

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO AVANCES EN MEDICINA INTERNA



**COMPARACIÓN DEL EFECTO DE DENOSUMAB CON
ZOLEDRONATO EN EL METABOLISMO MINERAL ÓSEO
DE PACIENTES AFECTAS DE OSTEOPOROSIS. ESTUDIO
CON SEGUIMIENTO A 3 AÑOS.**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR VÍCTOR M. PONS REDONDO.

CODIRIGIDA POR EL DR. MANUEL SOSA HENRÍQUEZ

Y LA DRA. MARÍA JESÚS GÓMEZ DE TEJADA ROMERO

EL DIRECTOR

LA DIRECTORA

EL DOCTORANDO

Las Palmas de Gran Canaria, 20 de mayo de 2015

*A mi mujer Taty,
A mis hijos Mau, Carlos y Victor
y a mi nieto Lucas ,auténticos motores de mi vida.
A mi madre Pilar por ser parte de lo que soy.*

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. Manuel Sosa Henríquez por haber aceptado la dirección de ésta tesis doctoral. Su constante apoyo y empuje ha sido imprescindible para realizar éste trabajo.

A la Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero, codirectora de esta Tesis, cuya colaboración ha sido fundamental, tanto en el diseño, como en la realización y sobre todo, en la corrección de esta Tesis Doctoral.

A los componentes de la Unidad Metabólica Ósea: Diego Hernández Hernández, José Sarmiento Santana, Vanessa Melián Artilles, Noemí Rodríguez Vega y Ana Hernández Dorta, por su ayuda en la recopilación de datos.

A los componentes del Hospital de Día General; Carmen, Mau, Maca, Chari y Davinia, Eugenio, Juan Jesús, Rosi y Luci, por su intensa colaboración en la gestión, tratamiento y el contacto directo con los pacientes.

A mis compañeros urgenciólogos, que compartían las tareas médicas en el Hospital de Día General.

A D. Juan Pablo Jiménez Jiménez por su colaboración en las tareas de ilustración y diseño gráfico.

A los pacientes y sus familiares que son los verdaderos protagonistas de éste estudio. Por y para ellos hemos realizado este trabajo.

ÍNDICE

	Página
I.- INTRODUCCION	19
1. Osteoporosis. Concepto. Definición. Etiopatogenia	21
2. Manifestaciones clínicas	28
2.1 Riesgo de fractura	31
3. Epidemiología	32
3.1 Fractura vertebral	34
3.2 Fractura proximal de fémur	35
3.3 Fractura distal del radio	35
3.4 Tendencias de la epidemiología de la enfermedad	36
4. Diagnóstico	38
4.1 Diagnóstico de osteoporosis vs. riesgo de fractura	40
4.2 La escala FRAX®	41
4.3 La escala QFracture®	43
4.4 Marcadores de remodelado óseo	45
4.5 TBS (<i>Trabecular Bone Score</i>)	48
5. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis	49
5.1 Bifosfonatos	50
5.2 Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs)	52
5.3 Teriparatida (PTH 1-34)	53
5.4 Denosumab	54
5.5 Fármacos de acción dual. Ranelato de estroncio	54
5.6 Razones para comparar el zoledronato con el denosumab.....	55
II.- OBJETIVOS	57

III.- MATERIAL Y MÉTODOS	61
1. Período de selección e inclusión	63
2. Criterios de inclusión	63
3. Criterios de exclusión	64
4. Permisos	66
5. Cuestionario y exploración física	66
6. Diagnóstico de las fracturas	66
7. Determinación de la densidad mineral ósea	68
8. Cálculo del <i>Trabecular Bone Score</i> (TBS)	69
9. Estudios bioquímicos	69
10. Efectos secundarios	70
11. Valoración de la eficacia	70
12. Estudio estadístico	71
IV.- RESULTADOS	73
1. Resultados basales	75
(al comienzo del estudio, antes de iniciar el tratamiento).	
2. Resultados longitudinales (tras 3 años de tratamiento)	85
2.1 Marcadores bioquímicos	85
2.2 Densitrometría ósea (DMO)	90
2.3 Ultrasonografía cuantitativa	96
V.- DISCUSIÓN	101
VI.- CONCLUSIONES	115
VII.- BIBLIOGRAFÍA	119
VIII.- ANEXOS	160

	Página
Tabla 1. Marcadores de remodelado óseo.....	46
Tabla 2. Características basales de las pacientes incluidas en el estudio	75
Tabla 3. Comparación de la distribución de los estilos de vida	76
Tabla 4. Historia ginecológica	77
Tabla 5. Prevalencia de otras enfermedades	78
Tabla 6. Consumo de fármacos relacionados con el metabolismo mineral óseo	79
Tabla 7. Prevalencia de fracturas por fragilidad en las pacientes incluidas en el estudio	80
Tabla 8. Valores densitométricos iniciales en la columna lumbar y la extremidad proximal del fémur	81
Tabla 9. Valores ultrasonográficos obtenidos en el calcáneo	82
Tabla 10. Función renal, glucosa y proteínas totales	82
Tabla 11. Metabolismo mineral óseo. Marcadores bioquímicos, hormonas calciotropas y vitamina D.....	83
Tabla 12. Prevalencia de hipovitaminosis D en las pacientes incluidas en el estudio	83
Tabla 13. Riesgo de fractura a 10 años, calculado por las escalas FRAX® y QFracture®	84
Tabla 14. Cambios porcentuales (%) en el procolágeno I (P1NP) tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes	86
Tabla 15. Cambios porcentuales en la osteocalcina tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes	87

Tabla 16. Cambios porcentuales en el beta-crosslaps tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes	88
Tabla 17. Cambios porcentuales en la fosfatasa acida tartrato resistente (FATR) tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes	89
Tabla 18. Cambios porcentuales en la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L2-L4) tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes	90
Tabla 19. Cambios porcentuales en el cuello femoral tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.....	91
Tabla 20. Cambios porcentuales en el total de cadera tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes	92
Tabla 21. Cambios porcentuales en el trocánter tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes	93
Tabla 22. Cambios porcentuales en el intertrocánter tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes	94
Tabla 23. Cambios porcentuales en el TBS tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes	95
Tabla 24. Cambios porcentuales en el SOS tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes	96
Tabla 25. Cambios porcentuales en el BUA tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes	97
Tabla 26. Cambios porcentuales en el QUI tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes	98
Tabla 27. Efectos secundarios atribuidos al ácido zoledrónico, en los 3 años que duró el estudio	99
Tabla 28. Efectos secundarios atribuidos a denosumab, en los 3 años que duró el estudio	99

	Página
Figura 1. Hueso sano y hueso osteoporótico	27
Figura 2. Fractura vertebral	29
Figura 3. Fractura de cadera	30
Figura 4. Fractura de Colles	30
Figura 5. Incidencia de fracturas vertebrales en función de edad	34
Figura 6. Densitometría ósea (DXA)	39
Figura 7. Ultrasonografía cuantitativa (QUS).....	40
Figura 8. Criterios diagnóstico de osteoporosis por DXA	40
Figura 9. La escala FRAX®	43
Figura 10. Escala de riesgo QFracture®	45
Figura 11. <i>Flow-chart</i> . Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección de las pacientes incluidas en el estudio	65
Figura 12. Radiografía lateral de columna dorsal y lumbar mostrando varias fracturas vertebrales	67
Figura 13. <i>Trabecular Bone Score</i> (TBS)	69
Figura 14. Prevalencia de hipovitaminosis D entre las pacientes del estudio. Datos expresados en porcentajes (%)	84
Figura 15. Cambios porcentuales en el procolágeno I (P1NP)	86
Figura 16. Cambios porcentuales en la osteocalcina	87

