



Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la **osteoporosis primaria** en mujeres de la Comunidad de Madrid

Actualización 2015



Servicio Madrileño de Salud

Comunidad de Madrid





Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la **osteoporosis primaria** en mujeres de la Comunidad de Madrid

Actualización 2015



**Biblioteca
virtual**

Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la **Comunidad de Madrid** y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



www.madrid.org/publicamadrid

Para citar este documento:

Servicio Madrileño de Salud. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid. Madrid: Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad; 2015.

CONSEJERÍA DE SANIDAD
Servicio Madrileño de Salud

Coordina: Subdirección de C. de Farmacia y Productos Sanitarios.

Edita: Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos.

Depósito legal: M-11687-2015

Diseño e impresión: PIXEL CPG, S.L. 914 503 249

Tirada: 5.000 ejemplares y archivo electrónico en formato pdf.

Edición: 1/2015

Impreso en España - Printed in Spain

Presentación

Me complace presentar la actualización del documento *“Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres”* cuya primera edición ha sido referencia para los profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid.

La osteoporosis es un problema de salud para las mujeres de edad avanzada por la repercusión en la morbimortalidad y en la calidad de vida que suponen las fracturas clínicas, en especial las fracturas de cadera. En España, la probabilidad que tiene una mujer de presentar una fractura de cadera es claramente menor que en los países del norte de Europa o en Estados Unidos. En Madrid, esta probabilidad se sitúa por debajo de la media nacional, siendo la edad media de presentar una fractura de cadera de 83 años. A lo largo de los años, las tasas de incidencia de fractura de cadera han sido muy estables e independientes al consumo de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis.

Desde la publicación de las primeras recomendaciones en 2007, se han comercializado nuevos fármacos, se han notificado importantes problemas de seguridad con algunos de estos medicamentos y se han desarrollado algoritmos para el cálculo del riesgo de fractura alguno de los cuales ha sido ampliamente difundido como el FRAX.

Todo lo expuesto anteriormente justifica la necesidad de actualizar las recomendaciones encaminadas a desarrollar y mejorar un modelo que permita identificar a las mujeres de la Comunidad de Madrid con riesgo de fractura que podrían beneficiarse del tratamiento farmacológico y que evite la utilización inadecuada de recursos diagnósticos y farmacológicos en mujeres que no se benefician de ello, pero que sí estarían expuestas, de forma innecesaria, al riesgo de efectos adversos en caso de recibir tratamiento farmacológico.

El documento ha sido actualizado por el Grupo de Trabajo en Osteoporosis de la Comunidad de Madrid, formado por profesionales sanitarios de Atención Primaria y Atención Especializada del Servicio Madrileño de Salud y coordinado por la Dirección General de Gestión Económica y Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos. En él se revisa la repercusión de la osteoporosis en la calidad de vida y la morbimortalidad de los pacientes, los factores que influyen en el riesgo de fractura, las estrategias para la identificación de las mujeres con alta probabilidad de presentar fracturas, recomendaciones para la valoración del riesgo y la indicación de la densitometría y del tratamiento farmacológico, el análisis de la eficacia de los fármacos para la osteoporosis, recomendaciones específicas para la selección de los mismos, sin olvidar la importancia de las intervenciones no farmacológicas.

Al igual que en el documento anterior, la estrategia recomendada para prevenir una primera fractura de cadera se basa en:

- Realizar la valoración individual del riesgo de fractura considerando los factores de riesgo clínicos, edad y densitometría (en aquellos casos en los que esté indicada).
- Establecer recomendaciones sobre hábitos saludables (ejercicio físico, dieta adecuada, no fumar).
- Implementar medidas específicas para la prevención de caídas.
- Iniciar tratamiento farmacológico en aquellas mujeres que por su riesgo de fractura se podrían beneficiar del mismo.

El Grupo de Trabajo diseñó, en su momento, una herramienta para la cuantificación del riesgo que permitía la detección de los casos de riesgo de fractura para adecuar la intervención al grado de riesgo. En esta actualización se ha tenido en cuenta principalmente la prevención del riesgo de fractura de cadera, ya que es el evento clínico más importante, asumiendo que la intervención farmacológica dirigida a disminuir el riesgo de fractura de cadera previene también la fractura vertebral y otras fracturas osteoporóticas. Por otro lado se ha dado un paso más para mejorar la herramienta: se han utilizado los datos de incidencia de fractura de cadera de las mujeres de la Comunidad de Madrid y se ha modificado la forma de incluir la densitometría en la valoración del riesgo de fractura.

Confío en que el documento “Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid”, seguirá siendo de ayuda a los profesionales sanitarios y reportará beneficios para las mujeres con este problema de salud.

Jesús Vidart Anchía

*Director General de Gestión Económica y de Compras
de Productos Sanitarios y Farmacéuticos*

- Ángel Abad Revilla. Médico de Familia y Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Subdirección de Información y Atención al Paciente. Dirección General de Atención al Paciente. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Marta Alcaraz Borrajo. Farmacéutica. Subdirección de C. de Farmacia y PS. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Carlos María Isasi Zaragoza. F.E.A. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Lucía Jamart Sánchez. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Noroeste. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Luisa Lasheras Lozano. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Promoción de Salud. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Alberto López García-Franco. Médico de Familia. C.S. Doctor Mendiguchía Carriche. Dirección Asistencial Sur. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Pilar Pérez Cayuela. Médico de Familia. Subdirección de C. de Farmacia y PS. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Mónica Vázquez Díaz. F.E.A. Servicio de Reumatología. Hospital Ramón y Cajal. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

- Raquel Almodóvar González. F.E.A. Servicio de Reumatología. Fundación Hospital Alcorcón. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- M^a José Almodóvar Carretón. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Noroeste. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Nuria Caballero Ramírez. C.S. Juncal. Dirección Asistencial Este. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- M^a Ángeles Cruz Martos. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Sur. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Emilia de Dios Montoto. Jefe de Servicio. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Mostoles. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Ana Domínguez Castro. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Norte. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Inmaculada Fernández Esteban. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Centro. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Jacinta Landa Goñi. Médico de Familia. C.S. Pozuelo-Estación. Dirección Asistencial Noroeste. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Carmen Marina Meseguer Barros. Farmacéutica. Subdirección de C. de Farmacia y PS. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- M^a José Montero Fernández. Farmacéutica Atención Primaria. Dirección Asistencial Este. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Blanca Novella Arribas. Médico de Familia. Subdirección de C. de Farmacia y PS. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Guadalupe Olivera Cañadas. Médico de Familia. Dirección Técnica de Procesos y Calidad. Dirección General de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Javier Sáez de la Fuente. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

Coordinación

- Marta Alcaraz Borrajo. Farmacéutica. Subdirección de C. de Farmacia y PS. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- Pilar Pérez Cayuela. Médico de Familia. Subdirección de C. de Farmacia y PS. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

Acrónimos/Siglas utilizados en el texto

a

CM	Comunidad de Madrid
CMBD	Conjunto mínimo básico de datos
DMO	Densidad mineral ósea
DXA	Densitometría radiológica de doble energía
EA	Efectos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
HR	Hazard ratio
IC95%	Intervalo de confianza 95%
NNH	Número de pacientes que hay que tratar durante un tiempo determinado para que uno sufra un evento adverso
NNT	Número de pacientes a tratar durante un tiempo determinado con un fármaco para que uno obtenga efecto beneficioso o evite un evento
ONM	Osteonecrosis de mandíbula
OR	Odds Ratio
PHT	Hormona paratiroidea
RAR	Reducción absoluta del riesgo
RR	Riesgo relativo
RRR	Reducción relativa del riesgo
TEV	Tromboembolismo venoso



Resumen	11
1. Introducción	24
2. Calidad de vida y morbimortalidad en osteoporosis	28
2.1. Calidad de vida	28
2.2. Mortalidad	30
3. Factores de riesgo de fractura. Modelos de valoración del riesgo	32
3.1. Factores de riesgo de fracturas	32
3.1.1. Variabilidad geográfica	32
3.1.2. Edad	35
3.1.3. Densidad mineral ósea	41
Densitometría: ¿Z-score o T-score?	45
3.1.4. Factores de riesgo clínicos	46
3.2. Estrategias para la identificación de las mujeres con alta probabilidad de presentar fracturas	49
3.2.1. Estimación del riesgo de fractura en función de los valores de la densitometría	49
3.2.2. Estimación del riesgo absoluto de fractura en función de la edad y factores de riesgo	52
4. Recomendaciones para la valoración del riesgo, el uso de la densitometría, y la indicación de tratamiento farmacológico	58
4.1. Cálculo de la probabilidad (riesgo absoluto) de presentar una fractura de cadera en los próximos diez años, según la edad, en la Comunidad de Madrid	59
4.2. Factores de riesgo clínicos, riesgo relativo y puntuación de riesgo	59
4.3. Estimación de la probabilidad de presentar una fractura de cadera en los próximos diez años, según la edad y la puntuación de riesgo	60
4.4. Definición del umbral de riesgo	61

4.5. Utilización de la densitometría en la valoración del riesgo	63
4.6. Ventajas y limitaciones de la herramienta de valoración del riesgo de la Comunidad de Madrid	65
Anexo 1. Probabilidad (riesgo absoluto en porcentaje) de presentar una fractura de cadera en los próximos años dependiendo de la edad en mujeres de la Comunidad de Madrid	66
Anexo 2. Ejemplos de aplicación de las recomendaciones de las tablas de edad y puntuación de riesgo	67
Algoritmos	68
5. Intervenciones farmacológicas	71
5.1. Objetivos del tratamiento	71
5.2. ¿Cuándo iniciar el tratamiento?	72
5.3. ¿A quién tratar? Estrategia de valoración individual del riesgo	73
5.4. ¿Con qué tratar? Análisis de la eficacia y seguridad de los fármacos	73
5.4.1. Análisis de los resultados de los estudios	73
5.4.2. Análisis individualizado de los fármacos: eficacia	75
5.4.2.1. Bifosfonatos	75
5.4.2.2. Moduladores selectivos de receptores estrogénicos	80
5.4.2.3. Ranelato de estroncio	82
5.4.2.4. Teriparatida y hormona paratiroidea	82
5.4.2.5. Denosumab	84
5.4.2.6. Calcitonina	84
5.4.3. Tablas resumen de la eficacia farmacológica	85
5.4.4. Análisis individualizado de los fármacos: seguridad	85
5.4.4.1. Bifosfonatos	85
5.4.4.2. Moduladores selectivos de receptores estrogénicos	90
5.4.4.3. Ranelato de estroncio	90

5.4.4.4. Teriparatida y hormona paratiroidea	92
5.4.4.5. Denosumab	92
5.5. Aproximación práctica para la intervención farmacológica	94
5.6. Suplementos de calcio y vitamina D	97
5.6.1. Eficacia y seguridad de los suplementos de calcio y vitamina D en la prevención de fracturas	97
5.6.2. Eficacia de los suplementos de calcio y vitamina D en la prevención de caídas	100
5.7. Monitorización de tratamiento	101
5.8. Respuesta inadecuada al tratamiento	102
5.9. Conclusiones y recomendaciones sobre selección de tratamiento farmacológico	103
Anexo 3. Análisis de costes	106
6. Educación para la salud y prevención de fracturas osteoporóticas	107
6.1. Prevención de caídas	107
6.2. Promoción de hábitos de vida saludable	110
6.2.1. Fomentar una vida activa	110
6.2.2. Cubrir las necesidades nutritivas con una dieta saludable	111
6.2.3. La luz solar como fuente de vitamina D	112
6.2.4. Evitar el consumo de tabaco	112
Anexo 4. Intervención NIC. Enseñanza: actividad/ejercicio prescrito	113
Anexo 5. Plan de cuidados ante riesgo de caídas	116
Bibliografía	119

El objetivo de este documento es **actualizar** las recomendaciones dirigidas **a los profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid para la prevención primaria de las fracturas osteoporóticas o por fragilidad en las mujeres**. Para ello **se desarrolla un modelo que permite identificar a las mujeres con riesgo de fractura** que podrían beneficiarse del tratamiento farmacológico y evita la utilización inadecuada de recursos diagnósticos y farmacológicos en mujeres que no se benefician de ello, pero que sí estarían expuestas al riesgo de efectos adversos de forma innecesaria.

No son objetivos de este documento la osteoporosis secundaria, las mujeres con menopausia precoz ni las mujeres con circunstancias patológicas que incrementen el riesgo de fractura tales como tratamiento corticoideo, enfermedades reumatológicas (ej: artritis reumatoide), enfermedades digestivas (ej: enfermedad inflamatoria intestinal) o endocrinológicas (ej: hiperparatiroidismo) entre otras.

Calidad de vida y morbilidad en osteoporosis

La información sobre calidad de vida y morbilidad se detalla en el capítulo 2.

La osteoporosis es una enfermedad sistémica esquelética caracterizada por baja masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con el consiguiente incremento en la fragilidad ósea y la susceptibilidad a la fractura. Su impacto en la salud de la mujer viene determinado fundamentalmente por las consecuencias de las fracturas.

La información aportada por los estudios disponibles, permite concluir que 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 pacientes con fracturas vertebrales morfométricas.

La fractura de cadera se asocia a una reducción en la esperanza vida de un 10-20%, más marcada en el primer año después de la fractura y que puede persistir durante 10 años. Se estima que el incremento de la mortalidad es debido principalmente a la comorbilidad asociada aunque la propia fractura de cadera contribuye a este incremento del riesgo de mortalidad.

Tras una fractura vertebral el aumento de la mortalidad tiene que ver con la comorbilidad de los pacientes y posiblemente también influyan las circunstancias que rodean al episodio agudo.

Prevención primaria de fractura de cadera

La estrategia recomendada en este documento para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis implica identificar a las que presentan mayor riesgo de fractura y a aquellas que podrían obtener un beneficio con el tratamiento farmacológico. Por ello se recomienda:

- Realizar la valoración individual del riesgo de fractura considerando los factores de riesgo clínicos, edad y densitometría en aquellos casos en los que esté indicada.
- Establecer recomendaciones sobre hábitos saludables (ejercicio físico, dieta adecuada, no fumar).
- Implementar medidas específicas para la prevención de caídas (sobre todo en las mujeres de edad avanzada).
- Iniciar tratamiento farmacológico en aquellas mujeres que por su riesgo de fractura se podrían beneficiar del mismo.

Valoración del riesgo de fractura

La información sobre factores de riesgo y modelos de valoración del riesgo se detalla en el capítulo 3.

Factores de riesgo de fractura

Los factores que más influyen en la predicción del riesgo de fracturas son la edad y los factores de riesgo clínicos. La medición de la densidad mineral ósea (DMO) sólo proporciona información como factor de riesgo de fracturas.

Variabilidad geográfica

El riesgo de fractura varía con la localización geográfica, siendo España uno de los países con menor probabilidad de presentar una fractura de cadera.

Edad

- La edad avanzada es el factor de riesgo más importante de fractura.
- Los datos sobre fracturas de cadera y fracturas vertebrales que conllevan ingreso hospitalario en mujeres de la Comunidad de Madrid (año 2011) indican que:
 - La incidencia de fractura de cadera aumenta marcadamente a partir del intervalo de edad de 75 a 79 años.
 - La edad media de presentar una fractura de cadera es de 83 años.

- El 95% de las fracturas de cadera se producen en mujeres mayores de 66 años.
- El 82% de las fracturas vertebrales que conlleven ingreso se producen en mujeres mayores de 65 años.

Densidad mineral ósea (DMO) y densitometría

- La pérdida de masa ósea es un proceso natural asociado a la edad.
- No está recomendada la estimación del riesgo de fractura en los próximos años en función exclusivamente de los valores de la densitometría. Su utilidad como prueba de cribado es cuestionable ya que presenta limitaciones importantes:
 - Sólo se puede atribuir menos de un tercio de la predicción del riesgo de fractura al valor obtenido en la densitometría.
 - El aumento de la edad es siete veces más importante que el descenso densitométrico para la predicción del riesgo de fractura.
 - El valor predictivo de la densitometría depende críticamente de la edad de la mujer. Para un valor determinado de DMO el riesgo de fractura en los siguientes años va a depender de la edad de la mujer.
- La mayor parte de las fracturas se producen en mujeres sin osteoporosis densitométrica.
- La edad y los factores de riesgo clínicos son mucho más determinantes que los valores de DMO en la predicción de fracturas.
- La osteoporosis densitométrica es un factor de riesgo, no una enfermedad, y como tal debe incluirse en una estrategia de valoración individual del riesgo de fractura en los próximos años.
- Para aquellos casos en los que se precise la realización de densitometría, en este documento se recomienda utilizar como referencia el valor de Z-score (compara el valor de DMO de la mujer respecto al de mujeres de la misma edad) en lugar del valor de T-score (compara el valor de DMO individual de la mujer con el de una mujer caucásica promedio de 20-30 años).

Factores de riesgo clínicos

- Los factores de riesgo clínicos que se han mostrado más consistentes entre los diferentes estudios y más potentes en su asociación con el riesgo de fractura son: antecedente familiar de fractura de cadera, antecedente personal de fractura periférica después de los 50 años, fractura vertebral previa e índice de masa corporal ≤ 19 .
- El consumo de tabaco o de alcohol se relaciona con una mayor variabilidad y menor consistencia entre los estudios disponibles.

Recomendaciones para la valoración del riesgo de fractura de cadera, el uso de la densitometría e indicación de tratamiento farmacológico de la Comunidad de Madrid

La metodología se explica con más detalle en el capítulo 4 del documento.

El objetivo es cuantificar el riesgo que tienen las mujeres de presentar una fractura de cadera en los próximos 10 años, en función de la edad, los factores de riesgo clínicos y la densitometría en aquellos casos que sea necesaria, con el fin de detectar los casos que podrían beneficiarse del tratamiento farmacológico.

- En estas recomendaciones se tiene en cuenta el riesgo de fractura de cadera, ya que es el evento clínico más importante y del que se tiene mejor información epidemiológica. La intervención farmacológica dirigida a prevenir fractura de cadera previene también fractura vertebral y otras fracturas osteoporóticas.
- El modelo de valoración del riesgo consiste en:
 - a. *Estimación de la probabilidad que tiene una mujer de presentar una fractura de cadera en los próximos 10 años, según la edad y la puntuación de riesgo.*
 - Para la elaboración de la tabla de riesgo se ha utilizado los datos de fractura de cadera de las mujeres de la Comunidad de Madrid.
 - La puntuación de riesgo incluye los factores de riesgo de fractura clínicos más relevantes.

Factores de riesgo clínicos y puntuación de riesgo.

Factor de Riesgo	Puntuación de riesgo
Fractura después de los 50 años*	1
Antecedente familiar de fractura de cadera (padre, madre, hermana)	1
Índice de masa corporal ≤ 19	1
Fractura vertebral morfométrica previa**	2

*Considerar preferentemente las fracturas de húmero, extremidad distal del radio, pelvis, fémur y pierna.

** El criterio para considerar una deformación vertebral como fractura es una disminución de la altura del cuerpo vertebral del 20%. Se recomienda realizar radiografía en mujeres mayores de 65 años cuando exista sospecha de fractura por dolor axial sugerente, pérdida significativa de estatura (4 cm) y/o hipercifosis.

b. Indicación de tratamiento farmacológico.

- Se ha consensuado como umbral a partir del cual la mujer podría recibir tratamiento farmacológico el que presente un riesgo $\geq 10\%$ de fractura de cadera en los próximos diez años (color naranja de la tabla de riesgo).
- Para elegir el umbral de riesgo se han tenido en cuenta los siguientes criterios:
 1. Que no dejen de beneficiarse del tratamiento las personas con riesgo de fractura alto.
 2. Que el tratamiento con fármacos supere en beneficios a los riesgos asociados al mismo.
 3. Que sea consecuente con los ensayos clínicos de asignación aleatoria de intervención farmacológica.

- La decisión de iniciar tratamiento farmacológico se tomará de forma consensuada con la mujer, una vez informada del balance beneficio riesgo del tratamiento y considerando otras variables como calidad de vida.
- En mujeres mayores de 80 años, aunque es el grupo de mayor riesgo de fractura, debe individualizarse la decisión de iniciar tratamiento farmacológico teniendo en cuenta la falta de evidencia en este grupo de edad y que son personas polimedicadas con pluripatología. Es muy importante valorar la esperanza y calidad de vida, el riesgo de caída y establecer las medidas necesarias para reducir dicho riesgo.

c. *Recomendación sobre la realización de densitometría para la valoración del riesgo.*

- La densitometría contribuye, junto con la edad y los factores de riesgo clínicos, al cálculo del riesgo de fractura.
- El valor predictivo de la densitometría depende críticamente de la edad de la mujer por lo que se recomienda utilizar como referencia el valor de Z-score.
- Se recomienda hacer densitometría sólo en aquellas mujeres en las que el resultado (valor de Z) ayude a la toma de decisión sobre si iniciar o no tratamiento farmacológico. Es decir en aquellas mujeres cuyo riesgo de fractura a 10 años sea inferior al 10% (umbral de tratamiento) y que dependiendo del valor de la densitometría el riesgo de fractura de cadera pueda incrementarse por encima del 10% (mujeres con un riesgo calculado de fractura entre 2.8% y 10%, celdas azules de la tabla de riesgo).

Tabla de riesgo

Probabilidad (riesgo absoluto en %) de presentar una fractura de **cadera** en los próximos diez años, según la edad y la puntuación de riesgo.

Edad	Puntuación de riesgo					
	0	1	2	3	4	5
50-59 años	0,1	0,2	0,5	0,6	0,9	1,2
60-64 años	0,2	0,5	1,1	1,6	2,1	2,8
65-69 años	0,7	1,4	2,1	2,8	3,4	4,3
70-74 años	1,9	3,7	7,1	10,5	13	18,5
75-79 años	4	8	12,3	16,8	20,5	24,5
80-85 años	9	16,3	30,5	36,5	48	54

- No se recomienda hacer densitometría ya que ningún valor de Z-score incrementa el riesgo de fractura de cadera a 10 años por encima del 10%.
- No se recomienda hacer densitometría porque por edad y factores clínicos ya tienen un riesgo de fractura de cadera a 10 años superior al 10%.

d. *Inclusión del resultado de la densitometría en la valoración del riesgo.*

- La relación entre el riesgo de fractura y la DMO es continua y viene dada por un gradiente de riesgo. Por cada desviación estándar de descenso del Z-score en cuello femoral, el riesgo basal de presentar una fractura de cadera se multiplica por 2,6 (RR 2,6). Basado en esta asociación se ha elaborado un modelo matemático.

- En la tabla se especifica el valor de la Z-score por debajo del cual la mujer presenta un riesgo individual de fractura de cadera \geq 10% en los próximos 10 años, en las cuales podría considerarse el tratamiento farmacológico de acuerdo con la paciente tras conocer el balance riesgo-beneficio.

Inclusión del resultado de la densitometría en función de la edad y la puntuación de riesgo.

Edad	Puntuación de riesgo					
	0	1	2	3	4	5
50-59 años						
60-64 años						Z<-1,61
65-69 años				Z<-1,62	Z<-1,21	Z<-0,83
70-74 años		Z<-1,08	Z<-0,26			
75-79 años	Z<-0,93	Z<-0,16				
80-85 años	Z<0					

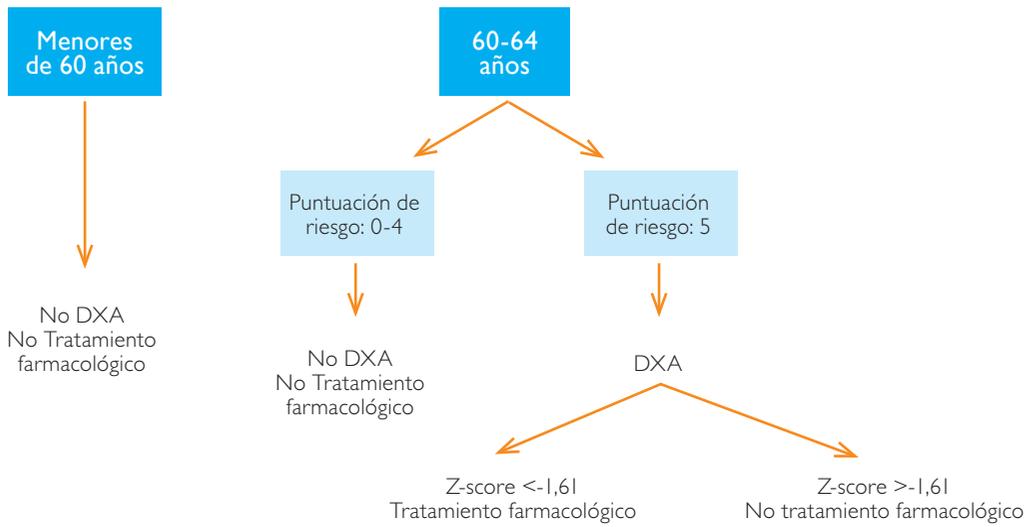
Comentarios sobre las recomendaciones

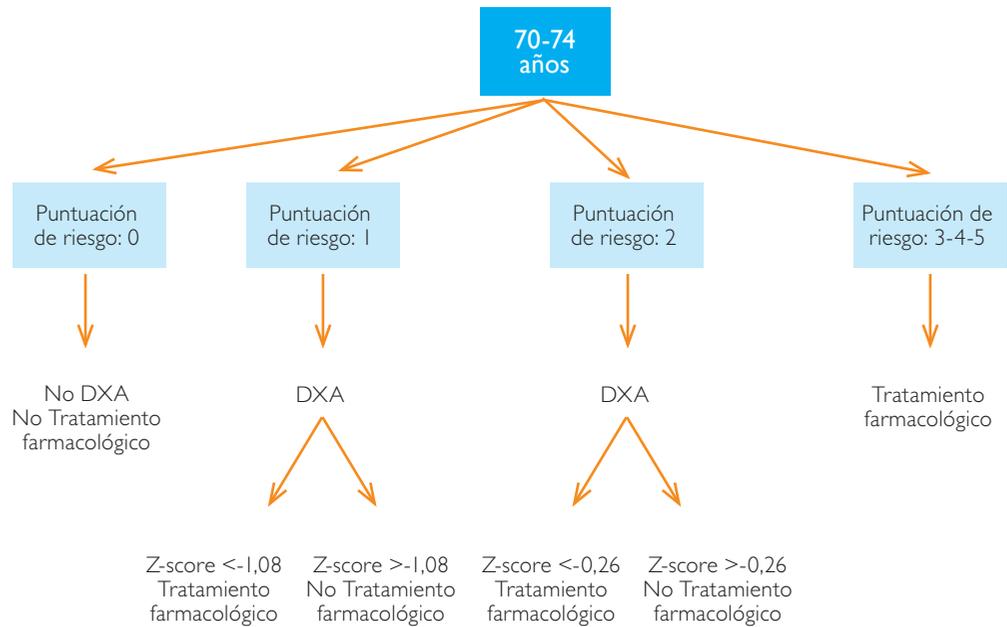
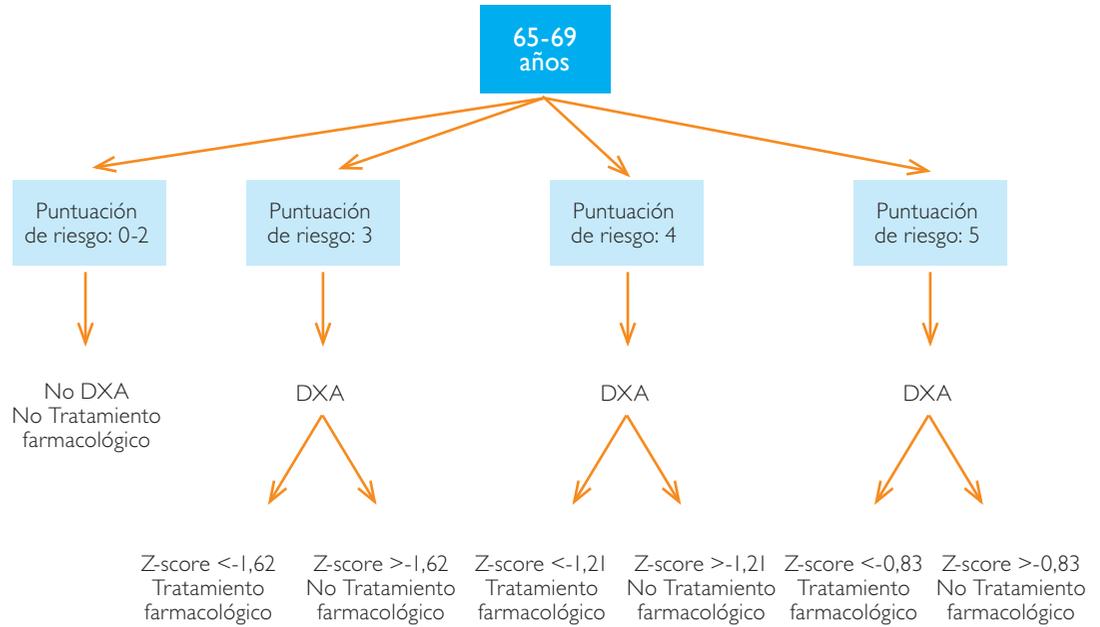
Se han desarrollado distintos modelos (explicados en el capítulo 3) para la valoración el riesgo de fractura basados en la combinación de varios factores de riesgo independientes, entre ellas el FRAX® (no validado en España en el momento de la elaboración de este documento). El grupo de trabajo ha decidido mantener la herramienta de cálculo de riesgo de fracturas de la Comunidad de Madrid propuesta ya que presenta una serie de ventajas entre las que se incluyen:

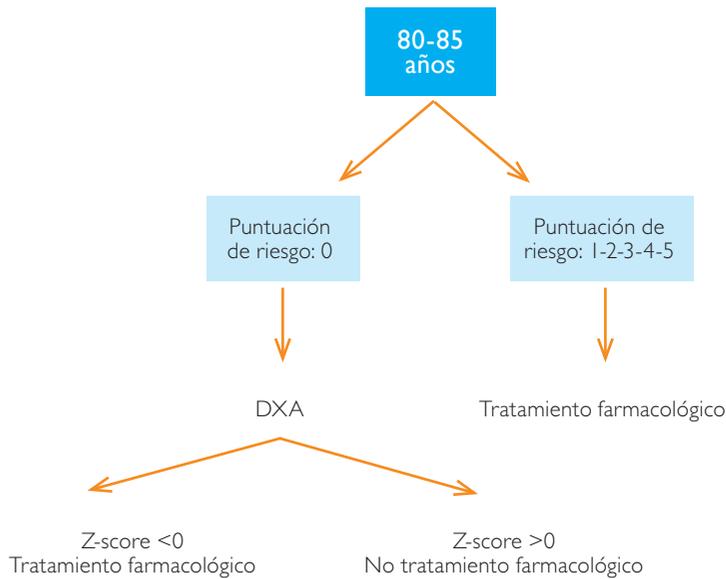
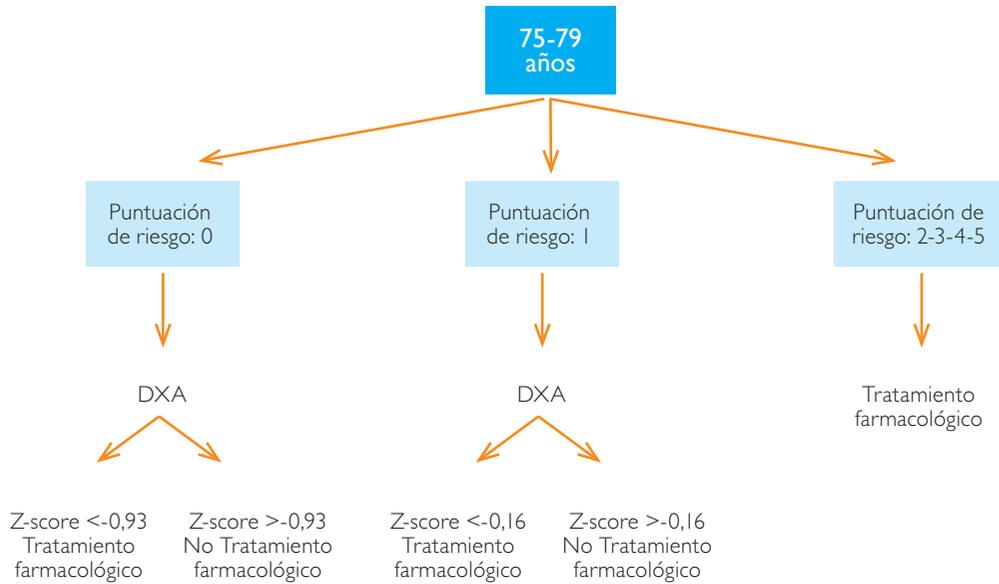
- La población sobre la que se ha calculado el riesgo, ya que se han utilizado los datos de incidencia de fractura de cadera de las mujeres de la Comunidad de Madrid.

- Se definen los umbrales de riesgo que permiten estratificar a las mujeres candidatas o no a intervención farmacológica y aquellas en las que la densitometría ayuda en la toma de decisiones.
- Se tienen en cuenta los factores de riesgo clínicos que mejor predicen la probabilidad de presentar una fractura de cadera en prevención primaria.
- Permite calcular el riesgo de fractura en función del tramo de edad.
- El valor densitométrico utilizado en la valoración del riesgo es el Z-score que score que predice mejor el riesgo de fractura individual que el T-score.

A continuación se presentan varios algoritmos que sirven de ayuda a la toma de decisiones sobre realización de densitometría e instauración de tratamiento farmacológico. Se tiene en cuenta la edad de la mujer y su puntuación de riesgo.







Recomendaciones sobre selección de tratamiento farmacológico

La información sobre eficacia y seguridad de cada uno de los fármacos se detalla en el capítulo 5.

- **La mayoría de los ensayos clínicos se han centrado en la prevención de fracturas vertebrales.** Todos los fármacos han demostrado reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres con elevado riesgo de fractura (fracturas vertebrales previas, otros factores de riesgo clínicos y edad avanzada). Por el contrario los datos disponibles en cuanto a reducción de riesgo de fracturas no vertebrales son escasos.
- **En fractura de cadera la evidencia es más reducida.** En la actualidad sólo hay dos ensayos clínicos cuya variable principal ha sido la reducción del riesgo de fractura de cadera (HIP con risedronato y HORIZON con zoledrónico) y otros dos en los que es variable secundaria (FIT-I con alendronato y FREEDOM con denosumab). En cualquier caso, el beneficio que han demostrado estos fármacos en mujeres de alto riesgo de fractura es muy discreto: **por cada 1.000 mujeres tratadas durante tres años, sólo entre 3 y 10 mujeres van a evitar una fractura de cadera gracias al fármaco.**
- El beneficio que se podría obtener en una mujer de alto riesgo con el tratamiento farmacológico es, en el mejor de los casos, la prevención de una nueva fractura vertebral siendo muy poco probable que se evite una posible fractura de cadera.
- No hay ensayos clínicos que comparen los fármacos entre sí por lo que desconocemos si hay alguno más eficaz en la reducción del riesgo de fractura, es por ello que **la selección del tratamiento se hará en función de criterios de seguridad y coste:**
 - Con la información actual se recomienda como primera opción el tratamiento con bifosfonatos. En los últimos años su utilización se ha asociado a una serie de efectos adversos graves poco frecuentes; sin embargo sigue siendo el grupo de fármacos con mayor experiencia clínica a largo plazo y de menor coste anual. La Agencia Española de Medicamentos recomienda la reevaluación de la necesidad de tratamiento trascurridos 5 años. Los bifosfonatos presentan un periodo largo de permanencia en el hueso que permite que se mantenga la actividad antiresortiva a pesar de que se suspenda el tratamiento, por lo que no parece razonable mantener el tratamiento durante más de 5 años, ni cambiar a un fármaco de otro grupo.
 - La incertidumbre actual sobre el perfil de seguridad a largo plazo del **denosumab** y la eficacia de **teriparatida** solo demostrada en población muy restringida (mujeres que tenían al menos dos aplastamientos vertebrales) junto con su elevado coste, hacen que ambos fármacos sean una **segunda línea al tratamiento con bifosfonatos**. Su utilización deberá individualizarse según características del paciente, comorbilidad, adherencia, posología y coste. Es importante recordar que teriparatida sólo puede utilizarse durante 2 años.

- **Ranelato de estroncio** solo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna otra alternativa terapéutica. Por su perfil de efectos adversos cardiovasculares se ha contraindicado su uso en pacientes con eventos cardiovasculares y se ha clasificado como medicamento de Diagnóstico Hospitalario.
- No se recomienda:
 - El tratamiento con **raloxifeno o bazedoxifeno** como primera o segunda opción de tratamiento, debido a su perfil de efectos secundarios.
 - La **hormona paratiroidea** ya que su eficacia está muy cuestionada por las elevadas tasas de abandonos del estudio TOP.
- **No se recomienda tratamiento en mujeres de bajo riesgo de fractura, en mujeres con osteoporosis densitométrica y sin fracturas previas en las que no se les haya valorado el riesgo de fractura, ni en mujeres con osteopenia.** No se dispone de información de eficacia de los tratamientos en cuanto a reducción de fracturas y los fármacos no están exentos de efectos adversos importantes.
- **No está indicada la utilización de suplementos de calcio y vitamina D en la mujer sana por el hecho de llegar a la menopausia.** Podría considerarse el tratamiento con calcio y vitamina D para la reducción del riesgo de fracturas en mujeres ancianas institucionalizadas, en mujeres ancianas frágiles que, por enfermedad crónica, no salen de su domicilio y, probablemente, en mujeres ancianas con riesgo de déficit de vitamina D y/o calcio (ingesta por debajo de 500-700 mg de calcio al día) y con riesgo de fracturas y caídas.
- En pacientes en tratamiento con fármacos para el manejo de la osteoporosis se debe utilizar suplementos de calcio y vitamina D, ya que los datos de eficacia procedentes de los ECA se refieren al fármaco asociado a calcio y vitamina D.
- No se recomienda monitorizar el efecto del tratamiento mediante densitometrías periódicas ya que no se ha demostrado que el descenso de la DMO durante el tratamiento sea predictor de fracturas ni que la reducción del riesgo de fractura se relacione con el porcentaje de ganancia de la DMO.

Recomendaciones sobre intervenciones no farmacológicas

La información sobre las intervenciones no farmacológicas se detalla en el capítulo 6.

- Es fundamental desarrollar actividades de educación para la salud orientadas a reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas y promover hábitos de vida saludables para mejorar la calidad de vida de las mujeres mayores.
- La edad es un factor relacionado estrechamente con la aparición de fracturas osteoporóticas. A pesar de que es un factor de riesgo no modificable (marcador de riesgo) hay que tenerlo en cuenta al diseñar la estrategia de educación para la salud, para definir los grupos de población en los que se focalizará la intervención así como los contenidos a trabajar en función del riesgo.
- Entre los factores modificables sobre los que es preciso actuar para prevenir las fracturas osteoporóticas destacan por su importancia la prevención de las caídas y la modificación de los hábitos de vida.

Prevención de caídas

- Las caídas son comunes en la población mayor y son la primera causa de fractura de cadera en este grupo de población. Los problemas derivados de las caídas en las personas mayores son graves, incluyen una elevada morbilidad y un incremento de la necesidad de recursos sociosanitarios.
- Son factores de riesgo relacionados con las caídas:
 - Caída/s previa/s.
 - Edad. La mejor evidencia se dispone en mujeres mayores de 80 años.
 - Vértigos o mareo.
 - Estado mental alterado.
 - Incontinencia.
 - Movilidad limitada.
 - Déficit visual.
 - Los fármacos que afectan negativamente a las personas propensas a caerse
 - Relacionados con el domicilio (iluminación escasa, mobiliario inadecuado, alfombras, suelo deslizante, baños sin barras de sujeción, objetos y cables por el suelo).

- Los programas de prevención de caídas deben incluir:

- Realizar una valoración sistemática multifactorial del riesgo de caída y
- Realizar intervenciones multifactoriales individualizadas dirigidas a reducir la presencia de factores de riesgo. Estas intervenciones deben ser planificadas y tienen que comprender ejercicio físico regular (para ganar fuerza muscular y equilibrio), asesoramiento e intervención sobre los riesgos en el hogar, evaluación y atención de la visión y revisión de los tratamientos farmacológicos (modificación o disminución).

Promoción de hábitos de vida saludable

Fomentar la actividad física

- El ejercicio físico aeróbico (caminar a paso vivo, correr, montar en bicicleta, saltar) y los programas de entrenamiento físico para fortalecer los principales grupos musculares, son recomendables en personas sanas para promover la salud general y el envejecimiento saludable.
- Cuando las personas mayores de 65 años con movilidad reducida o enfermedad crónica no puedan realizar la actividad física recomendada debido a su estado de salud, se mantendrán físicamente activos en la medida en que su estado se lo permita y la actividad física que desarrollen responderá a la prescripción hecha por profesionales cualificados.

Cubrir las necesidades nutritivas con una dieta saludable

- La alimentación poco saludable junto con la falta de actividad física se encuentra entre las causas más importantes de las enfermedades no transmisibles.
- Es preciso incidir en que la dieta sea saludable ya que es un factor importante que puede ser modificado y contribuye a mantener un buen estado de salud.
- No está demostrado que tomar alimentos con suplementos de calcio y/o vitamina D tenga efectos positivos sobre la calidad del hueso por lo que, en principio, no sería necesaria su ingesta para este fin.

