Tosun O, Fidan F, Erdil F, Tosun A, Karaoğlanoğlu M, Ardiçoğlu O. Assessment of lumbar vertebrae morphology by magnetic resonance imaging in osteoporosis. *Skeletal Radiol* 2012;41(12):1583–90.
176. Cerdá Gabaroi D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martínez MA, Muxí A, et al. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2010;17(1):135–9.
177. 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(10):4431–7.
178. Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone* 2004;35(1):312–9.
179. Deutschmann HA, Weger M, Weger W, Kotanko P, Deutschmann MJ, Skrabal F. Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density. *J Intern Med* 2002;252(5):389–97.
180. Eastell R, Ebeling PR. Bone turnover markers: a key tool for understanding osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20 Suppl 3:S237–8.

181. Devogelaer J, Boutsen Y, Gruson D, Manicourt D. Is there a place for bone turnover markers in the assessment of osteoporosis and its treatment? *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37(3):365–86.
182. Romero Barco CM, Manrique Arijia S, Rodríguez Pérez M. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin* 2014;8(3):149–52.
183. Silva I, Branco JC. Rank/Rankl/opg: literature review. *Acta Reum Port* 2011;36(3):209–18.
184. You L, Chen L, Pan L, Chen J. New insights into the gene function of osteoporosis. *Front Biosci* 2013;18:1088–97.
185. Levis S, Lagari VS. The role of diet in osteoporosis prevention and management. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10(4):296–302.
186. Weaver CM. Calcium and magnesium requirements of children and adolescents and peak bone mass. *Nutrition* 2000;16(7-8):514–6.
187. Goulding A, Rockell JE, Black RE, Grant AM, Jones IE, Williams SM. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J Am Diet Assoc* 2004;104(2):250–3.
188. Vatanparast H, Baxter-Jones A, Faulkner RA, Bailey DA, Whiting SJ. Positive effects of vegetable and fruit consumption and calcium intake on bone mineral accrual in boys during growth from childhood to adolescence: the University of Saskatchewan Pediatric Bone Mineral Accrual Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):700–6.
189. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone* 2008;43(2):312–21.
190. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;346:f228.
191. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
192. van der Meer IM, Middelkoop BJC, Boeke AJP, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int* 2011;22(4):1009–21.
193. Pludowski P, Grant WB, Bhattoa HP, Bayer M, Povoroznyuk V, Rudenka E, et al. Vitamin d status in central europe. *Int J Endocrinol* 2014;2014:589587.

194. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(3):321–8.
195. Dargent-Molina P, Sabia S, Touvier M, Kesse E, Bréart G, Clavel-Chapelon F, et al. Proteins, dietary acid load, and calcium and risk of postmenopausal fractures in the E3N French women prospective study. *J Bone Miner Res* 2008;23(12):1915–22.
196. Darling AL, Millward DJ, Torgerson DJ, Hewitt CE, Lanham-New SA. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009;90(6):1674–92.
197. Misra D, Berry SD, Broe KE, McLean RR, Cupples LA, Tucker KL, et al. Does dietary protein reduce hip fracture risk in elders? The Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2011;22(1):345–9.
198. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3 Suppl):584S – 592S.
199. Avenell A, Handoll HH. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *Cochrane database Syst Rev* 2010;(1):CD001880.
200. Tengstrand B, Cederholm T, Söderqvist A, Tidermark J. Effects of protein-rich supplementation and nandrolone on bone tissue after a hip fracture. *Clin Nutr* 2007;26(4):460–5.
201. Virtanen JK, Mozaffarian D, Willett WC, Feskanich D. Dietary intake of polyunsaturated fatty acids and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int* 2012;23(11):2615–24.
202. Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Dietary intakes of arachidonic acid and alpha-linolenic acid are associated with reduced risk of hip fracture in older adults. *J Nutr* 2011;141(6):1146–53.
203. Apalset EM, Gjesdal CG, Eide GE, Tell GS. Intake of vitamin K1 and K2 and risk of hip fractures: The Hordaland Health Study. *Bone* 2011;49(5):990–5.
204. Yaegashi Y, Onoda T, Tanno K, Kuribayashi T, Sakata K, Orimo H. Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K. *Eur J Epidemiol* 2008;23(3):219–25.
205. Fang Y, Hu C, Tao X, Wan Y, Tao F. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Metab* 2012;30(1):60–8.
206. Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R, Schaafsma A, van den Heuvel EGHM, Papaioannou N, et al. Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phylloquinone (vitamin K(1)) or

- menaquinone-7 (vitamin K (2)): the Postmenopausal Health S. *Calcif Tissue Int* 2012;90(4):251–62.
207. Knapen MHJ, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24(9):2499–507.
 208. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(12):1256–61.
 209. Ribaya-Mercado JD, Blumberg JB. Vitamin A: is it a risk factor for osteoporosis and bone fracture? *Nutr Rev* 2007;65(10):425–38.
 210. Barker ME, Blumsohn A. Is vitamin A consumption a risk factor for osteoporotic fracture? *Proc Nutr Soc* 2003;62(4):845–50.
 211. Promislow JHE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor E. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 2002;17(8):1349–58.
 212. White SC, Atchison KA, Gornbein JA, Nattiv A, Paganini-Hill A, Service SK. Risk factors for fractures in older men and women: The Leisure World Cohort Study. *Gend Med* 2006;3(2):110–23.
 213. Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 2002;287(1):47–54.
 214. Barker ME, McCloskey E, Saha S, Gossiel F, Charlesworth D, Powers HJ, et al. Serum retinoids and beta-carotene as predictors of hip and other fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 2005;20(6):913–20.
 215. Tanumihardjo SA. Vitamin A and bone health: the balancing act. *J Clin Densitom* 2013;16(4):414–9.
 216. Elmståhl S, Gullberg B, Janzon L, Johnell O, Elmståhl B. Increased incidence of fractures in middle-aged and elderly men with low intakes of phosphorus and zinc. *Osteoporos Int* 1998;8(4):333–40.
 217. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women--the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J* 2009;8:6.
 218. Whybro A, Jagger H, Barker M, Eastell R. Phosphate supplementation in young men: lack of effect on calcium homeostasis and bone turnover. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(1):29–33.
 219. Metz JA, Anderson JJ, Gallagher PN. Intakes of calcium, phosphorus, and protein, and physical-activity level are related to radial bone mass in young adult women. *Am J Clin Nutr* 1993;58(4):537–42.