Figura 17. Cambios porcentuales en beta-crosslaps	88
Figura 18. Cambios porcentuales en la fosfatasa acida tartrato resistente (FATR)	89
Figura 19. Cambios de la DMO en L2-L4	90
Figura 20. Cambios de la DMO en cuello femoral	91
Figura 21. Cambios de la DMO en cadera	92
Figura 22. Cambios de la DMO en trocánter	93
Figura 23. Cambios de la DMO Intertrocantérea	94
Figura 24. Cambios del <i>Trabecular Bone Score</i> (TBS)	95
Figura 25. Cambios en SOS (QUS)	96
Figura 26. Cambios en BUA (QUS).....	97
Figura 27. Cambios en el QUI (QUS)	98

Índice de abreviatura

	Página
M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófago y el sistema	22
RANK : receptor para la activación del factor nuclear kappa	22
OPG: osteoprotegerina	22
NFAT : factor nuclear de células T activadas	22
OSCAR: receptor asociado al osteoclasto	22
TREM-2: receptor gatillo expresado en las células mieloides	22
GSK-3 β : glucógeno-sintetasa-kinasa	23
PTH: parathormona	24
DMO: densidad mineral ósea	27
OMS: organización mundial de la salud	32
DXA: absorciometría radiológica dual	32
OR: odds ratio	33
IC: intervalo de confianza	33
EPOS: european prospective osteoporotic study	35
EVOS: european Vertebral Osteoporotic Study	35
DXA: densitometría ósea	39
QUIS: ultrasonografía cuantitativa	39
T-score: puntuación T	40

FRAX: factores de riesgo de fractura	41
QFracture: riesgo individual fractura de cadera	43
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica	45
CTX: telopéptido carboxiterminal	47
NTX: telopéptido aminoterminal	47
Dpir: dipiridolina	47
PINP: procolageno aminoterminal	48
TBS: trabecular bone score	48
μ CT : micro-tomografía computadorizada	48
BV/TV: la fracción de volumen óseo	48
Tb.Sp: índices de separación trabecular	48
SMI: índice de modelo estructural	49
Tb.Th: grosor trabecular	49
BF: bifosfonatos	49
ALN: alendronato	50
RIS: risedronato	50
IBN: ibandronato	51
ZOL: zoledronato	51
RLX: raloxifeno	52
BZD: bazedoxifeno	53
DNS: denosumab	54

RES: ranelato de estroncio	54
QEMPS: agencia española de medicamentos y productos sanitarios	55
PRAC :Comité Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo	55
UMO: unidad metabólica ósea	63
IMC: índice de masa corporal	66
BUA: atenuación ultrasónica de banda ancha	82
SOS: velocidad del sonido	82
QUI: índice cuantitativo ultrasonográfico	82
FATR: fosfatasa ácida tartrato-resistente	83

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. OSTEOPOROSIS. CONCEPTO. DEFINICIÓN. ETIOPATOGENIA

La osteoporosis es un problema sanitario global cuya importancia va en aumento con el envejecimiento de la población. Se define como un trastorno esquelético sistémico caracterizado por masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo (Figura 1), con el consecuente incremento de la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas (1). La resistencia ósea refleja, fundamentalmente, la unión de densidad y calidad óseas.

A su vez, el concepto de calidad pretende integrar todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso, e incluye la microarquitectura, el grado de recambio, acumulo de lesiones o microfracturas y el grado de mineralización (1,2).

En último término, todo es consecuencia de una alteración en el remodelado óseo que consiste en un desequilibrado predominio de la resorción sobre la formación.

Los elementos participantes en el remodelado óseo y su función dentro del mismo son la clave para entender el modo en que su alteración llega a producir osteoporosis. No sólo las células óseas (osteoblastos, osteoclastos y osteocitos), sino también los sistemas de comunicación entre ellas (citoquinas), o provenientes de otros órganos (hormonas), han sido objeto de descubrimientos muy importantes en los últimos años (3, 4).

Los *osteoclastos*, células gigantes multinucleadas de origen hematopoyético, tienen como función única la de destruir hueso mediante la liberación de enzimas líticas. Existe en 2 estados funcionales:

- 1) fase de movilidad, en la que se desplaza desde la médula ósea hacia el hueso;

- 2) fase resortiva, en la que se transforma una vez llegado al lugar específico del hueso para destruirlo (5). Todo ese proceso de transformación (diferenciación del osteoclasto) ocurre a través de sucesivos pasos, y está regulado por diversos factores, siendo dos de ellos necesarios y suficientes para promover la osteoclastogénesis: el factor estimulante de colonias de macrófago (M-CSF) y el sistema RANK (receptor para la activación del factor nuclear kappa B) y su ligando, RANKL.

El M-CSF es producido por los osteoblastos y las células estromales, y es crítico para la maduración macrofágica y se une a su receptor, c-fms, en los precursores osteoclásticos, promoviendo así su supervivencia y maduración (6).

El RANKL es expresado también por los osteoblastos, y las células T y endoteliales. Es esencial para la diferenciación de los osteoclastos al unirse a su receptor RANK, presente en esta célula y sus precursores (7). Su actividad es antagonizada por la presencia de osteoprotegerina (OPG), también producida por los osteoblastos, que compite con el RANKL por el receptor RANK, inhibiendo la diferenciación osteoclástica (8). Aunque el RANKL ha demostrado ser una vía esencial en la diferenciación de los osteoclastos, se requiere de otras para este proceso, tales como el NFAT (factor nuclear de células T activadas), el OSCAR (receptor asociado al osteoclasto), el TREM-2 (receptor gatillo expresado en las células mieloides) y la calmodulina-kinasa (9,12). Aunque la función primordial de los osteoclastos es la resorción ósea, tienen también un papel en la formación ósea mediante la secreción de factores reguladores liberados de la matriz destruida, o por contacto directo entre osteoclastos-osteoblastos (13).

Los *osteoblastos* son células procedentes de la maduración de células madre mesenquimales, y son responsables de la formación ósea, además de, como hemos visto, regular la diferenciación de los osteoclastos.

Una de las vías de señalización más importantes en este proceso es la vía Wnt/ β -catenina, siendo la vía canónica la más estudiada, y tiene lugar en todas las células madre mesenquimales. Wnt es un ligando que se une a un receptor complejo formado por el receptor *Frizzled* y el co-receptor LRP5 ó LRP6. En

ausencia de esta unión, la glucógeno-sintetasa-kinasa (GSK-3 β) celular actúa sobre la β -catenina, proteína que facilita la transcripción genética en el núcleo necesaria para la diferenciación celular, y la degrada por fosforilación.

Cuando se produce la unión *Wnt-Frizzled-LRP5/6*, se inhibe el complejo GSK-3 β , por lo que la β -catenina no es degradada, y puede migrar al núcleo para cumplir su función de transcripción. De esta manera se lleva a cabo la diferenciación celular, en este caso del osteoblasto (14).

Los osteoblastos maduros tienen 3 destinos: la apoptosis (50-70%), la diferenciación hacia osteocitos, o transformarse en células quiescentes de revestimiento de la superficie ósea (15).

Los *osteocitos* son osteoblastos maduros que, tras el proceso de formación ósea, quedan atrapados en la matriz ósea (16). Allí residen durante mucho tiempo para terminar sufriendo apoptosis. Los osteocitos quedan aislados unos de otros, pero se conectan entre ellos a través de finas prolongaciones citoplasmáticas (citoesqueleto rico en actina) que discurren por canalículos óseos, y que les conectan también con los osteoblastos y las células de revestimiento de la superficie ósea (17). Se ha demostrado que los osteocitos tienen una función primordial en la determinación y el mantenimiento de la estructura ósea, actuando como mecanorreceptores capaces de traducir los estímulos mecánicos musculoesqueléticos en estímulos biológicos (18). Así, las microfracturas ponen en marcha el proceso del remodelado óseo debido a que los osteocitos localizados cerca sufren apoptosis, lo cual a su vez genera un aumento en la producción de RANKL, también expresado por estas células (19), que lleva a un incremento de la osteoclastogénesis, y por tanto, a iniciarse la resorción (20).