La luz solar como fuente de vitamina D

- Es importante garantizar una exposición solar diaria en manos, cara y brazos al menos durante 10 a 15 minutos al día, dos a tres veces por semana. Los rayos solares de mayor efecto en nuestro país son los de primavera y verano.
- Las recomendaciones sobre exposición solar deben valorar el potencial riesgo de lesiones dermatológicas, teniendo en cuenta que la utilización de protectores solares puede reducir la efectividad de la exposición para la síntesis de vitamina D.

Evitar el consumo de tabaco

- La asociación entre tabaco y fracturas óseas es poco consistente. No obstante se lleva a cabo esta recomendación por los beneficios que se pueden obtener en términos de salud integral.

La osteoporosis es un problema de salud para las mujeres de edad avanzada por la repercusión en la morbimortalidad y en la calidad de vida que suponen las fracturas clínicas en especial las fracturas de cadera.

En España la probabilidad que tiene una mujer de presentar una fractura de cadera es claramente menor que en los países del norte de Europa o en Estados Unidos. Pero paradójicamente un informe¹ publicado en el año 2010 que comparaba el consumo de fármacos en 14 países desarrollados (10 europeos más EEUU, Canadá, Nueva Zelanda y Australia), España lideraba el consumo de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis por encima de países que presentan una probabilidad mayor de fractura de cadera. En relación al resto de Comunidades Autónomas, Madrid se sitúa por debajo de la media del total Nacional. De 2001 a 2011 se han producido 41.270 fracturas de cadera (tasa de fractura de 665 por cada 100.000 mujeres/año), con una **edad media de presentación de 83 años**. A lo largo de estos años, las tasas de incidencia de fractura de cadera han sido muy estables e independientes al consumo de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis.

La edad el factor más importante que se relaciona con el riesgo de fractura de cadera, sin embargo aproximadamente un 10% de las mujeres entre 45 y 65 años recibe algún fármaco para el tratamiento de la osteoporosis. Fármacos que, como se puede comprobar por las alertas de seguridad publicadas por la Agencia Española del Medicamento en los últimos años, no están exentos de riesgo.

En este contexto es fundamental diferenciar las mujeres con mayor riesgo de fractura, que son las más se van beneficiar del tratamiento far-

macológico, de aquellas que no van a presentar ventajas claras. De esta manera se evitará que estas últimas estén expuestas a riesgos adversos potenciales. Por otro lado en el grupo de mujeres de alto riesgo de fractura, tan importante o más que el tratamiento farmacológico son las medidas encaminadas a valorar el riesgo de una caída, así como las medidas que se pueden establecer para prevenirlas.

Justificación

Existe consenso entre los profesionales, agencias de evaluación y sociedades científicas en que es importante realizar intervenciones dirigidas a la prevención de las fracturas clínicas osteoporóticas. Sin embargo no hay evidencia científica sólida sobre la eficacia de ninguna estrategia preventiva en la reducción de fracturas. Se puede constatar que existen amplias discrepancias entre las diferentes recomendaciones sobre cuál es la estrategia más adecuada para prevenir las fracturas en estos pacientes, lo que da lugar a una gran variabilidad en la práctica clínica, sobre todo, en la indicación de la densitometría y en el tratamiento farmacológico en prevención primaria².

La definición vigente de osteoporosis es la de **“una enfermedad sistémica esquelética caracterizada por baja masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con el consiguiente incremento en la fragilidad ósea y la susceptibilidad a la fractura”**³. Esta concepción incluye aspectos cuantitativos, medidos por la densidad mineral ósea (DMO) y todos los aspectos relacionados con la fragilidad ósea, habitualmente referidos como calidad ósea. Durante muchos años, la osteoporosis se ha contemplado desde una perspectiva parcial, asociándola tan solo al aspecto cuantitativo a través de valores

bajos de DMO. El hecho de que no haya herramientas aplicables en la práctica clínica que permitan evaluar la calidad ósea conlleva que, en muchos casos, el factor determinante de las decisiones sobre el diagnóstico o el tratamiento de la osteoporosis, haya sido únicamente la medición de la DMO, sin tener en cuenta otros factores de riesgo clínicos.

En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó los criterios para la clasificación de la osteoporosis basados en la medición de la DMO (tabla 1)⁴. Estos criterios se han utilizado ampliamente para fijar el umbral a partir del cual diagnosticar y tratar la osteoporosis, sin tener en cuenta que, en realidad, se establecieron para la realización de estudios epidemiológicos y de investigación. Por otro lado, la escala utilizada para la medición de la masa ósea (escala T-score) implica una comparación entre la masa ósea individual y la de mujeres sanas jóvenes (20-35 años), en lugar de la Z-score en la que la comparación se establece con la media de la masa ósea de mujeres de la misma edad.

Lo presentado anteriormente ha derivado en una confusión terminológica entre osteoporosis "densitométrica" (DMO <-2,5 DE, clasificado

como osteoporosis según el criterio de la OMS), que no tiene en cuenta otros factores de riesgo clínicos, y osteoporosis como enfermedad clínica, que es el proceso que predispone a la aparición de fracturas. En los últimos años se han desarrollado diferentes modelos para estimar la probabilidad de presentar una fractura osteoporótica basados en la combinación de factores de riesgo independientes. Uno de estos modelos es el que se desarrolló en la Comunidad de Madrid en el año 2007 en el documento de **Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid**, elaborado por un equipo multidisciplinar de profesionales sanitarios procedentes de Atención Primaria y de Atención Especializada.

Desde la publicación del citado documento se han comercializado nuevos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, se han notificado importantes problemas de seguridad con algunos de estos medicamentos y se han desarrollado algoritmos para el cálculo del riesgo de fractura alguno de los cuales ha sido ampliamente difundido como el FRAX. Todo esto ha motivado la necesidad de actualización de las recomendaciones de la Comunidad de Madrid.

No se debe confundir la "osteoporosis densitométrica" que solo tiene en cuenta los valores bajos de DMO, de la "osteoporosis clínica", que es un proceso que predispone a la aparición de fracturas y en la cual hay que tener en cuenta la edad y otros factores de riesgo de fractura.

Tabla 1 Criterios para la clasificación de osteoporosis según valores de DMO. Organización Mundial de la Salud. 1994.

	DMO* (T-score)
Normal	DMO > -1 DE
Osteopenia	DMO < -1 DE y > -2,5 DE
Osteoporosis	DMO ≤ -2,5 DE
Osteoporosis establecida	DMO ≤ -2,5 DE y presencia de una o más fracturas por fragilidad

* Los valores se refieren a la diferencia en desviaciones estándar respecto a la media de las mediciones de DMO en población joven (T-score). DE= desviación estándar.

Objetivo

Actualizar las recomendaciones dirigidas a los **profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid para la prevención primaria de las fracturas osteoporóticas o por fragilidad en las mujeres**. Para ello se desarrolla un modelo que **permite identificar a las mujeres con riesgo de fractura** que podrían beneficiarse del tratamiento farmacológico y evita la utilización inadecuada de recursos diagnósticos y farmacológicos en mujeres que no se benefician de ello, pero que sí estarían expuestas al riesgo de efectos adversos de forma innecesaria.

No son objetivos de este documento la osteoporosis secundaria, las mujeres con menopausia precoz ni las mujeres con circunstancias patológicas que incrementen el riesgo de fractura tales como tratamiento corticoideo, enfermedades reumatológicas (ej: artritis reumatoide), enfermedades digestivas (ej: enfermedad inflamatoria intestinal) o endocrinológicas (ej: hiperparatiroidismo) entre otras.

Metodología

Este documento ha sido elaborado por el Grupo de Trabajo en Osteoporosis de la Comunidad de Madrid, formado por profesionales sanitarios de Atención Primaria y Atención Especializada del Servicio Madrileño de Salud y coordinado por la Dirección General de Gestión Económica y Compra de Productos Sanitarios y Farmacéuticos de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Se han analizado rigurosamente las nuevas evidencias científicas publicadas y detectado los aspectos que necesitaban ser actualizados adoptándose las nuevas recomendaciones por consenso, al igual que en el documento anterior.

Estas recomendaciones no son una guía de práctica clínica ni una revisión sistemática de la osteoporosis y no contienen toda la información farmacológica incluida en la ficha técnica de los fármacos, si no que pretenden ser una herramienta práctica de ayuda al clínico para la toma de decisiones.

En su contenido, se ha dado prioridad a la revisión de la información tanto en lo que respecta a la valoración del riesgo de fractura como en la utilización de la densitometría y el inicio del tratamiento farmacológico; para ello el grupo de trabajo ha considerado como elemento fundamental en la toma de decisiones la valoración del riesgo absoluto de fractura de cadera en los próximos diez años en nuestro entorno ya que se trata del evento con mayor trascendencia a evitar, y sobre el que disponemos de mayor fiabilidad de datos, conscientes de que previniendo la fractura de cadera, también se están previniendo el resto de fracturas osteoporóticas con las que comparte factores de riesgo.

También se ha incluido la epidemiología y trascendencia de las fracturas osteoporóticas, tanto en el ámbito internacional y nacional como en el de la Comunidad de Madrid, y los consejos generales sobre el estilo de vida y la prevención de caídas.

Definiciones

- En este documento se utiliza el término “osteoporosis” (primaria o involutiva) para referirse al incremento de fragilidad ósea y de susceptibilidad a la fractura y el término “osteoporosis densitométrica” a la clasificación en función del resultado de la DMO de la OMS que contempla sólo una DMO $<-2,5$ DE.
- Se define la osteoporosis secundaria como la derivada del uso de medicamentos (glucocorticoides sistémicos, heparina, anticonvulsivantes, etc) y otras condiciones o enfermedades (hipogonadismo, hiperparatiroidismo, artritis reumatoide, síndrome de malabsorción, enfermedad celíaca, etc).
- Asimismo, se define como prevención primaria la prevención de la primera fractura clínica por fragilidad y como prevención secundaria la prevención de nuevas fracturas clínicas por fragilidad.

Se han realizado numerosos estudios en Canadá^{5,6}, Estados Unidos y Europa⁷⁻⁹, incluyendo algunos en España¹⁰⁻¹², para evaluar el impacto de la osteoporosis en la calidad de vida mediante cuestionarios validados (SF 36, HUI, Qualeffo 41, HRQoL etc...). En estos estudios se han empleado diferentes criterios de inclusión: mujeres y hombres, mujeres postmenopáusicas con osteoporosis densitométrica sin fractura o con fracturas vertebrales o de cadera etc. En muchos casos la población que forma parte del estudio es la que acude al médico con dolor, pero en otros, la selección se realiza a partir de listados de personas con osteoporosis densitométrica captadas telefónicamente.

Los estudios son dispares y difícilmente nos permiten llegar a conclusiones claras. En la mayoría de estos se aprecia que la osteoporosis sin fracturas no se asocia a pérdida de la calidad de vida^{10,11,13}. En aquellos en los que sí se encuentran diferencias la muestra es escasa¹⁴ o incluyen mujeres con fracturas vertebrales⁷.

En una revisión sistemática¹⁵ sobre calidad de vida en personas con **osteoporosis sin fracturas** vertebrales (78% eran mujeres), se resalta como conclusión que las escalas de calidad de vida se ven afectadas negativamente en personas con osteoporosis densitométrica, sin poder descartar el **efecto negativo que el diagnóstico puede tener en la percepción de salud de la población**. En dicho metaanálisis, los resultados de los estudios aislados son dispares y en la mayoría de ellos la evaluación de los índices de calidad de vida no son una variable principal. En esta revisión

sistemática no se han podido eliminar otros factores de confusión, algunos como la comorbilidad asociada, con una importante impronta en las escalas de calidad de vida. En el cuestionario Qualeffo-41, específico de osteoporosis, se aprecia un empeoramiento en los dominios referidos al dolor y a la función física. En los dos únicos estudios españoles incluidos en la revisión sistemática^{10,11} no se aprecia diferencia en cuanto a calidad de vida entre mujeres osteoporóticas sin fracturas y las no osteoporóticas.

Sí parece estar clara la disminución de la calidad de vida cuando de lo que hablamos es de **osteoporosis clínica**. Las fracturas vertebrales y de cadera se han asociado con una reducción de la calidad de vida en los aspectos físicos y mentales^{2,16,17} e incluso en algunos estudios, el impacto de las fracturas vertebrales a medio y largo plazo parece ser mayor que el de las fracturas de cadera, como evidencia el estudio de Hallberg⁸.

- En este sentido, Naves et al¹² realizaron un estudio en España con 147 mujeres y 152 hombres diagnosticados de osteoporosis por densitometría radiológica de doble energía (DXA), un 18% y un 20% de los cuales, respectivamente, presentaban fractura vertebral previa diagnosticada por radiografía. Se observó que las fracturas vertebrales producían disminución de la calidad de vida en el ámbito emocional, principalmente por depresión, en las mujeres, y que, en los hombres, estaba más afectada la función física.
- En un estudio realizado en Canadá⁵ 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^a 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 funcional. Los mismos autores realizaron otro estudio⁶ en el que se confirmó que las fracturas vertebrales morfométricas no tienen efecto sobre la calidad de vida.

- La cohorte de Reykjavic⁸ fue diseñada para estudiar el efecto de las fracturas vertebrales clínicas y no vertebrales en la calidad de vida y la hospitalización. Incluyó a 5.764 pacientes de los cuales el 57% eran mujeres con una media de edad de 76 años (rango entre 66-95), seguidos durante 5,4 años. Se concluyó que las fracturas vertebrales clínicas osteoporóticas en población mayor, tanto hombres como mujeres, disminuyen la calidad de vida y van unidas a un aumento de la comorbilidad y la hospitalización. Sería importante prestar especial atención a este grupo de población mayor con fracturas vertebrales para prevenir hospitalizaciones.
- Van Schoor et al⁹ encontraron que los pacientes con osteoporosis severa presentaban una reducción significativa de la calidad de vida, comparable a la de los pacientes con enfermedad cardíaca, enfermedad arterial periférica o diabetes mellitus, sobre todo, los pacientes con tres o más fracturas vertebrales o con importantes deformidades, aspecto este destacado en otros estudios en los que la pérdida de calidad de vida se relaciona con el número de fracturas¹⁹.

- Se han publicado diferentes subanálisis²⁰ de variables secundarias que recogían aspectos de calidad de vida de ensayos clínicos de medicamentos, como es el caso del estudio Freedom realizado con denosumab frente a placebo. En él se observó una reducción en la calidad de vida en cuanto a función física y estado emocional en las mujeres que sufrieron alguna fractura incidental clínica en comparación con las que no las sufrieron; y en el caso concreto de las fracturas vertebrales, también en la dimensión de dolor de espalda. La pérdida de calidad de vida era mayor cuando la fractura había ocurrido recientemente (menos de 3 meses), aunque seguía habiendo diferencias cuando se evaluaba por un tiempo mayor de 12 meses. Otro ejemplo es el de un estudio con bazedoxifeno²¹ en el que se encontraron diferencias en los cuestionarios de calidad de vida entre mujeres de distintos continentes, lo que introduce un grado mayor de complejidad a la hora de evaluar los estudios como es la presencia no tanto de factores biológicos como culturales.

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 (o lo está con mínima repercusión) en aquellos con fracturas vertebrales morfométricas.**

La calidad de vida está afectada significativamente en pacientes con fracturas vertebrales sintomáticas y con fractura de cadera y no lo está en aquellos con fracturas vertebrales morfométricas.

^a Se consideran fracturas vertebrales que se han detectado en una radiografía pero no se han asociado a síntomas clínicos.

2.2

Mortalidad

La fractura de cadera se asocia a una reducción en la esperanza de vida de un 10-20%, más marcada en el primer año después de la fractura²² aunque puede persistir durante 10 años²³. El 20-25% de los pacientes con fractura de cadera mueren en el primer año tras la fractura, y el 30% no recupera su movilidad²⁴. **Se estima que el incremento de la mortalidad es debido principalmente a la comorbilidad asociada, aunque la propia fractura de cadera contribuye a este aumento en un 24%²⁵.**

La relación entre osteoporosis densitométrica y morbimortalidad es contradictoria. Aunque se ha llegado a relacionar la DMO con el incremento de las muertes, dicha asociación desaparece cuando se tienen en cuenta otras variables como el estado de salud general y el hábito tabáquico²⁶.

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.

- Los resultados de uno de los grandes estudios epidemiológicos de fractura vertebral realizados en Europa, EPOS, apuntan en esta dirección²⁷. 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, dejaba de serlo al realizar un ajuste

por diferentes variables como: hábito tabáquico, consumo de alcohol, historia previa de fractura de cadera, estado general, índice de masa corporal o uso de esteroides. No se encontró relación entre la mortalidad y la presencia de dos o más fracturas vertebrales. Otros estudios han llegado a conclusiones similares²⁸.

- En el estudio SOF²⁹, se analizaron 9.704 mujeres mayores de 65 años, un 20% de las cuales presentaron una o más fracturas vertebrales. Se constató que las mujeres con fracturas vertebrales tenían más edad, mayor probabilidad de ser hipertensas, percibían un peor estado de su 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 (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 (RR: 1,10; IC 95%: 0,96-1,25). Entre las causas de muerte que experimentaron un incremento destacan el cáncer (35-40% de incremento) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En un análisis posterior del estudio SOF³⁰, 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": pérdida de peso, dificultad para incorporarse de la silla sin apoyarse y dificultad para permanecer de pie más de 2 horas.

- En el estudio “Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study”³¹ con 2.245 mujeres y 1.760 hombres, mayores de 60 años y con un seguimiento de 18 años, la mortalidad en los 5 años siguientes al evento fue mayor en el grupo con fracturas de cadera y vertebrales en comparación con la de la población general [HR de fractura de cadera de 2,43 (IC 95% 2,02-2,93); HR de fractura vertebral 1,82 (IC 95% 1,52-2,17)]. Entre los 5 – 10 años la tasa de mortalidad persistía ligeramente más elevada. A los 10 años la tasa de mortalidad se mantenía aumentada en pacientes que tuvieron fractura de cadera. Entre las causas de muerte destacaban, en primer lugar las cardiovasculares, seguidas de las respiratorias, cerebrovasculares y neoplasias. La incidencia de otra nueva fractura aumenta el riesgo de muerte en 3-4 veces, al igual que sucede en otros estudios³². La mortalidad se asociaba a edad avanzada, pesar menos y tener más debilidad de cuádriceps y, específicamente para mujeres, tener menor masa ósea y ser fumadora. Se mencionaba como posible sesgo el mayor contacto con los servicios sanitarios en los casos con peor estado de salud, lo que aumentaba la posibilidad de que se realizaran radiografías donde se podían detectar fracturas morfológicas.
- En el análisis de mortalidad de las mujeres incluidas en el estudio FIT³³ (mujeres entre 51 y 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 fracturas. 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 (11 para fracturas vertebrales) hace que los resultados no sean concluyentes.

- En la cohorte del estudio multicéntrico canadiense de osteoporosis³⁴, estudio observacional de 5 años de seguimiento, se constató una relación entre fractura vertebral clínica y riesgo de muerte en el segundo año tras la fractura incidental vertebral (HR 2,7; 95% IC 1,1-6,6) y de cadera en el primer año tras la fractura (HR 3,2; 95% IC 1,4-7,4). Desglosados por grupos el aumento de mortalidad se evidenció tan sólo en mujeres (en las fracturas vertebrales durante el primero y el segundo año, y en cadera en el primer año). En el resto de las fracturas no se apreció incremento de la mortalidad.

Como **conclusión** podemos decir que la fractura de cadera se asocia a una reducción en la esperanza vida de un 10-20%, más marcada en el primer año después de la fractura y que puede persistir durante 10 años. Se estima que el incremento de la mortalidad es debido principalmente a la comorbilidad asociada, aunque la propia fractura de cadera contribuye a este aumento en un 24%. El aumento de la mortalidad tras una fractura vertebral tiene que ver con la comorbilidad de los pacientes y posiblemente también influyan las circunstancias que rodean al episodio agudo (inmovilización, dolor, polifarmacia). Por otro lado, la calidad de vida está afectada significativamente en pacientes con fracturas vertebrales sintomáticas y con fractura de cadera y no lo está en aquellos pacientes con fracturas vertebrales morfológicas.

La fractura de cadera se asocia a una reducción en la esperanza vida más marcada en el primer año después de la fractura y que puede persistir durante 10 años. El incremento de la mortalidad se debe principalmente a la comorbilidad asociada aunque la propia fractura de cadera contribuye a este incremento del riesgo de mortalidad.

Factores de riesgo de fractura. Modelos de valoración de riesgo

A continuación, se analizan los factores de riesgo más importantes directamente relacionados con la aparición de fracturas, para poder estudiar el peso que tiene cada uno de ellos y así, finalmente, realizar recomendaciones para la valoración del riesgo, la indicación de la densitometría y el tratamiento farmacológico. Estas recomendaciones se verán en el siguiente capítulo.

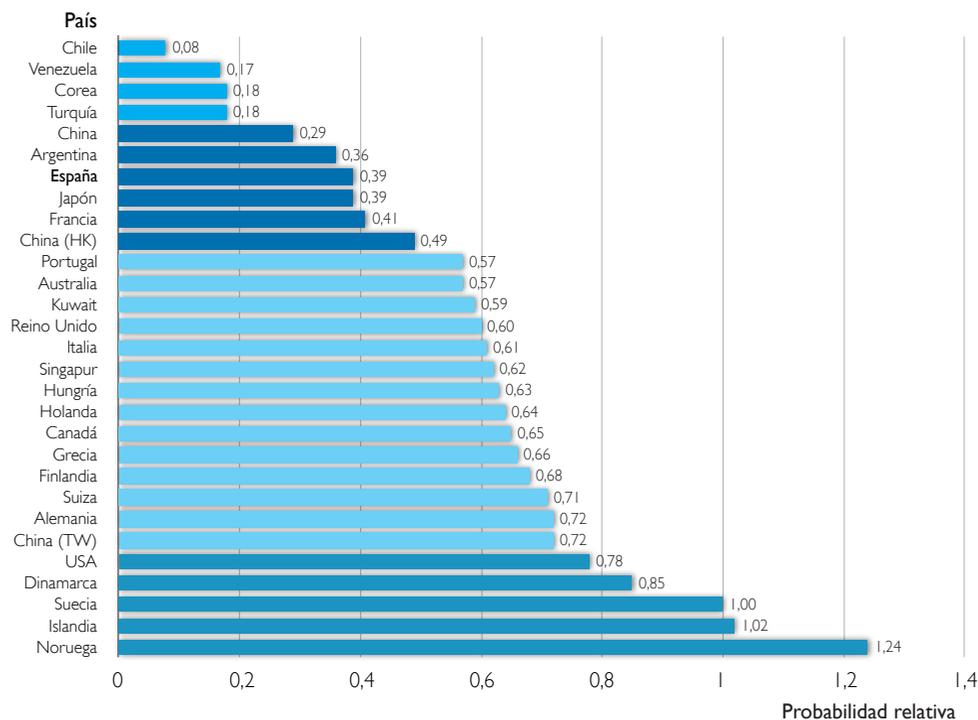
3.1

Factores de riesgo de fracturas

3.1.1. Variabilidad geográfica

El riesgo de fractura varía con la localización geográfica, siendo un elemento fundamental a tener en cuenta. La figura 1 muestra la comparación de los riesgos absolutos de fractura en diferentes países. La probabilidad que tiene una mujer de presentar una fractura de cadera es claramente

Figura 1 Variabilidad internacional de la probabilidad de fractura de cadera.



menor en España que en los países del norte de Europa o en Estados Unidos. Si la probabilidad de presentar una fractura de cadera en Suecia es 1, en España es 0,39, es decir, la probabilidad de que una mujer presente una fractura de cadera en España es un 61% menor que en Suecia³⁵.

En este mismo estudio se dispone de estimaciones para España del riesgo absoluto y relativo de fractura de cadera en función de la edad, obtenidas de un análisis internacional del riesgo de fractura de cadera que incluyó datos de Barce-

lona³⁵. La tabla 2 muestra cómo, dependiendo de la localización geográfica, para una misma edad y un mismo riesgo relativo, la probabilidad de presentar una fractura de cadera, varía ampliamente. Por ejemplo, una mujer de 70 años con un riesgo relativo de 2 tiene una probabilidad de presentar una fractura de cadera en los próximos diez años de 19,3% en Suecia, pero del 7% en España. Para ese mismo riesgo relativo, la probabilidad que tiene una mujer mayor de 80 años de presentar una fractura de cadera es en España de aproximadamente un 20%.

Tabla 2 Probabilidad (riesgo absoluto) (%) de presentar una fractura de cadera en los próximos diez años en función de la edad y del riesgo relativo en diferentes países.

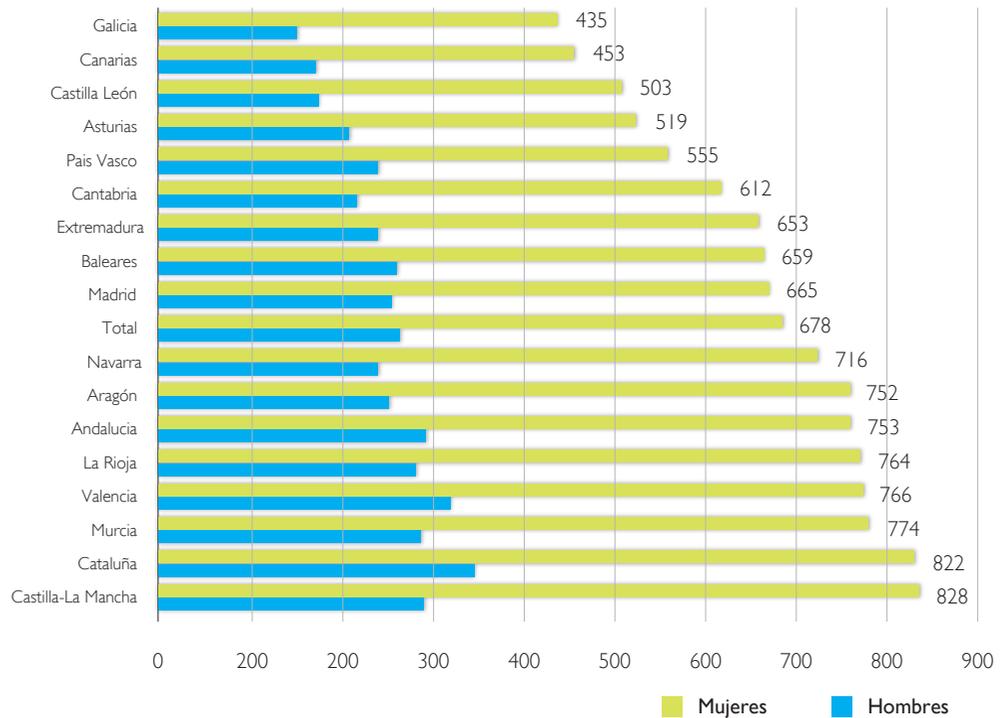
Riesgo relativo	Muy alto riesgo (Malmo, Suecia)				Riesgo alto (Edimburgo, Reino Unido)			
	50 años	60 años	70 años	80 años	50 años	60 años	70 años	80 años
1,0	0,6	2,7	10,2	24,6	0,4	1,1	4,9	13
2,0	1,3	5,2	19,3	41,8	0,9	2,2	9,5	23,8
3,0	1,9	7,8	27,4	53,9	1,3	3,3	13,8	32,6
4,0	2,6	10,2	34,5	62,5	1,8	4,4	18,0	39,9
Riesgo relativo	Riesgo moderado (Barcelona, España)				Riesgo bajo (Beijing, China)			
	50 años	60 años	70 años	80 años	50 años	60 años	70 años	80 años
1,0	0,2	0,9	3,6	10,4	0,2	0,6	1,1	1,9
2,0	0,4	1,8	7,0	19,4	0,4	1,2	2,1	3,7
3,0	0,7	2,6	10,4	27,2	0,6	1,8	3,1	5,4
4,0	0,9	3,5	13,6	34,0	0,9	2,3	4,2	7,1

El riesgo de fractura de cadera varía según la localización geográfica. España es uno de los países con menor riesgo de fractura.

En España también existe importante variabilidad en la incidencia de fractura de cadera de unas comunidades autónomas a otras³⁶. La incidencia en la Comunidad de Madrid es inferior a la de Cataluña donde se obtuvieron los datos de fractura para el estudio internacional antes mencionado (figura 2).

En la figura 2 se muestra la incidencia acumulada de fractura de cadera en el periodo 2000-2002. Se realizó un ajuste de la tasa de incidencia específica respecto a la población de España, es decir, el número de fracturas por 100.000 habitantes y año que cabría esperar en cada comunidad autónoma si su distribución, en lo que respecta a edad y sexo, fuera la de la población estándar.

Figura 2 Variabilidad en la incidencia de fractura de cadera en España en mayores de 64 años. Incidencia de fractura de cadera/100.000 habitantes/año ajustada por edad.



3.1.2. Edad

La edad avanzada es el factor de riesgo más importante de fractura. Además, la edad se puede considerar como un marcador subrogado de otros factores de riesgo, incluyendo la tendencia a caídas.

La información que se incluye en este apartado proviene de estudios realizados en España, Suecia y Holanda. También se aportan los datos de la Comunidad de Madrid.

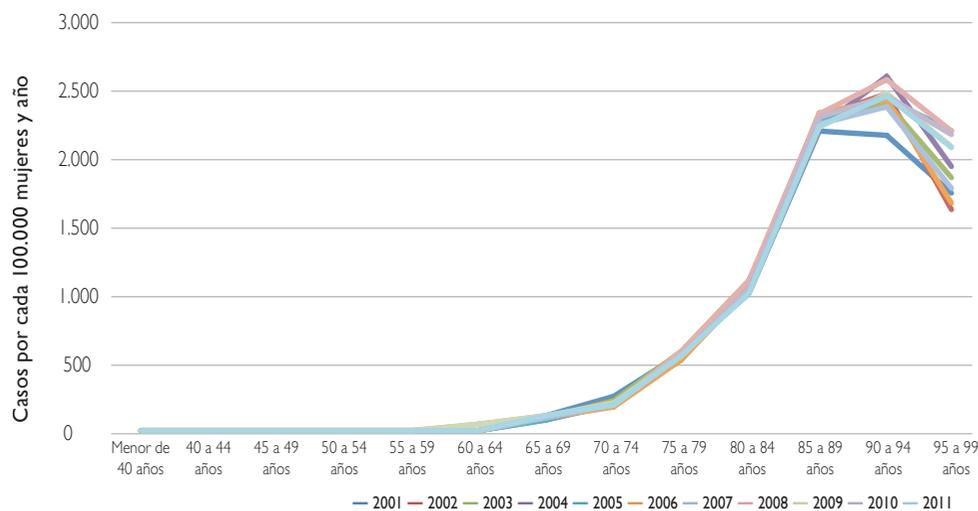
Los datos de fractura de cadera y de fractura vertebral de la Comunidad de Madrid han sido obtenidos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)^b, correspondiente a todos los hospitales de Madrid, tanto públicos como privados, de los años 2001 a 2011. Se han seleccionado los códigos CIE-9 MC de fractura patológica de cuello femoral con diagnóstico secundario de os-

teoporosis, fractura traumática cerrada de cuello femoral (para los casos en los que no conste el origen osteoporótico de la fractura) y fractura patológica vertebral. Se han excluido los casos de fracturas de cadera debidas a accidentes, incluyendo caídas y las fracturas vertebrales debidas a procesos neoplásicos. La población para el cálculo de las tasas se obtuvo del padrón continuo de la Comunidad de Madrid³⁷.

Fractura de cadera

Los datos obtenidos del CMBD muestran que la incidencia de fractura de cadera en la Comunidad de Madrid aumenta marcadamente con la edad. De 2001 a 2011 se han producido 41.270 fracturas de cadera, con una edad media de presentación de 83 años. A lo largo de estos años, las tasas de incidencia de fractura de cadera han sido muy estables (figura 3).

Figura 3 Tasa de incidencia de fractura de cadera. Años 2001 a 2011. Mujeres de la Comunidad de Madrid.



La edad es el factor de riesgo más importante de fractura de cadera.

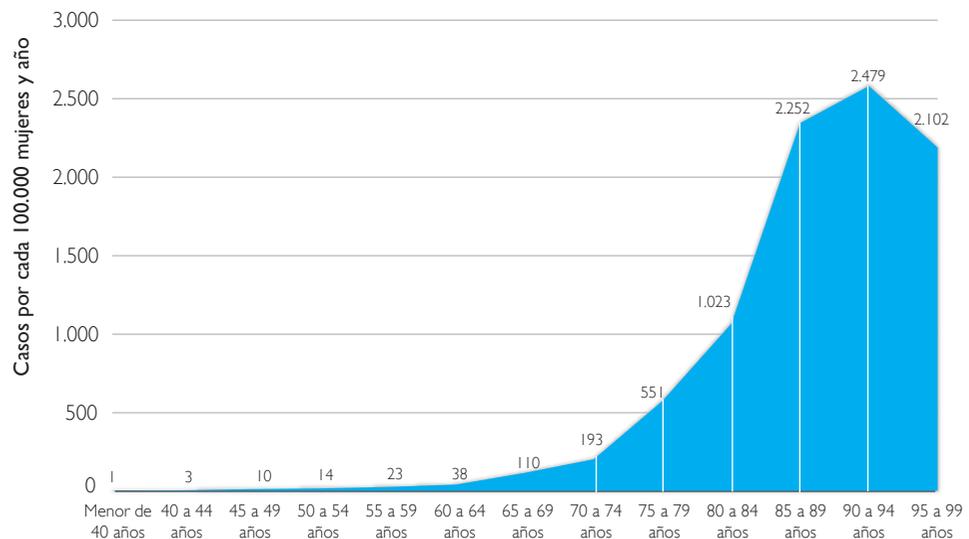
^b Fuente de datos: Conjunto Mínimo Básico de Datos. Dirección General de Sistemas de Información Sanitaria.

En la Comunidad de Madrid la edad media de las mujeres con fractura de cadera es de 83 años. El 95% de las fracturas de cadera se producen en mujeres mayores de 66 años, siendo el porcentaje del 85% si se consideran las mujeres mayores de 75 años.

En la figura 4 se representa la tasa de incidencia de fracturas de cadera en mujeres de la Comunidad de Madrid correspondiente al año 2011. El análisis se ha realizado por intervalos de edad de 5 años. Se aprecian unas tasas de incidencia muy bajas hasta el grupo etario de 75 a 79 años. En este intervalo, la tasa de incidencia es de 551 casos por cada 100.000 mujeres-año, es decir,

un 0,5% de la población de ese tramo cada año. A partir de ese momento el incremento es más marcado. Según los datos del año 2011, **el 95% de las fracturas de cadera se producen en mujeres mayores de 66 años, siendo el porcentaje del 85% si se consideran las mujeres mayores de 75 años.**

Figura 4 Tasa de incidencia de fracturas de cadera por tramos de edad. Año 2011. Mujeres. Comunidad de Madrid.



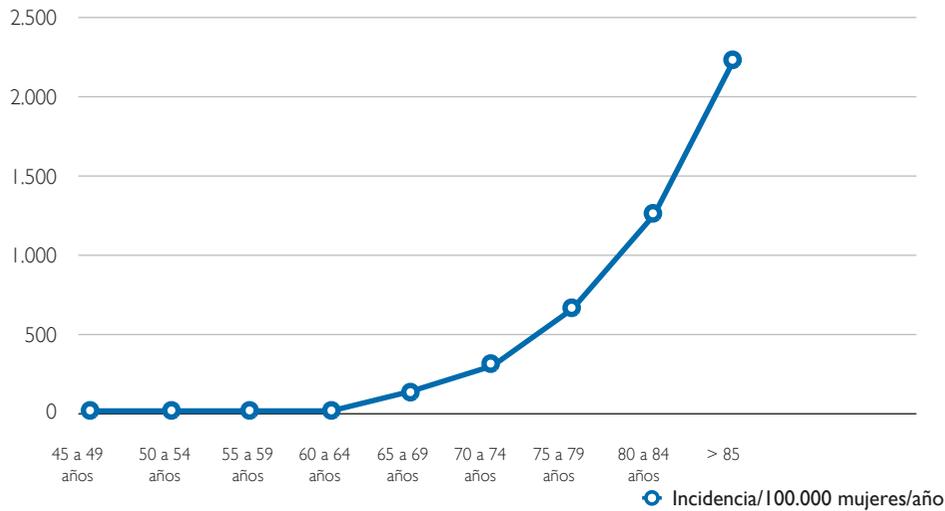
Estos datos son similares a los que proporciona un estudio sobre la epidemiología de fractura de cadera en ancianos en España, que utiliza datos de 2000 a 2002, en el que se observa que la incidencia de fractura de cadera empieza a aumentar a partir de los 75 años, estando la edad media de presentación alrededor de los 82 años³⁶ (figura 5). La incidencia en España es menor que la de otros países de nuestro entorno, aunque la pendiente de la curva es similar.

Fractura vertebral

A diferencia de la fractura de cadera, la epidemiología de la fractura vertebral es difícil de estudiar ya que la mayor parte, más de dos tercios de las fracturas vertebrales, pasan inadvertidas desde el punto de vista clínico en los estudios epidemiológicos^{38,39} y en el seguimiento de los pacientes durante los ensayos clínicos^{40,41}. A estas fracturas vertebrales se les denomina "mor-

Figura
5

Incidencia de fractura de cadera. Mujeres. España.



fométricas”, porque no han representado un evento clínico inicialmente, siendo un hallazgo en una radiografía^c. Desde el punto de vista cualitativo, la consideración de una vértebra como “fracturada” presenta una importante variabilidad por la discrepancia entre los distintos observadores y dependiendo del método utilizado. Se han desarrollado métodos semicuantitativos para el diagnóstico radiológico de las mismas. El más utilizado es el Genant que gradúa la fractura en función de la pérdida de altura (anterior o media) del cuerpo vertebral, comparándola habitualmente con la zona posterior; que en la osteoporosis suele estar respetada. No obstante, este método debe considerarse con precaución, ya que, a veces, pueden diagnosticarse como fracturas variantes de la normalidad o vértebras

normales por una mala proyección radiológica. Otra limitación es que estos métodos no se utilizan de forma habitual en la práctica clínica.

Para realizar estudios epidemiológicos sobre fractura vertebral es necesario seguir a una cohorte de pacientes y efectuar radiografías a sujetos asintomáticos. En los estudios realizados se ha observado que la incidencia de fractura vertebral morfométrica aumenta de forma clara con la edad.

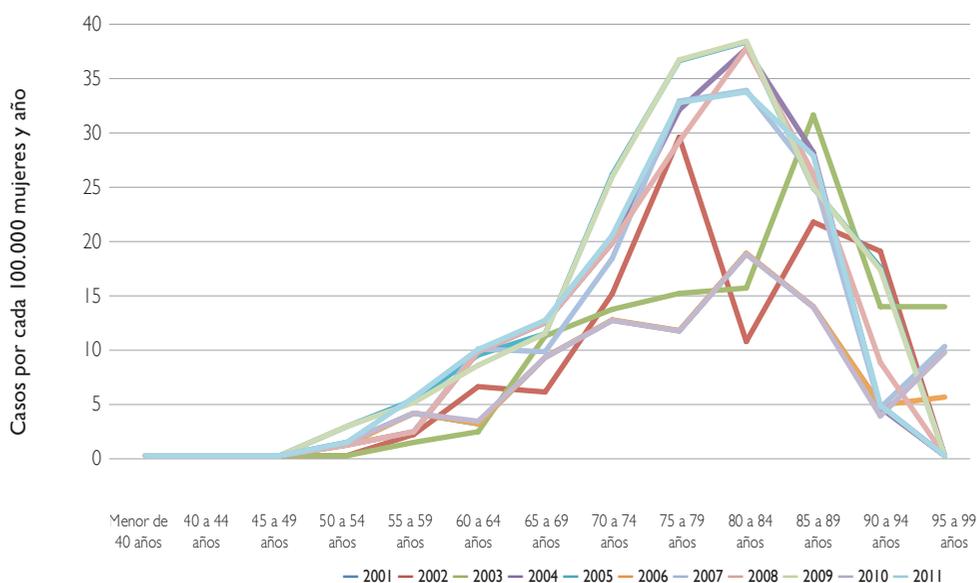
Al analizar los datos sobre fractura vertebral en mujeres en la Comunidad de Madrid, obtenidos a partir el CMBD hay que tener en cuenta que la mayor parte de las fracturas vertebrales sintomáticas no conllevan ingreso hospitalario. Según

^c El criterio para considerar una deformidad vertebral como fractura es una disminución de la altura del cuerpo vertebral de un 20%.

los estudios publicados, sólo ingresarían en el hospital entre un 10% y un 20% de las fracturas vertebrales atendidas en los servicios de urgencias. A pesar de esta limitación, la información sobre los ingresos hospitalarios por fractura vertebral es interesante como elemento de valoración de la trascendencia de este tipo de fractura.

Durante los 11 años analizados (de 2001 a 2011) se ha observado una estabilidad de las tasas de incidencia de fracturas vertebrales que conllevan ingreso (figura 6). Se han registrado 1.205, con una **edad media de las pacientes con fractura de 76 años**.

Figura 6 Tasa de incidencia de fracturas vertebrales. Años 2001 a 2011. Mujeres. Comunidad de Madrid.