220. Earnshaw SA, Worley A, Hosking DJ. Current diet does not relate to bone mineral density after the menopause. The Nottingham Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) Study Group. *Br J Nutr* 1997;78(1):65–72.
221. Conlan D, Korula R, Tallentire D. Serum copper levels in elderly patients with femoral-neck fractures. *Age Ageing* 1990;19(3):212–4.
222. Michaëlsson K, Holmberg L, Mallmin H, Sörensen S, Wolk A, Bergström R, et al. Diet and hip fracture risk: a case-control study. Study Group of the Multiple Risk Survey on Swedish Women for Eating Assessment. *Int J Epidemiol* 1995;24(4):771–82.
223. Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int* 2006;17(7):1055–64.
224. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PW. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1990;132(4):675–84.
225. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Crncevic-Orlic Z. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *J Am Coll Nutr* 2002;21(6):536–44.
226. Grainge MJ, Coupland CA, Cliffe SJ, Chilvers CE, Hosking DJ. Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption, and bone mineral density in postmenopausal women. The Nottingham EPIC Study Group. *Osteoporos Int* 1998;8(4):355–63.
227. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int* 2012;23(1):1–16.
228. Mikosch P. Alcohol and bone. *Wien Med Wochenschr* 2014;164(1-2):15–24.
229. Sommer I, Erkkilä AT, Järvinen R, Mursu J, Sirola J, Jurvelin JS, et al. Alcohol consumption and bone mineral density in elderly women. *Public Health Nutr* 2013;16(4):704–12.
230. Berg KM, Kunins H V, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008;121(5):406–18.
231. Evans CE, Chughtai AY, Blumsohn A, Giles M, Eastell R. The effect of dietary sodium on calcium metabolism in premenopausal and postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 1997;51(6):394–9.
232. Harrington M, Bennett T, Jakobsen J, Ovesen L, Brot C, Flynn A, et al. The effect of a high-protein, high-sodium diet on calcium and bone metabolism in postmenopausal women and its interaction with vitamin D receptor genotype.

- Br J Nutr 2004;91(1):41–51.
233. Devine A, Criddle RA, Dick IM, Kerr DA, Prince RL. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1995;62(4):740–5.
 234. Coxam V. Phyto-oestrogens and bone health. *Proc Nutr Soc* 2008;67(2):184–95.
 235. Liu J, Ho SC, Su Y, Chen W, Zhang C, Chen Y. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2009;44(5):948–53.
 236. Taku K, Melby MK, Takebayashi J, Mizuno S, Ishimi Y, Omori T, et al. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19(1):33–42.
 237. Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S, Ishimi Y. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010;47(2):413–23.
 238. Iqbal J, Sun L, Cao J, Yuen T, Lu P, Bab I, et al. Smoke carcinogens cause bone loss through the aryl hydrocarbon receptor and induction of Cyp1 enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(27):11115–20.
 239. Kassi EN, Stavropoulos S, Kokkoris P, Galanos A, Moutsatsou P, Dimas C, et al. Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones (Athens)* 2014;
 240. Nachtigall MJ, Nazem TG, Nachtigall RH, Goldstein SR. Osteoporosis risk factors and early life-style modifications to decrease disease burden in women. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(4):650–3.
 241. Carter MI, Hinton PS. Physical activity and bone health. *Mo Med* 2014;111(1):59–64.
 242. Babatunde OO, Forsyth JJ, Gidlow CJ. A meta-analysis of brief high-impact exercises for enhancing bone health in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23(1):109–19.
 243. Christianson MS, Shen W. Osteoporosis prevention and management: nonpharmacologic and lifestyle options. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(4):703–10.
 244. Effective exercise for osteoporosis. Staying active can strengthen bones and preserve mobility. *Harv Womens Health Watch* 2014;21(6):3.
 245. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for

- preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane database Syst Rev* 2011;(7):CD000333.
246. Koike T, Orito Y, Toyoda H, Tada M, Sugama R, Hoshino M, et al. External hip protectors are effective for the elderly with higher-than-average risk factors for hip fractures. *Osteoporos Int* 2009;20(9):1613–20.
 247. Sawka AM, Boulos P, Beattie K, Thabane L, Papaioannou A, Gafni A, et al. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1461–74.
 248. Birks YF, Porthouse J, Addie C, Loughney K, Saxon L, Baverstock M, et al. Randomized controlled trial of hip protectors among women living in the community. *Osteoporos Int* 2004;15(9):701–6.
 249. Cummings-Vaughn LA, Gammack JK. Falls, osteoporosis, and hip fractures. *Med Clin North Am* 2011;95(3):495–506.
 250. Colón-Emeric CS, Lyles KW, House P, Levine DA, Schenck AP, Allison J, et al. Randomized trial to improve fracture prevention in nursing home residents. *Am J Med* 2007;120(10):886–92.
 251. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane database Syst Rev* 2012;9:CD007146.
 252. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:435–48.
 253. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38(5):617–27.
 254. Ebetino FH, Hogan A-ML, Sun S, Tsoumpra MK, Duan X, Triffitt JT, et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* 2011;49(1):20–33.
 255. Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:209–57.
 256. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P, Eastell R, Boonen S. Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 2013;28(10):2049–59.
 257. Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Saf* 2007;30(9):755–63.
 258. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with

- existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535–41.
259. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(22):1437–43.
 260. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane database Syst Rev* 2008;(1):CD001155.
 261. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, 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(5):292–9.
 262. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343(9):604–10.
 263. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350(12):1189–99.
 264. Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011;49(1):2–19.
 265. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83–91.
 266. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282(14):1344–52.
 267. Harrington JT, Ste-Marie L, 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(2):129–35.
 268. Roux C, Seeman E, Eastell R, Adachi J, Jackson RD, Felsenberg D, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004;20(4):433–9.
 269. Boonen S, McClung MR, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Barton IP, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(11):1832–9.

270. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int* 2009;29(3):311–5.
271. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):1006–13.
272. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75(6):462–8.
273. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241–9.
274. Reginster J, 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(5):654–61.
275. Miller PD, Epstein S, Sedarati F, Reginster J. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):207–13.
276. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008;35(3):488–97.
277. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003;14(10):801–7.
278. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809–22.
279. Boonen S, Reginster J, Kaufman J, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;367(18):1714–23.
280. Reid DM, Devogelaer J, Saag K, Roux C, Lau C, Reginster J, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9671):1253–63.

281. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27(2):243–54.
282. The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19(3):257–71.
283. 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(3):321–33.
284. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701–12.
285. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, Pepe A, Vacca F, Genazzani AR. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008;59(1):2–6.
286. Schaeffers M, Muysers C, Alexandersen P, Christiansen C. Effect of microdose transdermal 17beta-estradiol compared with raloxifene in the prevention of bone loss in healthy postmenopausal women: a 2-year, randomized, double-blind trial. *Menopause* 2009;16(3):559–65.
287. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(2):340–5.
288. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519.
289. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637–45.
290. Komm BS, Mirkin S. An overview of current and emerging SERMs. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;143C:207–22.
291. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23(12):1923–34.

292. Palacios S, de Villiers TJ, Nardone FDC, Levine AB, Williams R, Hines T, et al. Assessment of the safety of long-term bazedoxifene treatment on the reproductive tract in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 7-year, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Maturitas* 2013;76(1):81–7.
293. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AWC, Teglbjærg CS, Felsenberg D, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012;23(1):351–63.
294. Blick SKA, Dhillon S, Keam SJ. Teriparatide: a review of its use in osteoporosis. *Drugs* 2008;68(18):2709–37.
295. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434–41.
296. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):1871–80.
297. Han S, Wan S. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2012;66(2):199–209.
298. Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, Sherrill B, Wu Y, Mann BH, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *J Bone Miner Res* 2012;27(12):2429–37.
299. Cipriani C, Capriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. *J Bone Miner Res* 2012;27(12):2419–28.
300. Marie PJ. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int* 2005;16 Suppl 1:S7–10.
301. European Medicines Agency. PRAC recommends suspending use of Protelos/Osseor [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 27]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Protelos_and_Osseor/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500159374.pdf
302. Muñoz-Torres M, Alonso G, Raya MP. Calcitonin therapy in osteoporosis. *Treat Endocrinol* 2004;3(2):117–32.
303. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use recommends limiting long-term use of calcitonin medicines [Internet]. 2012 [cited 2014 Jul 27]; Available from:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/07/WC500130122.pdf#page=1&zoom=auto,-82,842
304. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of calcitonin containing medicines [Internet]. 2012 [cited 2014 Jul 27]; Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Calcitonin_31/WC500130149.pdf
 305. Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. *Ann Pharmacother* 2013;47(12):1675–84.
 306. Lewiecki EM. Denosumab update. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(4):369–73.
 307. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756–65.
 308. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011;26(8):1829–35.
 309. Dempster DW, Laming CL, Kostenuik PJ, Grauer A. Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data. *Clin Ther* 2012;34(3):521–36.
 310. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012;27(3):694–701.
 311. Brown JP, Roux C, Törring O, Ho P-R, Beck Jensen J, Gilchrist N, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res* 2013;28(4):746–52.
 312. Bhutani G, Gupta MC. Emerging therapies for the treatment of osteoporosis. *J Midlife Health* 2013;4(3):147–52.
 313. Tang BMP, 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(9588):657–66.
 314. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington: 2010.
 315. Bauer DC. Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med* 2013;369(16):1537–43.

316. Reid IR. Should we prescribe calcium supplements for osteoporosis prevention? *J bone Metab* 2014;21(1):21–8.
317. 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.
318. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Hei. *Heart* 2012;98(12):920–5.
319. Fournier MR, Targownik LE, Leslie WD. Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures. *Maturitas* 2009;64(1):9–13.
320. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364(3):248–54.
321. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):4–8.
322. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009;24(4):693–701.
323. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116(9):634–9.
324. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Oray EJ, Lips P, Meunier PJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367(1):40–9.
325. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009;20(2):315–22.
326. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourehchi MM, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):2997–3006.
327. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38(1):141–60.
328. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1153–8.

329. Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992;326(6):357–62.
330. Richey F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster J. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005;76(3):176–86.
331. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster J. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004;15(4):301–10.
332. Gallagher JC, Rapuri PB, Smith LM. An age-related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):51–8.
333. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane database Syst Rev* 2014;4:CD000227.
334. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9(22):1–160.
335. del Pino Montes J. Coste de la osteoporosis postmenopáusica. *Rev Osteoporos y Metab Miner* 2012;4(Supl.1):17–21.
336. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17(12):1726–33.
337. Borgström F, Sobocki P, Ström O, Jönsson B. The societal burden of osteoporosis in Sweden. *Bone* 2007;40(6):1602–9.
338. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, Sebaldt RJ, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:11.
339. Ohsfeldt RL, Borisov NN, Sheer RL. Fragility fracture-related direct medical costs in the first year following a nonvertebral fracture in a managed care setting. *Osteoporos Int* 2006;17(2):252–8.
340. International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis in the European Union: Ten Years of Progress and Ongoing Challenges*. 2008.
341. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2002;6(29):1–146.

342. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16 Suppl 2:S3–7.
343. Borgström F, Carlsson A, Sintonen H, Boonen S, Haentjens P, Burge R, et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporos Int* 2006;17(7):996–1007.
344. Gutiérrez L, Roskell N, Castellsague J, Beard S, Rycroft C, Abeyasinghe S, et al. Clinical burden and incremental cost of fractures in postmenopausal women in the United Kingdom. *Bone* 2012;51(3):324–31.
345. Dolan P, Torgerson DJ. The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. *Osteoporos Int* 1998;8(6):611–7.
346. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116(3):86–8.
347. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008;42(2):278–85.
348. Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna* 2002;19(8):389–95.
349. Ström O, Borgström F, Sen SS, Boonen S, Haentjens P, Johnell O, et al. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries-an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int* 2007;18(8):1047–61.
350. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects, the 2012 Revision [Internet]. [cited 2014 Jul 27];Available from: <http://esa.un.org/wpp/>
351. Consejo General de colegios oficiales de farmacéuticos. Portalfarma.com [Internet]. 2014 [cited 2015 Jan 19];Available from: <http://www.portalfarma.com/>
352. Mondal MK, Jana TK, Giri Jana S, Roy H. Height prediction from ulnar length in females: a study in Burdwan district of West Bengal (regression analysis). *J Clin Diagn Res* 2012;6(8):1401–4.
353. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911–30.
354. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013;75(4):392–6.

355. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [Internet]. 2014 [cited 2014 Jul 28]; Available from: <http://nof.org/files/nof/public/content/file/2791/upload/919.pdf>
356. DVO Guideline 2009 for Prevention , Diagnosis and Therapy of Osteoporosis in Adults. *Osteologie* 2011;(20):55–74.
357. Makras P, Vaiopoulos G, Lyritis GP. 2011 guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012;12(1):38–42.
358. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2010.
359. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Menoguía Osteoporosis. 2012.
360. Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin* 2011;7(6):357–79.
361. Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Guía de practica clínica: Osteoporosis. 2010.
362. Junta de Castilla y León Consejería de Sanidad Gerencia Regional de Salud. Sacyl. Guia Para el Manejo de la Osteoporosis en Castilla y León. 2006.
363. Junta de Castilla y León Consejería de Sanidad Gerencia Regional de Salud. Sacyl. Osteoporosis : Seguridad de los tratamientos y recomendaciones. 2013.
364. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid. Madrid: Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad; 2007.
365. Guía Farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria posmenopáusica. 2009;1–41.
366. Boletín Canario de Uso Racional del Medicamento del Servicio Canario de Salud. Osteoporosis en la posmenopausia. 2012.
367. Eskualdeko Farmakoterapi Informazioa Información Farmacoterapéutica De La Comarca. Osteoporosis Postmenopáusica: ¿estamos previniendo las fracturas? [Internet]. 2006 [cited 2015 Mar 19]; Available from: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/eu/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v14_n10.pdf

368. Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX™ tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:30.
369. Castilla y León. 2011. Resolución de 12 de enero de 2011, del Presidente de la Gerencia Regional de Salud, por la que se fijan las tarifas máximas y los porcentajes de revisión de tarifas aplicables en 2010 a la prestación de servicios de asistencia sanitaria concertada en el ámbito de la GR de S. Boletín Oficial de Castilla y León, 31 de enero de 2011,20, pp. 7943-7983 [Internet]. [cited 2015 Nov 15];Available from: <http://bocyl.jcyl.es/html/2011/01/31/html/BOCYL-D-31012011-13.do>
370. Ministerio de Ciencia e Innovación. Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en España. IPE 63/2010. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III, 2010.
371. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12(1):18–23.
372. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839–42.
373. International Osteoporosis Foundation. National and regional osteoporosis guidelines [Internet]. [cited 2015 Nov 15];Available from: <http://www.osteofound.org/national-regional-osteoporosis-guidelines>
374. Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bull* 1945;1(6):80–3.
375. Efron B. Better Bootstrap Confidence Intervals. *J Am Stat Assoc* 1987;82(397):171–85.
376. Haukoos JS, Lewis RJ. Advanced statistics: bootstrapping confidence intervals for statistics with “difficult” distributions. *Acad Emerg Med* 2005;12(4):360–5.
377. Bland JM, Altman DG. Transformations, means, and confidence intervals. *BMJ* 1996;312(7038):1079.
378. Bland JM, Altman DG. Transforming data. *BMJ* 1996;312(7033):770.
379. Bland JM, Altman DG. The use of transformation when comparing two means. *BMJ* 1996;312(7039):1153.
380. Ruskey F, Savage CD, Wagon S. The search for simple symmetric Venn diagrams. *Not Am Math Soc* 2006;53(11):1304–11.
381. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33(1):159–74.