Por otro lado, los osteocitos segregan esclerostina, que es un inhibidor de la formación ósea, y que juega un papel esencial en regular la respuesta del hueso a la carga mecánica. Se postula la hipótesis de que la esclerostina se dirige hacia la superficie ósea a través de la red de canalículos osteocíticos, donde inhibe la vía de señalización *Wnt/ β -catenina* en los osteoblastos, inhibiendo así su proliferación, debilitando la mineralización y aumentando su apoptosis (21). Un estudio

realizado por Wijenayaka y cols. (22) sugiere que la esclerostina también puede estimular la formación y activación de osteoclastos a través del RANKL, de manera que el osteocito, por mediación de la esclerostina, podría regular a ambas células, osteoblastos y osteoclastos.

Respecto a las otras células derivadas del osteoblasto maduro, las células de revestimiento de la superficie ósea, parece ser que juegan un papel en el remodelado óseo previniendo la interacción inapropiada de los precursores del osteoclasto con dicha superficie. Se piensa que las señales que inician la formación osteoclástica podrían estimular a las células de revestimiento para que preparen la resorción ósea, mediante la liberación de una colagenasa que digiere una fina capa de hueso no mineralizado, dejando expuesta la matriz mineralizada. Posteriormente, las células de revestimiento migran, dando lugar a un dosel sobre el área de remodelado, y creando un microambiente para el acoplamiento. Se ha propuesto que las células de revestimiento, que expresan RANKL y otros marcadores osteoblásticos, son responsables de la interacción intercelular entre RANKL y su receptor, RANK, en los precursores osteoclásticos (23).

Otras células presentes en el tejido óseo, tales como los macrófagos (*osteomacs*), las células del endotelio vascular, y los linfocitos T y B, pueden tener una participación en el remodelado óseo, aunque su papel no es aún claro. Mediante la liberación de citoquinas y factores de crecimiento, estas células locales actúan tanto sobre osteoclastos como osteoblastos, generalmente en sentido contrario, estimulando a unos e inhibiendo a los otros a la vez (24-26). Unos promueven la destrucción ósea, como es el caso de las denominadas citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF, IL-6), y otros su formación, como la IL-4, los IGFs, las BMP, el TGF β , la PTHrP, etc.

Por último, son bien conocidas las hormonas que actúan sobre el remodelado óseo:

- La *parathormona (PTH) endógena*, hormona hipercalcemiante, que desarrolla fundamentalmente un efecto estimulador de la destrucción ósea. Tal efecto se produce a través de los osteoblastos y su producción de RANKL. En cambio, su

administración intermitente (para tratamiento de la osteoporosis) estimula la formación ósea (27).

- *La vitamina D*, la otra hormona hipercalcemiante fundamental para la mineralización del hueso, tiene receptores específicos en los osteoblastos y osteocitos, en los que estimula la expresión de RANKL, favoreciendo así la diferenciación y maduración osteoclástica y, por tanto, la resorción ósea, en situaciones de hipocalcemia. Pero también estimula la diferenciación del osteoblasto mediante la expresión de factores de crecimiento, y, en consecuencia, la formación ósea (28).

- *Los estrógenos*, que produce un efecto positivo sobre el hueso, a través de diversos mecanismos (29,30). Por una parte, tanto en los osteoclastos como en los osteoblastos poseen receptores estrogénicos, y en los osteoblastos favorece la acción de la OPG frente al RANKL. Por otra, inhiben la producción de citocinas osteorresortivas por los macrófagos y los linfocitos.

- *Los glucocorticoides*, que tienen un efecto facilitador sobre la formación ósea a concentraciones fisiológicas. A concentraciones elevadas, sin embargo, deprimen la actividad de los osteoblastos y, al principio, aumentan la de los osteoclastos, lo que da lugar a una disminución de la masa ósea (31). Además, disminuyen la osteoprotegerina.

- *La calcitonina*, potente agente antirresortivo, aunque tal vez juegue algún papel en la formación ósea, ya que ratones *knockout* para la calcitonina presentan un aumento de formación ósea (32).

- *La serotonina* se ha revelado como un potente factor inhibidor de los osteoblastos (33). Sintetizada por las células enterocromafines, es vertida a la sangre, pasando el 95% pasa al interior de las plaquetas y accediendo el 5% restante a los osteoblastos, que poseen receptores para ella, pero su mecanismo de acción nos es aún desconocido.

Como vemos, pues, en el proceso del remodelado óseo participa una compleja red de elementos celulares, bioquímicos y mecánicos que interaccionan y actúan

equilibradamente para que exista un balance entre la formación y la resorción que mantenga al hueso estructural y funcionalmente sano. La alteración de cualquiera de esos elementos desequilibrará el proceso a favor de un balance negativo, con un predominio de la resorción que llevará a una pérdida ósea y a una alteración de la microarquitectura, y por tanto, a la osteoporosis.

Desde un punto de vista etiopatogénico, existen varios tipos de osteoporosis que pueden clasificarse en dos grandes grupos: primarias y secundarias (34). La osteoporosis primaria más frecuente es la postmenopáusica, que está ligada a dos condiciones, la menopausia y el envejecimiento. En la mujer, el cese de la función ovárica y la consecuente reducción de estrógenos se acompaña de una fase de pérdida ósea acelerada. El tratamiento sustitutivo con estrógenos revierte, en gran medida, esta situación. Los estrógenos disminuyen la osteoclastogénesis a través de un complejo, y aún no completamente conocido, entramado de señales celulares y las células óseas (35). Su deficiencia aumenta la resorción y la pérdida de la masa y la estructura óseas, que se traduce en fragilidad del hueso.

Otro tipo de osteoporosis primaria es la involutiva, que afecta tanto a varones como a mujeres y está más relacionada con el envejecimiento. La existencia de un balance cálcico negativo y cierto grado de hiperparatiroidismo secundario han sido los mecanismos patogénicos, ligados a esta pérdida ósea. Sin embargo, recientes estudios sugieren que la deficiencia de estrógenos puede tener una participación significativa en fases avanzadas de la vida regulando la homeostasis cálcica extraesquelética. Los estrógenos pueden modular el balance cálcico favoreciendo su absorción intestinal y limitando su eliminación renal. Además, se ha descrito una influencia activa de los estrógenos en el metabolismo de la vitamina D y su capacidad para disminuir la reserva secretora de PTH. Estas circunstancias han permitido la elaboración de un modelo unitario de osteoporosis involutiva en el que la deficiencia de estrógenos desempeña un papel central (36).

La osteoporosis del varón es menos frecuente que la postmenopáusica. La proporción de osteoporosis primaria en el varón parece ser menor que en la

mujer. En este caso, el mecanismo de producción es principalmente del tipo involutivo.

Las causas de osteoporosis secundaria son aquéllas que se producen como consecuencia de una enfermedad o la toma de fármacos. La más frecuente es la osteoporosis por glucocorticoides. En ella, el riesgo de fractura es independiente de la densidad mineral ósea (DMO) y está tanto en relación con la dosis diaria como con la dosis acumulada. Así y todo, incluso dosis inferiores a 7,5 mg/día de prednisona, o equivalente, aumentan el riesgo de fractura vertebral cuando la dosis total acumulada es superior a 1 g (37). Cuando se retira el tratamiento con glucocorticoides el riesgo de fractura disminuye, pero se mantiene elevado en relación con pacientes que no los han tomado (38). De un modo general, podemos considerar que la mitad de los pacientes tratados durante más de 6 meses con glucocorticoides tendrán osteoporosis. La mayor pérdida ósea se produce durante los 3 primeros meses de tratamiento debido a su efecto inhibitorio de la apoptosis de los osteoclastos (39).