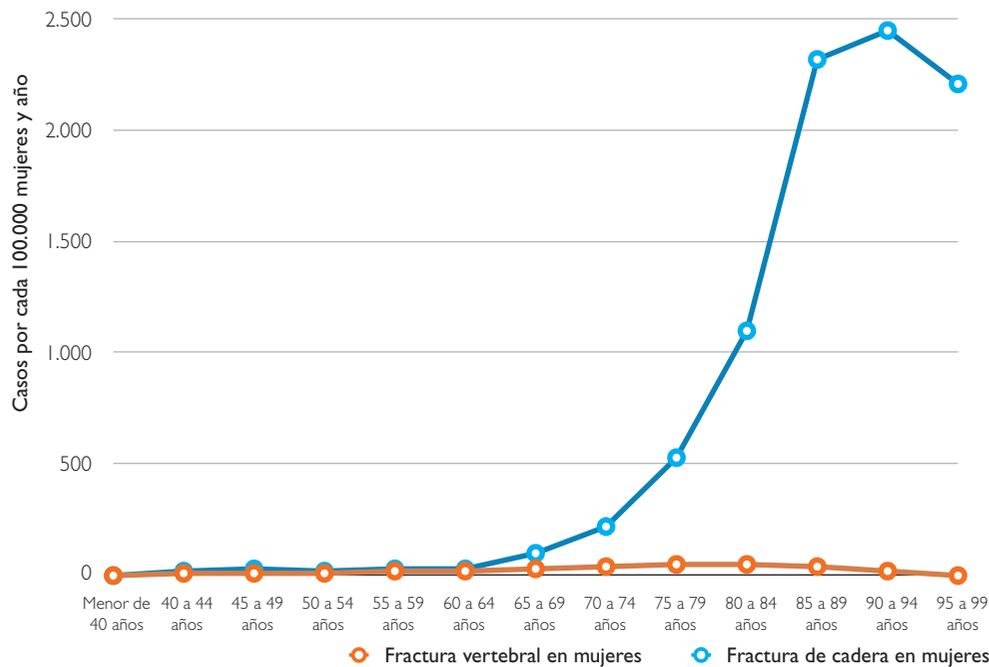


En la figura 7 se representa la incidencia de fracturas vertebrales que han derivado en un ingreso hospitalario en la Comunidad de Madrid durante el año 2011, en comparación con la incidencia de fractura de cadera, considerando intervalos de 5 años de edad. Las tasas de incidencia de fracturas vertebrales son muy bajas. A partir del intervalo de edad de 65 a 69 años se observa un ligero incremento. En este tramo la tasa de

incidencia es de 12,6 casos por 100.000 mujeres-año, es decir, un 0,01 % de la población de ese tramo cada año. A partir del intervalo de 85 a 89 años de edad, la incidencia decrece. Según los datos del año 2011, **el 82% de las fracturas vertebrales que conllevan ingreso se producen en mujeres mayores de 65 años**.

Figura 7

Ingresos por fractura de cadera y por fractura vertebral. 2011. Mujeres. Comunidad de Madrid.



En Europa se han efectuado dos grandes estudios para analizar la epidemiología de las fracturas vertebrales morfométricas: el estudio EPOS⁴² (figura 8) y el estudio Rotterdam⁴³ (figura 9). Las siguientes gráficas muestran el aumento de la incidencia de fractura vertebral morfométrica con la edad.

Los datos en España sobre fractura vertebral son escasos^{38,39,44}. Se dispone de los obtenidos en la Comunidad de Madrid, mostrados anteriormente, y de los aportados por una corta serie en Asturias⁴⁴, integrada por 250 mujeres mayores 50 años e incluida en el estudio europeo EPOS, que consiste en el seguimiento pros-

pectivo de una cohorte durante ocho años para fractura no vertebral y durante cuatro años para fractura vertebral, con objeto de determinar la prevalencia e incidencia de fractura vertebral morfométrica y su evolución con la edad. Sólo se registraron fracturas en 31 casos (12%) (9 de cadera, 7 de colles, 7 vertebrales y 8 en otras localizaciones). La edad media de las siete mujeres con fractura vertebral morfométrica durante el seguimiento fue de 74 años.

Figura 8 Incidencia de fractura vertebral morfométrica. Estudio EPOS.

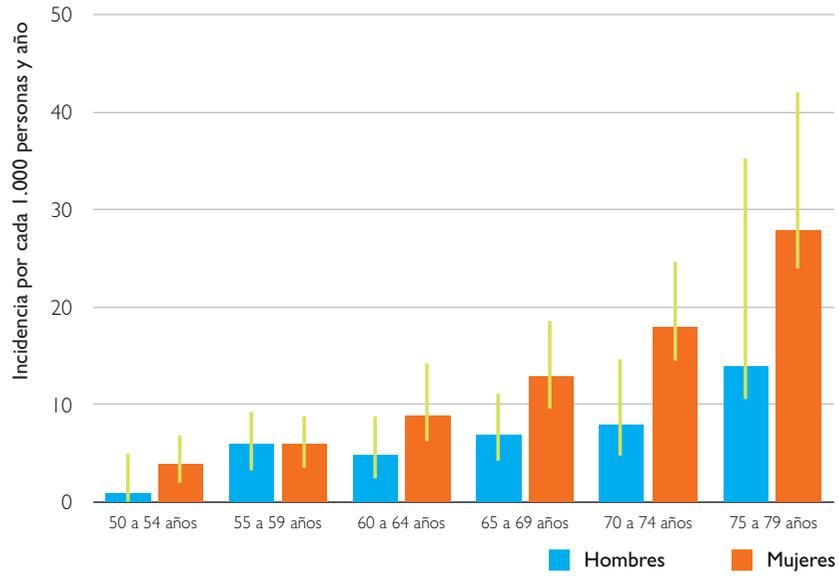


Figura 9 Incidencia de fractura vertebral morfométrica. Estudio Rotterdam.

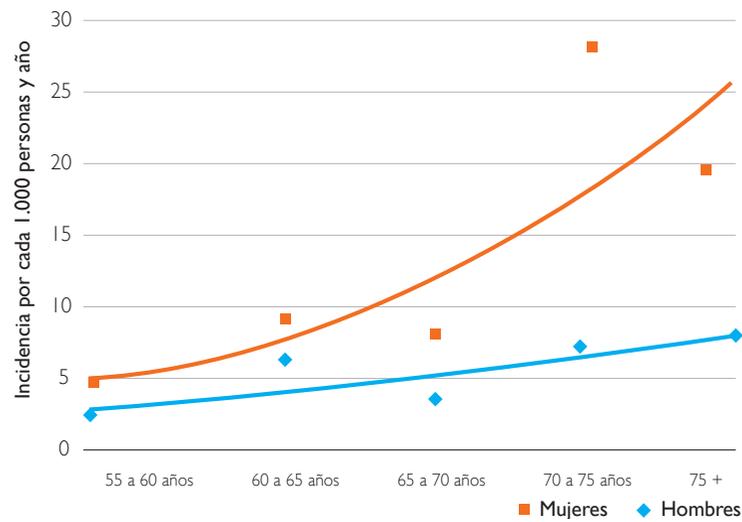
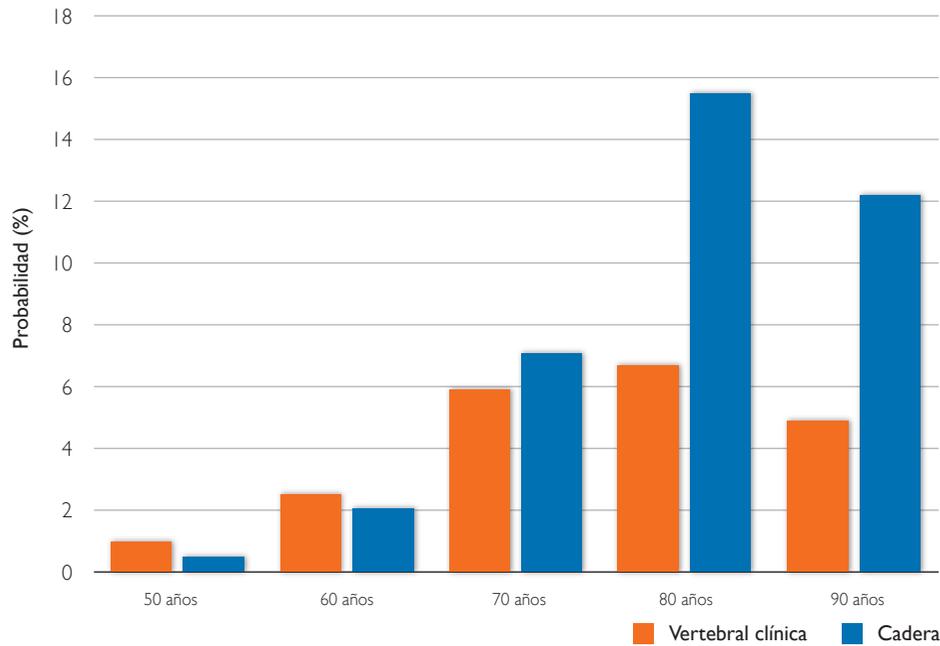


Figura 10 Probabilidad (%) de presentar la primera fractura en los próximos diez años. Mujeres. Suecia.



Adicionalmente, se dispone de información sobre el riesgo de fractura vertebral clínica en mujeres en Suecia^{45,46}. El riesgo de fractura vertebral clínica es muy bajo en mujeres menores de 60 años, y posteriormente aumenta, pero menos que el riesgo de fractura de cadera (figura 10).

3.1.3. Densidad mineral ósea

La DMO evaluada por densitometría es también un factor de riesgo de fracturas. Es bien conocido que la relación entre DMO y fracturas depende de la edad de la mujer⁴⁷. La figura 11 muestra cómo el mismo valor densitométrico se asocia con diferente incidencia de fractura de cadera dependiendo de la edad.

La relación entre DMO y el riesgo de fractura depende de la edad.

Los estudios realizados en Suecia muestran cómo **el riesgo de fractura en los siguientes años para un valor de DMO determinado depende críticamente de la edad**^{48,49}. Es decir, el mismo valor densitométrico tiene implicaciones muy diferentes en el riesgo de fractura a diferentes edades. Por ejemplo, una DXA de cadera de T-score -3 a los 50 años, supone un riesgo de fractura de cadera en diez años menor del 5%, mientras que el mismo resultado densitométrico

a los 80 años supone un riesgo del 20%. En las figuras 12 y 13 se muestra el riesgo absoluto de fractura de cadera y de fractura vertebral clínica en los próximos diez años según el resultado de la densitometría, expresada en términos de T-score, en función de la edad. Hay que tener en cuenta que estos datos proceden de Suecia y que en España el riesgo de fractura de cadera es un 61% menor.

Figura 11 Incidencia acumulada en un año de fractura de cadera, según la DMO de cuello femoral a los 60, 70 y 80 años en hombres y mujeres.

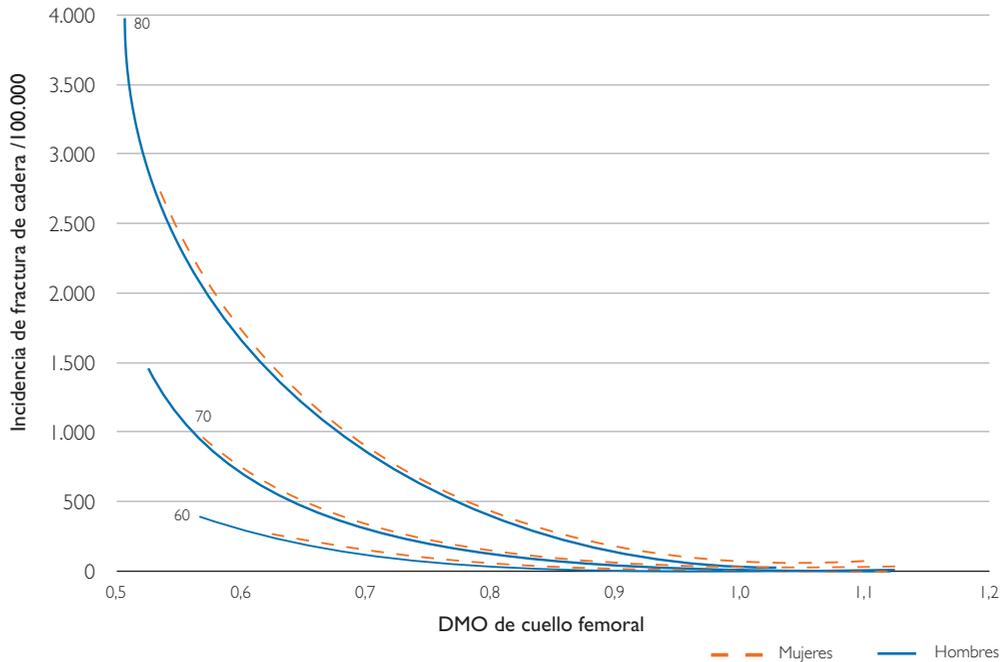


Figura 12

Probabilidad (riesgo absoluto) (%) de fractura de cadera en los próximos diez años en función del T-score DXA en cuello femoral y edad. Mujeres. Suecia.

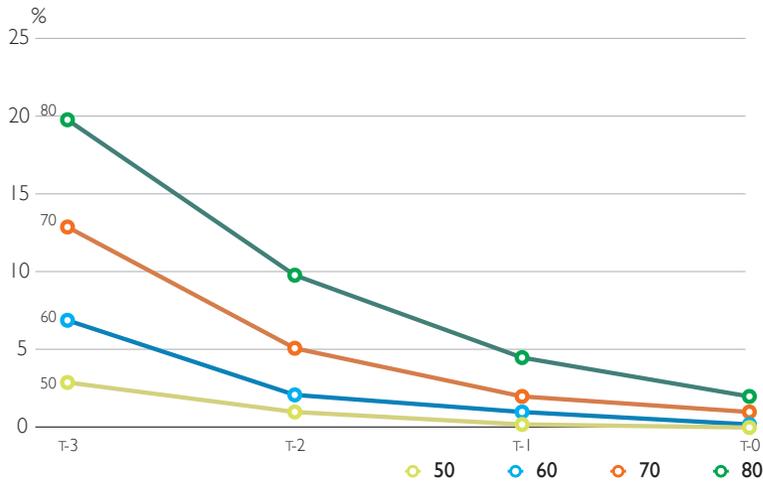
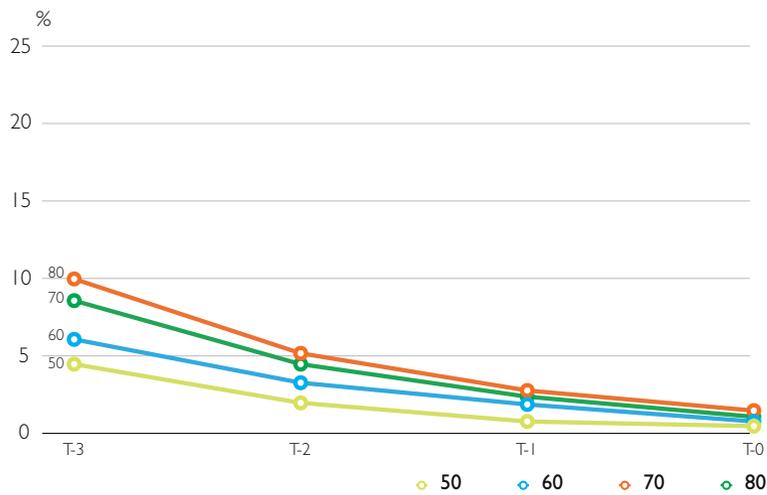


Figura 13

Probabilidad (riesgo absoluto) (%) de fractura vertebral clínica en los próximos diez años en función del T-score DXA en cuello femoral y edad. Mujeres, Suecia.



El aumento de la edad es siete veces más importante que el descenso densitométrico en la incidencia de fractura.

En un metaanálisis⁵⁰ se revisaron los datos disponibles sobre la utilidad de la medida de la DMO en la predicción del riesgo de fractura de cadera. Basándose en dicho metaanálisis y con los datos de incidencia de la Comunidad de Madrid, en la tabla 3 se muestra la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo de fractura de cadera en los próximos diez años para el punto de corte densitométrico de una desviación estándar por debajo de la media ajustada a la edad (esto es, Z-score).

El valor predictivo positivo de la DXA en una mujer de 70 años es del 9%: de todas las mujeres con valores densitométricos bajos sólo el 9% tendrán una fractura de cadera en los próximos diez años. En el caso de una mujer de 80 años el valor predictivo positivo de la DXA es del 36%: de todas las mujeres con valores densitométricos bajos el 36% tendrán una fractura de cadera en los próximos diez años. Aunque no hay estu-

dios consistentes en mujeres de alrededor de 60 años, dada la incidencia de la fractura de cadera en nuestra población de esa edad, es coherente pensar que el valor predictivo positivo en dicho tramo de edad, en nuestra población, sea de alrededor del 5%: sólo un 5% de las mujeres con valores densitométricos bajos van a tener una fractura de cadera en los próximos diez años o, lo que es lo mismo, hay gran cantidad de falsos positivos.

En cualquier situación, la sensibilidad de la densitometría para detectar a los sujetos que tendrán fractura es baja. Y cuanto más joven sea la mujer, dada la disminución importante de la incidencia de fractura de cadera, menor valor predictivo positivo tendrá la prueba.

En el citado metaanálisis se observó que **menos de un tercio del riesgo de fractura es atribuible al valor obtenido en la densitometría.**

La osteoporosis densitométrica es un factor de riesgo no una enfermedad.

Tabla 3 Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la densitometría para predecir fractura de cadera.

Incidencia acumulada de fractura de cadera en los próximos 10 años *	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo
3 % Equivalente a una mujer de 70 años de la Comunidad de Madrid	47	83	9
15 % Equivalente a una mujer de 80 años de la Comunidad de Madrid	37	88	36

* Dependiendo de la incidencia acumulada a lo largo de la vida en la población de referencia, el punto de corte densitométrico será distinto ya que la medida que se utiliza es Z-score.

Si se compara la importancia que tiene el aumento de la edad y el descenso densitométrico en la incidencia de fractura de cadera, el resultado es **que el aumento de la edad es siete veces más importante que el descenso densitométrico**⁴⁸.

En otro metaanálisis⁴⁹ se puso de manifiesto que el riesgo absoluto que supone el descenso densitométrico aumenta marcadamente con la edad.

La tabla 4 permite comparar la capacidad de la densitometría para predecir cada tipo de fractura (antebrazo, cadera, vertebral, cualquier fractura) teniendo en cuenta la localización de la medición^{48,50}. Así, la DXA en cuello femoral pre-

dice mejor el riesgo de fractura de cadera que si se realiza en otras localizaciones, y la DXA en columna lumbar es la que mejor predice el riesgo de fractura vertebral.

Tabla 4 Incremento del riesgo relativo ajustado a la edad (con intervalo de confianza del 95%) en mujeres por cada descenso de una desviación estándar (referido al Z-score) de los valores de DMO^{38,39}.

Localización de la medición	Localización de la fractura		
	Fractura de antebrazo	Fractura de cadera	Fractura vertebral
Radio distal	1,7 (1,4–2,0)	1,8 (1,4–2,2)	1,7 (1,4–2,1)
Cuello femoral	1,4 (1,4–1,6)	2,6 (2,0–3,5)	1,8 (1,1–2,7)
Columna lumbar	1,5 (1,3–1,8)	1,6 (1,2–2,2)	2,3 (1,9–2,8)

La realización de una segunda densitometría (a los 8 años de la primera) no es más útil para predecir el riesgo de fractura, en mujeres de 65 años o más, que la primera⁵¹.

Como ya se ha indicado, a pesar de que con frecuencia se identifica la osteoporosis densitométrica con la enfermedad osteoporótica siguiendo la nomenclatura de los criterios de clasificación de la OMS de 1994, **la medición de la DMO, sólo proporciona información sobre un factor de riesgo de fracturas. En concreto el valor predictivo de la densitometría depende críticamente de la edad de la mujer. La osteoporosis densitométrica es un factor de riesgo de fracturas, no una enfermedad.**

Densitometría: ¿Z-score o T-score?

La osteoporosis comenzó a definirse como enfermedad a principios de 1990, y coincidió con el desarrollo, por entonces, de nuevas tecnologías de medida de la masa ósea, denominadas densitometrías. Los valores de DMO siguen una distribución continua, que dibuja una campana de Gauss donde la media de los valores densitométricos de las personas que presentan fractura sólo es 0,5-1 desviaciones estándar (DE) inferior a la media de las que no la presentan, de manera que hay gran solapamiento de valores. Los resultados de la densitometría se suelen expresar en forma de T-score o Z-score. Mientras que el T-score compara la DMO individual con la de una mujer caucásica promedio de 20-30 años (diferencia con el pico de la masa ósea en desviaciones estándar), el Z-score mide la diferencia en desviaciones estándar respecto a su propia edad y sexo.

La capacidad de la densitometría para predecir una fractura de cadera en los próximos años depende críticamente de la edad de la mujer.

El T-score compara la DMO de la mujer con la de una mujer promedio de 20-30 años. El Z-score mide la diferencia de DMO de la mujer respecto una mujer promedio de su misma edad.

La relación entre la DMO y el riesgo de fractura depende de la edad, por lo que parece más lógico utilizar como referencia el valor de Z-score que el de T-score en aquellos casos en los que se precise realizar de una densitometría.

Hay que recordar que la clasificación de la OMS del año 94 en la que se definió la clasificación densitométrica de la osteoporosis fue arbitraria; definida en un momento en el que se pensaba que la DMO era el elemento fundamental que definía el riesgo de fractura. Se intentó establecer un umbral densitométrico absoluto **independiente de la edad** de la mujer, el T-score, basado en la creencia de que por debajo de un determinado umbral de DMO aumentaba el riesgo de fractura. Por este motivo publicó un informe en el que, basándose en la distribución normal que siguen muchas variables biológicas, se clasificaba a las mujeres como sanas o enfermas en función de su valor de DMO medido según la escala de T-score y no por Z-score. De forma que se decidió acordar un valor de DMO (T-score de $-2,5$) respecto al cual se consideran enfermas las personas cuya cifra se encuentra por debajo y no enfermas si se encuentra por encima, aunque no existe una cifra concreta que separe de forma natural las dos poblaciones, en cuanto a su resultado, esto es, mujeres con fractura o mujeres sin fractura. Si bien se aclaraba que el objetivo del informe de la OMS no era establecer un umbral diagnóstico basado en el valor de la DXA, el esquema de actuación resultaba tan sencillo que en la práctica clínica se comenzaron a solicitar densitometrías a las pacientes (sanas en su mayoría) y a etiquetarlas de enfermas y se aplicó el mismo umbral para indicar un tratamiento; lo que dio lugar a que se medicalizara a mujeres sanas.

Sin embargo, tal y como se ha explicado en apartados anteriores, esta interpretación tiene sus limitaciones, ya que para una misma DMO el riesgo de fractura depende mucho de otros factores, fundamentalmente la edad. Los estudios que relacionan la densitometría con el riesgo de fractura, como el metaanálisis de Marshall⁵⁰, es-

tablecen el aumento de riesgo de fractura por cada desviación estándar por debajo de la media **respecto a la edad**, es decir el Z-score. De forma general, en los problemas de salud crónicos, la edad es la variable que mejor predice la probabilidad de enfermar. En el estudio FRAX, los cálculos originales están también hechos en base a la desviación estándar respecto a la edad, aunque posteriormente el dato que se introduzca en el formulario informático sea el T-score.

En España en 1990 se efectuó un estudio⁵² de normalidad de DMO en población sana de ambos sexos en el que se observó que a los 80 años tener una masa ósea normal para la media de su edad (Z-score de 0) implicaría por los criterios de la OMS tener osteoporosis (T-score $< 2,5$).

Teniendo en cuenta que la pérdida de masa ósea es un proceso natural asociado a la edad, que los casos de fractura de cadera se producen en mujeres de edad avanzada y que la relación entre la DMO y el riesgo de fractura depende de la edad, parece más lógico utilizar como referencia el valor de Z-score que el valor de T-score en aquellos casos en los que se precise la realización de densitometría.

3.1.4. Factores de riesgo clínicos

Los estudios epidemiológicos sobre factores de riesgo de fracturas osteoporóticas han sido revisados de forma sistemática por la Agency for Health Research and Quality (AHRQ) de Estados Unidos⁵³. Esta revisión concluye que, además de la edad y el origen caucásico, los factores de riesgo que se asocian de forma más consistente con el incremento de fracturas son: bajo peso o pérdida de peso, historia de fractura previa, historia familiar de fractura, historia de caídas y

puntuaciones bajas en las mediciones de actividad y función física. Otros factores de riesgo son predictores menos consistentes: consumo de tabaco, alcohol o cafeína, baja ingesta de calcio y vitamina D y uso de ciertos medicamentos. La mayor parte de los factores de riesgo más potentes son consistentes en diferentes poblaciones y los factores de riesgo son, en general, similares para diferentes fracturas, exceptuando las relacionadas con caídas, que tienen factores de riesgo adicionales.

En España se ha publicado un estudio, que incluyó una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años de 58 centros de atención primaria a los que acudían por cualquier causa, que aporta información sobre la prevalencia de los factores de riesgo de osteoporosis y de fractura osteoporótica. Se observó una prevalencia del 20,1% para el antecedente personal de fractura osteoporótica, del 16,7% para el antecedente familiar de fractura osteoporótica y del 14,6% para el peso inferior a 57 Kg⁵⁴.

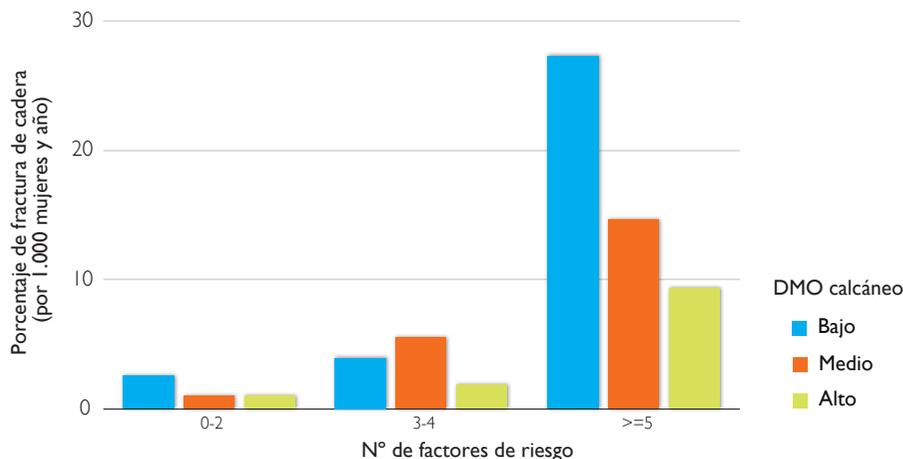
Fractura de cadera

La mayor parte de las fracturas de cadera están relacionadas con caídas y se producen en mujeres de edad avanzada. Los factores de riesgo más importantes son: la edad, el índice de masa corporal, la historia previa de fracturas y la historia familiar de fracturas. No se ha demostrado que la edad de comienzo de la menopausia sea un factor de riesgo independiente para fractura de cadera⁵⁵.

El estudio SOF mostró que, para la predicción de fracturas de cadera, los factores de riesgo clínicos tienen más importancia que la densitometría⁵⁵ y que el grupo de mujeres con múltiples factores de riesgo y una DMO baja presentan mayor riesgo de fractura (figura 14).

La mayor parte de las fracturas de cadera están relacionadas con caídas y se producen en mujeres de edad avanzada.

Figura 14 Influencia combinada de la DMO y los factores de riesgo clínicos en el riesgo anual de fractura de cadera.



El riesgo relativo para fractura de cadera asociado con los factores de riesgo ajustados por edad, ajustando o no por los valores de DMO, se re-

coge en la siguiente tabla extraída de un estudio realizado por Kanis et al⁴⁸ (tabla 5).

Tabla 5 Riesgo relativo para fractura de cadera asociado con los factores de riesgo clínicos ajustado por edad, con o sin ajustar por los valores de DMO.

Factor de riesgo		Sin ajustar DMO		Ajustando DMO	
		RR	IC 95%	RR	IC 95%
Índice de masa corporal	(20 vs 25 Kg/m ²)	1,95	1,71-2,22	1,42	1,23-1,65
	(30 vs 25 Kg/m ²)	0,83	0,69-0,99	1,00	0,82-1,21*
Antecedente de fractura después de los 50 años		1,85	1,58-2,17	1,62	1,3-2,01
Antecedente parental de fractura de cadera		2,27	1,47-3,49	2,28	1,48-3,51
Ser fumadora actual		1,84	1,52-2,22	1,60	1,27-2,02
Uso de corticoides por vía sistémica		2,31	1,67-3,20	2,25	1,60-3,15
Ingesta de alcohol de más de 2 unidades al día		1,68	1,19-2,36	1,70	1,20-2,42
Artritis reumatoide		1,95	1,11-3,42	1,73	0,94-3,20*
* No Significativo					

Por lo tanto, los **factores de riesgo** clínicos más consistentes para la valoración del **riesgo de fractura** de cadera son:

- **Fractura periférica previa después de los 50 años.** Las fracturas periféricas previas que se han asociado de forma más clara con nuevas fracturas son: húmero, extremidad distal de radio, pelvis, fémur, tibia, y tobillo⁵⁶⁻⁶¹. Sin embargo, también hay datos que indican que la historia de fractura previa en cualquier localización es un factor de riesgo para futuras fracturas⁶².
- **Fractura vertebral previa.** Es, junto con la edad, uno de los factores de riesgo más relevantes. La fractura vertebral se asocia con un incremento del riesgo de fractura de cadera, con un riesgo relativo de 2,3. Por otro lado, los resultados de los ensayos clínicos y los es-

tudios observacionales indican que, además de la edad, la presencia de una fractura vertebral previa es el factor de riesgo más importante para nuevas fracturas vertebrales⁶²⁻⁶⁴.

- **Antecedente familiar de fractura.** Se ha relacionado con un aumento del riesgo de fractura osteoporótica, especialmente de fractura de cadera. En el estudio de Kanis el antecedente familiar de fractura en los padres se asoció a un riesgo relativo para fractura de cadera de 2,27 (IC 95%: 1,47-3,49) (sin ajustar por los valores de DMO)⁴⁸.
- **Índice de masa corporal (IMC) ≤ 19.** El IMC es un claro factor de riesgo de fracturas^{65,66}. El gradiente de riesgo sin ajustar por la DMO no tiene una distribución lineal según los valores del IMC. La contribución al riesgo de fractura es mucho más marcada para IMC ≤ 19⁶⁵.

Los factores de riesgo clínicos más consistentes para la valoración del riesgo de fractura de cadera son: fractura vertebral previa, fractura periférica después de los 50 años, antecedente familiar de fractura de cadera e índice de masa corporal ≤ 19.

Otros factores de riesgo menos consistentes son:

- **Consumo de tabaco o alcohol.** Entre los factores de riesgo que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la aparición de fractura de cadera en el estudio de Kanis figuraban el consumo de tabaco y la ingesta de alcohol⁴⁸. Sin embargo, en la revisión sistemática de la AHRQ se observó una gran variabilidad y menor consistencia entre los diferentes estudios analizados respecto a diferentes factores de riesgo, entre los que se encontraban el consumo de tabaco o de alcohol⁵³. En el estudio EPOS, no se encontró una asociación significativa entre los factores relacionados con el estilo de vida y la aparición de fracturas⁴². En un estudio británico, publicado recientemente, el consumo de tabaco, de nuevo, tuvo poco peso en la predicción de fracturas⁶⁶.

En cuanto a los factores de riesgo de fractura vertebral, se dispone de pocos estudios^{43,44,68} y los resultados son contradictorios para algunos factores de riesgo menos consistentes. Al igual que en la fractura de cadera la fractura vertebral previa, la edad y la DMO parecen ser factores de riesgo más consistentes.

3.2

Estrategias para la identificación de las mujeres con alta probabilidad de presentar fracturas

La importancia de la osteoporosis se debe a la morbimortalidad derivada de las fracturas clínicas. Las cuestiones más importantes que se plantean al desarrollar una estrategia preventiva vienen determinadas por la identificación de las mujeres que presentan riesgo de fractura y de aquellas que realmente obtendrían un beneficio con intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.

Hay dos estrategias para identificar a estas mujeres, una en función de los resultados de la densitometría, como tradicionalmente se ha venido realizando, o mediante la estimación individual del riesgo absoluto de fractura de cadera teniendo en cuenta los factores de riesgo, tal y como se recomienda actualmente en la mayoría de las guías.

3.2.1. Estimación del riesgo de fractura en función de los valores de la densitometría

La realización de densitometría, ya sea por preocupación de la mujer y/o del médico **tiene varias limitaciones fundamentales**. Como ya se ha expuesto, el riesgo absoluto que supone el resultado de la densitometría depende críticamente de la edad. Por otro lado, la utilidad de la densitometría como prueba de cribado está muy limitada por su baja sensibilidad y valor predictivo positivo. **A la densitometría sólo se le puede atribuir menos de un tercio de la predicción del riesgo de fractura.** La edad y los factores de

No se recomienda la estimación del riesgo de fractura en los próximos años en función exclusivamente de los valores de la densitometría. Su utilidad como prueba de cribado es cuestionable ya que presenta limitaciones importantes.

riesgo clínicos son mucho más determinantes que los valores de DMO en la predicción de fracturas.

Los estudios ponen de manifiesto que, aproximadamente **la mitad de las fracturas de cadera, se producen en mujeres sin osteoporosis densitométrica**. En el estudio europeo Rotterdam, cerca de la mitad de las fracturas de cadera y de

las fracturas no vertebrales sucedieron en mujeres sin osteoporosis densitométrica⁶⁹ (figura 15). En el estudio norteamericano SOF el resultado es muy similar; de 8.065 mujeres mayores de 65 años, el 3% tuvieron fractura de cadera y el 17% tenían osteoporosis densitométrica en la cadera, pero la mayoría de las fracturas de cadera (54%) se produjeron en mujeres sin osteoporosis densitométrica^{55,70,71} (figura 16).

Figura 15 Portentajes de fractura de cadera y fracturas no vertebrales observados durante el estudio Rotterdam en relación con la DMO

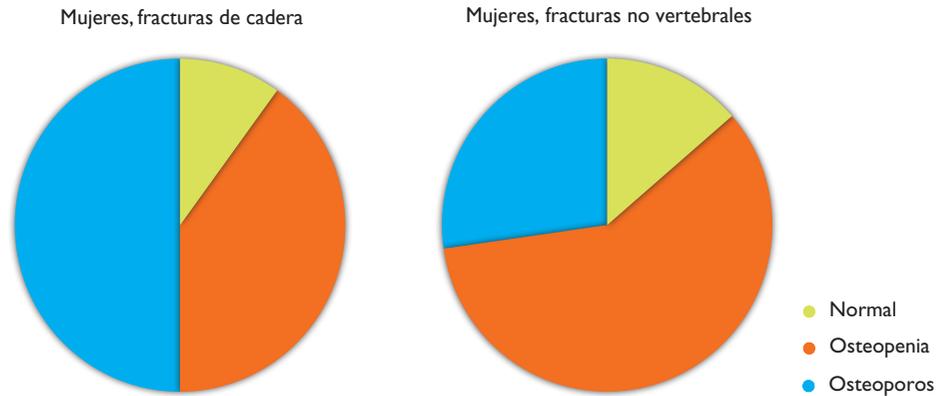
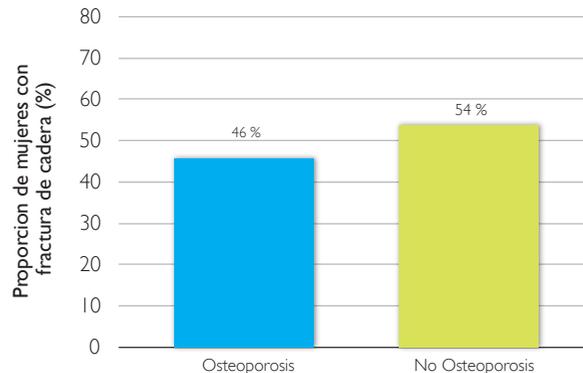


Figura 16 Portentajes de Osteoporosis /no Osteoporosis en las mujeres con fractura de cadera del estudio SOF (8.065 mujeres > de 65 años; 17 % con DXA en cadera T < -2,5; 3 % con fractura de cadera)



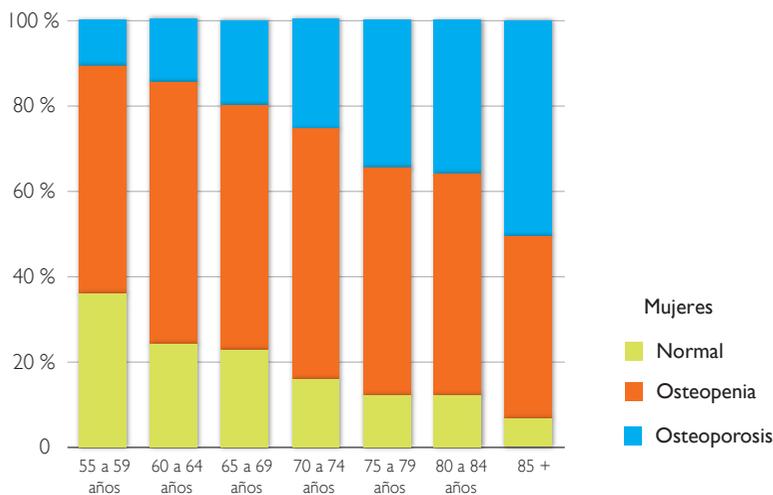
Los datos expuestos anteriormente indican que, de las 243 mujeres que tuvieron fractura de cadera (el 3% de las mujeres incluidas en el estudio SOF), 131 (el 54% de ellas) no tenían osteoporosis densitométrica (T-score <-2,5 DE).

Algunos autores interpretan el hecho de que la mayor parte de las fracturas se producen en mujeres sin osteoporosis densitométrica (por ejemplo, con osteopenia), no como información que indica que la densitometría no es útil como prueba de cribado, sino como argumento a favor de tratar también a las mujeres con osteopenia. Sin embargo, esta argumentación implicaría tratar a la gran mayoría de las mujeres, con muy bajo beneficio individual. **Cuanto más laxo es el criterio densitométrico, más mujeres recibirán tratamiento farmacológico a expensas de aumentar el número de mujeres tratadas que no obtendrán un beneficio claro por presentar un menor riesgo de fractura, estando además, expuestas a los riesgos potenciales derivados del uso de fármacos.**

Otros autores han destacado la importancia de diferenciar entre la osteoporosis densitométrica como criterio de clasificación y el umbral terapéutico de intervención farmacológica⁴⁶ y han criticado el tratamiento farmacológico de la osteopenia⁷²⁻⁷⁴.

El estudio Rotterdam⁶⁹ aporta información sobre la prevalencia de osteoporosis y osteopenia densitométrica en cuello femoral y de como ésta se incrementa con la edad. Así, se observa que entre los 50 y los 59 años, más del 60% de las mujeres tienen osteoporosis u osteopenia densitométrica, y de los 65 a los 69 años esta cifra ya alcanza el 80% (figura 17). No hay que olvidar que los criterios de clasificación de la OMS definen la osteoporosis u osteopenia en comparación con la media de las mujeres jóvenes.

Figura 17 Prevalencia de osteoporosis, osteopenia y normalidad, según criterio densitométrico, en mujeres por grupo de edad. Estudio Rotterdam.



La aproximación racional en la toma de decisiones clínicas para la prevención de fracturas consiste en estimar el riesgo absoluto de fractura en los siguientes años, a partir de la edad y de los factores de riesgo clínicos que han demostrado más consistencia.

Por tanto, frente a la estrategia para la prevención de fracturas basada en la realización de densitometría, que implica el tratamiento farmacológico de la gran mayoría de mujeres, aún a pesar de que tengan un riesgo muy bajo de fractura, hay que considerar la alternativa más aconsejable, basada en proporcionar a las mujeres recomendaciones sobre hábitos saludables (ejercicio físico, dieta adecuada, no fumar) y medidas específicas para la prevención de caídas (sobre todo en las mujeres de edad avanzada) y en la valoración individual del riesgo de fractura considerando los factores de riesgo clínicos y la edad. En este caso, se pretende ofrecer la realización de una densitometría y, en su caso, instaurar tratamiento farmacológico sólo a mujeres concretas que son las que, en realidad, se van a beneficiar del mismo.

3.2.2. Estimación del riesgo absoluto de fractura en función de la edad y factores de riesgo

La aproximación racional para la toma de decisiones clínicas consiste en estimar el riesgo absoluto de fractura en los siguientes años (habitualmente se considera el riesgo a diez años), a partir de la edad y de los factores de riesgo clínicos que han demostrado más consistencia, de forma similar a como se realiza la valoración del riesgo cardiovascular. Además, esta información nos ayuda a decidir si se realiza o no una densitometría en las mujeres en las que el riesgo calculado no nos permita recomendar directamente una intervención farmacológica.

Se han desarrollado distintos modelos para la valoración de la probabilidad de presentar una fractura basados en la combinación de varios factores de riesgo independientes. El objetivo

de esta estrategia es identificar qué mujeres en concreto se encuentran por encima o por debajo de un determinado umbral de riesgo y así ayudar al clínico en la toma de decisiones sobre la realización de densitometría o la instauración del tratamiento farmacológico.

Modelo holandés de estimación de riesgo de fractura

Se ha publicado un estudio en el que se construye un modelo matemático para la valoración del riesgo de fractura basado en función de la edad y de los factores de riesgo⁷⁵. Este modelo ha sido aplicado en Holanda⁶⁹ con los datos obtenidos del estudio Rotterdam, a una cohorte poblacional de mujeres mayores de 50 años, con un seguimiento de diez años. Dicho modelo propone el cálculo de una puntuación de riesgo para determinar la probabilidad de presentar una fractura de cadera o una fractura vertebral en los próximos diez años en diferentes grupos de edad.