382. González López-Valcárcel B, Sosa Henríquez M. Estimación del riesgo de fractura osteoporótica a los 10 años para la población española. *Med Clin (Barc)* 2013;140(3):104–9.
383. Reginster J-Y, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006;38(2 Suppl 1):S4–9.
384. Bouza C, López T, Palma M, Amate JM. Hospitalised osteoporotic vertebral fractures in Spain: analysis of the national hospital discharge registry. *Osteoporos Int* 2007;18(5):649–57.
385. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom* 2013;16(4):455–66.
386. Instituto Nacional de Estadística. Datos de la población española en el año 2009. [Internet]. Available from: www.ine.es
387. Martínez-Aguilà D, Gómez-Vaquero C, Rozadilla A, Romera M, Narváez J, Nolla JM. Decision rules for selecting women for bone mineral density testing: application in postmenopausal women referred to a bone densitometry unit. *J Rheumatol* 2007;34(6):1307–12.
388. Barcenilla-Wong AL, Chen JS, March LM. Concern and risk perception of osteoporosis and fracture among post-menopausal Australian women: results from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) cohort. *Arch Osteoporos* 2013;8(1-2):155.
389. Rentero ML, Carbonell C, Casillas M, Béjar MG, Berenguer R, Study F. Risk Factors for Osteoporosis and Fractures in Postmenopausal Women Between 50 and 65 Years of Age in a Primary Care Setting in Spain : A Questionnaire. *Open Rheumatol J* 2008;(2):58–63.
390. González-macías J, Marín F, Vila J, Díez-pérez A, Investigación D De, Lilly M, et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin* 2004;123(3):85–9.
391. Tebé C, Río LM del, Casas L, Estrada M-D, Kotzeva A, Gregorio S Di, et al. Factores de riesgo de fracturas por fragilidad en una cohorte de mujeres españolas. *Gac Sanit* 2011;25(6):507–12.
392. Baró F, Cano A, Sánchez Borrego R, Ferrer J, González Rodríguez SP, Neyro JL, et al. Frequency of FRAX risk factors in osteopenic postmenopausal women with and without history of fragility fracture. *Menopause* 2012;19(11):1193–9.
393. Sanfélix-Genovés J, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Hurtado I, Fluixà C, Fuertes a, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int* 2013;24(3):1045–55.

394. Kuchuk NO, Pluijm SMF, van Schoor NM, Looman CWN, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1244–50.
395. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20(11):1807–20.
396. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85(8):752–7.
397. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266–81.
398. Hirani V, Tull K, Ali A, Mindell J. Urgent action needed to improve vitamin D status among older people in England! *Age Ageing* 2010;39(1):62–8.
399. Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, Lambert L, Holton KF, Hoffman AR, et al. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1214–22.
400. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338(12):777–83.
401. Giusti A, Barone A, Razzano M, Pizzonia M, Oliveri M, Palummeri E, et al. High prevalence of secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D in hospitalized elderly with and without hip fracture. *J Endocrinol Invest* 2006;29(9):809–13.
402. Diab DL, Watts NB. Secondary osteoporosis: differential diagnosis and workup. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(4):686–93.
403. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National osteoporosis society vitamin D guideline summary. *Age Ageing* 2014;43(5):592–5.
404. Souberbielle J-C, Courbebaisse M, Cormier C, Pierrot-Deseilligny C, Viard J-P, Jean G, et al. When should we measure vitamin D concentration in clinical practice? *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243(Suppl 243):129–35.
405. Aaron JE, Gallagher JC, Anderson J, Stasiak L, Longton EB, Nordin BE, et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *Lancet* 1974;1(7851):229–33.
406. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):321–31.
407. Saghafi M, Azarian A, Hashemzadeh K, Sahebari M, Rezaieyazdi Z. Bone densitometry in patients with osteomalacia: is it valuable? *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013;10(3):180–2.

408. Zhang V, Jiang X, Farukhi YZ, Rosen CJ, Schnatz PF. Vitamin D and calcium: what do we need to know? *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(4):654–8.
409. 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.
410. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int* 2012;23(10):2479–87.
411. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Osteomalacia: the missing link in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws? *Oncologist* 2012;17(8):1114–9.
412. Roux C, Binkley N, Boonen S, Kiel DP, Ralston SH, Reginster J, et al. Vitamin D status and bone mineral density changes during alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2014;94(2):153–7.
413. Tamaki J, Iki M, Kadowaki E, Sato Y, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Arm span increases predictive value of models for prevalent vertebral deformities: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *Maturitas* 2009;64(4):241–5.
414. Ofluoglu D, Unlu F, Akyuz G. Relationship between arm span and height in postmenopausal osteoporotic women. *Rheumatol Int* 2008;28(8):737–41.
415. Versluis RG, Petri H, van de Ven CM, Scholtes AB, Broerse ER, Springer MP, et al. Usefulness of armspan and height comparison in detecting vertebral deformities in women. *Osteoporos Int* 1999;9(2):129–33.
416. Verhaar HJ, Koele JJ, Neijzen T, Dessens JA, Duursma SA. Are arm span measurements useful in the prediction of osteoporosis in postmenopausal women? *Osteoporos Int* 1998;8(2):174–6.
417. Wang X, Duan Y, Henry M, Kim B, Seeman E. Body segment lengths and arm span in healthy men and women and patients with vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2004;15(1):43–8.
418. Uzunca K, Birtane M, Zateri C. Arm span-height difference is not an indicator of osteoporosis or associated vertebral deformity in postmenopausal women. *Int J Clin Pract* 2008;62(1):157–9.
419. Gauld LM, Fracp M, Carlin JB. Height prediction from ulna length. *Dev Med Child Neurol* 2004;46(7):475–80.
420. Sorkin JD, Muller DC, Andres R. Longitudinal Change in Height of Men and Women: Implications for Interpretation of the Body Mass Index. *1999;150(9):969–77.*