Esta acción se potencia por el aumento de la apoptosis de los osteoblastos con una disminución de la formación ósea. Los efectos adversos del tratamiento también alcanzan al músculo que se atrofia, a la vez que pierde fuerza y resistencia, lo que representa un riesgo para las caídas.

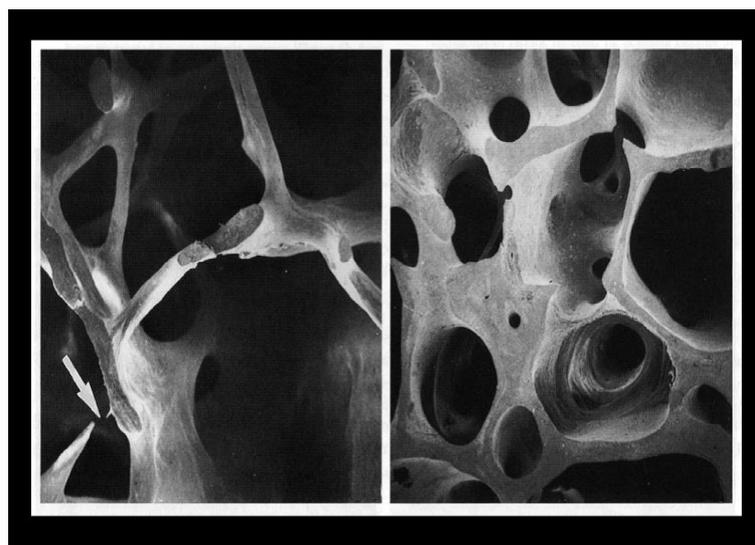


Figura 1. Hueso sano (derecha) y hueso osteoporótico (izquierda)

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La osteoporosis es una enfermedad asintomática en ausencia de su principal complicación, la fractura. Es frecuente atribuir a la osteoporosis el dolor de espalda u otros dolores musculoesqueléticos como manifestación clínica. Este error suele producirse por la convivencia de la enfermedad con otras de común aparición en la población afectada (mujeres postmenopáusicas y ancianos), como es, por ejemplo, la artrosis.

Las manifestaciones clínicas aparecen cuando tienen lugar las fracturas. Las *fracturas osteoporóticas* se diferencian del resto en que tienen lugar principalmente en lugares característicos (columna vertebral dorso-lumbar, muñeca y cadera), y en que ocurren ante un traumatismo mínimo, la mayoría de las veces por una simple caída desde una situación de bipedestación. Por su localización suelen clasificarse de modo más general en fracturas vertebrales (las más frecuentes) y no vertebrales (el resto). Entre las no vertebrales se incluyen las de antebrazo y fémur proximal (las más características), junto con las de húmero, pelvis, costillas, y otras menos frecuentes (no se consideran osteoporóticas las de dedo y cráneo, y se duda sobre las de tobillo) (36). Además, se producen después de los 50 años a diferencia de las traumáticas, más frecuentes en edades más tempranas. En cuanto a sus manifestaciones clínicas, no difieren de las de las otras fracturas de distinta etiología: dolor, impotencia funcional y deformidad (40).

De especiales características es la *fractura vertebral*; su forma de presentación clínica típica es el dolor agudo, intenso y localizado, que puede en ocasiones irradiarse a costillas (si se trata de vértebras dorsales) o piernas (fractura de vértebras lumbares). Frecuentemente es ocasionada por un esfuerzo mecánico (tal y como levantar un peso, un movimiento de torsión con carga o flexión del torso), si bien en ocasiones puede no haber motivo aparente. La intensidad del dolor (que puede llegar a ser incapacitante en un primer momento) suele disminuir a partir de las 2-3 primeras semanas, para llegar a desaparecer al cabo de 2-3 meses.

No obstante, alrededor del 60% de las fracturas vertebrales son asintomáticas, y se ponen de manifiesto como un hallazgo casual ante una exploración radiológica

de columna lumbar o dorsal. Desde el punto de vista morfológico, las fracturas vertebrales difieren del resto de fracturas en que se presentan como un aplastamiento o disminución de las alturas del cuerpo vertebral (anterior, media y posterior), siendo las tres deformidades clásicas en *cuña*, en *diábolo* y en *galleta* (Figura 2). Esto hace que las fracturas vertebrales se clasifiquen en *clínicas* o *morfométricas*, siendo estas últimas las asintomáticas, sólo detectables mediante métodos morfométricos en una radiografía u otra técnica de imagen (41,42).



Figura 2. Fractura vertebral

Como consecuencia de estas deformidades vertebrales se pueden producir alteraciones de la estática de la columna, con cifosis cuando existen varias deformidades en la zona dorsal ("joroba de la viuda"), que a su vez da lugar a una aproximación de las costillas a la pelvis, pudiendo incluso llegar a contactar, ocasionando dolor (síndrome costo-pélvico); el abdomen pierde capacidad, por lo que protuye, ocasionándose también alteraciones del tránsito intestinal. La sumación de fracturas vertebrales producirá a una disminución de la estatura, que se podrá objetivar con una disminución de la proporción envergadura (distancia con los brazos extendidos de punta a punta de dedos medios) / talla, que debe ser igual a 1.

Las alteraciones de la estática desarrollan frecuentemente inestabilidad de la columna, que a su vez origina contractura de la musculatura paraespinal, tensiones ligamentosas y pérdida de la aposición de las carillas articulares, todo lo

cual se manifiesta con dolor crónico de espalda (43). De igual manera se afecta la movilidad torácica, alterándose la ventilación y pudiendo ocasionar ligera insuficiencia respiratoria.

No obstante, raramente se observan complicaciones neurológicas (por compresiones medulares o radicales), como sí ocurre en las fracturas vertebrales no osteoporóticas (44), por lo que su aparición debe hacernos sospechar de estas últimas (43).

Las otras dos fracturas característicamente osteoporóticas son la fractura de cadera y la fractura de antebrazo o de Colles (Figuras 3 y 4, respectivamente).



Figura 3. Fractura de cadera



Figura 4. Fractura de Colles

Ambas muestran la clínica típica de las fracturas óseas, y suelen precisar de intervención quirúrgica. La *fractura de cadera* es la más grave (es la de mayor tasa de mortalidad -20-30% en el 1º año-) (45), y ocurre casi siempre como consecuencia de una caída. Además, suele conllevar a un deterioro de la calidad de vida del paciente, y debido a la discapacidad resultante un importante porcentaje de casos se hacen dependientes (46). La *fractura de antebrazo*, menos frecuente que las otras, puede dejar cierto grado de discapacidad funcional (por dolor residual, afectación neurológica o artritis postraumática).

Todas estas fracturas tienen, además de los problemas de salud, repercusiones psicológicas, familiares y sociales que hacen de ella un importante problema socio-sanitario (47). Y no debemos nunca olvidar que, independientemente del tipo de fractura por fragilidad, su simple presencia eleva el riesgo de padecer otras (48), por lo que los pacientes fracturados deben recibir siempre tratamiento antiosteoporótico.

2.1. Riesgo de fractura

La fractura ocurre cuando una fuerza, como un traumatismo, es aplicada sobre un hueso osteoporótico. En este sentido, la osteoporosis es un factor de riesgo para la fractura por fragilidad. Partiendo de los datos de numerosos estudios epidemiológicos, se han identificado diversos factores de riesgo de masa ósea baja y de fractura. Conviene distinguir entre estos dos tipos de factores de riesgo, pues algunos están relacionados con la DMO, y por tanto con sufrir osteoporosis, mientras que los restantes están asociados a la fractura osteoporótica cuya prevención debe ser el principal objetivo de las intervenciones terapéuticas.