En este estudio se desarrolló una estrategia dirigida a detectar aquellos casos considerados de alto riesgo, basada en la identificación de los factores de riesgo más relevantes y prevalentes mediante la historia clínica. Dichos factores de riesgo debían estar avalados por los datos obtenidos en cohortes poblacionales y se debía conocer su peso específico, que en este modelo estaba determinado por su riesgo relativo de fractura. Debían ser los más consistentes, con un riesgo relativo cercano a dos o superior, fácilmente identificables mediante la historia clínica habitual, en número limitado y tener una alta prevalencia en la población.

En la tabla 6 se presentan los factores de riesgo de fractura considerados en la aplicación del modelo holandés, así como su riesgo relativo y su puntuación de riesgo⁶⁹.

Tabla 6 Factores de riesgo clínicos de fractura, riesgo relativo y puntuación de riesgo según el modelo holandés.

Factor de Riesgo	Riesgo de Fractura (RR)	Puntuación de riesgo
Fractura después de los 50 años	× 2	1
Fractura vertebral previa	× 4	2
Bajo peso corporal	× 2	1
Inmovilidad severa	× 2	1
Uso de corticoides (> 7,5 mg diarios de prednisona o equivalente durante un período de seis meses)	× 2	1

Las tablas 7 y 8 muestran el riesgo en los próximos diez años de fractura de cadera y de fractura vertebral morfométrica, respectivamente, tras la aplicación del modelo matemático del estudio holandés. La probabilidad de cada mujer de presentar una fractura dependerá de su edad y de la puntuación de riesgo global que viene determinada por el número de factores de riesgo presentes y por el peso específico de cada factor de riesgo, es decir, por su riesgo relativo.

De este modo, se dispone de una tabla para estimar el riesgo individual y decidir a quién no tratar, a quién tratar directamente y a quién indicar densitometría, que proporciona una información útil para el médico y para la mujer.

Tabla 7 Probabilidad (riesgo absoluto) (%) de presentar una fractura de cadera en los próximos diez años, dependiendo de la edad y de la puntuación de riesgo según el modelo holandés. Mujeres. Holanda.

Edad	Puntuación de riesgo					
	0	1	2	3	4	5
50	0,2	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
60	1,0	2,1	4,1	6,1	8,0	9,9
70	3,0	5,8	11,3	16,4	21,1	25,5
80	5,3	10,2	19,1	20,5	25,5	37,4

Tabla 8 Probabilidad (riesgo absoluto) (%) de presentar una fractura vertebral morfométrica en los próximos diez años, dependiendo de la edad y puntuación de riesgo según el modelo holandés. Mujeres. Holanda.

Edad	Puntuación de riesgo					
	0	1	2	3	4	5
50	0,9	1,8	3,6	5,4	7,1	8,8
60	3,3	6,5	12,5	18,1	23,3	28,1
70	4,7	9,2	17,4	24,7	31,1	36,4
80	4,2	8,1	15,4	21,8	27,4	32,1

Basado en este modelo y a partir de los datos registrados en el CMBD, en la Comunidad de Madrid se ha podido obtener información sobre la probabilidad de presentar fractura de cadera en los próximos años (tabla 9). Este estudio constituye la estimación más completa sobre la probabilidad de presentar una fractura de cadera en los próximos años según la edad de la mujer, pues proporciona información sobre cómo aumenta cada año este riesgo hasta cubrir un plazo de cuarenta años. Analizando esta tabla de riesgo, se puede observar que una mujer de 50 años presenta una probabilidad de presen-

tar una fractura de cadera en los próximos diez años del 0,20% y, en los próximos veinte años, del 0,65%. Para una mujer de 70 años la probabilidad de presentar una fractura de cadera en los próximos diez años es del 3,67% y en los próximos veinte años es del 19,45%.

Tabla 9 Probabilidad (riesgo absoluto) (%) de presentar una fractura de cadera al año o en los próximos cinco, diez o veinte años, dependiendo de la edad. Mujeres. Comunidad de Madrid.

	EDAD						
	50	55	60	65	70	75	80
Al año	0,01	0,02	0,02	0,03	0,15	0,39	0,81
A los 5 años	0,08	0,11	0,11	0,38	1,05	2,66	5,51
A los 10 años	0,20	0,24	0,49	1,44	3,67	7,89	16,25
A los 20 años	0,65	1,64	4,12	9,25	19,45	–	–

Al relacionar estos datos con la pirámide poblacional para el género femenino en la Comunidad de Madrid en el año 2012, se observa que hay 196.320 mujeres que tienen una probabilidad de presentar una fractura de cadera en los próximos diez años superior al 10% (figura 18) y 99.028 mujeres que tienen una probabilidad de presentar una fractura de cadera en los próximos diez años superior al 20% (figura 19). Estas cifras representan el 5,8% y el 2,9%, respectivamente, de la población femenina de la Comunidad de Madrid en el año 2012.

Figura 18 Pirámide de población femenina. Mujeres con una probabilidad de presentar una fractura de cadera superior al 10% en los próximos 10 años. 2012. Comunidad de Madrid.

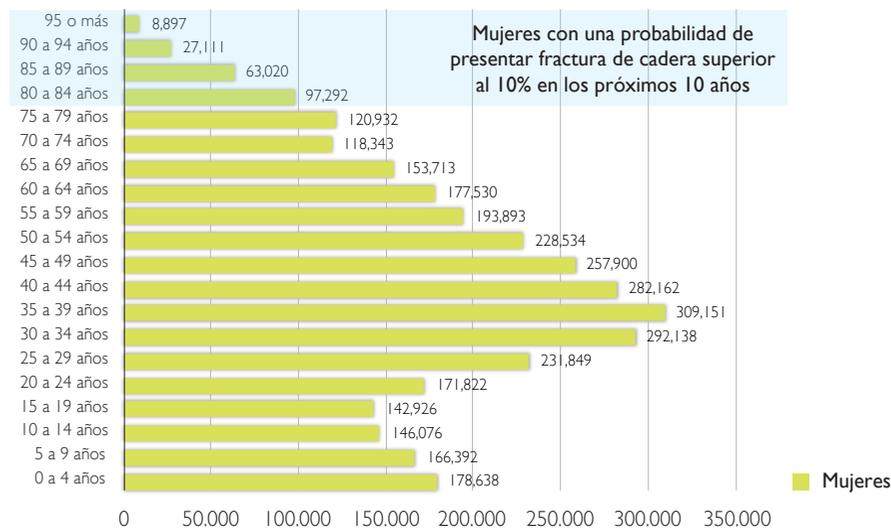
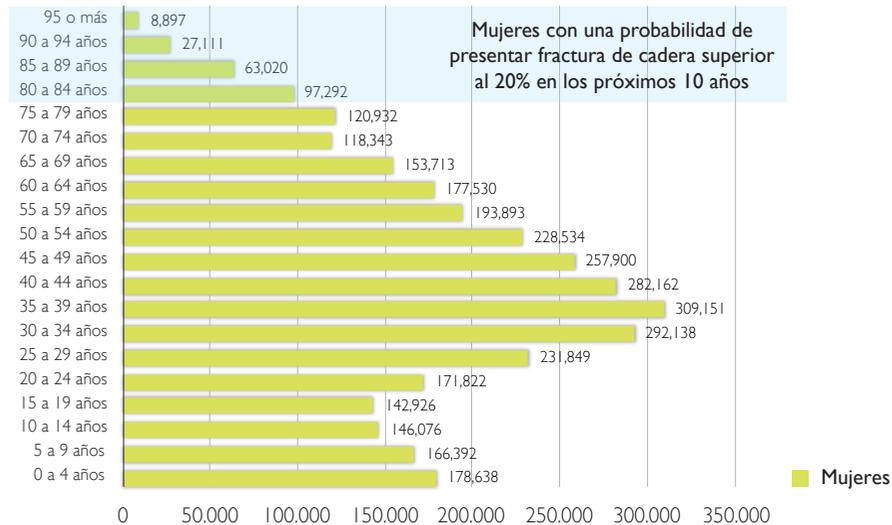


Figura
18

Pirámide de población femenina. Mujeres con una probabilidad de presentar una fractura de cadera superior al 20% en los próximos 10 años. 2012. Comunidad de Madrid.



Modelo FRAX

A instancias de la OMS un grupo de expertos liderados por Kanis⁷⁷ publicó en 2008 un algoritmo para el cálculo del riesgo de fractura denominado FRAX[®], accesible a través de internet⁷⁸ y dirigido a estimar el riesgo absoluto de fractura de cadera y de fractura osteoporótica mayor (fractura vertebral clínica, hombro, antebrazo y cadera) a 10 años, en personas de ambos sexos, entre 40 y 90 años y que no habían recibido tratamiento para la osteoporosis.

El riesgo de fractura se establece en base a diferentes factores de riesgo parcial o completamente independientes de la DMO en los que no se considera el riesgo relativo (RR), sino el riesgo relativo poblacional (RRP), que es el riesgo de

un individuo cuando se le compara con toda la población de la misma edad y sexo. La utilización del RRP permite combinar los factores de riesgo con un ajuste adecuado para las interacciones que tienen entre sí. Los factores de riesgo que se recogen en el FRAX[®] son: edad, índice de masa corporal, antecedente personal de fractura, antecedente familiar de fractura, corticoides, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria^d y DMO (que es opcional). Todas son variables dicotómicas salvo el IMC y la DMO. La dosis de glucocorticoides que contempla es de 2,5-7,5 mg/día durante más de 3 meses; es necesario ajustar el riesgo si las dosis son más altas, sumándole al porcentaje del riesgo entre un 15% y un 25% dependiendo de la edad⁷⁹. El tabaquismo tiene que ser activo y la ingesta de alcohol de más de tres unidades al día.

^d Como causas de OP secundaria se consideran: inmovilidad prolongada, hipogonadismo no tratado, osteogénesis imperfecta, enfermedad inflamatoria intestinal, trasplante, diabetes tipo I, hipertiroidismo no tratado, menopausia prematura (< 45 años), malnutrición, mala absorción crónica y hepatopatía crónica.

FRAX[®] está confeccionado con los datos obtenidos sobre los factores de riesgo de fractura de doce cohortes poblacionales estudiadas prospectivamente en diferentes países y validado en otras once cohortes independientes. Está adaptado a cada país en base a sus datos epidemiológicos de fractura de cadera y de fractura osteoporótica mayor. Para la adaptación se emplea un modelo matemático de proporciones universales en el que se aplica a cada país la relación entre fracturas de cadera/osteoporótica mayor determinada en Suecia.

En la última década se han publicado diferentes escalas de riesgo: SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation), ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument), Fracture Index, QFracture y el FRAX[®], que se considera la primera escala "global" de riesgo. FRAX[®] está validada en el Reino Unido, se ha incorporado como herramienta de valoración del riesgo en la Guía NOGG⁸⁰ (National Osteoporosis Guideline Group) y en la Guía de Canadá⁸¹ y está pendiente de implementación en EEUU, Japón, Suiza y Suecia. Es la escala que más divulgación y aceptación ha tenido en los últimos cinco años. No obstante, como en otros modelos de predicción, su aplicación no está libre de críticas y limitaciones como se plasman en diferentes publicaciones:

- No calcula el riesgo de fractura vertebral de forma independiente aunque sí estaría incluido en el cálculo de riesgo de fractura osteoporótica mayor.
- El peso de cada factor de riesgo es el mismo en todas las edades, siendo los de más peso el antecedente personal fractura por fragilidad, la historia familiar de fractura de cadera y el tratamiento con glucocorticoides.

- No se consideran otras causas de osteoporosis secundaria como otros fármacos (anticongestivos, inhibidores de la aromatasa).
- No varía aunque coexistan diferentes causas de osteoporosis secundaria.
- No contempla el número de fracturas en el antecedente personal, a mayor número de fracturas mayor es el riesgo, ni tampoco recoge la temporalidad de las mismas.
- No tiene en cuenta la presencia de caídas ni otros factores de riesgo extraesqueléticos frecuentes en ancianos
- No se establece un umbral de riesgo subsidiario de tratamiento farmacológico
- Desconocemos la eficacia de los diferentes fármacos en pacientes seleccionados mediante esta escala de riesgo
- No está validada en España

Respecto a esto último, se recomienda que cada país valide la capacidad predictiva de la herramienta FRAX[®] y que determine cuales son los niveles o umbrales de riesgo de fractura susceptibles de intervención farmacológica, en función de sus características de riesgo de fractura y recursos económicos.

Para la validación de la adaptación para España del FRAX® se han realizado estudios con el objetivo de analizar la capacidad predictiva y discriminativa de la herramienta en cohortes de mujeres españolas, principalmente tres: FRIDEX^{82,83} y CETIR^{84,85}, (ambos realizados en mujeres derivadas para la realización de una densitometría) y ECOSAP⁸⁶ (estudio prospectivo realizado en Atención Primaria). En estos estudios se observó que el modelo FRAX® adaptado para España infraestimaba la probabilidad de fractura osteoporótica mayor y que predecía mejor la probabilidad de fractura de cadera, pero que los datos debían ser interpretados con precaución ya que el número de fracturas de cadera era muy reducido. En general, los estudios coinciden en que la

herramienta FRAX® tiene una moderada capacidad discriminativa para identificar a las mujeres españolas con riesgo alto de sufrir una fractura principal. Aunque los análisis son globales, las evaluaciones de la capacidad predictiva necesitan de ajustes o calibraciones para predecir mejor el riesgo individual a 10 años⁸⁷.

En base a los resultados de un estudio realizado en un centro de diagnóstico por imagen CETIR^{84,85}, la Agencia Catalana de Información, Evaluación y Calidad en Salud⁸⁸ desaconsejó en 2011 la utilización del FRAX® para la evaluación del riesgo de fractura osteoporótica mayor y recomendó que se utilizara con precaución para valorar el riesgo de fractura de cadera.

Recomendaciones para la valoración del riesgo, el uso de la densitometría, y la indicación de tratamiento farmacológico

Desde hace más de una década hay un cambio de paradigma en la prevención de las fracturas osteoporóticas⁸⁹. La concepción previa, según la cual la densitometría definía en la práctica clínica la enfermedad y la toma de decisiones, ha quedado superada por la valoración del riesgo de fractura. Sin embargo la valoración del riesgo en cada paciente es compleja y, a pesar de la demanda de una herramienta de predicción de riesgo sencilla, no hay ningún método que determine el riesgo de fractura individualizado para cada paciente de forma suficientemente precisa. No hay evidencia que demuestre la eficacia de ninguna estrategia de cribado general o selectivo ni de valoración de riesgo en la prevención de las fracturas osteoporóticas. Todas las estrategias de valoración de riesgo tienen sus limitaciones, y todas las recomendaciones existentes, incluyendo las de las sociedades científicas, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, se basan en el consenso de quienes las realizan a partir de la interpretación de la información disponible.

Este documento es una actualización de las recomendaciones de la Comunidad de Madrid del año 2007. Se mantiene la estrategia de basar la decisión de intervención farmacológica en la estimación del riesgo de fractura a diez años en función de la edad, los factores de riesgo clínicos y la densitometría en aquellos casos que sea necesaria.

En 2007, para decidir la intervención farmacológica se consideraba el riesgo de fractura de cadera y el riesgo de fractura vertebral morfométrica. En estas recomendaciones se tiene en cuenta el riesgo de fractura de cadera, porque es el evento clínico más importante y del que se tiene mejor información epidemiológica y, a diferencia del do-

cumento anterior, no se tiene en cuenta el riesgo de fractura vertebral morfométrica ya que no es un evento clínico. Sin embargo, se mantiene la fractura vertebral morfométrica como el factor de riesgo más importante. No se puede hacer una recomendación para prevenir el riesgo de fractura vertebral clínica, ya que no hay datos epidemiológicos que permitan hacer una estimación del riesgo absoluto de este tipo de fractura. Por otra parte, la intervención farmacológica dirigida a prevenir la fractura de cadera previene también la fractura vertebral y otras fracturas osteoporóticas. De este modo se justifica adecuadamente la intervención farmacológica en función del riesgo de presentar la complicación clínicamente más relevante, como es la fractura de cadera. Esta estrategia es similar a la desarrollada en los últimos años en la prevención cardiovascular con la utilización de las tablas Score que mide probabilidad de muerte cardiovascular en lugar de eventos cardiovasculares.

En esta actualización se ha seguido la metodología que se utilizó en el modelo holandés para calcular la probabilidad de una fractura de cadera en los próximos diez años. A diferencia del documento anterior, en el que se utilizaron datos de la cohorte de Rotterdam, **se ha tenido en cuenta la incidencia de fractura de cadera de las mujeres de la Comunidad de Madrid.**

Por otro lado, se ha cambiado la forma en la que se introduce la densitometría en la valoración del riesgo: **se toma como referencia el valor de Z-score en lugar del T-score** (ver apartado 3.1.3) y se considera la densitometría como un factor de riesgo cuantitativo, con un gradiente de riesgo continuo en función de la desviación respecto a la edad, en lugar de un factor de riesgo cualitativo (osteoporosis / osteopenia / normalidad).

Objetivo:

Cuantificar el riesgo que tienen las mujeres de presentar una fractura de cadera en los próximos 10 años, con el fin de detectar los casos que podrían beneficiarse del tratamiento farmacológico.

Metodología:

Para la toma de decisiones acerca del tratamiento es fundamental conocer el riesgo absoluto de fractura de cadera en los próximos diez años en las mujeres de la Comunidad de Madrid, teniendo en cuenta la edad y los factores de riesgo. La metodología de trabajo ha sido la siguiente:

1. Calcular la probabilidad (riesgo absoluto) de presentar una fractura de cadera en los próximos diez años, según la edad, con los datos de la Comunidad de Madrid.
2. Determinar los factores de riesgo clínicos más consistentes y que mejor predican una fractura de cadera, según los estudios epidemiológicos y asignarles una puntuación de riesgo.
3. Calcular la probabilidad de que la mujer presente una fractura de cadera en los próximos diez años, partiendo del riesgo poblacional basal según la edad y la puntuación de riesgo que determinan los factores de riesgo clínicos más consistentes.
4. Definir los umbrales de riesgo para la toma de decisiones.
5. Establecer recomendaciones sobre la indicación de la densitometría o del tratamiento farmacológico según la probabilidad de presentar una fractura de cadera en los próximos diez años.

4.1

Cálculo de la probabilidad (riesgo absoluto) de presentar una fractura de cadera en los próximos diez años, según la edad, en la Comunidad de Madrid

Para ello se ha calculado la incidencia de fractura de cadera de las mujeres de la Comunidad en los años 2001 al 2011 a partir de los datos de fractura, obtenidos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), correspondiente a todos los hospitales públicos y privados de la Comunidad Madrid, y de los datos de población, obtenidos del padrón continuo (publicado por el INE).

Conociendo la incidencia de fractura de cadera por cada año de edad de la mujer se ha calculado el riesgo absoluto, es decir, la probabilidad de presentar una fractura de cadera por cada edad de la mujer, en los próximos años (ver anexo I al final del capítulo).

4.2

Factores de riesgo clínicos, riesgo relativo y puntuación de riesgo

Los factores de riesgo que se consideran en esta recomendación para nuestro entorno son los mismos que en la recomendaciones de 2007, coincidentes con la mayoría de las sociedades científicas: **fractura periférica después de los 50 años, antecedente familiar de fractura de cadera, IMC ≤ 19 y fractura vertebral morfométrica previa** (tabla 10). Los tres primeros factores de riesgo tienen un riesgo relativo de 2, y una pun-

La probabilidad de que una mujer presente una fractura depende de su edad y de la puntuación de riesgo global que viene determinada por el número de factores de riesgo presentes.

tuación de riesgo de 1. La presencia de fractura vertebral morfométrica tiene un riesgo relativo de 4 y una puntuación de riesgo de 2.

Al no disponer de datos procedentes de cohortes españolas, los factores de riesgo incluidos en las recomendaciones de 2007 se basaron en los utilizados en el estudio Rotterdam⁶⁹, considerando la misma puntuación de riesgo obtenida en función de su riesgo relativo. Además, se incluyeron otros factores de riesgo que no habían sido tenidos en cuenta en el modelo holandés que, según la literatura científica revisada, se consideraban importantes y consistentes: antecedente familiar de fractura de cadera e IMC; y se excluyeron aquellos que estaban ligados a situaciones patológicas (tratamiento con corticoides, inmovilización), que no forman parte del objetivo de estas recomendaciones ya que está dirigido a mujeres sanas.

Tabla 10 Factores de riesgo, riesgo relativo, y puntuación de riesgo considerados en las recomendaciones para valoración del riesgo de fractura en la Comunidad de Madrid.

Factor de Riesgo	Riesgo de Fractura (RR)	Puntuación de riesgo
Fractura después de los 50 años*	× 2	1
Antecedente familiar de fractura de cadera (padre, madre, hermana)	× 2	1
Índice de masa corporal ≤ 19	× 2	1
Fractura vertebral morfométrica previa	× 4	2

*Considerar preferentemente las fracturas de húmero, extremidad distal del radio, pelvis, fémur y pierna.

En términos prácticos, la presencia de una fractura vertebral morfométrica se contabiliza como una puntuación de riesgo de dos. El criterio para considerar una deformación vertebral como fractura, es el hallazgo radiológico de una disminución del 20% de la altura del cuerpo vertebral. Se aconseja realizar una radiografía en mujeres mayores de 65 años cuando exista sospecha de fractura por dolor axial sugerente, pérdida significativa (4 cm) de estatura y/o hiper cifosis. No está justificado realizar radiografía de cribado en ausencia de un motivo clínico.

4.3

Estimación de la probabilidad de presentar una fractura de cadera en los próximos diez años, según la edad y la puntuación de riesgo

Tras conocer el riesgo basal para presentar una fractura de cadera según la edad y una vez definidos los factores de riesgo clínicos, se ha estimado la probabilidad de presentar una fractura de cadera en los próximos 10 años teniendo en cuenta la edad y los factores de riesgo clínicos. Para ello se asume, como se realizó en el estudio Rotterdam⁶⁹, que el riesgo basal de las mujeres de la población general analizada correspondería a la columna con puntuación de riesgo igual a uno. A partir de estos datos, se estima que las mujeres con puntuación de riesgo igual a cero tienen la mitad del riesgo basal.

En el resto de las columnas (puntuación de riesgo 2, 3, 4 y 5) los valores se han ajustado a las ecuaciones derivadas del modelo matemático del estudio Rotterdam. Este riesgo aumenta proporcionalmente según se incrementa la edad y la presencia de factores de riesgo. La edad se ha categorizado en tramos de 5 años (tabla 11).

Tabla 11 Riesgo de fractura de cadera a los 10 años en mujeres de la Comunidad de Madrid. (%)

Edad	Puntuación de riesgo					
	0	1	2	3	4	5
50-59 años	0,1	0,2	0,5	0,6	0,9	1,2
60 -64 años	0,2	0,5	1,1	1,6	2,1	2,8
65-69 años	0,7	1,4	2,1	2,8	3,4	4,3
70-74 años	1,9	3,7	7,1	10,5	13	18,5
75-79 años	4	8	12,3	16,8	20,5	24,5
80-85 años	9	16,3	30,5	36,5	48	54

4.4

Definición del umbral de riesgo

No hay una definición basada en estudios de intervención sobre el umbral de riesgo a partir del cual estaría indicado iniciar tratamiento farmacológico. Cualquier punto de corte, supone asumir que habrá pacientes tratados que no se van a beneficiar del mismo (falsos positivos) y la posibilidad de que pacientes con un riesgo individual por debajo del umbral fijado tengan un evento (falsos negativos). Aún dirigiendo el tratamiento a mujeres consideradas de riesgo

alto de fractura de cadera, los ensayos clínicos muestran que la gran mayoría no se beneficiarán del tratamiento ya que, independientemente del mismo, no tendrán fractura de cadera (figura 20, en el capítulo 5).

Como se ha explicado anteriormente, para decidir la intervención farmacológica se tiene en cuenta el riesgo de fractura de cadera. Hay que considerar que la intervención farmacológica dirigida a evitar fractura de cadera previene también posibles fracturas vertebrales y otras fracturas osteoporóticas.

Para elegir el umbral de riesgo a partir del cual tratar se han tenido en cuenta los siguientes criterios:

1. Que no dejen de beneficiarse del tratamiento las personas con riesgo de fractura alto.
2. Que el tratamiento con fármacos supere en beneficios a los riesgos asociados al mismo.
3. Que sea consecuente con los ensayos clínicos de asignación aleatoria (ECA) de intervención farmacológica.

Se ha elegido como umbral a partir del cual la mujer podría recibir tratamiento farmacológico el que presente un riesgo mayor o igual al 10% de fractura de cadera en los próximos diez años. Esto equivale a un riesgo promedio del 1% anual, lo cual está en la línea de los ECA realizados con fármacos para prevenir fractura de cadera. Si asumiéramos que los datos de eficacia encontrados en los ECA se mantuvieran en la práctica clínica, el tratamiento farmacológico reduciría la incidencia de fractura de cadera entre un 40 - 50% (tabla 15, en el capítulo 5) y la reducción

Los datos de riesgo de fractura de cadera corresponden a los de las mujeres de la Comunidad de Madrid. Se ha aplicado el modelo matemático del estudio de Rotterdam para la elaboración de la tabla de riesgo de fractura de cadera a 10 años.

Se ha consensado como umbral a partir del cual la mujer podría recibir tratamiento farmacológico el que presente un riesgo $\geq 10\%$ de fractura de cadera en los próximos diez años. Lo cual es consecuente con los ensayos clínicos realizados con fármacos.

Si asumimos que la eficacia de los fármacos demostrada en los ECA se mantiene en la práctica clínica, habría que tratar entre 200 y 250 mujeres al año para prevenir una fractura de cadera, y por consiguiente entre 199 y 249 mujeres recibirían tratamiento sin beneficio.

En mujeres mayores de 80 años debe individualizarse la decisión de iniciar tratamiento farmacológico. Es muy importante valorar la esperanza y calidad de vida, el riesgo de caída y establecer las medidas necesarias para reducir dicho riesgo.

absoluta del riesgo estaría entre 0,4 - 0,5% anual. Aún así, el número de mujeres con riesgo de fractura de cadera a diez años que tendrían que ser tratadas anualmente (NNT) para evitar una fractura de cadera, estaría entre 200 y 250. Es decir, habría que tratar entre 200 y 250 mujeres al año para prevenir una fractura de cadera, y por consiguiente entre 199 y 249 mujeres recibirían tratamiento sin beneficio.

Las recomendaciones encaminadas a fijar un umbral de riesgo de fractura a partir del cual se iniciar tratamiento farmacológico son subjetivas y están realizadas por consenso. El grupo de trabajo ha considerado que la aplicación de las recomendaciones de umbral de tratamiento de consensos como la National Osteoporosis Foundation⁹⁰ (NOF) supondría tener que tratar a un elevado número de mujeres sanas lo cual, teniendo en cuenta la eficacia demostrada por los fármacos y el perfil de efectos adversos, no se ha considerado adecuado. Por ejemplo, aún con la estimación más optimista de la eficacia del tratamiento farmacológico, si se acepta el umbral del 3% de riesgo absoluto en diez años, supondría que habría que tratar a 666 mujeres al año con este riesgo para prevenir una fractura de cadera, de las cuales 665 mujeres no se beneficiarían del tratamiento y estarían expuestas a los efectos adversos del mismo. El umbral elegido del 10% en diez años sigue requiriendo un número muy elevado de mujeres a tratar anualmente (200), pero el grupo de trabajo considera que es más razonable y es similar al riesgo de las mujeres incluidas en los ECA de prevención de fractura de cadera.

Por lo tanto, la decisión de iniciar tratamiento farmacológico se tomará de forma consensuada con la mujer, una vez informada del balance beneficio riesgo del tratamiento y considerando otras variables como calidad de vida.

En **mujeres mayores de 80 años**, aunque es el grupo de mayor riesgo de fractura, hay poca evidencia de la eficacia de los tratamientos ya que, en general, no han sido incluidas en la mayor parte de los ECA. Los escasos datos publicados⁹¹ no han demostrado claramente beneficio en reducción de fractura de cadera. Debe individualizarse la decisión de iniciar tratamiento farmacológico teniendo en cuenta que son personas polimedizadas con pluripatología. Es muy importante valorar la esperanza y calidad de vida, el riesgo de caída y establecer las medidas necesarias para reducir dicho riesgo.

Naturalmente el umbral de riesgo definido a partir del cual se debería considerar el tratamiento farmacológico, se refiere siempre a prevención primaria (prevenir fracturas clínicas osteoporóticas en mujeres que previamente no la han presentado). No es aplicable a prevención secundaria, que es la prevención de una nueva fractura en las mujeres que ya han tenido una fractura clínica osteoporótica. No se considera prevención secundaria las fracturas vertebrales morfométricas.

4.5

Utilización de la densitometría en la valoración del riesgo

La densitometría contribuye, junto con la edad y los factores de riesgo clínicos, al cálculo del riesgo de fractura. La relación entre el aumento de riesgo de fractura y la DMO viene dada por un gradiente de riesgo en función de la desviación respecto a la media de las mujeres de la misma edad (Z-score). Según los estudios más consistentes⁵⁰, en promedio, por cada desviación estándar de descenso del Z-score en cuello femoral, el riesgo basal de presentar una fractura de cadera se multiplica por 2,6 (RR 2,6). Partiendo de estos datos y asumiendo que la relación entre el Z-score y incremento del RR es lineal, el RR de fractura de cadera en una mujer con una densitometría cuyo valor de Z-score fuera de -1 sería de 2,6, mientras que no habría un incremento del riesgo en (RR 1) en mujeres con una DMO normal para su edad (Z-score 0).

$${}^{\circ}\text{RR}_z = 1 + (1,6 \times Z)$$

Esta fórmula sólo se aplica cuando el valor de Z-score es negativo.

Hay que tener en cuenta que este modelo sobrestima el riesgo resultante debido a que la densitometría no es completamente independiente del resto de los factores de riesgo, en particular respecto al índice de masa corporal. Además, el riesgo relativo de la densitometría para predecir fracturas disminuye con la edad.

Se recomienda hacer densitometría sólo en aquellas mujeres en las que el resultado (valor de Z en cuello femoral) ayude a la toma de decisión sobre si iniciar o no tratamiento farmacológico. Es decir en aquellas mujeres que, en función de la edad y la puntuación de riesgo (celdas de color azul tabla 12), el resultado de la densitometría pueda incrementar el riesgo de fractura de cadera por encima del 10%. No es necesario hacer densitometría si el riesgo de fractura de cadera supera inicialmente el 10% (celdas de color naranja en la tabla 12). Ni tampoco será preciso en mujeres cuyo riesgo de fractura de cadera a los 10 años, según edad y puntuación, no va a ser superior al umbral de riesgo del 10% independientemente del resultado de la densitometría (celdas de color amarillo en la tabla 12).

Tabla 12 Riesgo de fractura de cadera a los 10 años en mujeres de la Comunidad de Madrid. (%)

Edad	Puntuación de riesgo					
	0	1	2	3	4	5
50-59 años	0,1	0,2	0,5	0,6	0,9	1,2
60-64 años	0,2	0,5	1,1	1,6	2,1	2,8
65-69 años	0,7	1,4	2,1	2,8	3,4	4,3
70-74 años	1,9	3,7	7,1	10,5	13	18,5
75-79 años	4	8	12,3	16,8	20,5	24,5
80-85 años	9	16,3	30,5	36,5	48	54

Como regla general se recomienda considerar la densitometría en mujeres con un riesgo mayor de 2,8% y menor del 10% (celdas azules en la tabla 12). Este grupo se corresponde con:

La densitometría recomendada es DEXA en cuello femoral. La evidencia científica existente es insuficiente para recomendar el uso de técnicas periféricas en la predicción del riesgo de fractura de cadera.

La densitometría contribuye, junto con la edad y los factores de riesgo clínicos, al cálculo del riesgo de fractura. Se recomienda hacer densitometría sólo en aquellas mujeres en las que el resultado ayude a la toma de decisión sobre si iniciar o no tratamiento farmacológico.

⁵⁰ Donde RRz corresponde al RR de fractura de cadera para un valor de Z-score y Z es el valor absoluto de Z-score.

- Mujeres de 60 a 64 años con 5 puntos de riesgo.
- Mujeres entre 65 y 69 años con 3, 4 ó 5 puntos de riesgo.
- Mujeres de 70 a 74 años con 1 ó 2 puntos de riesgo.
- Mujeres de 75 a 79 años con 0 ó 1 punto de riesgo.
- **Mujeres mayores de 80 años con puntuación de riesgo 0:** se considerará realizar densitometría si el resultado de la misma (el valor de Z-score) va a condicionar la decisión de iniciar o no tratamiento farmacológico. En este grupo de edad es especialmente importante utilizar el Z-score ya que en la población española de 80 años tener una masa ósea normal para la media de su edad (Z-score de 0) implicaría

por los criterios de la OMS tener osteoporosis (T-score < 2,5). Por otro lado el inicio del tratamiento farmacológico debe hacerse de forma individualizada, ya que suelen ser personas polimedicadas con pluripatología y en las que la eficacia de los tratamientos antifractura no ha sido claramente demostrada a nivel individual, por lo que es muy importante valorar la esperanza de vida, el riesgo de caída y establecer las medidas necesarias para reducir dicho riesgo.

Tras realizar la densitometría en los casos indicados (riesgo entre 2,8% y 10% a los 10 años), el resultado (Z-score de cuello femoral) debe llevarse a la tabla 13. En dicha tabla se especifica el valor de la Z-score por debajo del cual la mujer presenta un riesgo personal de fractura de cadera mayor de un 10% en los próximos 10 años. Por tanto, indica que podría considerarse el tratamiento farmacológico una vez informada la paciente del balance beneficio riesgo del mismo.

Tabla 13 Valor de la Z-score en cuello femoral por debajo del cual la mujer presenta un riesgo personal de fractura de cadera mayor de un 10% en los próximos 10 años.

Edad	Puntuación de riesgo					
	0	1	2	3	4	5
50-59 años						
60-64 años						Z<-1,61
65-69 años				Z<-1,62	Z<-1,21	Z<-0,83
70-74 años		Z<-1,08	Z<-0,26			
75-79 años	Z<-0,93	Z<-0,16				
80-85 años	Z<0					

En el anexo 2 se ejemplifica la aplicación de esta recomendación en diferentes situaciones clínicas y se compara el resultado en la toma de deci-

siones de utilizar las tablas de la Comunidad de Madrid con y sin densitometría.

4.6

Ventajas y limitaciones de la herramienta de valoración del riesgo de la Comunidad de Madrid

Como se ha comentado en el capítulo anterior se han desarrollado distintos modelos para la valoración de la probabilidad de presentar una fractura basados en la combinación de varios factores de riesgo independientes, entre ellas el FRAX® (no validada en España en el momento de la elaboración de este documento). El grupo de trabajo ha decidido mantener la herramienta de cálculo de riesgo de fracturas de la Comunidad de Madrid propuesta ya que presenta una serie de ventajas entre las que se incluyen:

- **La población sobre la que se ha calculado el riesgo**, ya que se han utilizado los datos de incidencia de fractura de cadera de de las mujeres de la Comunidad de Madrid.
- Se definen los umbrales de riesgo que **permiten estratificar a las mujeres candidatas o no a intervención farmacológica y aquellas en las que la densitometría ayuda en la toma de decisiones**.
- Se tienen en cuenta los factores de riesgo clínicos que mejor predicen la probabilidad de presentar una fractura de cadera en prevención primaria.
- Permite calcular el riesgo de fractura en función del tramo de edad.
- **El valor densitométrico utilizado en la valoración del riesgo es el Z-score** que score que predice mejor el riesgo de fractura individual que el T-score.

No obstante este modelo presenta limitaciones, la más importante es que **no permite calcular el riesgo de presentar fractura vertebrales clínicas**. Esta limitación queda compensada por el hecho de que el grupo de mujeres de alto riesgo de presentar una fractura vertebral está incluido en el grupo de mujeres con riesgo elevado de fractura de cadera, además la intervención farmacológica dirigida a disminuir el riesgo de fractura de cadera previene también la fractura vertebral y otras fracturas osteoporóticas.

Anexo I

Probabilidad (riesgo absoluto en porcentaje) de presentar una fractura de cadera en los próximos años dependiendo de la edad en mujeres de la Comunidad de Madrid

	50 años	55 años	60 años	65 años	70 años	75 años	80 años	85 años
Al año	0,01	0,02	0,02	0,03	0,15	0,39	0,81	2,08
A los 2 años	0,03	0,03	0,06	0,08	0,36	0,80	1,26	4,42
A los 3 años	0,04	0,05	0,09	0,22	0,42	1,40	2,78	6,70
A los 4 años	0,06	0,08	0,10	0,32	0,75	1,98	3,98	9,25
A los 5 años	0,08	0,11	0,11	0,38	1,05	2,66	5,51	10,75
A los 6 años	0,09	0,14	0,17	0,55	1,57	3,75	7,32	15,23
A los 7 años	0,10	0,16	0,22	0,81	1,92	4,22	9,34	
A los 8 años	0,11	0,20	0,28	0,89	2,30	5,47	11,00	
A los 9 años	0,18	0,22	0,30	1,22	2,72	6,89	14,14	
A los 10 años	0,20	0,24	0,49	1,41	3,67	7,89	16,25	
A los 11 años	0,21	0,27	0,68	2,01	4,50	9,90		
A los 12 años	0,26	0,31	0,88	2,25	5,26	12,14		
A los 13 años	0,30	0,45	1,02	2,92	6,51	13,96		
A los 14 años	0,30	0,48	1,41	3,56	7,12	17,02		
A los 15 años	0,31	0,65	1,87	4,15	8,42	18,37		
A los 16 años	0,35	0,81	2,21	4,75	10,72			
A los 17 años	0,39	0,98	2,45	5,50	12,21			
A los 18 años	0,48	1,18	2,91	7,22	14,54			
A los 19 años	0,55	1,41	3,48	8,00	17,11			
A los 20 años	0,65	1,64	4,12	9,25	19,45			
A los 21 años	0,78	2,15	4,87	11,13				
A los 22 años	1,02	2,65	5,41	13,50				
A los 23 años	1,20	2,98	6,12	15,24				
A los 24 años	1,41	3,42	7,86	17,75				
A los 25 años	1,75	4,72	9,43	19,50				
A los 26 años	2,32	5,99	11,50					
A los 27 años	2,50	6,28	13,10					
A los 28 años	3,02	6,90	15,10					
A los 29 años	3,80	8,10	17,87					
A los 30 años	4,35	9,82	19,55					
A los 31 años	5,13	12,11						
A los 32 años	6,15	13,48						
A los 33 años	7,21	15,21						
A los 34 años	8,41	17,14						
A los 35 años	9,63	19,75						
A los 36 años	11,25							
A los 37 años	13,72							
A los 38 años	16,22							
A los 39 años	17,50							
A los 40 años	19,75							

■	Riesgo menor de 3%
■	Riesgo entre el 3% y el 5%
■	Riesgo entre el 5% y el 10%
■	Riesgo mayor del 10%

Anexo 2

Ejemplos de aplicación de las recomendaciones de las tablas de edad y puntuación de riesgo

Ejemplo 1. Acude a nuestra consulta una mujer de 73 años con una fractura vertebral morfométrica previa y sin otros factores de riesgo. ¿Qué debemos hacer?

En primer lugar consultamos la tabla 10 donde observamos que tener una fractura vertebral morfométrica previa corresponde a tener una puntuación de riesgo de 2 puntos.

En segundo lugar consultamos la tabla 12 y observamos que el riesgo o probabilidad de tener una fractura de cadera en los próximos 10 años en una mujer de 73 años, con una puntuación de riesgo de 2, es de un 7,1%.

Y en este caso, como está en la franja azul está indicado pedir una densitometría. La densitometría que solicitamos nos indica que presenta una Z-score de -0,85 ($Z=-0,85$). Consultamos la tabla 13 y observamos que en una mujer de 73 años, con una puntuación de riesgo de 2, la Z-score que nos hace decidir es de -0,26. Esto es, si la Z-score obtenida hubiese sido mayor de -0,26 no hubiese estado indicado iniciar tratamiento farmacológico. Pero como la Z-score obtenida en esta mujer es de -0,85 y éste es un valor menor de -0,26, si podría considerarse iniciar tratamiento farmacológico y medidas higiénico dietéticas

Las pacientes incluidas en la franja azul son las pacientes que ante una densitometría con un Z-score bajo, su riesgo de presentar una fractura de cadera se puede incrementar por encima del 10% en los próximos 10 años

Ejemplo 2. Acude a nuestra consulta una paciente de 62 años que presentó una fractura de Colles a los 54 años y su madre tuvo una fractura de cadera. ¿Qué debemos hacer?

En primer lugar consultamos la tabla 10 donde observamos que haber tenido, después de los 50 años, una fractura de Colles y que su madre haya tenido una fractura de cadera corresponde a tener una puntuación de riesgo de 2 puntos.

En segundo lugar consultamos la tabla 12 y observamos que el riesgo o probabilidad de tener una fractura de cadera en los próximos 10 años en una mujer de 62 años, con una puntuación de riesgo de 2, es de un 1,1%. Y en este caso, como está en la franja amarilla, no está indicado ni pedir una densitometría ni poner tratamiento farmacológico. Le aconsejaremos medidas higiénico dietéticas y la volveremos a evaluar en 2 años.