421. Weinbrenner T, Vioque J, Barber X, Asensio L. Estimation of height and body mass index from demi-span in elderly individuals. *Gerontology* 2006;52(5):275–81.
422. Hirani V, Mindell J. A comparison of measured height and demi-span equivalent height in the assessment of body mass index among people aged 65 years and over in England. *Age Ageing* 2008;37(3):311–7.
423. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9(8):1137–41.
424. Delmas PD. Do we need to change the WHO definition of osteoporosis? *Osteoporos Int* 2000;11(3):189–91.
425. Licata AA. Bone density, bone quality, and FRAX: changing concepts in osteoporosis management. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):92–6.
426. Binkley N, Adler R, Bilezikian JP. Osteoporosis diagnosis in men: the T-score controversy revisited. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12(4):403–9.
427. Binkley NC, Schmeer P, Wasnich RD, Lenchik L. What are the criteria by which a densitometric diagnosis of osteoporosis can be made in males and non-Caucasians? *J Clin Densitom* 2002;5 Suppl:S19–27.
428. Gregson CL, Hardcastle SA, Cooper C, Tobias JH. Friend or foe: high bone mineral density on routine bone density scanning, a review of causes and management. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(6):968–85.
429. Gogate Y, Bhadada SK. FRAX: Facts and Fantasy. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl 2):S224–6.
430. Järvinen TLN, Jokihara J, Guy P, Mba M, Alonso-coello P, Collins GS, et al. Commentary Conflicts at the heart of the FRAX tool. 2014;186(3):165–7.
431. 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(2):99–111.
432. Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Melton LJ, Kane RL. Universal bone densitometry screening combined with alendronate therapy for those diagnosed with osteoporosis is highly cost-effective for elderly women. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(10):1697–704.
433. Gadam RK, Schlauch K, Izuora KE. Frax prediction without BMD for assessment of osteoporotic fracture risk. *Endocr Pract* 2013;19(5):780–4.
434. Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. High fracture probability with FRAX usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. *Osteoporos Int* 2012;23(1):391–7.

435. Watts NB, Siris ES, Cummings SR, Bauer DC. Filtering FRAX. *Osteoporos Int* 2010;21(4):537–41.
436. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie W. FRAX(®) with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2012;90(1):1–13.
437. Kanis J, Johansson H, Oden A, McCloskey E. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009;44(6):1049–54.
438. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey E. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. *Bone* 2010;47(4):729–35.
439. Kanis J, Johansson H, Oden A, McCloskey E. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX(®). *Osteoporos Int* 2011;22(8):2347–55.
440. McCloskey E, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A, et al. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res* 2012;27(7):1480–6.
441. McCloskey E, Johansson H, Oden A, Vasireddy S, Kayan K, Pande K, et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy-additional results from a double-blind, placebo-controlled randomised study. *Osteoporos Int* 2009;20(5):811–7.
442. Kanis J, 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(4):385–97.
443. Del Río Barquero L , Tebé Cordomi C, Johansson H, Di Gregorio Marcon S , Estrada Sabadell D ECM. Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX® en una cohorte española. *Rev Osteoporos Metab Min* 2011;(3)285-94
444. González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone* 2012;50(1):373–7.
445. Marín F, González-Macías J, Moya R, Onrubia C, Cancelo C, Alvarez S, et al. Fractura no vertebral por fragilidad en una cohorte de 5.201 mujeres de 65 años o más durante 3 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2006;127(11):401–4.
446. Naranjo A, Ojeda Bruno S. FRAX español: se hace camino al andar. *Med Clin (Barc)* 2015;144(1):21–3.
447. Azagra R, Zwart M, Aguyé A, Encabo G. Precauciones necesarias al utilizar los