Algunos de los factores de riesgo de masa ósea baja son la historia previa de fracturas por fragilidad, la historia familiar de fracturas osteoporóticas, la delgadez, el hábito tabáquico activo, el consumo de alcohol y el aumento del recambio óseo (49). No todos estos factores tienen la misma fuerza predictora de la fractura, destacando por su importancia clínica los antecedentes personales o familiares de

fracturas (50-53). En el mecanismo de producción de las fracturas pueden influir algunas circunstancias extraesqueléticas. En este sentido conviene recordar que las fracturas dependen de la concurrencia en un individuo de un hueso frágil y la caída. No es sorprendente que la frecuencia de caídas se asocie también a un mayor riesgo de fractura (54).

Cuando se observa la evolución de una cohorte, se puede comprobar como un grupo nada despreciable de fracturas por fragilidad se produce en sujetos con DMO por encima del nivel de osteoporosis (55). Por ello, las estrategias dirigidas a la detección de los individuos con osteoporosis son insuficientes para prevenir las fracturas. Parece más rentable dirigir los esfuerzos a la identificación de individuos con riesgo elevado de fractura.

3. EPIDEMIOLOGÍA

En 1995 Melton y cols. estimaron la prevalencia de osteoporosis según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) en mujeres de raza blanca mayores de 50 años, siendo del 15% cuando se mide en una de las tres localizaciones habituales (columna, cadera o muñeca) y del 30% cuando se mide en todas ellas (56). La prevalencia aumenta con la edad, desde el 15% para las edades comprendidas entre 50 y 59 años hasta una prevalencia mayor al 80% para las mujeres con una edad superior a 80 años (57). Según los datos del estudio NHANES III, en varones mayores de 50 años la prevalencia de osteoporosis es de un 8% (58).

En España se calcula que 2 millones de mujeres y 800.000 varones presentan osteoporosis; en un estudio de Díaz Curiel y cols., en el que se realizó DXA a 1.305 mujeres españolas entre 20 y 80 años, se encontró una prevalencia de osteoporosis en mujeres >50 años del 26,07% (IC 95%, 22,57-29,57%) (59). Los estudios en varones indican que la prevalencia es del 8,1% en mayores de 50 años (60), y asciende con la edad hasta el 11,3% en mayores de 70 años (61).

Como ya hemos comentado en el apartado anterior, la consecuencia más directa de la osteoporosis es el incremento de la incidencia de fracturas por fragilidad, y su presencia se asocia a un mayor riesgo de presentar nuevas fracturas osteoporóticas, así como a un aumento de la mortalidad y una disminución de la calidad de vida en varones y mujeres (62).

En general la osteoporosis ha sido evaluada midiendo la DMO, que guarda una estrecha correlación con la resistencia del hueso y constituye un buen parámetro de predicción del riesgo de fractura. Sin embargo, la DMO no es el único parámetro que predice el riesgo de fractura ya que también son importantes otros factores como la edad (aumenta con la edad), el sexo (mayor en mujeres), la raza (mayor en raza caucásica), las diferencias geográficas (mayor en los países del norte de Europa) y las enfermedades concomitantes. En la actualidad, para decidir cuándo iniciar el tratamiento para la osteoporosis, se evalúa no sólo la DMO, sino también el riesgo absoluto de fractura individualizado a 5-10 años, incorporando factores de riesgo independientes de la DMO como la edad, sexo, peso, fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, tabaquismo, consumo de glucocorticoides, ingesta de alcohol y otros (63). La osteoporosis del varón representa un importante y creciente problema de salud que se encuentra infradiagnosticada en la población general. Se caracteriza por presentar una morbimortalidad más elevada con respecto a la mujer y una alta prevalencia de osteoporosis secundaria. Así, en varones menores de 70 años con osteoporosis entre un 40 y un 60% presenta una osteoporosis secundaria. Las causas más importantes cuantitativamente son las asociadas al exceso de alcohol, la inducida por glucocorticoides y el hipogonadismo primario o secundario.

Por causas poco conocidas, la mortalidad hospitalaria por fractura de cadera y fractura vertebral es el doble en varones que en las mujeres (10% frente a 4,7%) y la mortalidad al año de la fractura también es mayor en varones con respecto a mujeres (35-37% frente a 28%). Además, después de una fractura de bajo trauma el riesgo relativo de otra fractura también es mayor en los varones (OR: 3,4; IC 95%: 2,68-4,48) en comparación con las mujeres (OR: 1,95; IC 95%: 1,7-2,25), y la probabilidad de ser estudiado o tratado tras una fractura de cadera es menor en

los varones (4,5%) que en las mujeres (49,5%) (64-67). Algunos autores postulan que la mayor prevalencia de comorbilidades y la menor asistencia terapéutica observada en los varones con fractura por fragilidad podría justificar, en parte, este exceso de morbimortalidad.

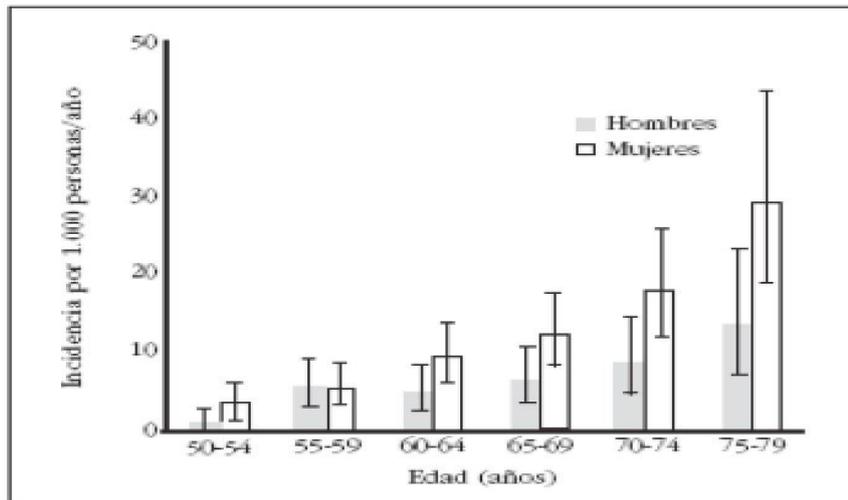


Figura 5. Incidencia de fracturas vertebrales en función de edad. Estudio EPOS. 2003

3.1. Fractura vertebral

La prevalencia de fractura vertebral es difícil de establecer debido a que no existe un consenso sobre la definición radiológica de las deformidades y a que su presentación habitualmente es asintomática. Entre un 20 y 25% de las mujeres mayores de 50 años presentará una fractura vertebral secundaria a osteoporosis según datos de estudios europeos. Las fracturas vertebrales rara vez se presentan en menores de 50 años y aumentan exponencialmente con la edad (68-70). La incidencia anual se considera del 1% en mujeres de 65 años, 2% en las de 75 años y 3% en las mayores de 85 años. En varones mayores de 50 años es de 5,7 a 6,8/1.000 personas/año lo que equivale aproximadamente a la mitad del observado para mujeres (71). Las deformidades vertebrales en la radiografía de columna lumbar y dorsal son tres veces más frecuentes que las fracturas de cadera, y sólo un tercio de las fracturas vertebrales requieren atención médica.

En estudios en población europea como el *European Prospective Osteoporotic Study* (EPOS) y *European Vertebral Osteoporotic Study* (EVOS), a los 75-79 años de edad la incidencia de fractura vertebral fue de 13,6/1.000 personas/año para varones y de 29,3/1.000 personas/año para mujeres, y la incidencia global por edad fue de 10,7/1.000 personas/año en mujeres y 5,7/1.000 personas/año en varones (Figura 5) (72,73).