Las pacientes incluidas en la franja amarilla son las pacientes que aunque tuviesen una densitometría con un Z-score muy baja, su riesgo de presentar una fractura de cadera nunca estaría por encima del 10% en los próximos 10 años

Ejemplo 3. Acude a nuestra consulta una mujer de 71 años con una fractura vertebral morfométrica previa y un índice de Masa Corporal (IMC) de 18 Kg/m². ¿Qué debemos hacer?

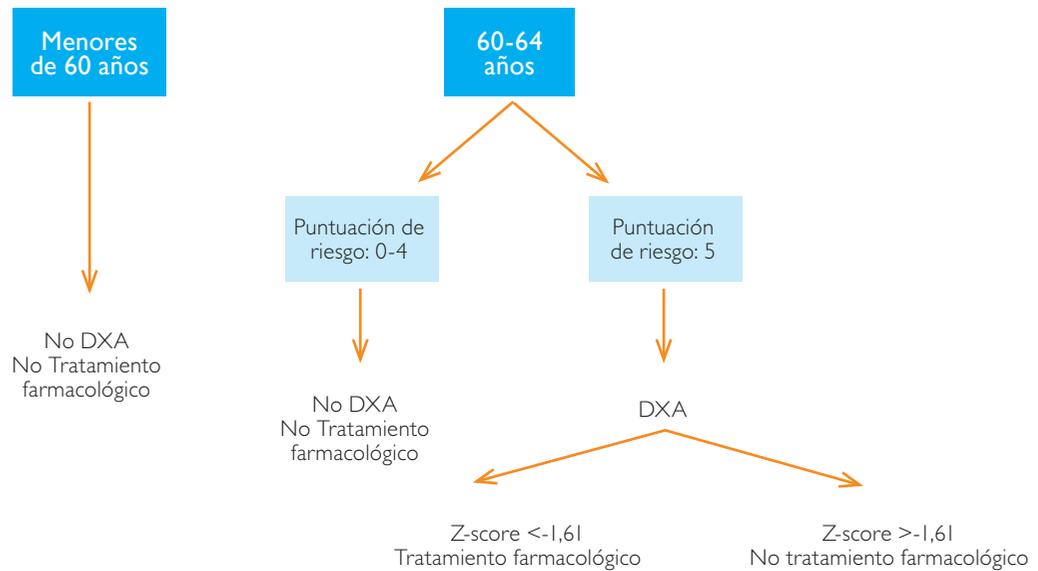
En primer lugar consultamos la tabla 10 donde observamos que tener una fractura vertebral morfométrica previa y un IMC de 19 o menor corresponde a tener una puntuación de riesgo de 3 puntos.

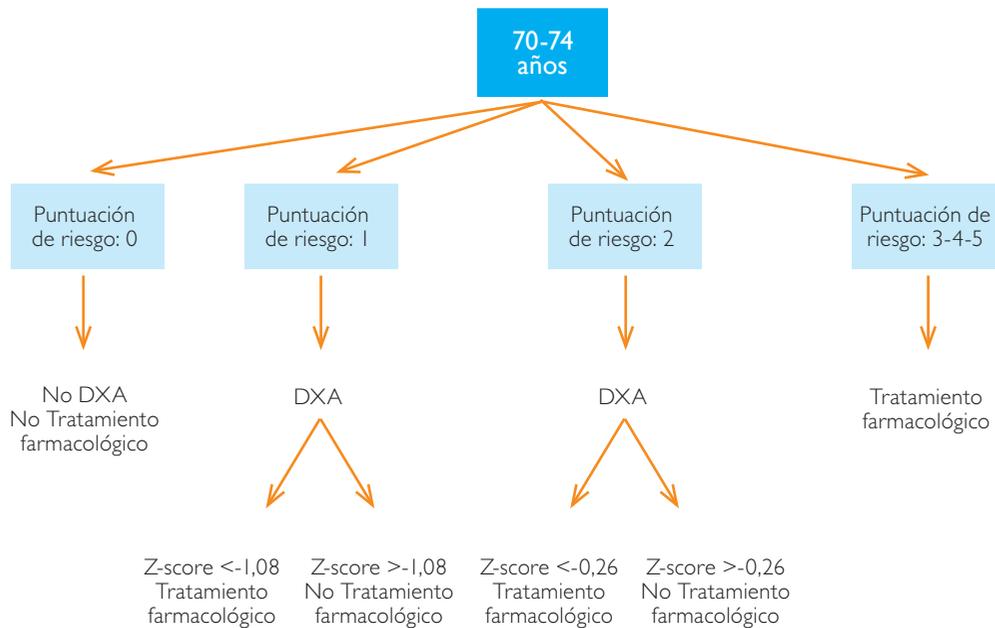
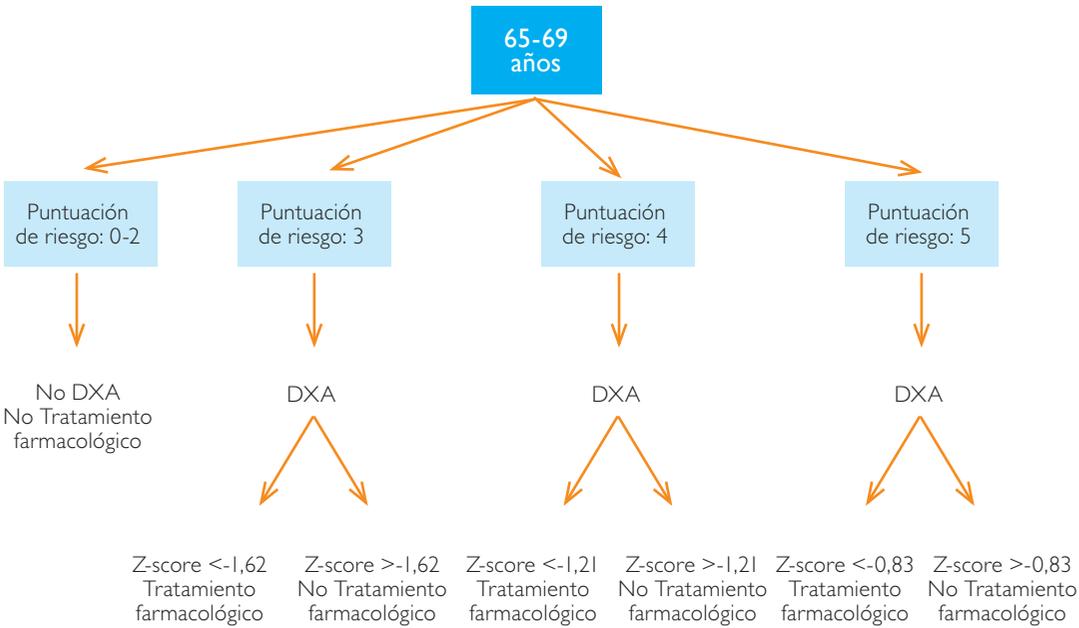
En segundo lugar consultamos la tabla 12 y observamos que el riesgo o probabilidad de tener una fractura de cadera en los próximos 10 años en una mujer de 71 años, con una puntuación de riesgo de 3, es de un 10,5%. Y en este caso, como está en la franja naranja, se podría considerar iniciar tratamiento farmacológico, sin necesidad de solicitar una densitometría previa.

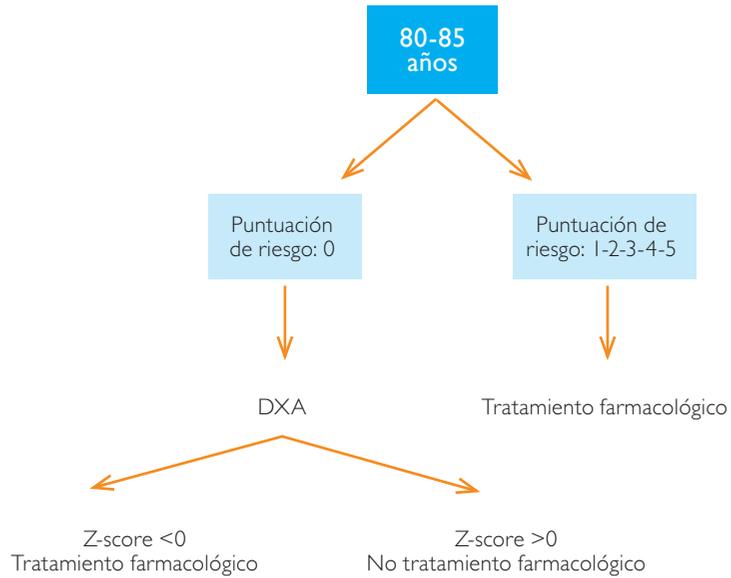
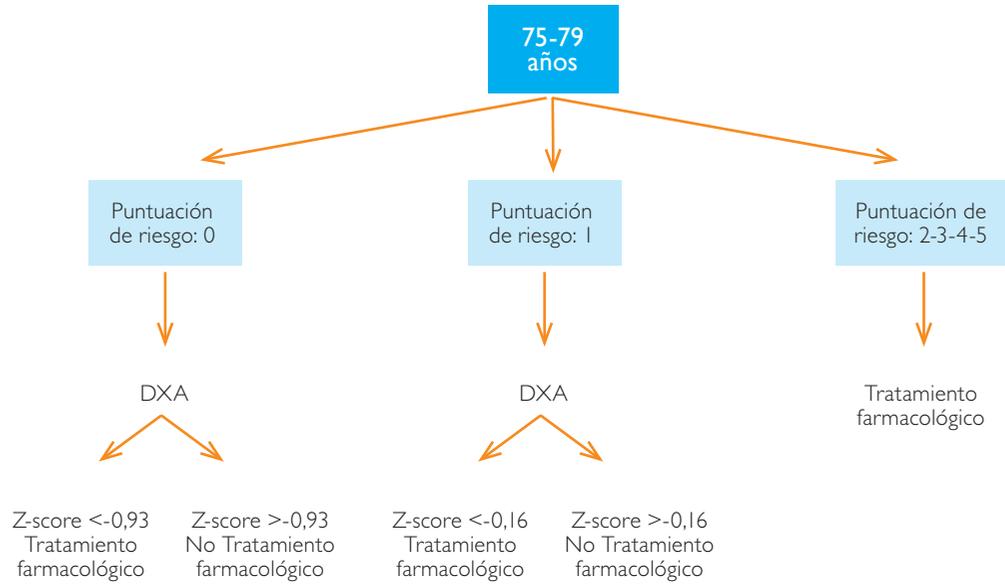
Las pacientes incluidas en la franja naranja son las pacientes que tienen un riesgo de presentar una fractura de cadera por encima del 10% en los próximos 10 años, independientemente del resultado de una posible densitometría

Algoritmos

A continuación se presentan varios algoritmos que sirven de ayuda a la toma de decisiones sobre realización de densitometría e instauración de tratamiento farmacológico. Se tiene en cuenta la edad de la mujer y su puntuación de riesgo.







Lo expuesto en el apartado anterior del documento argumenta la estrategia de que **la decisión de instaurar el tratamiento farmacológico de la osteoporosis debe basarse en la estimación individual del riesgo absoluto de fractura y en la identificación de aquellas mujeres que se beneficiarán realmente con la intervención farmacológica.** La valoración del riesgo debe realizarse teniendo en cuenta la edad y los factores de riesgo clínicos, mediante la utilización de las tablas de valoración del riesgo (tablas 12 y 13).

En la selección farmacológica se debe tener en cuenta, por un lado, la calidad de los estudios que muestran la eficacia antifractura del fármaco, y por otro, los aspectos relacionados con la seguridad. Los datos sobre la eficacia de los diversos fármacos utilizados para prevenir fracturas deben ser interpretados con rigor, se debe ser crítico con cada uno de ellos y deben ser analizados en su conjunto para tomar la decisión terapéutica más adecuada.

En este apartado del documento se pretende facilitar un enfoque práctico de las cuestiones que al clínico se le plantean en su consulta diaria y una ayuda en la toma de decisiones individualizada, en lo que a intervención farmacológica en la osteoporosis se refiere. No son objeto de estas recomendaciones la prevención de fracturas en mujeres con fractura de cadera previa, ni el tratamiento de la osteoporosis secundaria a otras condiciones patológicas o al uso de determinados fármacos.

Para ampliar la información sobre cada uno de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis e incluidos en el documento, se puede consultar la ficha técnica disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (<http://www.aemps.gob.es>).

5.1

Objetivos del tratamiento

Aunque mejorar la calidad del hueso y aumentar la masa ósea parecen aspectos importantes, lo que constituye el objetivo principal del tratamiento en la osteoporosis y lo que realmente se le ha de exigir a un fármaco es la **reducción de fracturas a corto y largo plazo.**

Varios hechos apoyan la falta de idoneidad de las estrategias terapéuticas que tienen como objetivo fundamental la modificación densitométrica, particularmente en la prevención de la primera fractura osteoporótica.

- Los incrementos de la masa ósea medidos mediante DMO solamente explicarían una parte de la reducción del riesgo de nuevas fracturas, tal y como muestran diferentes estudios realizados con fármacos. Así, los incrementos de la DMO sólo explicarían un 4% de la reducción de fracturas vertebrales con raloxifeno⁸², un 16% con alendronato⁹³ y un 18% con risedronato⁹⁴. **El papel clave que en un tiempo se atribuyó a la DMO para entender el proceso de la osteoporosis y la eficacia de los fármacos ha quedado superado, siendo en la actualidad sólo una parte del problema⁹⁵.**
- Los resultados de los grandes ensayos clínicos indican que con los fármacos antirresortivos la eficacia antifractura persiste aunque se observen descensos en los valores de la DMO⁹⁶.

La decisión de instaurar el tratamiento farmacológico de la osteoporosis debe basarse en la estimación individual del riesgo absoluto de fractura y en la identificación de aquellas mujeres que se beneficiarán realmente con la intervención farmacológica.

La decisión sobre cuándo administrar el tratamiento farmacológico se basa en la valoración del riesgo absoluto de fractura. En mujeres al inicio de la menopausia no está justificada una intervención farmacológica.

No está demostrado el beneficio de iniciar el tratamiento a la edad de 50-60 años. No hay ningún ensayo clínico con fármacos que haya incluido sólo mujeres menores de 65 años y que haya valorado la eficacia en la reducción de fractura 15-20 años después y el riesgo de aparición de efectos adversos graves.

- Las terapias combinadas que suman efectos sobre la DMO (por ej: teriparatida y alendronato, teriparatida y denosumab)^{97,98} no disponen de evidencia de eficacia antifractura.
- En algunos casos el efecto antifractura se observa antes que su efecto de aumento en la DMO, como ocurre, por ejemplo, con risedronato⁹⁹.
- En mujeres, tanto con placebo como con tratamiento activo, la modificación densitométrica está sujeta al fenómeno estadístico de regresión a la media, de modo que observar descensos o mejoras densitométricas no presupone mayor o menor eficacia del fármaco¹⁰⁰.

5.2

¿Cuándo iniciar el tratamiento?

En el capítulo previo sobre valoración del riesgo de fractura se ha abordado en detalle la cuestión de cuándo tratar y se han efectuado recomendaciones concretas. **La decisión sobre cuándo administrar el tratamiento farmacológico se basa en la valoración del riesgo absoluto de fractura.**

En mujeres al inicio de la menopausia no está justificada una intervención farmacológica. El argumento que se esgrime para justificar una intervención precoz es que el aumento del remodelado óseo que se produce con la disminución de los estrógenos, provoca daño estructural óseo que es evitable con los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, estos argumentos tienen escasa consistencia si se considera que la reducción de los valores de DMO en mujeres

después de la menopausia es un proceso natural que forma parte del desarrollo evolutivo de la mujer y que, aunque en los primeros 4-5 años tras la menopausia tiene lugar una mayor pérdida de masa ósea, este proceso se estabiliza posteriormente. A esto hay que añadir el hecho de que las fracturas osteoporóticas se producen en edades muy posteriores al comienzo de la menopausia¹⁰¹. Los datos disponibles sobre la incidencia de fracturas por tramos de edad hacen que surja la pregunta de si tiene sentido comenzar un tratamiento farmacológico a la edad de 50 años, es decir, 15-20 años antes de que se produzcan las fracturas. Los argumentos en contra de esta estrategia de intervención precoz son:

- No hay datos de que una intervención temprana sea eficaz en la reducción de fracturas. **El beneficio de la intervención precoz**, iniciar el tratamiento a la edad de 50-60 años, **no está demostrado**. No hay ningún ensayo clínico con fármacos que haya incluido sólo mujeres menores de 65 años y que haya valorado la eficacia en la reducción de fractura 15-20 años después y el riesgo de aparición de efectos adversos graves. Los ECA que han englobado mujeres de esta edad son muy escasos y, en ellos, los fármacos no han demostrado ser eficaces en este grupo de edad. En un ECA con alendronato que incluyó mujeres con o sin fracturas vertebrales previas, en el que se comunicaron los resultados por subgrupos de edad, la incidencia de fracturas en las mujeres menores de 65 años fue muy baja, sin diferencias estadísticamente significativas entre placebo y alendronato¹⁰².
- El posible efecto de los fármacos en cuanto a la reducción del riesgo de fractura se manifiesta en los primeros 12-18 meses de tratamiento.

Esto hace que sea más adecuada su utilización en edades en las que el riesgo absoluto basal es mayor.

- No hay ECA en los que se demuestre la eficacia antifractura de los fármacos en mujeres con osteopenia o con DMO normal, tras un análisis estadístico planificado a priori.
- La morbimortalidad y el coste derivado de las fracturas se asocia de forma creciente con la edad y acontece predominantemente en el grupo de edad entre 70 y 90 años y no en la década de 50 a 60 años.

5.3

¿A quién tratar? Estrategia de valoración individual del riesgo

Como ya se ha explicado en el apartado de valoración del riesgo, más que tratar en los primeros años de la menopausia a un gran número de mujeres con muy bajo riesgo, con fármacos de eficacia no demostrada en esas edades, es más razonable realizar una intervención de tratamiento más tardía, **en población con un riesgo basal absoluto mayor** (por su edad y factores de riesgo clínicos), **exponiendo a un menor número de mujeres al tratamiento que, por otra parte, no está exento de posibles reacciones adversas**. Con una intervención farmacológica precoz, la mayoría de las mujeres tomarían el fármaco sin obtener beneficio alguno, quedando sometidas al riesgo derivado de las reacciones adversas que se puedan producir.

5.4

¿Con qué tratar? Análisis de la eficacia y seguridad de los fármacos

En este apartado se hace un análisis descriptivo de los datos de eficacia y seguridad de los distintos fármacos por grupo terapéutico. Este análisis es el que se utiliza de base para resumir y poner en contexto los datos de eficacia y seguridad que se muestran en el apartado 5.5 Aproximación práctica para la intervención farmacológica.

5.4.1. Análisis de los resultados de los estudios

Antes de analizar los diferentes ECA es importante realizar algunas consideraciones referentes a la metodología que hay que tener en cuenta para evaluar la validez de sus resultados.

- El estudio debe ser controlado, doble ciego, con asignación aleatoria y con tamaño muestral y tiempo de seguimiento suficiente.
- El número de pacientes perdidos debe ser bajo (menor del 20%) para asegurar que la integridad y el control de los factores de confusión conseguida en el proceso de aleatorización se mantenga (un índice muy alto de pérdidas puede producir un desequilibrio entre el grupo placebo y el grupo de tratamiento respecto a los factores de riesgo, si éstos no se incluyen en el seguimiento).

El tratamiento farmacológico estaría indicado en mujeres de mayor riesgo de fractura de cadera. Exponiendo, de esta forma, a un menor número de mujeres al tratamiento que, por otra parte, no está exento de posibles reacciones adversas.

- El análisis de los resultados de disminución de fracturas debe ser realizado teniendo en cuenta el número de pacientes que presentan fracturas en lugar del número total de fracturas producidas.
- El análisis estadístico debe ser planificado a priori, al establecer el diseño del estudio y basarse en la intención de tratar (ITT), que, aunque es probable que proporcione estimaciones conservadoras de la reducción del riesgo relativo de fractura, aporta, en última instancia, la estimación más fiable de la efectividad del tratamiento. Otros análisis de los resultados tienen limitaciones importantes:

· *Análisis por protocolo*: sólo se analizan los pacientes que cumplen el protocolo. Al prescindir en este análisis de los que no concluyen el estudio, da lugar a una interpretación de los resultados más alejada de la práctica clínica habitual.

· *Análisis por subgrupos*: establece grupos de pacientes con alguna característica determinada y compara los resultados obtenidos en estos. Los ensayos clínicos se diseñan para responder preguntas en el conjunto de la población estudiada y los análisis por subgrupos se ven influidos por múltiples sesgos, debidos al azar o a factores de confusión no controlables, por lo que deben ser considerados con mucha cautela. Este tipo de análisis es útil para plantear nuevas hipótesis que deberán ser comprobadas en nuevos ensayos clínicos. Hay numerosos ejemplos de ECA en los que aparentes diferencias de respuesta al tratamiento derivadas de análisis de subgrupos, generaban hipótesis que fueron desechadas posteriormente cuando se diseñaba el ensayo para

testar la hipótesis^{103,104}. Además, el análisis por subgrupos a menudo se realiza después de conocer los resultados del conjunto del ensayo, y puede no quedar claro “por qué” y “cómo” se seleccionan los subgrupos¹⁰⁵.

· *Análisis “post-hoc”*: consiste en analizar los resultados obtenidos en subgrupos de población o en variables no especificadas en el protocolo, una vez que el experimento ha concluido. Tienen valor limitado ya que normalmente se realizan en función de los datos que se obtienen.

- La eficacia del fármaco expresada como reducción relativa del riesgo (RRR) refleja el efecto del tratamiento en términos proporcionales, pero no informa de la magnitud del efecto. La reducción absoluta del riesgo (RAR) es más útil para analizar la posibilidad de que el efecto de un tratamiento sea clínicamente relevante; así como el NNT (1/RAR) que es el número de pacientes que es necesario tratar para prevenir un evento, en este caso una fractura, y que depende fundamentalmente del riesgo basal de la población. El NNT tiene la ventaja de su aplicabilidad directa a la clínica, puesto que indica el esfuerzo necesario para alcanzar un objetivo terapéutico determinado. El NNH es el número de pacientes que es necesario tratar para que se produzca un daño.

- Al extrapolar los resultados de los ensayos clínicos a la práctica habitual, es necesario tener en cuenta algunas consideraciones que diferencian las condiciones que se reúnen en el ensayo clínico de las condiciones de los pacientes que acuden a la consulta. Así, en los ensayos clínicos los criterios de exclusión obligan a descartar a los pacientes con mayor riesgo de

reacciones adversas, en las fases de prealeatorización con frecuencia se valora el grado de cumplimiento y la tolerabilidad al fármaco en investigación y los pacientes son seguidos de forma estrecha. En general, los ensayos clínicos reflejan los resultados en condiciones ideales (eficacia) que son mejores que los esperables en la práctica clínica real (efectividad).

5.4.2. Análisis individualizado de los fármacos: eficacia

Los estudios han sido realizados en mujeres con elevado riesgo de fractura: edad avanzada, fracturas vertebrales morfométricas previas y/o otros factores de riesgo de fractura.

A continuación, se hace una descripción de los ECA que tienen como objetivo la prevención de fractura. Los resultados de los ECA figuran en las tablas 15 y 16, en la que se muestra con más detalle la eficacia de los tratamientos en términos de RRR, RAR y NNT con sus respectivos intervalos de confianza que, en la mayor parte de los casos, son muy amplios.

El **tratamiento estrogénico** proporciona un efecto protector frente a las fracturas pero el balance riesgo-beneficio es desfavorable (aumento de eventos tromboembólicos, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y cáncer de mama) y no tienen indicación en osteoporosis.

5.4.2.1. Bifosfonatos

Alendronato

El FIT (Fracture Intervention Trial), es el principal ECA realizado con alendronato para evaluar su eficacia frente a placebo en cuanto a la

reducción de fracturas vertebrales clínicas. Está planificado como dos subestudios en poblaciones distintas: el estudio FIT-I¹⁰⁶ realizado en mujeres con DMO baja y fracturas vertebrales previas y el subestudio FIT-II⁴⁰ en mujeres con DMO baja y sin fracturas vertebrales previas. La dosis utilizada de alendronato fue inicialmente de 5 mg y en el segundo año se incrementó a 10 mg.

El ECA FIT-I¹⁰⁶ incluyó 2.027 mujeres (edad media: 71 años) con fractura vertebral morfométrica previa y DXA en cuello femoral T-score < -2 (reconsiderada en la publicación de los resultados como T-score < -1,6 tras adaptar las densitometrías iniciales al estudio poblacional National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). En el estudio FIT-II⁴⁰ se incluyeron 4.432 mujeres (edad media: 68 años) sin fracturas vertebrales morfométricas previas (más de un tercio de ellas con fracturas periféricas después de los 45 años), con la misma reconsideración del criterio densitométrico que en el estudio FIT-I.

Eficacia en la reducción de fractura vertebral

- En mujeres con fracturas vertebrales previas¹⁰⁴ alendronato redujo las fracturas vertebrales, con RAR 7% y NNT 14, tras tres años de seguimiento. Las fracturas vertebrales clínicas también disminuyeron con alendronato, con RAR 2,8% y NNT 35.
- En mujeres sin fracturas vertebrales morfométricas previas³⁹, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre alendronato y placebo, tras cuatro años de seguimiento, en el análisis ITT de la variable principal del estudio: fracturas clínicas. Las fracturas verte-

brales clínicas fueron muy escasas: 0,8% en el grupo placebo y 0,5% en el grupo que recibió alendronato. La afirmación de que alendronato es eficaz en las mujeres con osteoporosis densitométrica sin fracturas vertebrales procede de un análisis de subgrupos post hoc, de escasa validez metodológica, en mujeres con T-score < -2,5 en cuello femoral y tras la reconsideración de los valores densitométricos.

Eficacia en la reducción de fractura de cadera

En el estudio FIT-I¹⁰⁶, realizado en mujeres con fracturas previas, se observó una disminución de fractura de cadera con alendronato respecto a placebo, con RAR 1% y NNT 90 con un intervalo de confianza muy amplio (IC95%: 45 – 11.364). Sin embargo, hay que tener en cuenta que este estudio no estaba diseñado para evaluar el efecto de alendronato sobre la incidencia de fractura de cadera y que las fracturas periféricas no eran la variable principal.

Los resultados de los metaanálisis en cuanto a la eficacia de alendronato en la prevención de la fractura de cadera son contradictorios. En dos de ellos^{107,108}, alendronato no mostró ser más eficaz que el placebo, mientras que en otro¹⁰⁹, en el que se incluían estudios de variación de DMO además de los ECA pivotaes, mostró reducir el riesgo absoluto de fractura de cadera respecto a placebo, en 0,21% al año. Las limitaciones metodológicas de algunos de los estudios incluidos, junto con la contradicción de los resultados obtenidos, y el escaso impacto clínico hallado en los metaanálisis, no permite concluir de forma veraz su eficacia en la prevención de fracturas de cadera.

Eficacia en la reducción de fractura no vertebral

La incidencia de fracturas no vertebrales no ha sido la variable principal programada en los grandes ECA con alendronato. Se ha evaluado en los mismos metaanálisis^{107,108} en los que se analizó la eficacia en fractura de cadera, mostrando ser más eficaz que placebo en la prevención de fracturas no vertebrales, si bien es importante tener en cuenta los aspectos metodológicos anteriormente mencionados. Por otro lado, en una revisión Cochrane¹¹⁰ no se encontraron resultados estadísticamente significativos en la reducción de fracturas no vertebrales, de cadera y de muñeca en prevención primaria, mostrando sólo la significación estadística en prevención secundaria.

Risedronato

Eficacia en la reducción de fractura vertebral

La eficacia de risedronato en cuanto a la reducción de fracturas vertebrales se ha evaluado, principalmente, en dos ECA:

- ECA VERT-NA¹¹¹, realizado en Estados Unidos, de tres años de duración y diseñado con el objetivo de evaluar la eficacia de dos dosis de risedronato (2,5 mg al día y 5 mg al día) frente a placebo en la reducción de nuevas fracturas vertebrales morfométricas. Reclutó 2.458 mujeres (media de edad 69 años) con al menos dos fracturas vertebrales morfométricas previas o una fractura vertebral morfométrica y DEXA con T-score < -2 en columna lumbar. El grupo de tratamiento de risedronato 2,5 mg fue interrumpido al año, los otros dos grupos completaron los tres años de seguimiento planificados.

- **ECA VERT-MN¹¹²**, realizado en Europa y Australia. Al igual que el anterior es de tres años de duración, estudia la eficacia de dos dosis de risedronato frente a placebo en la reducción de nuevas fracturas vertebrales y se interrumpió prematuramente el grupo tratado con 2,5 mg de risedronato. Pero a diferencia del anterior, era criterio indispensable para ser incluida en el ECA la presencia de al menos dos fracturas vertebrales. Se incluyeron 1.226 mujeres con una edad media de 71 años.

En el ECA VERT-NA¹¹¹, risedronato disminuyó la aparición de nuevas fracturas vertebrales morfológicas tras tres años de seguimiento, con RAR 4% y NNT 26. El estudio no aporta información sobre fracturas vertebrales clínicas. En el estudio VERT-MN¹¹², de menor tamaño muestral, pero con criterios de inclusión similares, se obtuvo una RAR del 9% y un NNT de 11.

Eficacia en la reducción de fractura de cadera

El estudio HIP⁹¹, ECA abierto de tres años de duración, está diseñado expresamente para evaluar la incidencia de dos dosis de risedronato, 2,5 mg/día o 5 mg/día, sobre fracturas de cadera en comparación con placebo.

Las pacientes se dividieron en dos grupos:

- **Grupo 1:** 5.445 mujeres entre 70 y 79 años con T-score en cuello femoral < -4 o < -3 y al menos un factor de riesgo de fractura de cadera (factores de riesgo de caídas, hábito tabáquico actual o tabaquismo durante los 5 años previos, historia materna de fractura de cadera y longitud del cuello femoral de 11,1 cm o superior).

- **Grupo 2:** 3.886 mujeres de 80 años o más con al menos un factor de riesgo de fractura de cadera, de los considerados en el grupo 1, o T-score en cuello femoral < -4 o < -3 y longitud del cuello femoral de 11,1 cm o superior.

En el grupo 1, al analizar la reducción de fractura de cadera, las diferencias fueron estadísticamente significativas con la dosis de 2,5 mg al día frente a placebo, pero no con la de 5 mg. La publicación ofrece los resultados de RAR y NNT de forma conjunta para ambas dosis de risedronato, (RAR 1% y NNT 99), pero no permite conocer estos datos para cada una de ellas de forma separada. Por este motivo, la interpretación de los resultados es compleja y puede dar lugar a confusión.

En el grupo 2 no se registraron diferencias estadísticamente significativas de ninguna de las dos dosis de risedronato frente a placebo.

En un metaanálisis realizado por la colaboración Cochrane¹¹³, no se encontraron reducciones estadísticamente significativas en la prevención primaria de fracturas vertebrales y no vertebrales, mientras que sí se demostraron beneficios estadísticamente significativos en la prevención secundaria de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, aunque no de muñeca.

Eficacia en la reducción de fractura no vertebral

En el estudio VERT-NA¹¹⁴, cuya variable principal era la incidencia de fractura vertebral, se registró una disminución de las fracturas no vertebrales en el grupo de risedronato respecto a placebo con RAR 2,3% y NNT 43. En el VERT-MN¹¹⁵ las diferencias entre risedronato y placebo para la reducción de fracturas no vertebrales no fueron estadísticamente significativas.

Etidronato

Eficacia en la reducción de fractura vertebral

Fue el primer fármaco que demostró reducción de nuevas fracturas vertebrales morfométricas en un ECA doble ciego. Los dos ensayos fundamentales con etidronato^{116,117} se realizaron en la década de los 80 y presentan limitaciones metodológicas y tamaño muestral pequeño, de modo que no son comparables a los ECA realizados posteriormente con el resto de los fármacos para osteoporosis. Nunca se ha llevado a cabo un ECA con tamaño muestral grande que haya tenido como objetivo evaluar la eficacia de etidronato en la reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales o de cadera. Se han publicado revisiones sistemáticas¹¹⁸ y metaanálisis¹¹⁹⁻¹²¹ de los ensayos clínicos en mujeres después de la menopausia que demuestran una disminución del riesgo de fracturas vertebrales del 27% en aquellas mujeres cuya DMO en la columna lumbar era T-score < -2 (diferencias estadísticamente no significativas), y del 40% en mujeres con fractura vertebral previa (NNT 17, a tres años, para evitar una fractura vertebral, diferencias estadísticamente significativas).

Eficacia en la reducción de fractura no vertebral

No se dispone de ningún estudio diseñado específicamente para evaluar la eficacia de etidronato en la reducción de fracturas periféricas ni de cadera. Con la información procedente de los estudios diseñados para determinar el efecto del fármaco en la disminución de fracturas vertebrales, las diferencias entre etidronato y placebo referidas a la reducción de las fracturas no vertebrales no alcanzaron significación estadística (RR: 0,98; IC 95%: 0,68-1,42).

En un metaanálisis realizado por la colaboración Cochrane¹²¹, no se encontraron reducciones estadísticamente significativas en el caso de las fracturas no vertebrales, de cadera y muñeca.

Ibandronato

Eficacia en la reducción de fractura vertebral

En el ECA BONE¹²², de tres años de duración, se ha estudiado la eficacia, frente a placebo, de ibandronato en la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas. Incluyeron 2.928 mujeres de entre 55 y 80 años (edad media: 69 años) que presentaban de 1 a 4 fracturas vertebrales morfométricas, pero no más de dos en columna lumbar; y densitometría con T-score entre -2 y -5 en al menos una vértebra lumbar. Se administró placebo, 2,5 mg de ibandronato diario, o 20 mg de ibandronato en días alternos durante 24 días cada tres meses. Ambas dosis de ibandronato disminuyeron la incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas respecto a placebo, siendo las diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de 2,5 mg diarios con RAR 3,7% y NNT 27; y en el grupo de 20 mg en días alternos con RAR 3,5% y NNT 28. En cuanto a las fracturas vertebrales clínicas la RAR fue 2,5% y el NNT 40 con cada una de las dos dosis de ibandronato.

No hay estudios que evalúen la disminución de fracturas en mujeres sin fracturas vertebrales previas.

Eficacia en la reducción de fractura de cadera

No se dispone de ensayos clínicos ni metaanálisis que evalúen la eficacia del ibandronato en fracturas de cadera.

Eficacia en la reducción de fractura no vertebral

En el ECA BONE¹²² la incidencia de fracturas no vertebrales fue similar entre los grupos placebo, ibandronato diario e intermitente, no mostrando eficacia para la prevención de las fracturas no vertebrales.

Se dispone de dos metaanálisis^{123,124} cuyo objetivo es analizar la eficacia de ibandronato en la prevención de fracturas no vertebrales, aunque ambos presentan deficiencias metodológicas importantes.

En el metaanálisis de Cranney¹²³, se comparan agrupaciones de dosis altas de ibandronato (150 mg al mes; 3 mg/3 meses IV; 2 mg/2 meses IV) con agrupaciones de dosis bajas en base a un parámetro farmacocinético denominado Exposición Anual Acumulada (2,5 mg/diarios; 0,5 mg/3 meses IV; 1 mg/3 meses IV) y se concluye que ibandronato a dosis altas es más eficaz en la prevención de las fracturas no vertebrales, que ibandronato a dosis bajas. La limitación principal de este estudio es que las dosis bajas no han demostrado eficacia frente a placebo y además se hace una agrupación incorrecta de posologías y se incluyen dosis no comercializadas.

En el metaanálisis de Harris¹²⁴ se incluyeron cuatro ECA. Los pacientes con placebo procedían de dos estudios y los pacientes con ibandronato de otros dos estudios diferentes. Los riesgos basales de los ECA eran diferentes, de hecho en los estudios con placebo era un criterio de inclusión la presencia de fracturas vertebrales previas y, por tanto, eran pacientes de riesgo basal superior. Además, se compararon pacientes tratados dos años con ibandronato, con pacientes tratados con placebo durante tres años. En el análisis

de los resultados a dos años, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo, y solo se consiguió demostrar diferencias significativas a favor de ibandronato en el análisis a tres años. En este metaanálisis se penaliza al grupo placebo, tanto por el riesgo basal de las pacientes incluidas como por los años de seguimiento.

Zoledrónico

La eficacia de una infusión intravenosa anual de 5 mg de ácido zoledrónico en la prevención de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas se estudió en el ECA "HORIZON Pivotal Fracture Trial"^{125,126} controlado con placebo de tres años de duración. Incluyó un total de 7.736 mujeres entre 65 y 89 años (edad media de 73 años) que, o bien tuvieran valores densitométricos en cuello femoral T-score $\leq -2,5$ con o sin fracturas vertebrales, o bien tuvieran una DMO de $\leq -1,5$ y dos fracturas vertebrales prevalentes leves o una moderada. El 63% de las mujeres incluidas tenía una fractura vertebral prevalente (28% una fractura y 34% dos o más) y el 72% de las pacientes tenían una T-score en cuello femoral de $\leq -2,5$. A todas se les administró calcio y vitamina D y se les permitía que durante el estudio pudieran utilizar terapia hormonal sustitutiva, raloxifeno, tamoxifeno, calcitonina, tibolona, dehidroepiandrosterona, ipriflavona y medroxi-progesterona. Se incluyeron mujeres que habían estado en tratamiento con bifosfonatos o teriparatida siempre y cuando hubiera transcurrido un periodo establecido de lavado sin la medicación. No se permitía la utilización actual o previa de ranelato de estroncio. Teniendo en cuenta la ingesta o no de medicación concomitante al inicio del estudio, a las participantes se les dividió en dos estratos: estrato I (N= 6.084) incluía mujeres

que no utilizaban tratamiento para la osteoporosis y el estrato 2 (N=1.654), integrado por las mujeres que al inicio del estudio mantenían o comenzaron tratamiento para la osteoporosis.

El estudio medía dos variables principales: porcentaje de mujeres con una nueva fractura vertebral medida sólo en las pacientes del estrato I, que no están tratadas con medicación concomitante para la osteoporosis, y tiempo hasta la primera fractura de cadera, medido en todas las pacientes del ensayo.

Eficacia en la reducción de fractura vertebral

La incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales morfométricas fue del 3,3% en el grupo tratado con la infusión anual de zoledrónico intravenoso y del 10,2% en el grupo placebo. Esto supone una reducción significativa del riesgo absoluto de una nueva fractura (RAR 7%) y que el número de mujeres con riesgo elevado de fractura que hay que tratar con una infusión anual de 5 mg de zoledrónico intravenoso durante tres años para evitar una nueva fractura morfométrica es de 14^{127,128}.

Eficacia en la reducción de fractura de cadera

En el ensayo HORIZON^{127,128} la incidencia acumulada a tres años de fractura de cadera en el grupo tratado con zoledrónico fue de 1,4% y de 2,3% en el grupo tratado con placebo. Esto supone que el tratamiento durante tres años con zoledrónico dio lugar a una reducción absoluta del riesgo de fractura de cadera de 9 casos por cada 1.000 pacientes de alto riesgo tratadas, por lo que habría que tratar con zoledrónico durante tres años a 109 mujeres de alto riesgo de fractura para evitar una fractura de cadera.

Eficacia en la reducción de fractura no vertebral

Una de las variables secundarias medida en el ECA HORIZON^{127,128} era la incidencia de fracturas no vertebrales. La incidencia acumulada a tres años de fracturas no vertebrales fue de 10,7% en los pacientes tratados con placebo y de 8% en los tratados anualmente con una infusión de zoledrónico (RAR 2,5%) y un NNT de 40.

5.4.2.2. Moduladores selectivos de receptores estrogénicos

Raloxifeno

Eficacia en la reducción de fractura vertebral

La eficacia de raloxifeno en la reducción de fracturas vertebrales se estudió en el ECA MORE⁴¹, de tres años de duración, en el que se compararon dos dosis de raloxifeno, 60 y 120 mg al día, frente a placebo. Incluyó un total de 7.705 mujeres entre 31 y 80 años (67 años de edad media) y con fractura vertebral morfométrica previa o mujeres sin fractura vertebral y con criterio de osteoporosis densitométrica en columna lumbar o en cuello femoral. Las pacientes se dividieron en dos grupos:

- En mujeres con fractura vertebral morfométrica previa, raloxifeno disminuyó la aparición de nuevas fracturas vertebrales (morfométricas y clínicas), con RAR 6,5% y NNT 15. La mayor parte de las fracturas que se produjeron, un 87%, fueron morfométricas. No se aporta información detallada sobre el efecto de raloxifeno en las fracturas vertebrales clínicas. En publicaciones posteriores se refiere disminución de fracturas vertebrales clínicas

con raloxifeno pero este resultado debe ser interpretado con cautela porque procede de un análisis post hoc¹²⁹.

- En mujeres sin aplastamientos vertebrales e incluidas en el ECA por criterio de osteoporosis densitométrica, T-score $< -2,5$, raloxifeno redujo la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas, con RAR 2,2% y NNT 47.

La afirmación de que raloxifeno ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales en mujeres con osteopenia proviene de un reanálisis post hoc de subgrupos del estudio MORE en el que el criterio de inclusión fue osteoporosis densitométrica (reconsiderada posteriormente a la publicación del estudio como osteopenia cuando se adaptaron los datos densitométricos a los del estudio poblacional NHANES III)¹²⁹. No se dispone, pues, de evidencia comprobada sobre la eficacia de raloxifeno para el tratamiento de las mujeres postmenopáusicas con osteopenia.