- umbrales predictivos de la herramienta FRAX® en la población española para decidir la necesidad de solicitar una densitometría ósea axial. *Aten Primaria* 2012;44(3):183–4.
448. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int* 2013;24(8):2135–52.
 449. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, Harrington JT, McKinney RE, McLellan A, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res* 2012;27(10):2039–46.
 450. Marsh D, Akesson K, Beaton DE, Bogoch ER, Boonen S, Brandi M, et al. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int* 2011;22(7):2051–65.
 451. Giangregorio L, Papaioannou A, Cranney A, Zytaruk N, Adachi JD. Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35(5):293–305.
 452. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int* 2004;15(10):767–78.
 453. Harrington J. Dilemmas in providing osteoporosis care for fragility fracture patients, vol. II. *US Musculoskeletal Review – Touch Briefings*; 2006 December. pp. 64–5.
 454. Chami G, Jeys L, Freudmann M, Connor L, Siddiqi M. Are osteoporotic fractures being adequately investigated? A questionnaire of GP & orthopaedic surgeons. *BMC Fam Pract* 2006;7(1):7.
 455. Cooper C, Mitchell P, Kanis JA. Breaking the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int* 2011;22(7):2049–50.
 456. Hall LN, Shrader SP, Ragucci KR. Evaluation of compliance with osteoporosis treatment guidelines after initiation of a pharmacist-run osteoporosis service at a family medicine clinic. *Ann Pharmacother* 2009;43(11):1781–6.
 457. Carbonell C, Díez A, Calaf J, Caloto MT, Nocea G, Lara N. Initial treatment trends in patient with osteoporosis: use of antiresorptive agents and pharmacologic supplements (calcium and vitamin D) in clinical practice. *Reumatol Clin* 2012;8(1):3–9.
 458. Halpern R, Becker L, Iqbal SU, Kazis LE, Macarios D, Badamgarav E. The association of adherence to osteoporosis therapies with fracture, all-cause medical costs, and all-cause hospitalizations: a retrospective claims analysis of female health plan enrollees with osteoporosis. *J Manag Care Pharm* 2011;17(1):25–39.
 459. Harris ST, Reginster J, 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(5):758–65.
460. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007;18(1):25–34.
 461. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación. “Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en ESPAÑA” IPE 63/2010. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Diciembre de 2010.
 462. Martin KE, Yu J, Campbell HE, Abarca J, White TJ. Analysis of the Comparative Effectiveness of 3 Oral Bisphosphonates in a Large Managed Care Organization: Adherence, Fracture Rates, and All-Cause Cost. 2011;17(8).
 463. Hadji P, Minne H, Pfeifer M, Bourgeois P, Fardellone P, Licata A, et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized, crossover study (BALTO II). *Joint Bone Spine* 2008;75(3):303–10.
 464. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):1895–903.
 465. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007;357(18):nihpa40967.
 466. Darbà J, Pérez-Álvarez N, Kaskens L, Holgado-Pérez S, Racketa J, Rejas J. Cost-effectiveness of bazedoxifene versus raloxifene in the treatment of postmenopausal women in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:327–36.
 467. Parthan A, Kruse M, Yurgin N, Huang J, Viswanathan HN, Taylor D. Cost effectiveness of denosumab versus oral bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis in the US. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11(5):485–97.
 468. Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 2013;8(1-2):144.
 469. Ringe JD, Möller 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(2):213–21.

470. van den Bergh JPW, Bouts ME, van der Veer E, van der Velde RY, Janssen MJW, Geusens PP, et al. Comparing tolerability and efficacy of generic versus brand alendronate: a randomized clinical study in postmenopausal women with a recent fracture. *PLoS One* 2013;8(10):e78153.
471. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami 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(5):2816–22.
472. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane database Syst Rev* 2006;18(4):CD005326.
473. 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(5):459–68.
474. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ranelato de estroncio (Osseor, Protelos): la revisión europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable [Internet]. 2014 [cited 2015 Jan 26]; Available from: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_01-2014-ranelato-estroncio.htm
475. Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone* 2014;58:126–35.
476. Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 2012;23(3):797–809.
477. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):972–80.
478. 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(6):2149–57.
479. Reginster J, Ferrari S, Hadji P. Current challenges in the treatment of osteoporosis: an opportunity for bazedoxifene. *Curr Med Res Opin* 2014;30(6):1165–76.
480. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3609–17.
481. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships

- between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17(1):1–10.
482. Ellis AG, Reginster J, Luo X, G Bushmakina A, Williams R, Sutradhar S, et al. Indirect comparison of bazedoxifene vs oral bisphosphonates for the prevention of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *Curr Med Res Opin* 2014;30(8):1617–26.
 483. Franceschetti P, Bondanelli M, Caruso G, Ambrosio MR, Lorusso V, Zatelli MC, et al. Risk factors for development of atypical femoral fractures in patients on long-term oral bisphosphonate therapy. *Bone* 2013;56(2):426–31.
 484. Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedication, comorbidity and survival. *Age Ageing* 2010;39(2):203–9.
 485. Bliuc D, Nguyen D, Nguyen T, Eisman J, Center J. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. *J Bone Miner Res* 2013;28(11):2317–24.
 486. Center JR, Bliuc D, Nguyen T V, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007;297(4):387–94.
 487. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman J-M, Khosla S, Orwoll E, et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011;22(11):2789–98.
 488. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148(3):197–213.
 489. Laurent M, Gielen E, Claessens F, Boonen S, Vanderschueren D. Osteoporosis in older men: recent advances in pathophysiology and treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(4):527–39.
 490. Sim I, Ebeling PR. Treatment of osteoporosis in men with bisphosphonates: rationale and latest evidence. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5(5):259–67.
 491. Parthan A, Kruse M, Agodoa I, Silverman S, Orwoll E. Denosumab: a cost-effective alternative for older men with osteoporosis from a Swedish payer perspective. *Bone* 2014;59:105–13.
 492. Langdahl BL, Teglbjaerg CS, Ho P, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A 24-month Study Evaluating the Efficacy and Safety of Denosumab for the Treatment of Men With Low Bone Mineral Density: Results From the ADAMO Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;jc20144079.
 493. Cummings SR, Cosman F, Eastell R, Reid IR, Mehta M, Lewiecki EM. Goal-directed treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2013;28(3):433–8.