Después de una deformidad vertebral existe un aumento del riesgo para nuevas deformidades vertebrales de 7-10 veces, y la presencia de deformidad vertebral prevalente predice una fractura de cadera incidente con un cociente de riesgo de 2,8-4,5, y éste aumenta con el número de deformidades vertebrales (74-76).

3.2. Fractura proximal de fémur

Las fracturas de cadera se consideran las fracturas osteopóroticas más importantes por su alta morbimortalidad asociada. En los pacientes con este tipo de fractura menos del 50% se recuperará por completo, el 25% va a necesitar cuidados en su domicilio y un 20% requerirá dependencia continúa posterior a la fractura.

Las fracturas de cadera son más frecuentes en mujeres, con una relación mujer/varón de 3 a 1. La edad más frecuente de aparición es entre los 75 y 80 años. La incidencia de fractura de cadera aumenta con la edad, incrementándose exponencialmente a partir de los 50 años, su incidencia en personas menores de 35 años es de 2/100.000 y de 3000/100.000 en mayores de 85 años (77).

3.3. Fractura distal del radio

La fractura de tercio distal de radio es más frecuente en mujeres, con una relación mujer-varón de 4 a 1. En las mujeres estas fracturas son más frecuentes en la perimenopausia y su incidencia aumenta rápidamente tras la menopausia para estabilizarse a los 65 años. En varones la incidencia permanece prácticamente constante con la edad. Este tipo de fractura sólo requiere hospitalización en

menos del 20% de los casos, pero incrementan un 50% el riesgo de fractura de cadera (78, 79).

3.4. Tendencias de la epidemiología de la enfermedad

La osteoporosis es bien reconocida como un importante problema de salud pública, y su importancia va en aumento con el envejecimiento de la población: se prevé que desde el año 2010 al 2040 la población de individuos de 65 o más años se habrá duplicado, mientras que la de los mayores de 80 años lo hará en 2050 (80). Habrá, pues, un mayor número de personas con osteoporosis y, por tanto, de fracturas: se estima que unos 6,3 millones de fracturas de cadera en 2050. Estudios realizados en poblaciones occidentales (Norteamérica, Europa y Oceanía) han reportado, en general, incrementos en la incidencia de fracturas de cadera a lo largo de la segunda mitad del último siglo, pero aquéllos que han realizado un seguimiento en las 2 últimas décadas han encontrado una estabilización de las cifras, incluso con descensos ajustados por la edad en algunos lugares. Sin embargo, los datos de incidencia en Asia siguen ascendiendo (81). Respecto a las fracturas vertebrales, los estudios epidemiológicos son más complicados debido a la falta de clínica en muchos casos y a la no uniformidad en los criterios a la hora de definir una deformidad vertebral como fractura. Según los estudios realizados, la tendencia es a aumentar con la edad, tanto en hombres como en mujeres, aunque más pronunciados en ellas. Se observa, en contra de lo observado con la fractura de cadera, más homogeneidad en la prevalencia e incidencia en las distintas regiones mundiales.

Una interesante revisión publicada en 2013 analizó los datos epidemiológicos de la osteoporosis en cada uno de los países de la Unión Europea, mostrando datos clínicos y económicos del 2010 (82). Los datos referentes a nuestro país, tomando como población en riesgo a los mayores de 50 años de ambos sexos (7.277.000 de hombres y 8.628.000 de mujeres) mostraron una estimación de 2.450.000 personas con osteoporosis, siguiendo los criterios densitométricos de la

O.M.S. Al no existir datos más recientes, se realizó una estimación del riesgo de fractura en base a estudios previos, resultando que el número de fracturas en 2010 sería de 204.000 (40.000 fracturas de cadera, 30.000 fracturas clínicas vertebrales, 30.000 fracturas de antebrazo y 104.000 en otras localizaciones), teniendo lugar el 68 % de ellas en mujeres. En cuanto a la tendencia hasta el 2025, se espera un incremento del 35% de la población (de 15,9 millones a 21,5 millones de individuos mayores de 50 años). Se estimó que el número de fracturas aumentaría a 286.000 (40% de incremento), de las cuales 16.700 serían fracturas de cadera, 11.500 fracturas clínicas vertebrales, 10.000 fracturas de antebrazo y 43.500 de otras localizaciones. El incremento en el número de fractura oscilaría entre el 34 y el 42%, según la localización. Se ha estimado que será particularmente marcado en los hombres (49 %) comparado con las mujeres (36 %). Los autores estiman que, en la Unión Europea en general, los costes aumenten un promedio del 25% en 2025. Además, señalan que la mayoría de los individuos con fractura osteoporótica o con alto riesgo de sufrirla no están tratados, y que el número de pacientes en tratamiento está descendiendo.

En España los estudios de tendencia se han realizado con las fracturas de cadera. En un trabajo realizado en Cantabria, se observó que el número de fracturas de cadera aumentó en el periodo de 1988 a 2002, tanto en hombres como en mujeres (83). Otro llevado a cabo en la Comunidad Valenciana observó, durante un periodo de 7 años (1994-2000) también una tendencia positiva, aunque no significativa, en la incidencia de estas fracturas, con un incremento medio mensual de 0,04%. Esta tendencia fue mayor para hombres que para mujeres (84). Más recientemente publicado, el estudio epidemiológico de Azagra y cols. incluyó a pacientes mayores de 65 años durante un período de 14 años. El análisis compara dos períodos de cuatro años (1997-2000 y 2007-2010), mostrando una disminución en la incidencia de la fractura de cadera en los grupos de edad más jóvenes y entre las mujeres, y un aumento en ambos grupos de más de 85 años (85).

Se ha publicado también recientemente un estudio de seguimiento tras 20 años de la incidencia de la fractura de cadera en la Isla de Gran Canaria (86), en el que

se observó que tiende a disminuir, principalmente por la reducción observada sólo en hombres, mientras que el índice mujeres/hombres y el tipo de fractura no ha cambiado.

Otro trabajo reciente aplicó la herramienta QFracture® para estimar el riesgo de fractura a 10 años, tanto de todas las fracturas osteoporóticas como de cadera, a la población española con los datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2006 (87). Se estimó que un total de 552.879 mujeres y 161.922 varones sufrirán una fractura osteoporótica en España en los próximos 10 años. La mayor parte de las fracturas se producirá a partir de los 70 años. En cuanto a las fracturas de cadera, en 10 años las sufrirán 263.351 mujeres, de las cuales la mitad se producirán a partir de los 77 años, y 84.213 varones.

Cierto es que la mayor preocupación (con el resultado de un mejor diagnóstico y tratamiento) existente sobre la enfermedad en las últimas décadas ha paliado las previsiones catastróficas de entonces. Pero no podemos bajar la guardia; las cifras siguen siendo alarmantes. Y aunque es cierto que se hacen grandes esfuerzos para detectar la enfermedad, aún existe una elevada proporción de pacientes, no ya con osteoporosis, sino con fracturas, que no reciben tratamiento, como ya hemos señalado anteriormente. Y en ellos hay que prevenir la reaparición de nuevas complicaciones que deterioran más profundamente su estado de salud.

4. DIAGNÓSTICO

Si bien la definición actual incide en el problema fundamental de la osteoporosis (mayor fragilidad ósea que conlleva a un incremento del riesgo de padecer fracturas), e integra las características estructurales de la enfermedad (cantidad y calidad ósea), no permite la correcta identificación del paciente, por lo que no es de utilidad en la práctica clínica.