Eficacia en la reducción de fractura no vertebral

En el estudio MORE¹³⁰, cuya variable principal fue la incidencia de fracturas vertebrales, raloxifeno no disminuyó las fracturas no vertebrales. En un análisis post-hoc en mujeres con fracturas vertebrales graves, el raloxifeno redujo el riesgo de fracturas no vertebrales. (RR 0,53, RAR 5,7% y NNT 18)¹³¹.

Otros efectos

Con raloxifeno se ha observado una reducción del cáncer de mama invasivo hormono-dependiente de forma similar a tamoxifeno¹³² en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama.

Hay que recordar que raloxifeno en España no tiene la indicación de prevención de cáncer de mama.

Bazedoxifeno

Eficacia en la reducción de fractura vertebral

La eficacia de bazedoxifeno en la prevención de las fracturas osteoporóticas, se basa en un ECA¹³³ controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia en fractura vertebral. En él se reclutaron 6.847 mujeres de 55 a 85 años (edad media 66 años) que llevaran al menos 2 años de postmenopausia y con T-score de columna lumbar o de cuello femoral comprendido entre $-2,5$ y -4 SD o la presencia de fracturas vertebrales prevalentes y DMO no inferior a -4 . Las mujeres fueron aleatorizadas a recibir diariamente bazedoxifeno 20 mg, bazedoxifeno 40 mg, raloxifeno 60 mg o placebo. Todas las pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D (400-800 UI) diariamente.

La variable principal del estudio fue comparar, a los tres años, la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales de bazedoxifeno frente a placebo. Como variables secundarias se midieron, entre otras, la incidencia de fracturas clínicas vertebrales y no vertebrales.

A los tres años encontraron que la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en el grupo de mujeres en tratamiento con 20 mg de bazedoxifeno, 40 mg de bazedoxifeno, 60 mg de raloxifeno o placebo fue de 2,3%, 2,5%, 2,3%, y 3,2% respectivamente. Frente a placebo los tres grupos de tratamiento activo disminuyeron el riesgo de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. La RAR de una nueva fractura vertebral en el grupo

de bazedoxifeno respecto al de placebo fue de 1,2%, para la dosis de 20 mg, y de 1,6%, para la dosis de 40 mg. El número de mujeres con riesgo elevado de fractura que hay que tratar con bazedoxifeno durante tres años para evitar una nueva fractura vertebral fue de 82 para la dosis de 20 mg que es la que finalmente ha sido autorizada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos bazedoxifeno y raloxifeno; no obstante el ECA no estaba diseñado para comparar la eficacia de ambos tratamientos.

Eficacia en la reducción de fractura no vertebral

No se encontraron diferencias con placebo en cuanto a la reducción de la incidencia de fracturas no vertebrales con ninguno de los grupos de tratamiento activo.

5.4.2.3. Ranelato de estroncio

Eficacia en la reducción de fractura vertebral

En el estudio SOTI¹³⁴, de tres años de seguimiento, que incluyó mujeres (69 años de edad media), con fractura vertebral tras trauma mínimo y DEXA en columna lumbar con T-score < -2, ranelato de estroncio disminuyó las fracturas vertebrales morfométricas, con RAR 11% y NNT 9. La incidencia de fracturas vertebrales morfométricas en el grupo placebo fue muy superior a la de otros estudios, posiblemente debido al criterio de inclusión.

Eficacia en la reducción de fractura de cadera

Sólo en un análisis de subgrupos del estudio TROPOS¹³⁵ (mujeres mayores de 74 años y T-score < -2,5), realizado a posteriori, se encon-

tró reducción de fractura de cadera, no siendo las diferencias estadísticamente significativas en el análisis por ITT.

Eficacia en la reducción de fractura no vertebral

En el estudio SOTI¹³⁴ no se produjo una reducción de las fracturas no vertebrales con ranelato de estroncio.

El estudio TROPOS fue el único diseñado expresamente para evaluar el efecto de un fármaco antifractura en la reducción de fracturas no vertebrales¹³⁵. Incluyó mujeres mayores de 74 años con T-score < -2,5 en DEXA de cuello femoral o entre 70-74 años con T-score < -2,5 en DEXA de cuello femoral y al menos un factor de riesgo. La mitad de las mujeres del estudio tenían fracturas vertebrales previas. Ranelato de estroncio se asoció a una reducción de fracturas no vertebrales con un RR de 0,84 y NNT 40.

5.4.2.4. Teriparatida y hormona paratiroidea

Teriparatida

Eficacia en la reducción de fractura vertebral

El único estudio¹³⁶ en el que se ha evaluado su eficacia en la reducción de fracturas se realizó en mujeres con una o más fracturas vertebrales morfométricas previas. Se incluyeron 1.637 mujeres con una edad media de 69,5 años. La duración prevista del estudio era de tres años, pero fue interrumpido a los 19 meses tras la detección en estudios realizados en animales de un mayor riesgo de osteosarcomas. Los datos de eficacia se basaban en los resultados de

18-23 meses de tratamiento y provenían del 81% de las mujeres de las que se pudo disponer de radiografías basales y de seguimiento. La RAR para una o más fracturas vertebrales nuevas fue 7,7% con la dosis de 20 mcg al día y el NNT fue 13. Hay que destacar el alto riesgo de las mujeres tratadas, ya que la mayoría, cerca del 60%, presentaba al menos dos fracturas vertebrales previas.

Eficacia en la reducción de fractura no vertebral

En el estudio¹³⁶ ya comentado, que incluyó mujeres con fracturas vertebrales, teriparatida mostró eficacia en la disminución del riesgo de fractura no vertebral (RR: 0,65; IC 95%: 0,43-0,98), con RAR 3% y NNT 34, con la dosis de 20 mcg al día¹³⁷. Cuando se efectuó un análisis por la zona de fractura, en particular fractura de cadera, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo. Sin embargo, el número de mujeres con nuevas fracturas no vertebrales fue muy pequeño como para poder estimar la incidencia de fractura por localización.

Hormona paratiroidea

Eficacia en la reducción de fractura vertebral

El estudio principal en el que se ha evaluado la eficacia de la hormona paratiroidea (PTH) es el TOP¹³⁸. Se trata de un ensayo en fase III doble ciego, paralelo y controlado con placebo que inicialmente estaba planteado para una duración de 36 meses, pero que debido a la aparición de osteosarcomas en ratas en los estudios con teriparatida, se redujo a 18 meses y se siguió con una extensión abierta del estudio hasta completar 24 meses de tratamiento (estudio OLES¹³⁹).

Se incluyeron un total de 2.679 mujeres, por un lado mujeres con fracturas vertebrales previas y DMO diferente en función de la edad (T-score <-2,5 si tenían entre 45 y 55 años y T-score de <-2 si eran mayores de 55 años); y por otro mujeres sin fracturas vertebrales previas, con osteoporosis densitométrica pero con valores diferentes en función de la edad (T-score -3 si tenían entre 45 y 55 años y T-score -2,5 si eran mayores de 55 años). Aproximadamente el 20% de las pacientes incluidas tenía una fractura vertebral. Las pacientes se aleatorizaron a recibir un inyección subcutánea de 100mcg al día de PTH o placebo.

La variable principal fue el porcentaje de pacientes con empeoramiento y/o nuevas fracturas vertebrales radiológicas.

La interpretación de los datos del estudio es compleja tanto por su interrupción prematura como por el porcentaje elevado de abandonos que se produjo tanto en el grupo que estaba en tratamiento con placebo (30%) como en el que estaba en tratamiento con PTH (36%). El 3,2% de las pacientes en tratamiento con placebo sufrió una nueva fractura o empeoramiento de una fractura previa, frente al 1,32% de las pacientes tratadas con PTH. Esto supone una RAR del 2% y un NNT a 18 meses de 51.

La incidencia de fracturas vertebrales y el beneficio de la medicación fueron mayores en el subgrupo de mujeres con fractura vertebral previa. El NNT de nuevas fracturas vertebrales en el subgrupo de mujeres con fracturas previas fue de 22 (IC95%: 11 a 428), mientras que el de las mujeres que no tenían fracturas previas fue de 71 (IC95%: 42 a 248).

5.4.2.5. Denosumab

Se ha evaluado su eficacia en cuanto a la prevención de fracturas en el ensayo clínico FREEDOM¹⁴⁰. Se trata de un ensayo clínico de tres años de duración en el cual se compara denosumab 60 mg administrado subcutáneo cada 6 meses frente a placebo en cuanto a la reducción de nuevas fracturas vertebrales radiográficas, en mujeres de alto riesgo de fractura. Como variables secundarias, estudia la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera. Todas las pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D. Incluye un total de 7.808 mujeres con una edad media de 72 años (60 y 91 años), el 95% de las cuales tenía más de 65 años y el 32% más de 75 años, con puntuaciones de T-score en la columna lumbar o en cadera total entre -2,5 y -4,0. Se excluyen a las mujeres que habían estado en tratamiento con bifosfonatos orales en el año previo o con otros fármacos para el tratamiento de la osteoporosis en los 5 años previos y a las mujeres con fracturas graves o con dos fracturas moderadas. Entre las mujeres incluidas en el estudio, el 24% tenían una fractura vertebral prevalente y el 44% había tenido una fractura después de los 55 años. La población de partida tiene un riesgo medio de fractura de cadera a 10 años (según calculadora FRAX) del 7% y de fracturas osteoporóticas mayores del 19%; al 45% se le considera de alto riesgo de fractura (definido como tener dos de los siguientes factores de riesgo: > 70 años, fractura prevalente o $DMO \leq -3$)⁴⁹⁻⁵¹.

Eficacia en la reducción de fractura vertebral

Fue la variable principal del ensayo. La incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales morfométricas en el grupo de tratamiento fue

de 2,2% y de 6,8% en el grupo placebo, lo que supuso una RAR del 4,5% y un NNT a tres años de 22.

Eficacia en la reducción de fractura de cadera

La eficacia de denosumab en cuanto a la reducción de la incidencia de fracturas de cadera se estudió como variable secundaria del estudio. La incidencia acumulada de fractura de cadera en el grupo de pacientes tratadas con denosumab fue de 0,7% y del 1,1% en el grupo que recibió placebo. El tratamiento durante tres años con denosumab dio lugar a una RAR para fractura de cadera de 3 casos por cada 1.000 pacientes de alto riesgo, por lo que habría que tratar con denosumab durante tres años a 230 mujeres de alto riesgo de fractura para evitar una fractura de cadera.

Eficacia en la reducción de fractura no vertebral

Se consideró como una de las variables secundarias del estudio. La incidencia acumulada de fractura no vertebral en el grupo de pacientes tratadas con denosumab fue de 6.5% y de 8% en el grupo tratado con placebo; lo que supuso una RAR del 1,5% y un NNT a tres años de 71.

5.4.2.6. Calcitonina

Como consecuencia del análisis de los resultados de nuevos ensayos clínicos, en concreto de los datos de seguridad, la Agencia Europea de Medicamentos ha realizado una revisión del balance beneficio/riesgo de los medicamentos¹⁴¹ que contienen calcitonina. El análisis de todos los datos disponibles ha mostrado que, aunque el número de casos de tumores identificados fue bajo, existe un ligero incremento del riesgo de

tumores en pacientes que recibieron durante un tiempo prolongado calcitonina, sin que se haya asociado a un determinado tipo de tumor. El riesgo absoluto en comparación con los pacientes que recibieron placebo osciló entre el 0,7% y el 2,4% en los ensayos clínicos realizados a largo plazo con calcitonina intranasal.

Por otro lado, en el estudio PROOF⁴², único ECA de calcitonina con un nivel de calidad adecuado, que incluyó 1.255 mujeres con al menos una fractura vertebral (edad media: 68 años), seguidas durante cinco años, se evidenció la eficacia de calcitonina nasal a dosis de 200 UI al día para reducir las fracturas vertebrales frente a placebo, con RAR 6,2% y NNT 16. Sin embargo, estos resultados son cuestionables debido a que el 59% de las pacientes abandonaron el tratamiento antes de finalizar el ensayo, fundamentalmente debido a reacciones adversas. Además, las dosis diarias de 100 UI y 400 UI no mostraron eficacia frente a placebo.

El ligero incremento del riesgo de cáncer unido a la evidencia acerca de su limitada eficacia ha llevado a la Agencia Europea de Medicamentos⁴¹ a desaconsejar la utilización de calcitonina para el tratamiento de osteoporosis y a la retirada en abril de 2013 de las presentaciones intranasales⁴³.

5.4.3. Tablas resumen de la eficacia farmacológica

A continuación se resumen los resultados obtenidos en los estudios diseñados para evaluar la eficacia mostrada por los diferentes fármacos en prevención de fractura vertebral (tabla 14) y de cadera (tabla 15) en ECA frente a placebo, con **parámetros de beneficio absoluto del medica-**

mento que son de mayor utilidad clínica para el médico (RAR, NNT), así como los criterios de inclusión de las mujeres en las que mostraron sus efectos. En las tablas se reflejan sólo los datos procedentes del análisis por ITT de los distintos estudios.

Los resultados en los que se ha demostrado eficacia proceden de estudios que incluyeron mujeres con riesgo elevado de fractura: fracturas vertebrales previas, otros factores de riesgo clínicos y edad avanzada.

5.4.4. Análisis individualizado de los fármacos: seguridad

5.4.4.1. Bifosfonatos

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la utilización de los bifosfonatos orales son los gastrointestinales incluyendo esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis, etc

Es el grupo de fármacos del que se tiene mayor experiencia clínica a largo plazo por ser el que más tiempo lleva comercializado. Es por ello que en los últimos años se han conocido una serie de efectos adversos poco frecuentes que no fueron detectados en los ECA.

Fracturas atípicas

Se han notificado casos de fracturas femorales atípicas, frecuentemente bilaterales, en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos, entendiendo como tales aquellas que se producen espontáneamente o con traumatismos mínimos, en la región subtrocantérea o a lo largo de la diáfisis femoral. Pueden ser incompletas con engro-

Se han notificado casos de fracturas atípicas y osteonecrosis de mandíbula en pacientes en tratamiento con bifosfonatos orales. La frecuencia es muy baja, no obstante la Agencia Española del Medicamento recomienda adoptar una serie de precauciones.

samiento cortical y producir dolor en el muslo, o completas característicamente transversales y con espícula.

La Agencia Europea de Medicamentos ha realizado una revisión¹⁴⁴ de los estudios epidemiológicos publicados. Los que se realizaron con confirmación radiográfica de la fractura atípica sugieren una relación causal entre el uso de bifosfonatos y la aparición de la fractura, que se incrementaría con la duración del tratamiento¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Sin embargo, en aquellos estudios en los que no había confirmación radiológica, los resultados son heterogéneos¹⁴⁸⁻¹⁵¹, aunque los de más reciente publicación también indican un incremento de riesgo en tratamientos prolongados¹⁵⁰.

Este tipo de fracturas se presentan con una frecuencia muy baja en pacientes en tratamiento con bifosfonatos habiéndose estimado que, por cada 100 fracturas femorales que previene el tratamiento, se produciría una fractura atípica de fémur¹⁵¹. El mecanismo por el cual los bifosfonatos producirían este tipo de fracturas no está bien establecido, aunque se postula que estaría relacionado con la supresión del remodelado óseo.

No se han establecido factores de riesgo específicos para este tipo de fracturas aunque se ha propuesto como principal factor el tratamiento prolongado, se han observado algunos casos en tratamientos cortos. Otros posibles factores de riesgo incluyen tratamientos concomitantes, en particular glucocorticoides o inhibidores de la bomba de protones, presencia de comorbilidad como diabetes mellitus o artritis reumatoide y posibles factores genéticos.

Las fracturas atípicas de fémur constituyen un efecto de clase de los bifosfonatos. Se recomienda¹⁴⁴ a los profesionales sanitarios:

- Examinar ambas extremidades en pacientes tratados con bifosfonatos que puedan presentar una fractura atípica femoral, ya que frecuentemente son bilaterales.
- Valorar la suspensión del tratamiento en base a la situación clínica del paciente, en caso de que se sospeche la aparición de una fractura atípica.
- Reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento en cada paciente, particularmente después de 5 años.

Osteonecrosis de mandíbula (ONM)

Tras la publicación de la nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos de 2005, en la que se asociaba el uso de bifosfonatos intravenosos (zoledronato y pamidronato) con ONM, se han descrito casos de ONM asociados también a los bifosfonatos orales prescritos para el tratamiento de la osteoporosis, enfermedad de Paget y otros usos no oncológicos. Por ello, la Agencia en 2009¹⁵² amplió esta asociación a los bifosfonatos orales aunque con menor frecuencia (1 caso por cada 1.000 pacientes) que en el caso de los intravenosos. En dicha nota se aclara que la ONM está relacionada con la dosis acumulada por lo que la incidencia puede ser mayor en un futuro.

Factores de riesgo de desarrollar ONM¹⁵³⁻¹⁵⁵:

- Los pacientes con tratamiento concomitante con corticoides parecen tener un mayor riesgo de ONM.

Tabla 14 Estudios en prevención de fractura vertebral. Resumen de la eficacia.

Estudio Duración	Fármaco	Perfil riesgo basal	Incidencia acumulada placebo	Edad	RRR	RAR	NNT
					(IC 95%)		
FIT-I ¹⁰⁶ 3 años	Alendronato 10 mg/d	Fx vertb	14,4%	71	47% (31-59)	7% (4-10)	14 (10-24)
FIT-II ⁴⁰ 4 años	Alendronato 10 mg/d	SIN Fx vertb	3,5%	68	NS	NS	NS
Watts et al. ¹¹⁶ 2 años	Etidronato 400 mg/d cíclico	Fx vertb	8,1%	65	NS	NS	NS
BONE ¹²² 3 años	Ibandronato 2,5mg/d 20 mg Intermitente	Fx vertb	7,4%	69	49% (22-66)* 47% (22-63) [#]	4% (2-6)* 4% (1-6) [#]	27 (17-60)* 28 (18-70) [#]
VERT-NA ¹¹¹ 3 años	Risedronato 5mg/d	Fx vertb	11,4%	69	34% (11-52)	4% (1-7)	26 (12-62)
VERT-MN ¹¹² 3 años	Risedronato 5mg/d	Fx vertb	21,9%	71	40% (19-56)	9% (4-14)	11 (7-27)
HORIZON ¹²⁵ 3 años	Zoledrónico 5 mg infusión IV anual	T-score < -1,5 en CF + Fx vertb ó T-score < -2,5 en CF ± Fx vertb	10,2%	73	70% (63-76)	7% (6-8)	14 (12-17)
MORE ⁴¹ 3 años	Raloxifeno‡ 60 mg/d	Fx vert ó T-score < -2,5(CL o CF)	21,7%	68	31% (14-44)	6% (3-10)	15 (10-38)
			4,5%	67	47% (21-65)	2% (1-3)	47 (29-121)
Silverman* et al. ¹³³ 3 años	Bazedoxifeno§ 20 mg/d	Sin Fx : T-score entre -2,5 y -4 en CF o CL ó Con Fx : T-score no peor de < -4	3,2%	67	38% (7-59)	1% (0,2-2)	82 (45-473)
SOTI ¹³⁴ 3 años	Ranelato de Estroncio	Fx vertb	30,7%	69	37% (24-48)	11% (7-16)	9 (6-14)
Neer et al. ¹³⁶ 2 años	Teriparatida‡ 20 mcg/d	Fx vertb	11,8%	70	65% (45-78)	8% (5-11)	13 (9-22)
TOP ¹³⁸ 18 meses	Paratohormona 100 mcg/d	Sin Fx : T-score entre < -2,5 y -3 según edad ó Con Fx : T-score entre < -2 y -2,5 según edad	3,2%	64	61% (32-78)	2% (0,8-3)	51 (33-120)
FREEDOM ¹⁴⁰ 3 años	Denosumab 60mg/6meses	T-score entre < -2,5 y -4	6,8%	72	67% (58-74)	5% (4-5)	22 (18-27)

* Los datos de RRR, RAR y NNT están calculados a partir de la incidencia absoluta del evento en el periodo global del estudio utilizando la población aleatorizada y la calculadora de riesgo de SIGN.

RRR: reducción relativa del riesgo. RAR: reducción absoluta del riesgo. NNT: número de pacientes que necesitan ser tratados para prevenir una fractura vertebral.

CL: columna lumbar; CF: cuello femoral

•pauta diaria: 2,5 mg diarios # Pauta intermitente: 20 mg días alternos, 12 dosis en 24 días, cada tres meses.

‡Aunque se comparan varias dosis con placebo, en la tabla se incluyen solamente las dosis autorizadas.

§ En este ECA se comparan dos dosis de bazedoxifeno frente a placebo 20mg y 40mg al día. En la tabla solamente se incluyen los datos de la dosis de 20 mg/d que es la que está autorizada. El ensayo incluye además un control activo, raloxifeno 60 mg/d, pero no está diseñado para hacer comparaciones entre los dos fármacos activos.

Tabla 15 Estudios en prevención de fractura de cadera.

Estudio Duración	Fármaco	Perfil riesgo basal	Incidencia acumulada placebo	Edad	RRR	RAR	NNT
					(IC 95%)		
FIT-1 ¹⁰⁶ 3 años	Alendronato ^{SG} 10 mg/d	Fx vertb	2,2%	71	51% (-0,8-76)	1% (0,01-2)	90 (45-11.364)
HIP ⁹¹ 3 años	Risedronato 2,5 y 5mg/d	Grupo 1: Edad 70-79 a, T-score en CF < -4 ó < -3 y FR de fractura cadera	2,5%	74	40% (11-59) [‡]	1% (0,2-2) [‡]	99 (55-540) [‡]
		Grupo 2: Edad > 80 a y FR de fractura cadera ó T-score de < -4 o < -3 con longitud del eje de la cadera 11,1 cm o más.	3,7%	83	NS	NS	NS
HORIZON ¹²⁵ 3 años	Zoledrónico 5 mg infusión IV anual	T-score < -1,5 en CF + Fx vertb basal ó T-score < -2,5 en CF ± Fx vertb	2.3%	73	41% (17-58)	0,9% (0,3-2)	109 (66-303)
FREEDOM ¹⁴⁰ 3 años	Denosumab ^{V2} 60mg/6meses	T-score entre < -2,5 y -4	1,1%	72	39% (2-63)	0,4% (0,02-1)	230 (118-5.122)

* Los datos de RRR, RAR y NNT están calculados a partir de la incidencia absoluta del evento en el periodo global del estudio utilizando la población aleatorizada y la calculadora de riesgo de SIGN.

RRR: reducción relativa del riesgo. RAR: reducción absoluta del riesgo. NNT: número de pacientes que necesitan ser tratados para prevenir una fractura de cadera.

SG: Datos obtenidos en un análisis de subgrupos.

V2: Variable secundaria del estudio

‡ Los datos proceden del análisis agrupado de las dos dosis de risedronato: 2,5 y 5 mg diarios, aunque únicamente con la dosis de 2,5 mg diarios las diferencias fueron estadísticamente significativas respecto a placebo.

- En relación con los aminobifosfonatos intravenosos, los antecedentes de cirugía dentoalveolar multiplican por siete la posibilidad de presentación de ONM, mientras la presencia de patología inflamatoria (dental o periodontal) incrementa en el mismo porcentaje esta posibilidad.
- Otros tratamientos o enfermedades concurrentes (diabetes, tabaco, alcohol, mala higiene bucal, quimioterapia...), pueden suponer un incremento en el riesgo.
- La potencia del bifosfonato, la administración intravenosa, el tiempo de exposición y la dosis influyen en el riesgo de desarrollar ONM.

• En cuanto a la potencia de los bifosfonatos: el ácido zolédronico es el más potente (potencia de 100.000), ibandronato tiene una potencia de 10.000, el risedronato de 5.000, todos ellos mayor que la de alendronato que es de 1.000.

• En cuanto al tiempo de exposición, la ONM con los bifosfonatos orales pueden presentarse tras tres años de exposición, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años).

Está recomendado realizar una revisión bucodental para eliminar focos infecciosos e irritativos antes de comenzar el tratamiento y una revisión periódica durante el tratamiento (una anual en el caso de los bifosfonatos orales y 2 anuales en el caso de los intravenosos). Se deben proporcionar a los pacientes consejos para mantener una adecuada salud bucodental¹⁵⁵.

Oculares

La utilización de bifosfonatos se ha asociado con una serie de efectos adversos oculares, los más frecuentes son conjuntivitis inespecífica, visión borrosa e inflamaciones oculares (uveítis, escleritis y episcleritis)¹⁵⁶. Son poco frecuentes, se estima que el riesgo de desarrollar escleritis o uveítis es de 7,9 casos/10.000 prescripciones (RR: 1,23 en 6 meses)¹⁵⁷. Se desconoce el mecanismo por el que se origina y el tiempo necesario de exposición. Se ha relacionado casi exclusivamente con los aminobifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato y zoledrónico)¹⁵⁸, más frecuentemente con alendronato, y desaparece al interrumpir el tratamiento.

Dolor óseo, articular y/o muscular severo

La FDA¹⁵⁹ ha informado a los profesionales sobre la posible aparición de dolor óseo, articular y/o muscular severo (a veces incapacitante) en pacientes en tratamiento con bifosfonatos. A pesar de que este efecto viene descrito en la ficha técnica es frecuente que el facultativo no lo tenga presente, retrase el diagnóstico y utilice analgésicos innecesariamente. Puede presentarse de forma inmediata o dilatarse meses o años después del comienzo del tratamiento y, en algunos pacientes, los síntomas persisten a pesar de haberlo interrumpido. Por el momento no se conocen los factores de riesgo que predicen en qué pacientes es más probable.

Insuficiencia renal asociada a la utilización de ácido zoledrónico

La insuficiencia renal es un efecto adverso raro pero grave, asociado con el uso de ácido zoledrónico, especialmente en pacientes con disfun-

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso en pacientes tratadas con raloxifeno o bazedoxifeno.

ción renal preexistente o factores de riesgo de insuficiencia renal, incluyendo edad avanzada, uso simultáneo de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante o deshidratación producida después de la administración^{160,161}.

El ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 35 ml/min). Para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales se recomienda determinar el aclaramiento de creatinina antes de cada dosis e hidratar adecuadamente a los pacientes previamente a la administración, especialmente a los de edad avanzada y a aquellos que reciben tratamiento con diuréticos.

Temas pendientes de seguridad

A raíz de los hallazgos encontrados en el ECA HORIZON¹²⁵, en el que se observó un incremento significativo de la incidencia de fibrilación auricular en los pacientes tratados con ácido zoledrónico en comparación con los del grupo placebo, la FDA¹⁶² ha realizado un análisis de los diferentes ECA de bifosfonatos frente a placebo y considera que, por el momento, no existe una asociación clara entre la fibrilación auricular y el empleo de bifosfonatos, la duración o la dosis administrada.

La FDA¹⁶³ está llevando a cabo una revisión sobre si la utilización de bifosfonatos está relacionada con un incremento de riesgo de cáncer de esófago. Los datos disponibles procedentes de estudios epidemiológicos¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ muestran información contradictoria.

5.4.4.2. Moduladores selectivos de receptores estrogénicos

Trombosis venosa

El beneficio de raloxifeno y bazedoxifeno está limitado por el aumento de trombosis venosa. En una revisión sistemática¹⁶⁸, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de raloxifeno en prevención primaria y secundaria de fracturas osteoporóticas, se señala que el NNT para prevenir una fractura vertebral clínica con raloxifeno es similar al NNH para producir un evento tromboembólico. Esto supondría que, por cada 300 mujeres tratadas se prevenirían tres fracturas clínicas y se producirían dos eventos tromboembólicos.

Los datos con bazedoxifeno son similares a los encontrados con raloxifeno tal y como se comprueba en el ECA pivotal¹⁶⁹ que incluía ambos fármacos y que muestra que tanto bazedoxifeno como raloxifeno, presentaban un mayor número de eventos tromboembólicos que el placebo, siendo el NNH de 300 para ambos fármacos.

Reacciones adversas muy frecuentes:

Ambos fármacos dan lugar a sofocos y calambres en las piernas.

5.4.4.3. Ranelato de estroncio

Trombosis venosa

El tromboembolismo venoso (TEV) y las reacciones dermatológicas graves son reacciones adversas conocidas para ranelato de estroncio. Se ha publicado un estudio en Francia¹⁷⁰ en el que se identificaron 199 reacciones adversas graves.

Aproximadamente la mitad de los casos descritos en este estudio correspondía a TEV y una cuarta parte a reacciones dermatológicas.

Con motivo de esta publicación la Agencia Europea de Medicamentos¹⁷¹ revisó la información disponible sobre estos aspectos de seguridad concluyendo que el riesgo de TEV es mayor en los pacientes con antecedentes de TEV, así como en pacientes inmovilizados y en personas de edad avanzada. Por todo ello está contraindicada su utilización en pacientes con:

- TEV actual o previo, como trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.
- Inmovilización temporal o permanente.

Por otro lado, se recomienda valorar la necesidad de continuar el tratamiento con ranelato de estroncio en pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV.

Infarto de miocardio

En abril de 2013, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha evaluado los nuevos datos de seguridad de ranelato de estroncio que muestran un incremento de riesgo de infarto de miocardio en los pacientes tratados con este fármaco respecto a placebo sin que se observe un aumento en la mortalidad¹⁷².

Teniendo en cuenta estos datos, la Agencia Europea de Medicamentos¹⁷²⁻¹⁷⁴ establece que **no se debe utilizar** ranelato de estroncio en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular, ni en aquellos con hipertensión

arterial no controlada. En caso de que alguna de estas circunstancias ocurriera durante el tratamiento, éste deberá interrumpirse.

Antes de comenzar el tratamiento, y periódicamente a lo largo del mismo, debe evaluarse el riesgo cardiovascular del paciente y, en base a ello, valorar la pertinencia de iniciar o continuar el tratamiento¹⁷³. Motivo por el cual ha pasado a ser un medicamento de Diagnóstico Hospitalario¹⁷⁴.

Reacciones dermatológicas graves

La incidencia de reacciones dermatológicas graves (DRESS del inglés Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica) asociada a ranelato de estroncio es baja. Dado que su pronóstico mejora con un diagnóstico precoz y la suspensión de cualquier medicamento probablemente implicado en su aparición, se considera de gran importancia que los médicos y pacientes vigilen los signos y síntomas relacionados con estas condiciones clínicas. El periodo de mayor riesgo de aparición de síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica son las primeras semanas de tratamiento y en el caso de DRESS las 3-6 primeras semanas¹⁷¹.

Es por ello recomendable informar a las pacientes, particularmente al inicio del tratamiento, sobre las posibles reacciones dermatológicas graves, así como sus signos y síntomas con objeto de facilitar su detección precoz. En el caso de presentar síntomas de hipersensibilidad grave, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente y no reiniciarse en ningún momento¹⁷¹.

Como consecuencia de los efectos adversos cardiovasculares notificados en pacientes tratados con ranelato de estroncio, la AEMPS lo ha clasificado como medicamento de Diagnóstico Hospitalario y ha limitado su indicación a determinados pacientes.

No está permitido utilizar teriparatida y hormona paratiroidea durante más de dos años.

Se han notificado casos de fracturas atípicas, osteonecrosis de mandíbula e hipocalcemia grave en pacientes en tratamiento con denosumab. La frecuencia es muy baja, no obstante la Agencia Española de Medicamentos recomienda adoptar una serie de precauciones.

5.4.4.4. Teriparatida y hormona paratiroidea

Los efectos adversos^{136,138,160,175} más frecuentemente descritos son: trastornos gastrointestinales, cefaleas, mareos, dolor en las extremidades y calambres musculares. La hipercalcemia está descrita de forma muy frecuente en el caso de la hormona paratiroidea y poco frecuente con teriparatida.

Los ECA con estos fármacos fueron interrumpidos a los 19 meses tras la notificación de casos de osteosarcomas en estudios en ratas. No obstante, no parece estar asociado a un incremento de osteosarcoma en humanos, tal y como se muestra en un estudio¹⁷⁶ de dos años de tratamiento y dos de seguimiento realizado en pacientes tratados con teriparatida. Se desconoce las consecuencias de estos hallazgos en humanos. No obstante **no está permitido utilizar estos tratamientos más allá de dos años.**

5.4.4.5. Denosumab

Al igual que con los tratamientos antirresortivos, denosumab puede producir hipocalcemia.

Infecciones

Una de las preocupaciones acerca de la seguridad de denosumab a largo plazo se relaciona con la posible interacción sobre el sistema inmunitario y sus posibles efectos sobre el desarrollo de infecciones graves. Los pacientes en tratamiento con denosumab pueden presentar infecciones cutáneas (principalmente celulitis) que requieran hospitalización, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio superior y diverticulitis.

Osteonecrosis de mandíbula (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes con osteoporosis, aunque la mayor parte de ellos se han observado en pacientes con cáncer. Los factores de riesgo para desarrollar ONM son los mismos que los mencionados anteriormente para los bifosfonatos. Igualmente se recomienda, en pacientes con factores de riesgo concomitante, realizar una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo antes del tratamiento con denosumab.

En septiembre de 2014, la Agencia Española de Medicamentos ha publicado una Nota¹⁷⁷ informando del riesgo de ONM relacionados con la utilización de denosumab. En este sentido recomienda:

- Antes de iniciar tratamiento con denosumab:
 - deberán evaluarse los factores de riesgo para el desarrollo de ONM.
 - se recomienda realizar una revisión dental y tratamiento preventivo odontológico apropiado.
- No administrar denosumab a pacientes con patologías dentales o mandibulares activas que requieran cirugía, ni a pacientes que no se hayan recuperado tras una cirugía máxilo-facial previa.
- Durante el tratamiento con denosumab:
 - Evitar en lo posible, someter a los pacientes con factores de riesgo a procedimientos dentales invasivos.

- Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas y comunicar inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).
- Para aquellos pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento, se establecerá un plan terapéutico individualizado en estrecha colaboración con un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Se considerará además la pertinencia de interrumpir temporalmente el tratamiento con denosumab hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo existentes.

Hipocalcemia

En septiembre de 2014, la Agencia Española de Medicamentos ha publicado una Nota¹⁷⁷ informando del riesgo de hipocalcemia relacionados con la utilización de denosumab. En este sentido recomienda:

- Antes de iniciar tratamiento con denosumab, deberá corregirse la hipocalcemia preexistente.
- Todos los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D, especialmente aquellos que presenten insuficiencia renal grave o se encuentren en diálisis.
- La monitorización de los niveles de calcio debe realizarse:
 - Antes de administrar la dosis inicial.

- Dentro de las dos semanas siguientes a la administración de la dosis inicial en todos los pacientes tratados con denosumab con riesgo de hipocalcemia (p. ej. pacientes con insuficiencia renal grave).
- En caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia o en aquellos casos donde esté clínicamente indicado.
- Indicar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia.

Fracturas atípicas

Se han confirmado casos de fractura atípica de fémur en pacientes que recibieron denosumab mientras participaban en la fase de extensión abierta del ECA FREEDOM. La duración de la exposición a denosumab en el momento del diagnóstico de fractura atípica de fémur fue corta, se produjeron tras 2 años y medio¹⁷⁸ de tratamiento.

Durante el tratamiento con denosumab, se debe:

- Aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor nuevo o inusual en muslo, cadera o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deberán ser valorados para descartar una fractura femoral incompleta.
- A los pacientes tratados con denosumab que hayan sufrido una fractura diafisaria de fémur se les debe examinar el fémur contralateral.
- Mientras son evaluados, debe considerarse la interrupción del tratamiento con denosumab en los pacientes de los que se sospecha que

La mayoría de los estudios han sido realizados en mujeres con fracturas vertebrales morfométricas previas.

puedan presentar una fractura atípica de fémur. Se debe realizar de forma individualizada una valoración sobre los riesgos y beneficios del tratamiento.

5.5

Aproximación práctica para la intervención farmacológica

En general, las recomendaciones terapéuticas incluidas en este documento presentan varias limitaciones. La falta de estudios utilizando una rigurosa metodología para un fármaco determinado, no significa la ausencia de eficacia de dicho fármaco, sólo ausencia de evidencia, por lo que se deben realizar más estudios que solventen las carencias de información y las limitaciones metodológicas de los disponibles y permitan extraer conclusiones de relevancia para la práctica clínica. Por otro lado, la decisión de seleccionar un fármaco u otro, está limitada por la ausencia de estudios comparativos directos, por lo que las aproximaciones sugeridas en este documento son una guía orientativa que deben adaptarse a cada escenario clínico particular.

Una estrategia para realizar la selección entre los fármacos disponibles es conocer su eficacia para las diferentes situaciones de riesgo.

Si queremos obtener los mismos resultados que en los ensayos clínicos debemos aproximarnos a las circunstancias en las que el fármaco ha probado su eficacia; así, la selección de los pacientes es un aspecto fundamental que repercutirá en la eficacia conseguida. Esta aproximación resultará útil, tanto para reproducir la eficacia conseguida en la reducción de fracturas vertebrales, como

en la disminución de fracturas no vertebrales. Se trataría de que el riesgo identificado en el paciente que se va a tratar pueda reducirse con la intervención planeada.

A continuación se resumen los principales resultados de eficacia, en cuanto a prevención de fracturas, y los datos de seguridad de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis y que se han descrito en detalle en el apartado anterior.

Bifosfonatos:

No hay ensayos clínicos publicados diseñados con el objetivo evaluar la eficacia antifractura de las dosis semanales, mensuales, etc, de los diferentes bifosfonatos orales. Se han realizado ECA de no inferioridad comparando estas nuevas formulaciones con las presentaciones de administración diaria en cuanto al incremento de la DMO.

- **Alendronato y risedronato:** han mostrado eficacia para la prevención de fracturas vertebrales en mujeres en mujeres con alto riesgo de fractura, en el caso de risedronato los ECA diseñados para conocer la eficacia en fractura vertebral se realizaron en mujeres con fracturas vertebrales previas. Se asume que estos tratamientos podrían ser eficaces en las mujeres con riesgo absoluto de fractura elevado en las que se recomienda tratamiento. En cuanto a la reducción de fractura de cadera, los datos disponibles son menos sólidos: risedronato mostró reducción de fractura de cadera en un ECA cuya interpretación de resultados es complicada (ver apartado 5.4.2.1) y, por otro lado, la información de reducción de fractura de cadera con alendronato procede de un análisis de subgrupos. En los ECA se incluye-

ron mujeres de edad avanzada (mayores de 70 años en el caso de risedronato y de 55 a 81 con una media de 70 años en el caso de alendronato) y con factores de riesgo de fractura, en este grupo de población, la reducción absoluta del riesgo es aproximadamente del 1%.

- **Resto de bifosfonatos orales:** han demostrado reducir nuevas fracturas vertebrales, principalmente morfométricas, en mujeres con antecedentes de fracturas vertebrales. No hay datos en cuanto a reducción de fractura de cadera.
- **Zoledrónico en infusión intravenosa anual:** ha mostrado reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y de fractura de cadera en mujeres de edad avanzada con elevado riesgo de fractura, la mayor parte de las cuales presentaban fracturas vertebrales previas (RAR en tres años, 0,9% para fractura de cadera, 7% para fractura vertebral). Es un fármaco de Uso Hospitalario; se administra una vez al año mediante perfusión intravenosa. A excepción de la esofagitis, comparte el perfil de reacciones adversas y la limitación en la duración de tratamiento de los bifosfonatos orales. En el ECA HORIZON se produjo un incremento significativo de la incidencia de fibrilación auricular en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Durante el tratamiento con el fármaco es necesario tomar medidas para minimizar el riesgo de insuficiencia renal (ver apartado 5.4.4.1) y tratar la hipocalcemia preexistente si la hubiera.

En cuanto a la duración de tratamiento, la Agencia Española de Medicamentos recomienda¹⁴⁴ la **reevaluación periódica de la necesidad del tratamiento con bifosfonatos en cada paciente, particularmente después de 5 años de tra-**

tamiento. En el apartado de seguridad de los tratamientos se aborda en detalle el riesgo de fracturas atípicas y la duración de tratamiento, y se recomienda reconsiderar la duración del tratamiento por encima de los cinco años.

Los bifosfonatos son fármacos que se incorporan al hueso y tienen un periodo largo de permanencia en el mismo lo que permite que se mantenga la actividad antiresortiva a pesar de que se suspenda el tratamiento. La FDA¹⁷⁹ ha realizado una evaluación de la relación beneficio riesgo del tratamiento con bifosfonatos a largo plazo, basándose en los datos de eficacia aportados en los ensayos clínicos de extensión, (FLEX¹⁸⁰ y HORIZON-PFT¹⁸¹), en los cuales tras 3-5 años de tratamiento con bifosfonatos los pacientes se aleatorizaron a seguir el tratamiento durante 3-5 años más con bifosfonato o placebo. Esta revisión muestra que en los pacientes que cambiaron a placebo, la DMO en el cuello femoral disminuyó ligeramente durante los primeros 2 años y posteriormente se estabilizó; por el contrario, la DMO en columna lumbar continuó aumentando a pesar de la interrupción del tratamiento con bifosfonatos. En cuanto a la prevención de fracturas, la continuación del tratamiento con bifosfonatos hasta 10 años muestra que, a partir de 3-4 años, el efecto que hubiera conseguido el fármaco se mantiene, sin que haya un incremento de la eficacia antifractura. Por otro lado, en los pacientes a los que, tras 3-5 años con bifosfonatos se les suspendió el tratamiento, la incidencia de fractura se mantuvo constante en el tiempo y no parecía haber diferencia con aquellos que continuaron con la terapia activa.