494. Silverman SL, Komm BS, Mirkin S. Use of FRAX®-based fracture risk assessments to identify patients who will benefit from osteoporosis therapy. *Maturitas* 2014;79(3):241–7.
495. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami 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(1):9–17.
496. 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(13):1216–26.
497. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3161–9.
498. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009;24(4):719–25.
499. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2010;25(10):2239–50.
500. Schnatz PF, Marakovits K, Dubois M, O’Sullivan DM. Osteoporosis screening and treatment guidelines: are they being followed? *Menopause* 2011;18(10):1072–8.
501. Bolland MJ, Grey A. Disparate outcomes from applying U.K. and U.S. osteoporosis treatment guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1856–60.
502. Bridges MJ, Ruddick S. Ability of FRAX/NOGG guidelines to identify patients sustaining low trauma fractures. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(2):391–2.
503. Hurtado I, Sanfélix-Gimeno G, Baixauli-Pérez C, Peiró S, Sanfélix-Genovés J. Impact on the population of different bone mineral density testing criteria and appropriateness of densitometries in the ESOSVAL cohort, Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):142–50.
504. Naranjo A, Rosas J, Ojeda S, Salas E. Management of osteoporosis in primary care before and after the result of densitometry: treatments in real practice versus the recommended by guidelines. CANAL study. *Reumatol Clin* 2013;9(5):269–73.
505. Bolland MJ, Grey A. Disparate outcomes from applying U.K. and U.S. osteoporosis treatment guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1856–

- 60.
506. Donaldson MG, Cawthon PM, Lui LY, Schousboe JT, Ensrud KE, Taylor BC, et al. Estimates of the proportion of older white men who would be recommended for pharmacologic treatment by the new US National Osteoporosis Foundation guidelines. *J Bone Miner Res* 2010;25(7):1506–11.
507. Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Francisco-Hernández F, Erausquin C, Rúa-Figueroa I, Rodríguez-Lozano C. Aplicación de las guías de prevención secundaria de fractura osteoporótica y del índice FRAX en una cohorte de pacientes con fractura por fragilidad. *Med Clin (Barc)* 2011;136(7):290–2.
508. De Felipe R, Cáceres C, Cimas M, Dávila G, Fernández S, Ruíz T. Características clínicas de los pacientes con tratamiento para la osteoporosis en un centro de Atención Primaria: ¿a quién tratamos en nuestras consultas? *Aten Primaria*. 2010;42:559–63.
509. Martínez-Laguna D, Sancho-Almela F, Cano-Collado E, Gardenes Moron JM, Morró i Pla J, Cos Claramunt FX, et al. Uso adecuado en Atención Primaria de los fármacos antirresortivos frente a la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3:77–83.
510. Cheung E, Kung AWC, Tan KCB. Outcomes of applying the NOF, NOGG and Taiwanese guidelines to a cohort of Chinese early postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(2):200–7.
511. Yoon J, Kwon S, Lim M, Joo K, Moon C, Jang J, et al. A comparison of three different guidelines for osteoporosis treatment in patients with rheumatoid arthritis in Korea. *Korean J Intern Med* 2010;25(4):436–46.
512. Gómez-Vaquero C, Bianchi M, Santo P, Roig-Vilaseca D, Narváez J, Nolla JM. The activity of a Spanish bone densitometry unit revisited under the point of view of FRAX. *Reumatol Clin* 2012;8(4):179–83.
513. Force UPST. Screening for osteoporosis: US preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2011;154(5):356–64.
514. Azagra R, López-Expósito F, Aguyé A, Encabo G. Predicción de fracturas por fragilidad o predicción de osteoporosis densitométrica. ¡Esta es la cuestión!. *Med Clin (Barc)* 2013;141(1):43–4.
515. Järvinen TLN, Sievänen H, Khan KM, Heinonen A, Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ* 2008;336(7636):124–6.
516. Fraser L, Langsetmo L, Berger C, Ioannidis G, Goltzman D, Adachi JD, et al. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: a population-based report from CaMos. *Osteoporos Int* 2011;22(3):829–37.
517. Leslie WD, Berger C, Langsetmo L, Lix LM, Adachi JD, Hanley DA, et al. Construction and validation of a simplified fracture risk assessment tool for Canadian women and men: results from the CaMos and Manitoba cohorts.

- Osteoporos Int 2011;22(6):1873–83.
518. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, Iki M, Uenishi K, Endo N, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis--executive summary. Arch Osteoporos 2012;7(1-2):3–20.
 519. Khan SN, Craig L, Wild R. Osteoporosis: therapeutic guidelines. Guidelines for practice management of osteoporosis. Clin Obstet Gynecol 2013;56(4):694–702.
 520. Sanfélix-Genovés J, Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, Hurtado I, Baixauli C, Peiró S. Variabilidad en las recomendaciones para el abordaje clínico de la osteoporosis. Med Clin (Barc) 2014;142(1):15–22.
 521. Morris CA, Cabral D, Cheng H, Katz JN, Finkelstein JS, Avorn J, Solomon DH. Patterns of bone mineral density testing: Current guidelines, testing rates, and interventions. J Gen Intern Med. 2004;19:783–90.
 522. Lewiecki EM. Review of guidelines for bone mineral density testing and treatment of osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2005;3(3):75–83.
 523. Roig Vilaseca D, Gómez Vaquero C. ¿Qué guía clínica debemos utilizar para el tratamiento de la osteoporosis?. Med Clin (Barc) 2011;136(7):293–4.
 524. Tosteson ANA, Melton LJ, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. Osteoporos Int 2008;19(4):437–47.
 525. Müller D, Pulm J, Gandjour A. Cost-effectiveness of different strategies for selecting and treating individuals at increased risk of osteoporosis or osteopenia: a systematic review. Value Health 2012;15(2):284–98.
 526. Elvey MH, Pugh H, Schaller G, Dhotar G, Patel B, Oddy MJ. Failure in the application of fragility fracture prevention guidelines. Ann R Coll Surg Engl 2014;96(5):381–5.
 527. Stevenson MD, Selby PL. Modelling the Cost Effectiveness of Interventions for Osteoporosis: Issues to Consider. Pharmacoeconomics 2014;32(8):735–43.