Debido a ello, a lo largo de los años se han buscado, a través de herramientas diagnósticas, formas de identificar de manera objetiva a los pacientes con

osteoporosis: desde los años 90 del siglo pasado, con la introducción de la **densitometría ósea (DXA)** (Figura 6) en la clínica diaria, tras establecer la O.M.S. sus criterios diagnósticos basados en estudios epidemiológicos de densidad mineral ósea (DMO) (Figura 7) (88); pasando por la **ultrasonografía cuantitativa (QUS)** (Figura 7), que ha demostrado su capacidad de predecir las fracturas osteoporóticas aunque su uso se haya limitado al cribaje de pacientes para la realización de densitometría; hasta los últimos años, **con las escalas de riesgo absoluto de fractura a 10 años**, que pretenden ponderar los principales factores de riesgo de fractura aparte de la densitometría. Sin embargo, ambas herramientas han sido ampliamente criticadas por no cumplir del todo con el objetivo primordial, que es identificar con un alto índice de especificidad y sensibilidad al paciente con osteoporosis (89).

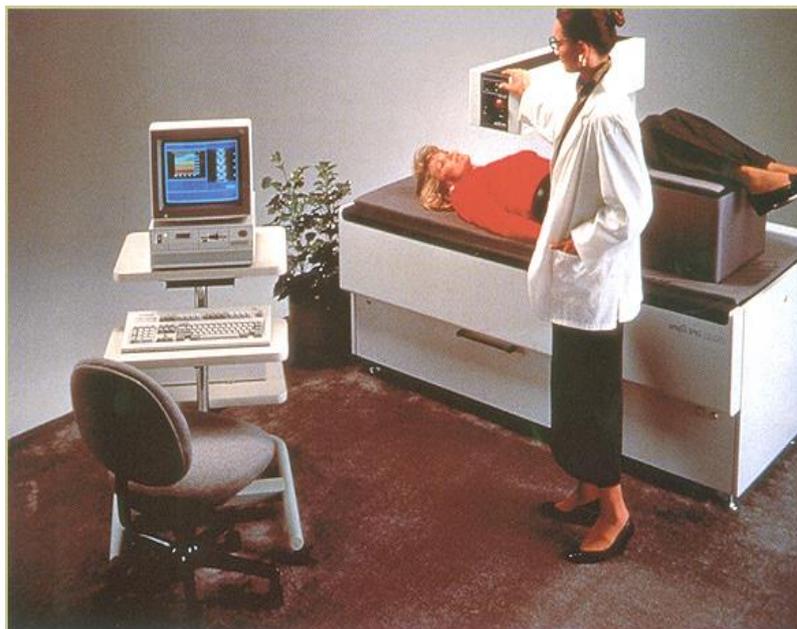


Figura 6. Densitometría ósea (DXA)



Figura 7. Ultrasonografía cuantitativa (QUS)

4.1. Diagnóstico de osteoporosis vs. riesgo de fractura

Los múltiples intentos por definir la osteoporosis no han hecho más que confundir al clínico, quien, en busca de una forma de identificar al paciente no encuentra más que diversos conceptos que definen distintos aspectos de la enfermedad, pero no la enfermedad en su integridad. Así, la que en su momento pareció la herramienta definitiva para el manejo de la osteoporosis, la densitometría ósea (Figuras 6 y 7), con sus criterios diagnósticos bien definidos basados en la T-score (90), pasó a ser cuestionada por su escasa sensibilidad para identificar a todos los pacientes con alto riesgo de fractura (lo cual, aunque de manera poco concreta, define a la osteoporosis) (51). Pacientes con baja DMO (y T-score en rango de osteoporosis) no se fracturaban, mientras que sí lo hacía una alta proporción de pacientes cuya T-score estaba en el rango de normalidad u osteopenia.

NORMAL	T-score > (-1)
OSTEOPENIA	T-score entre (-1) y (-2,5)
OSTEOPOROSIS	T-score < (-2,5)
OSTEOPOROSIS SEVERA O COMPLICADA	T-score < (-2,5) + fractura ósea

Figura 8: Criterios diagnósticos de osteoporosis por DXA.

De esta manera adquieren mayor relevancia otros aspectos clínicos que también tienen pujanza en el riesgo de fractura, y que forman parte de los llamados factores de riesgo de fractura (además de la DMO), como son, entre los más relevantes, la edad, los antecedentes personales y familiares de fractura, el bajo índice de masa corporal, o el tratamiento a largo plazo de altas dosis de corticoides. Así y paralelamente surgen los QUS, como técnica que probablemente mide aspectos cualitativos del hueso, y las múltiples "escalas de riesgo" que pretenden ponderar los factores de riesgo con el fin de, objetivamente, señalar a aquellos pacientes con alto riesgo de fractura, y por tanto, con osteoporosis (91).

Hoy en día se prefiere este enfoque "multifactorial" hacia la valoración del riesgo de fractura, siendo la baja densidad mineral ósea un factor más; cierto que de gran peso, y aún herramienta estándar para establecer el diagnóstico de osteoporosis (92) pero no el único ni el que más (89). Por esta razón se idearon la escala FRAX® y la escala QFracture®.

4.2. La escala FRAX®

Fue creada en el año 2008 por el Prof. Kanis al frente de un grupo de investigadores de la Universidad de Sheffield, y bajo el auspicio de la O.M.S.

Su objetivo fue identificar y ponderar los factores de riesgo de fractura más relevantes, para lo cual se basaron en las cohortes poblacionales empleadas para diversos estudios epidemiológicos procedentes de Europa, América del Norte, Asia y Australia.

Mediante una fórmula matemática no publicada y oculta, y partiendo de los datos obtenidos de las anteriores cohortes, se creó una herramienta que permite calcular en un individuo el riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los 10 años siguientes (93), basándose en una serie de datos clínicos, y pudiéndose usar o no el valor de la DMO en cuello femoral. Se identificaron siete factores de riesgo clínico (fractura previa por fragilidad, historia familiar de fractura de cadera,

tabaquismo, uso de corticosteroides sistémicos, consumo excesivo de alcohol, índice de masa corporal, y la artritis reumatoide), que, además de la edad y el sexo, contribuyen a la fractura de riesgo de forma independiente de la DMO (51). La herramienta provee la probabilidad a 10 años de cualquier tipo de fractura osteoporótica (*Major osteoporotic fracture*) o de fractura de cadera (*hip fracture*).

Dicha herramienta de cálculo es de fácil acceso (está en la web, a disposición general y gratuita -<http://www.shef.ac.uk/FRAX> -), y de rápida y simple ejecución (Figura 9). Sin embargo, la herramienta ha obtenido críticas por parte de investigadores que consideran que no tiene en cuenta la DMO en columna, de afectación distinta y más frecuente que la de cuello femoral (incluso se señala que la DMO en esta localización es menos predictiva del riesgo de fractura de cadera que la DMO de cadera total); o que no se valoran factores de riesgo importantes (como la frecuencia de caída o la ingesta de calcio); o que los que se valoran no se hace adecuadamente (el número de fracturas previas no se tienen en cuenta, ni las dosis y tiempo de tratamiento glucocorticoideo), o que presenta sesgos poblacionales, que tienen su origen en las propias cohortes empleadas como base de datos, tal y como se observó en estudios realizados en poblaciones de distintos países, entre ellas la española (94, 95), motivo por el cual los propios autores recomendaron ser cautelosos a la hora de interpretar sus resultados en poblaciones locales o cohortes de estudios clínicos (96). Incluso algunos estudios demostraron que, con menos ítems (edad, DMO y fractura previa/fractura vertebral previa), la predicción del riesgo era semejante (97,98). Este debate sobre su utilidad, que se inició pronto (99,100) se ha mantenido hasta la actualidad (101-103).

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

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura previa No Sí

6. Padres con Fractura de Cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral
T-Score

IMC: 20.8
The ten year probability of fracture (%)
con DMO

Mayor osteoporotic	18
Hip fracture	7.8

Figura 9. La escala de riesgo FRAX®.