Aunque los datos de fractura son limitados, sugieren que **no hay ventaja significativa de continuar la terapia con bifosfonatos más allá de 5**

años y que, tras la suspensión del tratamiento, no parece que haya deterioro en la eficacia en la prevención de fracturas. Sin embargo, en el momento actual se desconoce cuál sería la duración más apropiada del periodo sin medicación.

Moduladores selectivos de receptores estrogénicos

- **Raloxifeno** ha mostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales, en mujeres con fractura vertebral previa y en mujeres sin fractura previa con osteoporosis densitométrica, pero su utilidad está limitada porque a este beneficio se contrapone un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos.
- **Bazedoxifeno** no aporta ventajas de eficacia y seguridad sobre raloxifeno y cuenta con menor experiencia de uso.

Ranelato de estroncio

Ha mostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres con fractura vertebral previa. Se ha asociado a riesgo de trombosis venosa, aunque en menor medida que raloxifeno, y a un incremento del riesgo de infarto de miocardio. En mujeres mayores de 70 años existen datos de beneficio en fracturas periféricas, aunque de limitada relevancia clínica.

Debido a su perfil de efectos adversos la Agencia Europea de Medicamentos ha concluido¹⁷³ que solo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna otra alternativa terapéutica. **No se debe utilizar** en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular, ni en aquellos con

hipertensión arterial no controlada. La decisión de utilizar ranelato de estroncio debe tomarla un médico con experiencia en el tratamiento de esta patología. Actualmente, está clasificado como medicamento de Diagnóstico Hospitalario.

Denosumab

Ha demostrado eficacia principalmente en la reducción de fracturas vertebrales radiográficas en mujeres de edad avanzada y de alto riesgo de fractura. La evidencia en fractura de cadera y no vertebral es limitada puesto que procede de variables secundarias. Al igual que con los bifosfonatos, se han notificado casos de hipocalcemia, osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas.

Teriparatida y hormona paratiroidea

- **Teriparatida**, ha demostrado eficacia en la reducción de fractura vertebral y no vertebral en mujeres con fracturas vertebrales previas, pero no en la disminución significativa de fractura de cadera.

El tratamiento con teriparatida no se puede mantener durante más de veinticuatro meses debido a la interrupción de los ensayos clínicos tras la notificación de casos de osteosarcoma en modelos experimentales con ratas.

En el momento actual, no se dispone de datos de eficacia antifractura de las diferentes terapias secuenciales, por lo que no se pueden recomendar pautas en este sentido, ya que los resultados obtenidos se refieren sólo a mantenimiento de la DMO. Por otra parte, la terapia combinada simultánea de teriparatida con alendronato no aporta ventajas respecto a la administración individual de cada uno de ellos¹⁸².

- **Hormona paratiroidea:** la eficacia demostrada en el ECA pivotal está muy cuestionada por las elevadas tasas de abandonos (más del 35% en el grupo tratamiento) por lo que no se considera una alternativa adecuada.

Calcitonina

No es una alternativa terapéutica. El ligero incremento del riesgo de cáncer unido a la evidencia acerca de su limitada eficacia ha llevado a la Agencia Europea de Medicamentos¹⁴¹ a desaconsejar la utilización de calcitonina para el tratamiento de la osteoporosis y a la retirada, en abril de 2013, de las presentaciones para administración intranasal.

5.6

Suplementos de calcio y vitamina D

5.6.1. Eficacia y seguridad de los suplementos de calcio y vitamina D en la prevención de fracturas

Calcio y vitamina D combinados

La eficacia de los suplementos de calcio y vitamina D es un tema controvertido. La mayoría de los metaanálisis¹⁸³⁻¹⁸⁸ que han estudiado la eficacia del calcio o la vitamina D administrados en monoterapia o asociados entre sí muestran una eficacia modesta del tratamiento combinado, entre un 8-13% dependiendo del estudio, en la reducción del riesgo de fractura. En general, la eficacia fue mayor en personas de edad avanzada, residentes en instituciones¹⁸⁹ o con alto riesgo de fractura al inicio del estudio.

Un análisis de los ECA realizados en mujeres postmenopáusicas no institucionalizadas por U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)¹⁹⁰, mostró que la suplementación diaria con 400 UI de vitamina D y 1 gramo de calcio no tiene efecto en la prevención de fracturas (RR 0,89; IC 95%: 0,76 – 1,04).

Se desconoce cuál sería el beneficio de la suplementación con calcio y vitamina D en hombres y en mujeres premenopáusicas¹⁹⁰.

Calcio en monoterapia

En el año 2007 se publicó la revisión más amplia¹⁸³ con el objetivo de estudiar el efecto de los suplementos de calcio solo o asociado a vitamina D en la prevención de fracturas. En ella se incluyeron 29 ECA, 17 de los cuales aportaban datos de fracturas (en 9 se estudió la eficacia de calcio sin vitamina D). El tratamiento con calcio en monoterapia se asoció a una reducción no significativa del 10% del riesgo de fractura de todos los tipos (RR 0,90; IC 95%:0,80-1).

Un posterior análisis de la revisión antes citada¹⁹¹, enfocada en los estudios en los que se administraba calcio sin vitamina D, evidenció un incremento del riesgo de fractura de cadera (RR 1,50; IC 95%: 1,06-2,12). Según los autores, el cuello femoral incrementa su diámetro externo con el tiempo y esta expansión perióstica es regulada por la hormona PTH, y su reducción (por ejemplo con la administración de calcio en monoterapia) pudiera inhibir este efecto.

En consonancia con estos datos, Bischoff-Ferrari publicó un metaanálisis¹⁹² que incluía 8 estudios prospectivos de cohortes y 5 ensayos clínicos. Se estudió el riesgo relativo de sufrir una fractura

de cadera por cada incremento de 300 mg de calcio al día. Los 4 estudios observacionales en los que el aporte de calcio se obtuvo de la dieta no encontraron disminución en la incidencia de fracturas. Los 5 ensayos clínicos con suplementos de calcio entre 800-1600 mg/día no mostraron una disminución en la incidencia de fracturas no vertebrales (RR 0,92; IC95%: 0,81-1,06) y sí una tendencia al aumento de fracturas de cadera (RR 1,65; IC95%: 1,02-2,64; en mujeres: RR 1,66; IC95%: 0,97-2,86). La justificación de esto podría ser que cada suplemento de 500 mg de calcio reduce 166 mg la absorción de fósforo, cuando se da como suplemento. Las fuentes alimenticias de calcio, no producen este efecto al contener también fósforo.

Por otra parte, en los últimos años ha surgido un debate sobre si la administración de suplementos de calcio podría incrementar el riesgo de accidentes cardiovasculares. La alarma surgió con un ensayo clínico realizado en Nueva Zelanda en el que a 1.471 mujeres de edad media 74 años a las que se les suministró 1000 mg de calcio al día o placebo con el objetivo de evaluar la reducción de fracturas. En dicho estudio se evidenció un incremento de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus o muerte súbita) en el grupo del calcio (OR 1,43 (IC95% 1,01 a 2,04)¹⁹³. Si bien es cierto que al ajustar por diferentes factores de riesgo, la diferencia no era significativa. Los resultados de diferentes metaanálisis son contradictorios, observándose un incremento de riesgo cardiovascular, sobre todo infarto de miocardio en los metaanálisis de Bolland, (con calcio en monoterapia¹⁹⁴, o con calcio con o sin vitamina D¹⁹⁵). Sin embargo, no se encontró incremento del riesgo en el metaanálisis de Wang¹⁹⁶ en el que se evaluaba la asociación de calcio y vitamina D. Basado en el

metaanálisis de Bolland¹⁹⁵, tratando a 1000 pacientes durante tres años se evitarían tres fracturas y se provocarían 6 eventos cardiovasculares (ictus o infartos de miocardio).

El estudio de la cohorte EPIC-Heidelberg¹⁹⁷ encontró un mayor riesgo de infarto de miocardio asociado con el uso de suplementos de calcio, pero no de ictus ni de muerte de causa cardiovascular. Recientemente los resultados del análisis de una cohorte sueca en seguimiento mamográfico durante 19 años (6.433 mujeres), a las que se les pasaba una encuesta nutricional sobre consumo de alimentos ricos en calcio, arroja también resultados que relacionan la ingesta de calcio con el riesgo cardiovascular¹⁹⁸. Las personas que consumían más de 1400 mg/día, en comparación con las que consumían entre 600 and 1000 mg/día, tenían un HR de 1,40 (IC 95%; 1,17 a 1,67) de mortalidad por todas las causas, 1,49 (IC 95%; 1,09 a 2,02) de mortalidad cardiovascular y 2,14 (IC 95%; 1,48 a 3,09) de mortalidad por cardiopatía isquémica. Si además de alta ingesta de calcio, tomaban suplementos de calcio, el HR era de 4,87 (IC 95%; 1,11-21,32). Estos resultados no eran modificados por la ingesta de vitamina D.

Vitamina D en monoterapia

Otra de las estrategias para la prevención de fracturas en personas mayores de 65 años es la utilización de suplementos de vitamina D. No obstante los resultados de los diferentes estudios son contradictorios:

- Por un lado algunos metaanálisis^{187,188,199} sugieren que los suplementos de vitamina D podrían reducir el riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera. En este sentido el grupo de

Bischoff-Ferrari ha publicado varios metaanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia de la vitamina D en la prevención de fracturas y determinar si los resultados contradictorios de los estudios podrían estar influidos por su variabilidad en cuanto a la baja adhesión al tratamiento, la baja dosis de vitamina D o el uso del ergocalciferol (D2) menos potente que el colecalciferol. Para ello, se incluyeron ECA que evaluaban la eficacia del tratamiento con vitamina D con o sin calcio versus placebo.

En estos metaanálisis se observó, en el análisis por intención de tratar, una reducción no significativa del 10% del riesgo de fractura de cadera (HR 0,90; IC 95%; 0,80-1,01), y de un 7% de reducción significativa en fracturas no vertebrales (HR, 0,93; IC 95%; 0,87-0,99). Cuando se analizaban los datos introduciendo medidas de corrección para tener en cuenta la adherencia del paciente al tratamiento, en los pacientes que realmente tomaban dosis altas de vitamina D, superiores a 800 UI diarias, se conseguía una reducción de fracturas de cadera¹⁸⁸ del 30% (HR 0,70; IC 95%; 0,58-0,86) y de un 20% de fracturas no vertebrales¹⁸⁷ (NNT 93) en los pacientes con dosis diarias superiores a 400 UI.

- Por otro lado otros metaanálisis¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ que sugieren que la vitamina D en monoterapia podría no tener efecto sobre la reducción de fracturas excepto cuando se combina con calcio.

En esta misma línea, se realizó el estudio DIPART¹⁸⁶ cuyo objetivo era analizar efecto de la vitamina D con o sin calcio, en la prevención de cualquier fractura, fracturas de cuello de fémur y fracturas vertebrales. Los autores

concluyeron que la vitamina D administrada en monoterapia a dosis entre 10 y 20 microgramos (equivalentes a 400-800 UI/día) no es eficaz en la reducción del riesgo de fracturas. Por el contrario, la combinación con calcio reduce el riesgo de fracturas de cadera y las fracturas totales, independientemente de cualquier factor clínico asociado. El número de nuevos casos de fracturas vertebrales resultó insuficiente para determinar el riesgo.

Por otro lado, una revisión Cochrane¹⁸⁴ y una reciente revisión de la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)¹⁸⁵ llegan a conclusiones similares que los estudios anteriores. La vitamina D sin asociar a calcio no reduce el riesgo de fracturas vertebrales¹⁸⁴, de cadera¹⁸⁴ o de cualquier fractura^{184,185}. Sin embargo la combinación de vitamina D con calcio reduce la incidencia de fracturas de cadera¹⁸⁴ (RR 0,84; IC 95%: 0,73-0,96) y de cualquier tipo de fractura¹⁸⁵ (RR 0,88; IC 95%; 0,78-0,99). El grupo de población que más se beneficia de esta reducción es el de las mujeres institucionalizadas.

En resumen, el común denominador de todos estos estudios sería que la administración de calcio junto con vitamina D, a dosis mayores de 400-800 UI se asocia a una reducción de fracturas en mujeres de edad avanzada institucionalizadas con baja ingesta de calcio y una alta prevalencia de deficiencia en vitamina D. En mujeres postmenopáusicas no institucionalizadas la suplementación diaria con 400 UI de vitamina D y un gramo de calcio no ha mostrado eficacia en la prevención de fracturas. No hay datos de beneficio de los suplementos en personas con consumo dietético adecuado, ni en mujeres premenopáusicas. La utilización sólo de calcio posi-

No está indicada la utilización de suplementos de calcio y vitamina D en la mujer sana por el hecho de llegar a la menopausia.

blemente no sea eficaz en la reducción de fracturas, e incluso podría tener efectos deletéreos, en situaciones de déficit de vitamina D. Tampoco la administración de suplementos de vitamina D en monoterapia ha demostrado de forma consistente la reducción del riesgo de fractura de cadera.

5.6.2. Eficacia de los suplementos de calcio y vitamina D en la prevención de caídas

La USPSTF ha realizado una revisión sistemática²⁰⁰ con el objetivo de evaluar los beneficios y los riesgos de las diferentes intervenciones que pueden utilizarse en pacientes no institucionalizados para reducir el riesgo de caídas (ver apartado de prevención de caídas en el capítulo 6). En esta revisión se observó que la vitamina D, con y sin calcio, resultó eficaz en la prevención de caídas (17% de reducción de caídas con IC95%; 11%-23%) sin efectos adversos en términos de litiasis renal, cáncer o accidentes cardiovasculares.

Por otro lado, en una reciente revisión de la Cochrane²⁰¹ no se encontró que los suplementos de vitamina D sean eficaces en la reducción de caídas salvo en personas de edad avanzada y con déficit de vitamina D (la revisión de la Cochrane no incluye 4 estudios incluidos en la revisión de la USPSTF).

Posteriormente a estas revisiones, se han publicado los resultados de un nuevo ensayo clínico con dosis altas de vitamina D (500.000 UI) en el que se demostraba un efecto paradójico con incremento de caídas en el grupo intervención con vitamina D. La posible explicación es que dosis elevadas de vitamina D pudieran tener un

efecto contrarregulador en la síntesis enzimática de vitamina D₃. La inclusión de dicho estudio al análisis general de la eficacia de la vitamina D realizado por la USPSTF no modifica el resultado global en cuanto a la reducción de caídas con los aportes de vitamina D.

Con posterioridad a estos estudios se ha publicado el resultado de un metaanálisis²⁰² en el que se concluye que la administración de calcio y vitamina D reduce la incidencia de caídas (OR para sufrir al menos una fractura, 0,86; IC95%; 0,77-0,96) y que la administración de vitamina D sin calcio no redujo de manera estadísticamente significativa la incidencia de caídas. La calidad de la evidencia fue baja-moderada por la heterogeneidad de los estudios analizados.

Recomendación

Por lo tanto, con los datos disponibles y ante la falta de evidencia, **no estaría indicada la utilización de suplementos de calcio y vitamina D en la mujer sana** por el hecho de llegar a la menopausia. Podría considerarse el tratamiento con calcio y vitamina D para la reducción del riesgo de fracturas en mujeres ancianas institucionalizadas, en mujeres ancianas frágiles que, por enfermedad crónica, no salen de su domicilio y, probablemente, en mujeres ancianas con riesgo de déficit de vitamina D y/o calcio (ingesta por debajo de 500-700 mg de calcio al día) y con riesgo de fracturas y caídas.

En pacientes en tratamiento con fármacos para el manejo de la osteoporosis se debe utilizar suplementos de calcio y vitamina D, ya que los datos de eficacia procedentes de los ECA se refieren al fármaco asociado a calcio y vitamina D.

5.7

Monitorización de tratamiento

Tras la prescripción de un tratamiento a largo plazo para la prevención de fracturas por fragilidad se podría plantear la necesidad de evaluar su eficacia mediante la monitorización con densitometría. Esta práctica asume que hay una buena relación entre el incremento de la DMO y la reducción del riesgo de fractura y que la DMO baja es un buen predictor de fracturas. Si esto realmente fuera así la monitorización permitiría detectar a las mujeres en las que durante el tratamiento no consiguen un incremento de la DMO, ya sea por falta de cumplimiento, mala respuesta al fármaco u otras causas y, de esta manera, prevenir nuevas fracturas.

Sin embargo, no hay estudios que evalúen la eficacia, en cuanto a la reducción de fracturas, de una estrategia de tratamiento guiada por los resultados de las diferentes alternativas de monitorización, como la densitometría o los marcadores bioquímicos de resorción ósea. Los datos proceden de subanálisis de ECA y de estudios observacionales. No tenemos conocimiento de ningún estudio que haya demostrado la eficacia en reducción de fracturas de las modificaciones de tratamiento guiadas por la evolución densitométrica.

La información disponible señala que el **descenso de DMO durante el tratamiento no predice un aumento del riesgo de fractura y que el porcentaje de ganancia de la DMO no está relacionado con la disminución de fracturas**, tal y como indica un subanálisis del FIT¹⁰⁸. En dicho subanálisis se observó que la reducción del riesgo de fractura vertebral era similar independien-

temente del porcentaje de cambio de la DMO. Por otro lado, análisis de grandes estudios como el FIT y el MORE apuntan a que sólo un pequeño porcentaje del efecto antifractura de los fármacos se debe a cambios en la DMO (16% con alendronato, 4% con raloxifeno) y a que el efecto se debería a la mineralización secundaria del remodelado óseo^{203,204}. **La evolución densitométrica no sirve para predecir la eficacia antifractura del tratamiento farmacológico.**

Datos procedentes del FIT muestran que en las mujeres en tratamiento con alendronato se produce un incremento de la DMO y que dicho efecto no varía significativamente entre pacientes²⁰⁵, por lo que no sería necesario monitorizar la respuesta individual. Tampoco se ha demostrado que la realización de densitometrías periódicas mejore la adherencia a los tratamientos, ni que las densitometrías proporcionen información fiable sobre el cumplimiento de los pacientes²⁰⁵.

No hay respuesta para la necesidad del clínico y del paciente de monitorizar el tratamiento preventivo crónico de nuevas fracturas. El seguimiento radiológico, sin clínica de fracturas, es razonable ya que es la medida de desenlace evaluada en los ensayos clínicos, pero tiene importantes dificultades en su aplicación en la práctica clínica debido a la variabilidad de la interpretación de las radiografías.

En la actualidad **ni la densitometría ni los marcadores óseos permiten evaluar la eficacia antifractura del tratamiento**, no obstante es importante que, ante un paciente en tratamiento farmacológico para la osteoporosis, se realice un seguimiento de la adherencia y la persistencia, de la aparición de nuevas fracturas y de los posibles efectos adversos.

La densitometría y los marcadores óseos no permiten evaluar la eficacia antifractura del tratamiento.

En una mujer con tratamiento farmacológico, es necesario realizar un seguimiento de la aparición de nuevas fracturas, del cumplimiento y de los posibles efectos adversos.

Los fármacos reducen el riesgo de una nueva fractura pero no eliminan.

5.8

Respuesta inadecuada al tratamiento

Se han publicado diferentes definiciones respecto a lo que se considera respuesta inadecuada al tratamiento. A este respecto es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

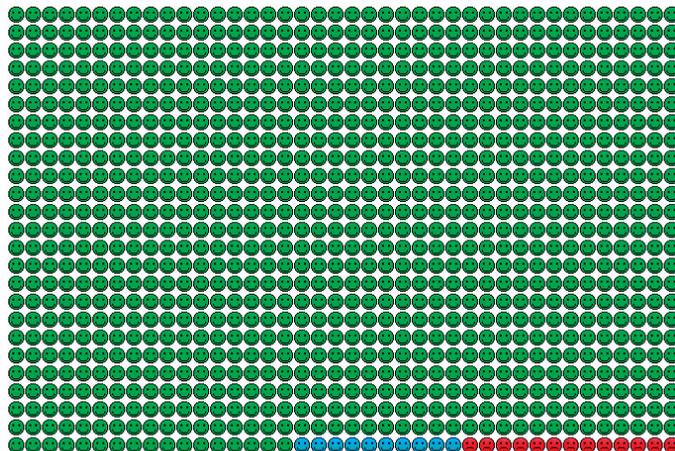
- Los fármacos han demostrado que reducen el riesgo de fractura pero no lo eliminan, es decir, ningún tratamiento ha demostrado ser capaz de reducir el riesgo de fracturas a cero. Incluso en el contexto de un ECA en el que los pacientes están más controlados, con visitas frecuentes, se registran fracturas a pesar de recibir el fármaco. Es por esto que las fracturas que ocurren en el curso del tratamiento, particularmente si se trata de fractura vertebral morfométrica, no son una prueba de que el tratamiento haya sido ineficaz.

- De la misma manera, tampoco es una prueba del éxito del fármaco que un paciente en tratamiento no sufra una fractura ya que en los ECA la mayoría de los pacientes del grupo placebo no la tuvieron.

Tomando como ejemplo los datos del ECA HORIZON (figura 20), por cada 1.000 mujeres incluidas en el estudio tratadas durante 3 años con ácido zoledrónico:

- 975 no sufrirán una fractura de cadera independientemente de que reciban o no tratamiento;
- De las 25 pacientes que, sin tratamiento farmacológico sí sufrirían una fractura de cadera, en 10 se podría evitar gracias al fármaco, y 15 se fracturarían aunque estuvieran en tratamiento farmacológico.

Figura 20 Fracturas de cadera esperables por 1000 mujeres tratadas con zoledrónico. Datos del estudio HORIZON.



- Mujeres sin fractura independientemente de si están en tratamiento o no.
- Mujeres en las que el tratamiento no evita una fractura de cadera.
- Mujeres en las que el tratamiento evita una fractura de cadera.

Tomando como ejemplo los datos del ECA HORIZON (figura 21), por cada 1.000 mujeres incluidas en el estudio tratadas durante 3 años con ácido zoledrónico:

- 898 no sufrirán una fractura vertebral independientemente de que reciban o no tratamiento;
- De las 102 pacientes que, sin tratamiento farmacológico sí sufrirían una fractura vertebral, en 69 se podría evitar gracias al fármaco, y 33 se fracturarían aunque estuvieran en tratamiento farmacológico.

No hay evidencia de la eficacia en cuanto a la reducción de fracturas de un segundo tratamiento cuando se considera que ha fracasado la primera opción. Todas las recomendaciones a este respecto se han realizado por consenso de expertos. Lo que tienen en común es que antes de entrar a valorar el cambio de tratamiento hay que descartar la falta de cumplimiento por parte de la paciente y otras comorbilidades o causas de osteoporosis secundaria.

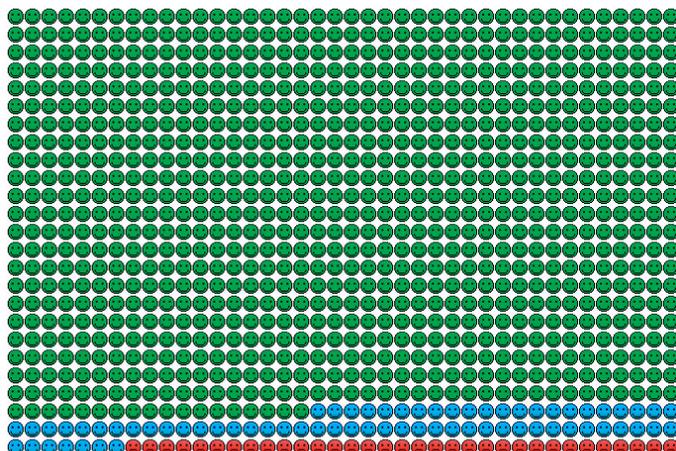
5.9

Conclusiones y recomendaciones sobre selección de tratamiento farmacológico

- La mayoría de los ECA se han centrado en la prevención de fracturas vertebrales, por ello todos los fármacos han demostrado reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres con elevado riesgo de fractura (fracturas vertebrales previas, otros factores de riesgo clínicos y edad avanzada). El número de mujeres a tratar durante tres años para evitar una fractura vertebral es de 9-15 en aquellos casos en los que el riesgo basal (determinado por la incidencia de eventos en el grupo placebo) es elevado y sería necesario tratar entre 50 y 85 mujeres con menor riesgo de fracturas.
- Por el contrario, los datos disponibles en cuanto a reducción de riesgo de fracturas no vertebrales son escasos, sólo hay un ECA que mide

Figura 21

Fracturas vertebral morfométrica esperables por 1000 mujeres tratadas con zoledrónico. Datos del estudio HORIZON.



- Mujeres sin fractura independientemente de si están en tratamiento o no.
- Mujeres en las que el tratamiento no evita una fractura vertebral morfométrica.
- Mujeres en las que el tratamiento evita una fractura vertebral morfométrica.

las fracturas no vertebrales como variable principal de resultado. La información disponible tiene muchas limitaciones, ya que deriva de análisis post-hoc o de variables secundarias, con la dificultad añadida de la interpretación de los resultados de los ECA, ya que manejan definiciones diferentes de fractura no vertebral.

- En fractura de cadera la evidencia es más reducida. En la actualidad sólo hay dos ECA cuya variable principal ha sido la reducción del riesgo de fractura de cadera (HIP con risedronato y HORIZON con zoledrónico) y otros dos en la que es variable secundaria (FIT-I con alendronato y FREEDOM con denosumab). En cualquier caso, el beneficio que han demostrado estos fármacos en mujeres de muy alto riesgo de fractura es muy discreto: por cada 1.000 mujeres de las características de las incluidas en los ECA tratadas durante tres años, sólo entre 3 y 10 mujeres van a evitar una fractura de cadera gracias al fármaco.
- El beneficio que se podría obtener en una mujer de alto riesgo con el tratamiento farmacológico es, en el mejor de los casos, la prevención de una nueva fractura vertebral siendo muy poco probable que se evite una posible fractura de cadera. No hay ECA que comparen los fármacos entre sí por lo que desconocemos si hay alguno más eficaz en la reducción del riesgo de fractura, es por ello que **la selección del tratamiento se hará en función de criterios de seguridad y coste.**
- Con la información actual se recomienda como primera opción el tratamiento con bifosfonatos. En los últimos años su utilización se ha asociado a una serie de efectos adversos poco frecuentes, sin embargo sigue siendo el grupo de fármacos con mayor experiencia clínica a largo plazo y de menos coste anual (Anexo 3 al final del capítulo). La Agencia Española de Medicamentos recomienda la reevaluación de la necesidad de tratamiento trascurridos 5 años. Esto unido a que no parece que haya ventajas significativas de la terapia farmacológica continua más allá de 5 años, a que la probabilidad de aparición de efectos adversos está relacionada con el tiempo de exposición y a que presentan un periodo largo de permanencia en el hueso que permite que se mantenga la actividad anti-resortiva a pesar de que se suspenda el tratamiento, hace que no parezca razonable mantener el tratamiento durante más de 5 años.
- La incertidumbre actual sobre el perfil de seguridad a largo plazo del **denosumab** y la eficacia de **teriparatida** solo demostrada en población muy restringida (mujeres que tenían al menos dos aplastamientos vertebrales) junto con su elevado coste, hacen que ambos fármacos sean una segunda línea al tratamiento con bifosfonatos. Su utilización deberá individualizarse según características del paciente, comorbilidad, adherencia, posología y coste. Es importante recordar que teriparatida sólo puede utilizarse durante 2 años.
- No se recomienda el tratamiento con **raloxifeno o bazedoxifeno** como primera o segunda opción de tratamiento, debido a su perfil de efectos secundarios. La eficacia de la hormona paratiroidea está muy cuestionada por las elevadas tasas de abandonos del estudio TOP por lo que no se considera una alternativa adecuada. **Ranelato de estroncio** solo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna otra alternativa

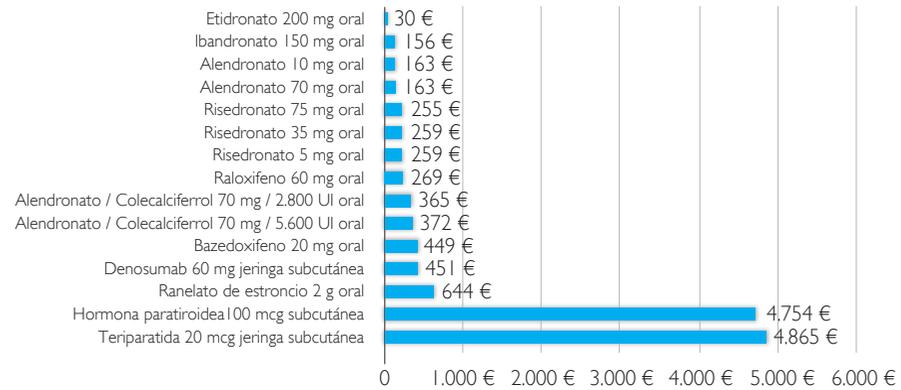
terapéutica. Por su perfil de efectos adversos cardiovasculares se ha contraindicado su uso en pacientes con eventos cardiovasculares y se ha clasificado como medicamento de diagnóstico Hospitalario.

- No se dispone de información sobre la eficacia de los tratamientos en cuanto a reducción de fracturas en mujeres de bajo riesgo de fractura, en mujeres con osteoporosis densitométrica y sin fracturas previas, ni en mujeres con osteopenia. Por lo tanto no se recomienda tratamiento farmacológico en estos grupos de mujeres ya que el beneficio que pudieran obtener es muy dudoso y los fármacos no están exentos de efectos adversos importantes. Se debe reservar su utilización cuando por edad y presencia de factores de riesgo pudiera ser beneficioso.
- No está indicada la utilización de suplementos de calcio y vitamina D en la mujer sana por el hecho de llegar a la menopausia. Podría considerarse el tratamiento con calcio y vitamina D para la reducción del riesgo de fracturas en mujeres ancianas institucionalizadas, en mujeres ancianas frágiles que, por enfermedad crónica, no salen de su domicilio y, probablemente, en mujeres ancianas con riesgo de déficit de vitamina D y/o calcio (ingesta por debajo de 500-700 mg de calcio al día) y con riesgo de fracturas y caídas.
- No se recomienda monitorizar el efecto del tratamiento mediante densitometrías periódicas ya que no se ha demostrado que el descenso de la DMO durante el tratamiento sea predictor de fracturas ni que la reducción del riesgo de fractura se relacione con el porcentaje de ganancia de la DMO.

Anexo 3

La gráfica representa el coste anual de las distintas alternativas farmacológicas en 2014. Para el cálculo se ha utilizado el PVP+IVA menor de la especialidad comercializada a diciembre de 2014 y las dosis autorizadas en la ficha técnica para el tratamiento de la osteoporosis.

Análisis de costes.



Educación para la salud y prevención de fracturas osteoporóticas

6

La Educación para la Salud (EpS) es una herramienta de promoción de la salud que se configura como una estrategia fundamental en la atención sanitaria, con el objetivo de evitar enfermedades y mejorar la calidad de vida de la persona.

En el caso que nos ocupa, los objetivos de EpS se orientarán a reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas y promocionar hábitos de vida saludables para mejorar la calidad de vida de las mujeres mayores.

Se ha demostrado que el consejo breve y la entrevista motivacional realizados en las consultas de medicina individualmente son instrumentos útiles para ayudar a las personas a modificar comportamientos. Su efecto puede ser reforzado con actividades grupales de EpS e intervenciones comunitarias promovidas desde los centros sanitarios^{206,207}.

Es importante considerar que **no se trata de prescribir comportamientos sino de promoverlos** y para ello es preciso basar las actividades en el aprendizaje significativo, cuyos elementos fundamentales son conocer y expresar la propia situación, profundizar en el conocimiento del tema a tratar y actuar en consecuencia. En otras palabras, hay que escuchar a las personas y facilitar que desarrollen capacidades que les permitan tomar decisiones.

Como se expresa en este documento, la edad y el sexo son factores asociados a las fracturas osteoporóticas. A pesar de que estos factores son considerados no modificables (marcadores de riesgo), tienen su influencia y deben ser tenidos en cuenta en la estrategia de EpS ya que

servirán para definir los grupos de población en los que se focalizará la intervención así como los contenidos a trabajar en función del riesgo.

Entre los factores modificables sobre los que es preciso actuar para prevenir las fracturas osteoporóticas destacan por su importancia las caídas y los hábitos de vida. A continuación se exponen las principales medidas a tomar para controlar dichos factores.

6.1

Prevención de caídas

Las caídas son comunes en la población mayor y son la primera causa de fractura de cadera en este grupo de población. Los problemas derivados de las caídas en las personas mayores son graves ya que incluyen una elevada morbilidad y un incremento de la necesidad de recursos sociosanitarios. Hasta un 30% de las personas con edad igual o superior a 65 años y el 50% de las mayores de 80 se han caído al menos una vez al año²⁰⁸, siendo la tasa anual de mortalidad de un 10 a un 20% más frecuente entre quienes han sufrido fractura de cadera que entre quienes no la han sufrido²⁵. Otros costes humanos, consecuencia de las caídas en este grupo de población, incluyen el dolor derivado de las lesiones, el estrés, la pérdida de confianza en sí misma, la pérdida de autonomía y el aislamiento, todo ello con efectos negativos en la calidad de vida.

De lo anterior se deduce que las medidas dirigidas a la prevención de caídas presentan una especial importancia, de tal modo que la identificación de la población con riesgo de caídas debe ser un objetivo prioritario en la prevención de fracturas.

Las caídas son comunes en la población mayor y son la primera causa de fractura de cadera en este grupo de población.

Las medidas para la prevención de caídas son particularmente importantes en mujeres mayores.

Son factores de riesgo relacionados con las caídas²⁰⁹:

- Caída/s previa/s.
- Edad. La mejor evidencia se dispone en mujeres mayores de 80 años.
- Vértigos o mareo.
- Estado mental alterado.
- Incontinencia.
- Movilidad limitada.
- Déficit visual.
- Los fármacos que afectan negativamente a las personas propensas a caerse son según los criterios STOPP-START²¹⁰:

· Benzodiacepinas (*sedantes, pueden reducir la capacidad sensorial, deterioran el equilibrio*).

· Neurolépticos (*pueden causar dispraxia de la marcha, parkinsonismo*).

· Antihistamínicos de primera generación (*sedantes, pueden reducir la capacidad sensorial*).

· Vasodilatadores de los que se sabe que pueden causar hipotensión en aquellas personas con hipotensión postural persistente, ej.: descenso recurrente superior a 20 mm de Hg de la presión sistólica (*riesgo de sincopes, caídas*).

· Opiáceos a largo plazo en aquellas personas con caídas recurrentes (*riesgo de somnolencia, hipotensión postural, vértigo*).

- Tomar más de 5 fármacos al día.

También son factores de riesgo ciertas situaciones del domicilio:

- Iluminación escasa.
- Mobiliarios inadecuados, alfombras.
- Suelo deslizante.
- Baños sin barras de sujeción.
- Objetos y cables por el suelo.

El riesgo aumenta a medida que se suman los factores. El porcentaje de personas que se caen cuando no se tienen factores de riesgo o se tiene solo uno pasa de un 10-27% a un 69-78% cuando se tienen más de tres factores^{211,212}.

La American Geriatrics Society, la British Geriatrics Society y la American Academy of Orthopaedic Surgeons proponen una guía de intervención para la prevención de caídas que ha sido actualizada en 2010^{213,214}. En la guía se recomienda:

- Preguntar a las personas mayores sobre antecedentes de caídas, frecuencia de las mismas y las posibles dificultades para andar y mantener el equilibrio en los 12 meses previos.
- Determinar individualmente en aquellas personas de alto riesgo de caída la presencia de los diferentes factores de riesgo.
- Realizar intervenciones multifactoriales individualizadas.

De forma similar otros autores²¹⁵ recomiendan una valoración sistemática multifactorial del riesgo de caídas seguida de intervenciones individuales o en grupo dirigidas a reducir la presencia de factores de riesgo.

En conjunto hay acuerdo en que las intervenciones de prevención de caídas deben ser planificadas y gestionadas tras la valoración de los factores de riesgo. Existe evidencia alta de que, para ser efectivos, los programas de prevención de caídas multifactoriales deben comprender ejercicio físico regular (para ganar fuerza muscular y equilibrio), asesoramiento e intervención sobre los riesgos en el hogar, evaluación y atención de la visión y revisión de los tratamientos farmacológicos (modificación o disminución)²⁰⁹.

Para valorar el riesgo de caídas existen diferentes escalas de evaluación que puntúan los factores de riesgo. En este documento, de acuerdo con el Servicio 417 de la cartera de Servicios Estandarizados de Atención Primaria (Prevención y detección de problemas en personas mayores), se recomienda utilizar la Escala de Riesgo de Caídas J.H.Downton²¹⁶ (tabla 16). La valoración debe realizarse de forma sistemática en personas de 75 años o más cuando concurren 3 de las 5 circunstancias siguientes:

- Patología crónica invalidante (accidente cerebrovascular con secuelas, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva en los últimos seis meses, enfermedad de Parkinson, EPOC, enfermedad osteoarticular, caídas recurrentes, déficit visual severo, hipoacusia severa, demencia, depresión, enfermedad terminal), en los 2 últimos años.
- Pérdida de la pareja en el último año.

- Cambio de domicilio en los últimos 6 meses.
- Hospitalización en el último año.
- Indicadores de Riesgo Social: persona que vive sola o con la familia con capacidad limitada de apoyo, con relación familiar conflictiva, familia con dificultad para asumir la responsabilidad de atención al enfermo, condiciones de higiene personal inadecuadas o deficientes, vivienda inadecuada a las necesidades del enfermo, falta de recursos económicos, en los 2 últimos años.

Tabla 16 Escala de Riesgo de caídas (J. H. DOWNTON)

Caídas previas	NO	0
	SÍ	1
Medicamentos	Ninguno	0
	Tranquilizantes-sedantes	1
	Diuréticos	1
	Hipotensores	1
	Antiparkinsonianos	1
	Antidepresivos	1
	Otros medicamentos*	1
Deficiencias sensoriales	Ninguna	0
	Alteraciones visuales	1
	Alteraciones auditivas	1
Estado mental	Extremidades	1
	Buena orientación	0
Deambulaci3n	Confusi3n	1
	Normal	0
	Segura con ayuda	1
	Insegura con ayuda/sin ayuda	1
	Imposible	1

* Según los criterios STOPP/START²¹⁰ otros fármacos que incrementan el riesgo de caídas serían: opiáceos, neurolépticos, antihistamínicos sedantes o de primera generación.

Si la puntuación en la escala de Downton es menor o igual de 2 se considera que el paciente no requiere cuidados específicos relacionados con el riesgo de caídas. Se proporcionan, mediante téc-

nicas de EpS, las medidas generales de promoción de la salud de personas mayores sobre actividad física, prescripción de ejercicio y adecuación del entorno para mejorar su seguridad, como se recomienda en las intervenciones NIC de enfermería recogidas en la guía de cuidados para la prevención de caídas en Atención Primaria²⁰⁹ (Anexo 4 al final del capítulo). Se reevaluará cuando se produzca cualquier cambio en su estado físico o mental²⁰⁹.

Si la puntuación en la escala de Downton es mayor de 2 se considera que existe riesgo de caídas y por lo tanto mayor susceptibilidad para sufrir daño físico. En este caso se recomienda realizar una evaluación exhaustiva de los posibles factores de riesgo (tabla 17) y un plan de cuidados que contenga precauciones especiales como se presenta en el anexo 5 de este documento²⁰⁹.

6.2

Promoción de hábitos de vida saludable

6.2.1. Fomentar una vida activa

Como ya se ha visto en la prevención de caídas el ejercicio físico es uno de los elementos que forman parte de las intervenciones multifactoriales recomendadas. Existe evidencia alta de que en las personas mayores no institucionalizadas debe recomendarse el ejercicio físico regular dirigido a mejorar el equilibrio y la fuerza muscular para prevenir las caídas. Será prescrito de forma individualizada y dirigido por profesionales cualificados²⁰⁹. Es importante que los profesionales sanitarios contribuyan a fomentar la incorporación de la actividad física en las actividades cotidianas de su población de referencia dados los beneficios que reporta^{217,218}.

Sin embargo, para lograr un envejecimiento saludable y llegar a la vejez en buena forma física no puede esperarse a realizar ejercicio en edades avanzadas sino que es preciso mantener una vida activa desde edades tempranas.

La práctica de ejercicio físico y de actividades deportivas saludables durante la infancia y adolescencia genera beneficios a corto, medio y largo plazo (produce bienestar físico y psíquico, ayuda al desarrollo integral de la persona, mejora el rendimiento escolar y la sociabilidad), además de actuar como factor de protección frente a otros hábitos no saludables. Por otra parte, es más probable que los hábitos adquiridos en la infancia, se consoliden en etapas posteriores, hecho que contribuye a prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas en la edad adulta^{219,220}.

Para mantener los beneficios de una vida activa, la OMS recomienda realizar actividad física de diferentes tipos e intensidad en la vida adulta:

- Para personas adultas y sanas, mayores de **18 años**, la recomendación de actividad física consiste en desarrollar actividades recreativas o de ocio, desplazamientos (caminando o en bicicleta), actividades ocupacionales (si desempeñan actividad laboral), tareas domésticas, juegos, deportes o ejercicios programados en el contexto de las actividades diarias, familiares y comunitarias. Deberán acumular un mínimo de 150 minutos semanales de actividad física aeróbica moderada o 75 minutos de actividad física vigorosa (o bien una combinación equivalente de ambas actividades). Se practicarán sesiones de 10 minutos como mínimo. Se recomienda también que dos o más veces por semana, realicen actividades de fortalecimiento de los grandes grupos musculares^{221,222}.

Tabla 17 Valoración exhaustiva de los Factores de Riesgo ante una situación de susceptibilidad de caídas que pueden causar daño físico.

Antecedentes personales	Edad igual o superior a los 65 años. Mayor evidencia a partir de los 80 años(*)	Uso de dispositivos de ayuda (p. ej., andador, bastón)
	Historia de caídas (*)	Uso de silla de ruedas
	Prótesis en las extremidades inferiores	Vivir solo
Ambientales	Alfombras	Falta de material antideslizante en la ducha
	Condiciones climatológicas (p. ej., calles húmedas, hielo)	Habitación débilmente iluminada
	Entorno desordenado	Habitación desconocida
	Falta de material antideslizante en la bañera	Sujeciones
Fisiológicos	Anemia	Disminución de la fuerza en las extremidades inferiores
	Artritis	Enfermedad aguda
	Hipoglucemia	Enfermedad vascular (p.ej.enfermedad vascular periférica, ...)
	Déficits propioceptivos (*)	Estados postoperatorios
	Deterioro de la movilidad física (*)	Hipotensión ortostática
	Deterioro del equilibrio	Incontinencia (*)
	Diarrea	Insomnio
	Dificultad en la marcha	Mareos al extender/girar el cuello*
	Dificultades auditivas	Neuropatía
Dificultades visuales(*)	Problemas en los pies	
Farmacológicos	Agentes antihipertensivos (*)	Diuréticos
	Ansiolíticos	Hipnóticos (*)
	Antidepresivos tricíclicos	Narcóticos
	Consumo de alcohol	Tranquilizantes

(*) En estos factores existe evidencia en su relación con el riesgo de caídas

- Cuando las personas mayores de 65 años con movilidad reducida o enfermedad crónica^{215,222} no puedan realizar la actividad física recomendada debido a su estado de salud, se mantendrán físicamente activos en la medida en que su estado se lo permita y, como ya se ha señalado en este mismo apartado, la actividad física que desarrollen responderá a la prescripción hecha por profesionales cualificados.

En resumen, el ejercicio físico aeróbico (caminar a paso vivo, correr, montar en bicicleta, saltar) y los programas de entrenamiento físico para fortalecer los principales grupos musculares, son recomendables en personas sanas para promover la salud general y el envejecimiento saludable.

6.2.2. Cubrir las necesidades nutritivas con una dieta saludable

La alimentación poco saludable junto con la falta de actividad física se encuentra entre las causas más importantes de las enfermedades no transmisibles²²³. Se estima que en conjunto los factores de riesgo asociados a la alimentación y a la inactividad física representan el 10% de Años de Vida Asociados a Discapacidad (AVADs). Las principales patologías específicas en las que intervienen la alimentación y los factores nutricionales como causa o coadyuvantes o como factores de prevención son: enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica y accidentes cerebro vasculares), diabetes tipo 2, hipertensión, litiasis biliar, osteoporosis y osteoartritis, cáncer de mama postmenopáusico, cáncer de colon, de endometrio y renal²²⁴. En general, existe acuerdo en la comunidad científica en que para prevenir las enfermedades crónicas es recomendable, además de realizar actividad física, tomar una

Las medidas relativas a la actividad física, la dieta y el consumo de tabaco se recomiendan para todas las mujeres, con independencia de su edad y de que estén o no recibiendo tratamiento farmacológico.

dieta equilibrada que contenga una gran variedad de alimentos. Incluyendo, en el caso que nos ocupa, alimentos ricos en calcio y vitamina D.

La vitamina D se encuentra en diversas formas; las dos más importantes son la vitamina D2 (ergocalciferol) y la vitamina D3 (colecalfiferol). La vitamina D2 se localiza en pequeñas cantidades en los aceites de hígado de pescado. La vitamina D3 está más ampliamente distribuida en la naturaleza y se encuentra en cantidades relativamente grandes en los aceites de hígado de pescado, y en cantidades más pequeñas en pescados tales como arenque, caballa, salmón y sardina, en algunas verduras de hoja verde (borraja) y, en menor cantidad, en huevos, mantequilla y queso en crema^{225,226}.

Las fuentes principales de calcio son, sobre todo, los quesos, ciertas especias (albahaca, tomillo, eneldo, orégano, canela en polvo, comino, laurel, etc.) y, en menor cantidad, otros productos lácteos (yogur y leche), las sardinas en aceite (principalmente la espina), huevos de gallina, etc.

No está demostrado que tomar alimentos con suplementos de calcio y/o vitamina D tenga efectos positivos sobre la calidad del hueso por lo que, en principio, no sería necesaria su ingesta para este fin. Es preciso incidir en que la dieta sea saludable ya que es un factor importante que puede ser modificado y contribuye a mantener un buen estado de salud.

6.2.3. La luz solar como fuente de vitamina D

La fuente principal de vitamina D es la exposición cutánea al sol. Es importante garantizar una exposición solar diaria en manos, cara y brazos al

menos durante 10 a 15 minutos al día, dos a tres veces por semana^{227,228}. Los rayos solares de mayor efecto en nuestro país son los de primavera y verano debido a la perpendicularidad sobre la piel. Las recomendaciones sobre exposición solar deben valorar el potencial riesgo de lesiones dermatológicas, teniendo en cuenta que la utilización de protectores solares puede reducir la efectividad de la exposición para la síntesis de vitamina D²²⁹.

6.2.4. Evitar el consumo de tabaco

El consumo de tabaco se ha asociado con una disminución de la DMO, en especial en mujeres después de la menopausia²³⁰. Aunque en algunos estudios se ha relacionado con un aumento del riesgo de fractura vertebral^{231,232} y de cadera²³⁰, es un factor de riesgo de escasa consistencia. Un estudio longitudinal publicado recientemente²³³ valoró la relación de la osteoporosis con diferentes modelos de consumo de tabaco a lo largo del tiempo (no fumadores, fumadores moderados, ex fumadores y grandes fumadores). Los autores sugieren que los esfuerzos de salud pública para reducir el tabaquismo y el posible riesgo asociado de osteoporosis serán más efectivos si se dirigen a las grandes fumadoras (un paquete diario o más).

Aún asumiendo, como se dice anteriormente, que la asociación entre tabaco y fracturas óseas es poco consistente, en términos generales, la recomendación de Salud Pública es prevenir la iniciación del consumo y fomentar el abandono del hábito tabáquico en todos los grupos de población, incluidas las mujeres adultas, por los beneficios que se pueden obtener en términos de salud integral.

Anexo 4

Intervención NIC. Enseñanza: actividad/ejercicio prescrito.

Definición: Preparar a un paciente para que consiga y/o mantenga el nivel de actividad prescrito.

Actividades

- Ayudar al paciente a alternar correctamente los períodos de descanso y actividad
- Ayudar al paciente a incorporar la actividad/ejercicio en la rutina diaria/estilo de vida
- Enseñar al paciente a llevar un diario de ejercicios, si resulta posible
- Enseñar al paciente a realizar la actividad/ejercicio prescrito
- Enseñar al paciente cómo controlar la tolerancia a la actividad/ejercicio
- Enseñar al paciente el montaje, utilización y mantenimiento de los dispositivos de ayuda, si es el caso
- Enseñar al paciente los métodos de conservación de energía, si procede
- Enseñar al paciente una buena postura y la mecánica corporal, si procede
- Evaluar el nivel actual del paciente de ejercicio y conocimiento de la actividad/ejercicio prescrito
- Incluir a la familia/ser querido, si resulta apropiado
- Informar al paciente acerca de las actividades apropiadas en función del estado físico
- Informar al paciente del propósito y los beneficios de la actividad/ejercicio prescrito
- Instruir al paciente acerca de los ejercicios de estiramientos correctos antes y después de la actividad/ejercicio y el fundamento de tal acción, si procede
- Instruir al paciente para avanzar de forma segura en la actividad/ejercicio
- Observar al paciente mientras realiza la actividad/ejercicio
- Proporcionar información acerca de los dispositivos de ayuda disponibles que puedan utilizarse para facilitar la práctica de la técnica requerida, si procede
- Proporcionar información acerca de los recursos/grupos de apoyo comunitarios para aumentar el cumplimiento del paciente con la actividad/ejercicio, si procede
- Reforzar la información proporcionada por otros miembros del equipo de cuidados, según corresponda
- Remitir al paciente al fisioterapeuta/terapeuta ocupacional, si procede
- Remitir al paciente a un centro de rehabilitación, si se precisa

Intervención NIC. Terapia de ejercicios: equilibrio.

Definición: Utilización de actividades, posturas y movimientos específicos para mantener, potenciar o restablecer el equilibrio.

Actividades

Adaptar el ambiente para facilitar la concentración

Animar al paciente a mantener una base de apoyo amplia, si fuera necesario

Animar a realizar programas de ejercicios de baja intensidad con oportunidades para compartir sentimientos

Ayudar al paciente a moverse hasta la posición de sentado, estabilizar el tronco con los brazos colocados al lado de la cama/silla, y balancear el tronco apoyándose en los brazos

Ayudar al paciente a participar en los ejercicios de extensión en posición de decúbito supino, sedentación o bipedestación

Ayudar al paciente en la práctica de estar de pie con los ojos cerrados durante cortos períodos de tiempo a intervalos regulares para estimular la propiocepción

Ayudar con programas de estiramiento de tobillos y caminar

Ayudarle a ponerse de pie (o sentarse) y balancear el cuerpo de lado a lado para estimular los mecanismos del equilibrio

Determinar la capacidad del paciente para participar en actividades que requieran equilibrio

Evaluar las funciones sensoriales (visión, oído y propiocepción)

Facilitar un ambiente seguro para la práctica de los ejercicios

Instruir al paciente sobre ejercicios de equilibrio, como ponerse en pie con una pierna, inclinarse adelante, estirarse y resistencia, si procede

Instruir al paciente sobre la importancia de la terapia de ejercicios en el mantenimiento y la mejora del equilibrio

Proporcionar dispositivos de ayuda (bastón, barra de andar, almohadas o colchones de ejercicios) como apoyo del paciente al realizar los ejercicios

Proporcionar información sobre terapias alternativas, como yoga y Tai Chi

Proporcionar la oportunidad de discutir sobre los factores que influyen en el miedo a caerse

Proporcionar medidas para el equilibrio, el ejercicio o programas de educación sobre caídas

Realizar una evaluación del domicilio para identificar peligros ambientales y conductuales si procede

Reforzar o proporcionar instrucción sobre la posición y la realización de los movimientos para mantener o mejorar el equilibrio durante los ejercicios o actividades de la vida diaria

Remitir a la terapia física y/u ocupacional para los ejercicios de entrenamiento de habituación vestibular

Vigilar la respuesta del paciente a los ejercicios de equilibrio

Intervención NIC. Manejo ambiental: seguridad.

Definición: Vigilar y actuar sobre el ambiente físico para fomentar la seguridad.

Actividades

Ayudar al paciente a construir un ambiente más seguro

Disponer dispositivos de adaptación (banqueta de escalera o barandillas) para aumentar la seguridad del ambiente

Educar a las personas o grupos de alto riesgo sobre los peligros ambientales

Eliminar los factores de peligro del ambiente, cuando sea posible

Identificar las necesidades de seguridad, según la función física y cognoscitiva y el historial de conducta del paciente

Modificar el ambiente para minimizar los peligros y riesgos

Observar si se producen cambios en el estado de seguridad del ambiente

Anexo 5

Plan de cuidados ante riesgo de caídas.

CRITERIO DE RESULTADO (NOC): Conducta de prevención de caídas

Acciones personales o del cuidador familiar para minimizar los factores de riesgo que podrían producir caídas en el entorno personal.

Indicador	Escala de valoración
Adaptación de la altura adecuada de la cama	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Adaptación de la altura adecuada de la silla	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Adaptación de la altura adecuada del váter	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Colocación de barreras para prevenir caídas	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Colocación de pasamanos si es necesario	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Eliminación de objetos, derramamientos y abrillantadores en el suelo	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Fijación de alfombras	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Proporciona la iluminación adecuada	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Provisión de ayuda personal	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Uso correcto de dispositivos de ayuda	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Uso de alfombrillas de goma en la bañera o ducha	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Uso de barandillas para agarrarse	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Uso de gafas oculares	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Uso de medios de traslado seguros	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Uso de precauciones a la hora de tomar medicamentos que aumenten el riesgo de caídas	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Uso de taburetes/escaleras seguros	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado
Uso de zapatos con cordones bien ajustados	Nunca demostrado hasta Siempre demostrado

Intervención NIC. Prevención de caídas.

Definición: establecer precauciones especiales en pacientes con alto riesgo de lesiones por caídas.

Actividades

- Ayudar a la deambulación de la persona inestable
- Ayudar a la familia a identificar los peligros del hogar y a modificarlos
- Ayudar al paciente a adaptarse a las modificaciones sugeridas de la manera de caminar
- Ayudar en el aseo a intervalos frecuentes y programados
- Bloquear las ruedas de las sillas, camas, u otros dispositivos en la transferencia del paciente
- Colaborar con otros miembros del equipo de cuidados sanitarios para minimizar los efectos secundarios de los medicamentos que contribuyen a la posibilidad de caídas (hipotensión ortostática y andar inestable). Valorar retirada de psicotrópicos
- Colocar la cama en la posición más baja
- Colocar los objetos al alcance del paciente sin que tenga que hacer esfuerzos
- Colocar señales recordatorias para que el paciente solicite ayuda para salir de la cama, si procede
- Compartir con el paciente observaciones sobre el paso y el movimiento
- Controlar la marcha, el equilibrio y el cansancio en la deambulación
- Desarrollar maneras para que el paciente participe de forma segura en actividades de ocio
- Disponer banquetas para caminar firmes y antideslizantes para facilitar el movimiento al alcanzar objetos
- Disponer barandillas y apoyamanos visibles
- Disponer colchones de cama de bordes firmes para un traslado más sencillo
- Disponer la superficie sobre la que tendrá lugar el sueño cerca del suelo, si es necesario
- Disponer luz nocturna en la mesilla de noche
- Disponer muebles firmes que no se caigan si se utilizan como apoyo
- Disponer que el asiento de la silla sea envolvente para limitar la movilidad, si procede
- Disponer sillas de altura adecuada, con respaldo y apoyabrazos para un traslado más sencillo
- Disponer superficies de suelo antideslizantes, anticaídas
- Disponer una iluminación adecuada para aumentar la visibilidad (especialmente en el pasillo al aseo)
- Disponer un asiento de baño (y un inodoro) elevado para que la transferencia sea más sencilla
- Disponer una superficie antideslizante en la bañera o la ducha
- Educar a los miembros de la familia sobre los factores de riesgo que contribuyen a las caídas y cómo disminuir dichos riesgos
- Enseñar al paciente a utilizar un bastón o un andador, si procede
- Enseñar al paciente cómo caer para minimizar el riesgo de lesiones
- Establecer un programa de ejercicios físicos de rutina (I) que incluya el andar

Actividades

Evitar disposiciones innecesarias del ambiente físico

Evitar la presencia de objetos desordenados y cables en la superficie del suelo

Identificar conductas y factores que afectan al riesgo de caídas

Identificar déficit cognoscitivos o físicos del paciente que puedan aumentar la posibilidad de caídas en un ambiente dado

Identificar las características del ambiente que puedan aumentar las posibilidades de caídas (alfombras sin sujeción o con bordes levantados, suelos resbaladizos, escaleras sin barandillas, portal sin iluminación...)

Instruir a la familia sobre la importancia de los pasamanos/barras de sujeción en escaleras, aseo (ducha e inodoro) y pasillos

Instruir al paciente para que evite las superficies heladas y otras superficies exteriores deslizantes

Instruir al paciente para que lleve las gafas prescritas, si procede, al salir de la cama

Instruir al paciente para que pida ayuda al moverse, si lo precisa

Mantener los dispositivos de ayuda en buen estado de uso

Marcar umbrales de puertas y bordes de escalones, si es necesario

Observar la habilidad para pasar de la cama a la silla y viceversa

Orientar al paciente sobre el «orden» físico de la habitación

Pedir al paciente su percepción de equilibrio, según proceda

Proporcionar al paciente dependiente medios de solicitud de ayuda (timbre o luz de llamada) cuando el cuidador esté ausente

Proporcionar dispositivos de ayuda (bastón o barra de apoyo para caminar) para conseguir una deambulación estable

Responder a la luz de llamada inmediatamente

Retirar los muebles bajos (bancos y mesas) que supongan un riesgo de tropezones

Revisar la historia de caídas con el paciente y la familia

Sugerir adaptaciones en el hogar para aumentar la seguridad

Sugerir ropa y calzado adecuado y seguro

Sugerir cambios en el paso del paciente

Utilizar barandillas laterales de longitud y altura adecuadas para evitar caídas de la cama, si es necesario

Utilizar la técnica adecuada para colocar y levantar al paciente de la silla de ruedas, cama, baño, etc

Utilizar una alarma de cama que alerte al cuidador de que la persona sale de la cama, si procede

(1) Se ha demostrado que la potenciación muscular (fortalecimiento de los cuádriceps) en personas mayores de 90 años consigue aumentar la fuerza de las piernas, disminuye la incidencia de caídas y atenúa o revierte la discapacidad en estas personas.

1. Professor Sir Mike Richards CBE. Extent and causes of international variations in drug usage. A report for the Secretary of State for Health [Internet]. 2010 [cited 2014 Nov 20]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/extent-and-causes-of-international-variations-in-drug-usage>
2. 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 Jan 7;142(1):15–22.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785–795.
4. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1–129.
5. 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 Nov;14(11):895–904.
6. 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):903–908.
7. Martin AR, Sornay-Rendu E, Chandler JM, Duboeuf F, Girman CJ, Delmas PD. The impact of osteoporosis on quality-of-life: the OFELY cohort. *Bone*. 2002 Jul;31(1):32–36.
8. Siggeirsdottir K, Aspelund T, Jonsson BY, Mogensen B, Launer LJ, Harris TB, et al. Effect of vertebral fractures on function, quality of life and hospitalisation the AGES-Reykjavik study. *Age Ageing*. 2012 May;41(3):351–357.
9. 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 Jul;16(7):749–756.
10. Sanfélix-Genovés J, Hurtado I, Sanfélix-Gimeno G, Reig-Molla B, Peiró S. Impact of osteoporosis and vertebral fractures on quality-of-life. a population-based study in Valencia, Spain (The FRAVO Study). *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:20.
11. Badia X, Díez-Pérez A, Lahoz R, Lizán L, Nogués X, Iborra J. The ECOS-16 questionnaire for the evaluation of health related quality of life in post-menopausal women with osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Aug 3;2:41.
12. 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 Apr 21;116(14):533–535.
13. Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int*. 2009 Jun;20(6):853–868.
14. Bianchi ML, Orsini MR, Saraifogher S, Ortolani S, Radaelli G, Betti S. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:78.
15. Wilson S, Sharp CA, Davie MWJ. Health-related quality of life in patients with osteoporosis in the absence of vertebral fracture: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2012 Dec;23(12):2749–2768.
16. Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int*. 2001 Dec;12(12):1042–1049.
17. Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S. Health-Related Quality of Life Subgroup of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. 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 Nov;44(11):2611–2619.
18. Hallberg I, Bachrach-Lindström M, Hammerby S, Toss G, Ek A-C. Health-related quality of life after vertebral or hip fracture: a seven-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:135.
19. Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, Löfman O, Wahlström O, Toss G. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2004 Oct;15(10):834–841.
20. Silverman S, Viswanathan HN, Yang Y-C, Wang A, Boonen S, Ragi-Eis S, et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporos Int*. 2012 Apr;23(4):1361–1369.
21. Van Schoor NM, Yu H, Bobula J, Lips P. Cross-geographic region differences in quality of life in women with and without vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2009 Oct;20(10):1759–1766.
22. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1761–1767.
23. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture-effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. *Osteoporos Int*. 2007 Dec;18(12):1583–1593.
24. Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005 May;16(5):447–455.
25. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. 2003 May;32(5):468–473.

26. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*. 1991 Aug 10;338(8763):355–358.
27. 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):291–297.
28. 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 Jul;18(7):1254–1260.
29. 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 Jun 14;159(11):1215–1220.
30. Kado DM, Duong T, Stone KL, Ensrud KE, Nevitt MC, Greendale GA, et al. Incident vertebral fracture and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2003 Jul;14(7):589–594.
31. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):513–521.
32. Hasseriis R, Karlsson MK, Jónsson B, Redlund-Johnell I, Johnell O. Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly—a 12- and 22-year follow-up of 257 patients. *Calcif Tissue Int*. 2005 Apr;76(4):235–242.
33. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11(7):556–561.
34. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastasiades T, Pickard L, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ*. 2009 Sep 1;181(5):265–271.
35. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res*. 2002 Jul;17(7):1237–1244.
36. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*. 2008 Feb;42(2):278–285.
37. Datos del padrón continuo para la Comunidad de Madrid. [Internet]. Instituto Nacional de Estadística (INE). España. Available from: <http://www.ine.es/inebase/index.html>
38. Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte mayor de 50 años durante un período de 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)*. 2000 Nov 18;115(17):650–653.
39. Díaz López JB, Naves Díaz M, Gómez Alonso C, Fernández Martín JL, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Prevalencia de fractura vertebral en población asturiana mayor de 50 años de acuerdo con diferentes criterios radiológicos. *Med Clin (Barc)*. 2000 Sep 23;115(9):326–331.
40. 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 Dec 23;280(24):2077–2082.
41. 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 Aug 18;282(7):637–645.
42. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, et al. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res*. 2002 Apr;17(4):716–724.
43. Van der Klift M, De Laet CEDH, McCloskey EV, Hofman A, Pols HAP. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2002 Jun;17(6):1051–1056.
44. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Cannata-Andía JB. Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female Spanish population older than 50. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):2013–2017.
45. 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):669–674.
46. 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 Jul;13(7):527–536.
47. De Laet CE, van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HA. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ*. 1997 Jul 26;315(7102):221–225.
48. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005 Jun;16(6):581–589.
49. 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 Jul;20(7):1185–1194.
50. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996 May 18;312(7041):1254–1259.

51. Hillier TA, Stone KL, Bauer DC, Rizzo JH, Pedula KL, Cauley JA, et al. Evaluating the value of repeat bone mineral density measurement and prediction of fractures in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 2007 Jan 22;167(2):155–160.
52. J.A. Riancho. Número de pacientes que es necesario tratar y número de fracturas prevenidas: eficiencia clínica del tratamiento de la osteoporosis con difosfonatos. *Revista Clínica Española.* 1999;199:349–355.
53. Nelson HD, Morris CD, Kraemer DF, Mahon S, Carney N, Nygren PM, et al. Osteoporosis in postmenopausal women: diagnosis and monitoring. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2001 Feb;(28):1–2.
54. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Alvarez R, et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc).* 2004 Jun 19;123(3):85–89.
55. 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 Mar 23;332(12):767–773.
56. Lauritzen JB, Schwarz P, McNair P, Lund B, Transbøl I. Radial and humeral fractures as predictors of subsequent hip, radial or humeral fractures in women, and their seasonal variation. *Osteoporos Int.* 1993 May;3(3):133–137.
57. Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Naessén T, Krusemo UB, Bergström R. Fracture of the distal forearm as a forecaster of subsequent hip fracture: a population-based cohort study with 24 years of follow-up. *Calcif Tissue Int.* 1993 Apr;52(4):269–272.
58. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 1999;9(6):469–475.
59. Gunnes M, Mellström D, Johnell O. How well can a previous fracture indicate a new fracture? A questionnaire study of 29,802 postmenopausal women. *Acta Orthop Scand.* 1998 Oct;69(5):508–512.
60. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporos Int.* 2002 Aug;13(8):624–629.
61. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004 Aug;35(2):375–382.
62. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000 Apr;15(4):721–739.
63. Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, Reeve J, Kanis JA, Cooper C, et al. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone.* 2003 Oct;33(4):505–513.
64. 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 Jan 17;285(3):320–323.
65. 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 Nov;16(11):1330–1338.
66. Van Staa TP, Geusens P, Kanis JA, Leufkens HGM, Gehlbach S, Cooper C. A simple clinical score for estimating the long-term risk of fracture in post-menopausal women. *QJM.* 2006 Oct;99(10):673–682.
67. Van der Klift M, de Laet CEDH, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2004 Jul;19(7):1172–1180.
68. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2003 Jan;14(1):19–26.
69. Van der Klift M, de Laet CDE, Pols HAP. Assessment of fracture risk: who should be treated for osteoporosis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005 Dec;19(6):937–950.
70. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2787–2793.
71. McClung MR. Do current management strategies and guidelines adequately address fracture risk? *Bone.* 2006 Feb;38(2 Suppl 2):S13–17.
72. Pelayo M, Agra Y. Bisfosfonatos en la prevención de la osteoporosis de mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea. *Med Clin (Barc).* 2004 Mar 6;122(8):304–310.
73. McClung MR. Osteopenia: to treat or not to treat? *Ann Intern Med.* 2005 May 3;142(9):796–797.
74. Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, Ensrud KE. Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteopenic postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 2005 May 3;142(9):734–741.
75. De Laet C, Odén A, Johansson H, Johnell O, Jönsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int.* 2005 Mar;16(3):313–318.
76. Goldstein MF, Fallon JJ Jr, Harning R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest.* 1999 Dec;116(6):1733–1749.

77. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008 Apr;19(4):385–397.
78. FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Available from: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>
79. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):809–816.
80. 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 Aug;75(4):392–396.
81. 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 Nov 23;182(17):1864–1873.
82. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:204.
83. 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 TM tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:30.
84. Del Río Barquero L; Tebé Cordomi C; Johansson H; Di Gregorio Marcon S; Estrada Sabadell D; Espallargués Carreras M. Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX® en una cohorte española. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3(2):85–94.
85. Tebé Cordomí C, Del Río LM, Di Gregorio S, Casas L, Estrada M-D, Kotzeva A, et al. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. *J Clin Densitom*. 2013 Jun;16(2):231–237.
86. 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 Jan;50(1):373–377.
87. 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)*. 2014 Jan 23;
88. Agencia d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Nota informativa sobre el uso de la versión para España de la herramienta de evaluación del riesgo de fractura FRAX. [Internet]. Available from: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/nota_frax_cast.pdf
89. Vázquez M. Osteoporosis: la crisis de un paradigma. *Med Clin (Barc)*. 2010 Feb 20;134(5):206–207.
90. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. [Internet]. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2014. Available from: www.nof.org
91. 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 Feb 1;344(5):333–340.
92. 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 Jan;17(1):1–10.
93. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med*. 2002 Mar;112(4):281–289.
94. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom*. 2004;7(3):255–261.
95. Heaney RP. Is the paradigm shifting? *Bone*. 2003 Oct;33(4):457–465.
96. Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int*. 2005 Jul;16(7):842–848.
97. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet*. 2013 May 14;
98. Cosman F, Nieves J, Zion M, Woelfert L, Luckey M, Lindsay R. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med*. 2005 Aug 11;353(6):566–575.
99. 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 Apr;20(4):433–439.
100. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group. *JAMA*. 2000 Mar 8;283(10):1318–1321.
101. Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañoñ E, Brañas F, Ortiz J. [Epidemiology of hip fractures in the elderly in Spain]. *An Med Interna*. 2002 Aug;19(8):389–395.

102. 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 Nov 30;333(22):1437–1443.
103. Yusuf S, Wittes J, Probstfeld J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA*. 1991 Jul 3;266(1):93–98.
104. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomized controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*. 2005 Jan 8;365(9454):176–186.
105. Lagakos SW. The challenge of subgroup analyses--reporting without distorting. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1667–1669.
106. 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 Dec 7;348(9041):1535–1541.
107. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA*. 1997 Apr 9;277(14):1159–1164.
108. Arbolea LR, Morales A, Fiter J. Efecto del alendronato sobre la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas en mujeres posmenopausicas con osteoporosis. Un metaanálisis de los estudios publicados. [Internet]. 2000 [cited 2012 Aug 3]; Available from: <http://www.infodoctor.org:8080/uid=10916812>
109. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005 May;16(5):468–474.
110. 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.
111. 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 Oct 13;282(14):1344–1352.
112. 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.
113. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD004523.
114. 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 Oct 13;282(14):1344–1352.
115. 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.
116. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1990 Jul 12;323(2):73–79.
117. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sørensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1990 May 3;322(18):1265–1271.
118. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Guyatt G, Krolicki N, Griffith L, et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003376.
119. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2001;12(2):140–151.
120. 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 Jun;9(22):1–160.
121. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003376.
122. 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 Aug;19(8):1241–1249.
123. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int*. 2009 Feb;20(2):291–297.
124. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):237–245.
125. 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 May 3;356(18):1809–1822.

- ¹²⁶ Center for Drug Evaluation and Research. NDA 22-080 Zoledronic acid. Medical Review(s). [Internet]. Food and Drug Administration.; 2006. Available from: www.fda.gov
- ¹²⁷ 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 May 3;356(18):1809–1822.
- ¹²⁸ Center for Drug Evaluation and Research. NDA 22-080 Zoledronic acid. Medical Review(s). [Internet]. Food and Drug Administration.; 2006. Available from: www.fda.gov
- ¹²⁹ Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW Jr, Sarkar S, Fuerst T, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone.* 2003 Sep;33(3):293–300.
- ¹³⁰ 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 Aug 18;282(7):637–645.
- ¹³¹ Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone.* 2003 Oct;33(4):522–532.
- ¹³² Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006 Jun 21;295(23):2727–2741.
- ¹³³ 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 Dec;23(12):1923–1934.
- ¹³⁴ 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 Jan 29;350(5):459–468.
- ¹³⁵ Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2816–2822.
- ¹³⁶ 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 May 10;344(19):1434–1441.
- ¹³⁷ 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 May 10;344(19):1434–1441.
- ¹³⁸ Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Mar 6;146(5):326–339.
- ¹³⁹ Roux C, Clausen J. Sustained effect of PTH (1-84) on the risk of vertebral fractures 12 months after cessation of therapy. *Calcified Tissue Int.* 2007;80(suppl 1):s146.
- ¹⁴⁰ 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 Aug 20;361(8):756–765.
- ¹⁴¹ Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Calcitonina: uso restringido a tratamientos de corta duración. Nota informativa 13/2012 [Internet]. 2012 Jul 24; Available from: www.aemps.gob.es
- ¹⁴² Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med.* 2000 Sep;109(4):267–276.
- ¹⁴³ Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Calcitonina: suspensión de comercialización de preparados intranasales y uso restringido a tratamientos de corta duración de preparados inyectables. Nota Informativa 09/2013 [Internet]. 2013 Apr 9; Available from: www.aemps.gob.es
- ¹⁴⁴ Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur. Nota Informativa 04/2011 [Internet]. 2011 Apr 15; Available from: www.aemps.gob.es
- ¹⁴⁵ Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop.* 2009 Aug;80(4):413–415.
- ¹⁴⁶ Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int.* 2009 Aug;20(8):1353–1362.
- ¹⁴⁷ Isaacs JD, Shidiak L, Harris IA, Szomor ZL. Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Dec;468(12):3384–3392.
- ¹⁴⁸ Vestergaard P, Schwartz F, Rejnmark L, Mosekilde L. Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int.* 2011 Mar;22(3):993–1001.

149. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5258–5265.
150. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011 Feb 23;305(8):783–789.
151. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res*. 2011 Mar;26(3):553–560.
152. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. Nota Informativa 10/2009 [Internet]. 2011 Apr 15; Available from: www.aemps.gob.es
153. Junquera LM. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM). *Cient dent*. 2008;5(3):229–237.
154. Cardona Tortajada F, Sainz Gómez E, Figuerido Garmendia J. Osteonecrosis de los maxilares. Un efecto secundario o una complicación de los bisfosfonatos. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (BIT)*. 2009;17(5):76–84.
155. Batalla Barrera P, García Vázquez T, Rodrigo Moya A, Ochandiano Caicoysa S, García Marín F, Perea B. Manejo odontológico para la prevención de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bisfosfonatos. 2009;
156. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology*. 2004 Jul;111(7):1275–1279.
157. French DD, Margo CE. Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2008 Jun;28(6):889–893.
158. Aurich-Barrera B, Wilton L, Harris S, Shakir SAW. Ophthalmological events in patients receiving risedronate: summary of information gained through follow-up in a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf*. 2006;29(2):151–160.
159. Drug Safety Information. Severe Pain with Osteoporosis Drugs [Internet]. [cited 2012 Nov 12]; Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=73>
160. Agencia Española de Medicamentos y PS. Ficha técnica Forsteo. Lab. Eli Lilly Nederland B.V. [Internet]. 2010 Mar; Available from: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
161. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: New contraindication and updated warning on kidney impairment for Reclast (zoledronic acid) [Internet]. [cited 2012 Nov 12]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270199.htm>
162. Research C for DE and. Drug Safety Information for Healthcare Professionals - Update of Safety Review Follow-up to the October 1, 2007 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Bisphosphonates [Internet]. [cited 2012 Nov 12]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm136201.htm>
163. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of oral osteoporosis drugs (bisphosphonates) and potential increased risk of esophageal cancer [Internet]. [cited 2012 Nov 12]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263320.htm#data>
164. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA*. 2010 Aug 11;304(6):657–663.
165. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ*. 2010;341(sep01 3):c4444.
166. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med*. 2009 Apr 23;360(17):1789; author reply 1791–1792.
167. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to bisphosphonates and risk of gastrointestinal cancers: series of nested case-control studies with QResearch and CPRD data. *BMJ*. 2013;346:f114.
168. Schachter HM, Clifford TJ, Cranney A, Barrowman NJ, Joyce J, Moher D. Raloxifene for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a systematic review of efficacy and safety evidence [Technology Report no50]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005.
169. 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 Dec;23(12):1923–1934.
170. Jonville-Bera A-P, Autret-Leca E. [Adverse drug reactions of strontium ranelate (Protelos®) in France]. *Presse Med*. 2011 Oct;40(10):e453–462.
171. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso. Nota Informativa 04/2012 [Internet]. 2012 Mar 16; Available from: www.aemps.gob.es

172. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Ranelato de estroncio: Riesgo de infarto agudo de miocardio NI 16/2013. [Internet]. 2013 Apr 16; Available from: www.aemps.gob.es
173. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Finalización de la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®): restricciones de uso. [Internet]. 2014 Feb 21; Available from: www.aemps.gob.es
174. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Ranelato de estroncio: Calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario. NI 9/2014. [Internet]. 2014 Jul 11; Available from: www.aemps.gob.es
175. Agencia Española de Medicamentos y PS. Ficha técnica Preatact. Lab. Nycomed Danmark Aps [Internet]. 2010 Mar; Available from: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
176. 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 Dec;27(12):2429–2437.
177. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. Nota informativa 13/2014 [Internet]. 2014 Sep 3; Available from: www.aemps.gob.es
178. Amgen. Riesgo de fractura atípica de fémur con Prolia (denosumab) [Internet]. 2013 Feb; Available from: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/DHPC_Prolia_03-09-14.pdf
179. Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration Campus-Building FDAWO, G. Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee [Internet]. FDA; 2012 [cited 2013 Jan 18]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisDrugsAdvisoryCommittee/UCM295202.pdf>
180. Roschger P, Lombardi A, Misof BM, Maier G, Fratzl-Zelman N, Fratzl P, et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the fracture intervention trial long-term extension (FLEX). *J Bone Miner Res*. 2010 Jan;25(1):48–55.
181. 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 Feb;27(2):243–254.
182. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13):1207–1215.
183. 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 Aug 25;370(9588):657–666.
184. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD000227.
185. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011 Dec 20;155(12):827–838.
186. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*. 2010;340:b5463.
187. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):551–561.
188. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):40–49.
189. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992 Dec 3;327(23):1637–1642.
190. Moyer VA. Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2013 Feb 26;
191. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int*. 2008 Aug;19(8):1119–1123.
192. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2007 Dec;86(6):1780–1790.
193. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 Feb 2;336(7638):262–266.
194. 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.
195. 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.

196. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2010 Mar 2;152(5):315–323.
197. 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-Heidelberg). *Heart.* 2012 Jun;98(12):920–925.
198. 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:f2228.
199. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005 May 11;293(18):2257–2264.
200. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2010 Dec 21;153(12):815–825.
201. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD007146.
202. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):2997–3006.
203. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med.* 2002 Mar;112(4):281–289.
204. 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 Jan;17(1):1–10.
205. Bell KJL, Hayden A, Macaskill P, Irwig L, Craig JC, Ensrud K, et al. Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data. *BMJ.* 2009;338:b2266.
206. Miller WR, Rollnick S. La entrevista motivacional. Preparar para el cambio de conductas adictivas. Barcelona: Paidós; 2003.
207. Grandes G, Sanchez A, Cortada JM, Calderon C, Balague L, Millan E et al. Estrategias útiles para la promoción de estilos de vida saludables en atención primaria de salud. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco; 2008.
208. NICE. Falls. The Assessment and Prevention of Falls in Older People [Internet]. NICE. [cited 2012 Nov 29]; Available from: <http://www.nice.org.uk/>
209. Bayón Cabeza M; Cañada Dorado A; Jiménez Gómez; Pérez Rivas FJ. Guía de cuidados: prevención de caídas en Atención Primaria [Internet]. Madrid: Servicio Madrileño de Salud. Dirección General de Atención Primaria; 2012. Available from: www.madrid.org
210. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009 Oct;44(5):273–279.
211. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *JAMA.* 1989 May 12;261(18):2663–2668.
212. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1988 Dec 29;319(26):1701–1707.
213. Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc.* 2001 May;49(5):664–672.
214. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Jan;59(1):148–157.
215. Duaso E, Casas A, Formiga F, Lázaro Del Nogal M, Salvà A, Marcellán T, et al. Unidades de prevención de caídas y de fracturas osteoporóticas. Propuesta del Grupo de Osteoporosis, Caídas y Fracturas de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011 Oct;46(5):268–274.
216. Servicio Madrileño de Salud. Cartera de Servicios Estandarizados de Atención Primaria de Madrid. Revisión 2013. Madrid: Servicio Madrileño de Salud, Dirección General de Atención Primaria; 2013.
217. Fletcher A, Breeze E, Walters R. La cuestión del envejecimiento: Promoción de la salud eficaz en la tercera edad. In: La evidencia de la eficacia de la Promoción de la Salud. Configurando la Salud Pública en una Nueva Europa. Madrid: Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2010. p. 12–25.
218. Martin Mckee. Promoción de la Salud - un nuevo elemento decisivo en el Sector de Atención Sanitaria. In: La evidencia de la eficacia de la Promoción de la Salud. Configurando la Salud Pública en una Nueva Europa. Madrid: Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000. p. 128–38.

219. Merino B, González E, coord. Actividad física y salud en la infancia y adolescencia. Guía para todas las personas que participan en su educación [Internet]. Madrid: Ministerio de Educación y Ciencia. Ministerio de Sanidad y Consumo; Available from: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/adultos/actiFisica/guiaActiviFisica.htm>
220. Bielemann RM, Martinez-Mesa J, Gigante DP. Physical activity during life course and bone mass: a systematic review of methods and findings from cohort studies with young adults. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Mar 4;14:77.
221. Gaggero C, Pierre V, Engelsman MC, Collazos V, Moindot N, Sherer C. Niveles de actividad física para la salud recomendados a la población. Grupos de edad: 18-64 años. In: Recomendaciones Mundiales sobre Actividad Física para la Salud. Ginebra: OMS; 2010. p. 21–26.
222. Waak A, Gerace P, Smith J, Candeias V, Gaggero C. Niveles de actividad física para la salud recomendados a la población. Grupos de edad: de 65 años y más. In: Recomendaciones Mundiales sobre Actividad Física para la Salud. Ginebra: OMS; 2010. p. 21–26.
223. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud [Internet]. *Organización Mundial de la Salud*. 2014; Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/es/>
224. Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS. En el marco del abordaje de la cronicidad en el SNS. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
225. Willy Schüep. Análisis de vitaminas en alimentos. En: Morón C, Zacarías I, Pablo S de, editores. Producción y manejo de datos de composición química de alimentos en nutrición [Internet]. Santiago de Chile: Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Chile; 1997. Available from: <http://www.fao.org/docrep/010/ah833s/AH833S19.htm>
226. Consorcio BEDCA y Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Base de datos española de composición de los alimentos (BEDCA). [base de datos en internet] [Internet]. Available from: <http://www.bedca.net/>
227. Messina VK, Burke KI. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 1997 Nov;97(11):1317–1321.
228. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2003 Jun;103(6):748–765.
229. Murray TM. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 4. Calcium nutrition and osteoporosis. *CMAJ*. 1996 Oct 1;155(7):935–939.
230. 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 Oct 4;315(7112):841–846.
231. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2001 May;68(5):259–270.
232. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med*. 2003 Dec;254(6):572–583.
233. Brook JS, Balka EB, Zhang C. The smoking patterns of women in their forties: their relationship to later osteoporosis. *Psychol Rep*. 2012 Apr;110(2):351–362.

En este libro se actualizan las recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid para la prevención primaria de las fracturas osteoporóticas en las mujeres. Se revisa la repercusión de la osteoporosis en la calidad de vida y la morbimortalidad de los pacientes, los factores que influyen en el riesgo de fractura, las estrategias para la identificación de las mujeres con alta probabilidad de presentar fracturas y se analiza la eficacia y seguridad de los fármacos; sin olvidar los programas para la prevención de caídas, ya que son éstas la primera causa de fractura en personas mayores. Pero quizás, lo más importante de estas recomendaciones es el modelo que se ha desarrollado para identificar a las mujeres con riesgo de fractura que podrían beneficiarse del tratamiento farmacológico, evitando la utilización inadecuada de recursos diagnósticos y farmacológicos en mujeres de bajo riesgo, las cuales es probable que no se beneficien del tratamiento, pero que sí estarían expuestas de forma innecesaria al riesgo de efectos adversos.