4.3. La escala QFracture®

Con posterioridad, se publicó otro algoritmo (cuyo modelo matemático es público, a diferencia del de FRAX®) para la estimación del riesgo individual de fractura de cadera u osteoporótica a 10 años: *la escala QFracture®* (104). Realizada a partir de una amplia cohorte (1.183.663 mujeres y 1.174.232 varones entre 35 y 85 años) del Reino Unido, se identificó una amplia serie de variables altamente predictivas e independientes asociadas al riesgo de fractura (edad, sexo, raza, peso, talla, consumo de tabaco y alcohol, diabetes, antecedentes familiares de fractura, necesidad de cuidados, antecedentes de fractura de muñeca, vértebras, cadera u hombro, historia de caída, demencia, cáncer, asma o EPOC, enfermedad isquémica cerebral o coronaria, enfermedades hepáticas o renales crónicas, Parkinson, artritis reumatoide o lupus, malabsorción, enfermedades endocrinas, epilepsia o tratamiento anticomicial, tratamiento antidepresivo,

glucocorticoides, y terapia hormonal sustitutiva o estrógenos). La herramienta está también disponible de manera general y gratuita en internet (www.qfracture.org) (Figura 10).

Comparados con FRAX®, los estadísticos de contraste resultaron similares o mejores con QFracture®. Varía un poco el rango de edad para el que son aplicables (QFracture® es válido entre los 30 y 85 mientras que FRAX® lo es para 40-90 años). Otra diferencia es que QFracture® fue validada con una amplia y representativa cohorte de un solo país (Reino Unido), mientras que FRAX® lo fue a partir de diferentes cohortes de ensayos clínicos o estudios prospectivos en diferentes momentos temporales. QFracture®, además, recoge factores de riesgo no recogidos en FRAX® (algunos de importancia, como las caídas), o lo hace más detalladamente (cantidad de consumo de tabaco y alcohol, tipo de terapia hormonal sustitutiva), y recoge los antecedentes de fractura de manera más específica.

La mayor cantidad de datos clínicos recogidos permite una valoración más individualizada del riesgo de fractura. Además, no precisa de medición de DMO (no siempre disponible, especialmente en Atención Primaria). Sin embargo, se trata de una herramienta sólo validada en el Reino Unido, y requiere de una calibración o ajuste en poblaciones del resto de países. Esto último es de gran peso en la comunidad científica a la hora de decantarse por una u otra escala de riesgo, en perjuicio de QFracture®.

ClinRisk  Welcome to the QFracture[®]-2012 risk calculator: <http://qfracture.org>

Reset Information Publications About Copyright Contact Us Algorithm Software

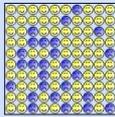
About you
 Age (30-99): 64
 Sex: Male Female
 Ethnicity:

Clinical information
 Smoking status:
 Alcohol status:
 diabetes:
 Do either of your parents have osteoporosis/hip fracture?
 Do you live in a nursing or care home?
 Have you had a wrist spine hip or shoulder fracture?
 History of falls?
 Dementia?
 Cancer?
 Asthma or COPD?
 Heart attack, angina, stroke or TIA
 Chronic liver disease?
 Chronic kidney disease?
 Parkinson's disease?
 Rheumatoid arthritis or SLE?
 Malabsorption eg Crohn's disease, ulcerative colitis, coeliac disease, steatorrhea or blind loop syndrome?
 Endocrine problems eg thyrotoxicosis, hyperparathyroidism, Cushing's syndrome?
 Epilepsy or taking anticonvulsants?
 Taking antidepressants?
 Taking steroid tablets regularly?
 Taking oestrogen only HRT?
 Leave blank if unknown
 Body mass index

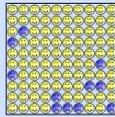
Your results
 Your risk of having any osteoporotic (i.e. hip, wrist, shoulder or spine) fracture or hip fracture alone within the next 10 years is:

Hip, wrist, shoulder or spine fracture	26%
Hip fracture	11.3%

In other words, in a crowd of 100 people like you, 26 will develop osteoporotic fracture of hip, wrist, shoulder or spine within the next 10 years. Similarly, 11 will develop hip fracture within the next 10 years. This is represented by the smileys below.



fracture of hip, wrist, shoulder or spine



hip fracture

® Figura 10. Escala de riesgo QFracture

Las principales críticas a estos modelos de valoración del riesgo de fractura van dirigidas a su uso como herramienta para establecer criterios de indicación de tratamiento o de evaluación densitométrica. Se han propuesto por parte de los propios autores unos puntos de corte de riesgo absoluto del 20% para fracturas osteoporóticas mayores y del 3% para fractura de cadera, lo cual ha sido aceptado por la mayoría de las sociedades científicas específicas (105-108).

No obstante, teniendo conocimiento de los pro y los contra de estas escalas de valoración del riesgo de fractura de un paciente, se pueden usar como apoyo o guía en la toma de decisiones, tales como la realización de densitometría, que tiene un alto peso específico como factor riesgo de fractura y sigue siendo la herramienta diagnóstica de osteoporosis (92) o la indicación de tratamiento, sin perder nunca de vista el buen juicio clínico, que debe primar en las decisiones.

4.4. Marcadores de remodelado óseo

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo son productos generados durante el proceso de formación o degradación de la matriz ósea y pueden determinarse en sangre y orina. Su análisis repetido en intervalos cortos permite una evaluación del recambio óseo de forma seriada. Los marcadores óseos que

miden la actividad osteoblástica se denominan de formación y los que derivan del número o la actividad de los osteoclastos son los llamados marcadores de resorción (Tabla 1) (109).

Tabla 1. Marcadores de remodelado óseo

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
Suero	Suero
Fosfatasa alcalina total (FA)	Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP)
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (1CTP)
Osteocalcina (OC)	β -Crosslaps (β -CTX)
Propéptido C-terminal del protocógeno tipo I (P1CP)	Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)
Propéptido N-terminal del protocógeno tipo I (P1NP)	
	Orina
	Excreción urinaria de calcio
	Hidroxiprolina
	Piridinolina (Pir)
	Deoxipiridinolina (Dpir)
	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (1CTP)
	α -Crosslaps (α -CTX)
	Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)

La aplicación clínica actual más relevante de los marcadores de remodelado óseo en la osteoporosis es la evaluación de la respuesta terapéutica. También se ha estudiado su utilidad en la predicción del riesgo de fractura y de pérdida de masa ósea, así como su correlación con la DMO. Sin embargo, los resultados de los trabajos han sido dispares en función del tipo de estudio, la población y el marcador analizados (110). Respecto a la predicción de masa ósea, a pesar de que los biomarcadores óseos evalúan el equilibrio entre formación y resorción y, generalmente, se relacionan de manera inversa con la DMO, estas correlaciones

no son lo bastante sólidas como para poder predecir la masa ósea. Por consiguiente, no deben usarse para el diagnóstico de osteoporosis (111).

Actualmente, el control de la eficacia representa el uso clínico mejor establecido. Diversos estudios han demostrado que tras el inicio de la terapia antirresortiva se produce un descenso significativo tanto en los marcadores de resorción (en un plazo de 4 a 6 semanas), como en los de formación ósea (entre 2 y 3 meses). En la mayoría de los casos existe un valor "valle" que se alcanza entre 2 y 3 meses después del comienzo del tratamiento y se mantiene constante mientras el paciente continúa con el fármaco. Un cambio significativo sería una reducción entre el 40-70% en los marcadores de resorción (CTX en suero y orina y NTX y Dpir en orina), cuando se usa un antirresortivo potente (bifosfonatos), y descensos más modestos (30-40%) con anticatabólicos menos enérgicos (raloxifeno). Por consiguiente, las modificaciones dependerán del agente terapéutico empleado y del marcador analizado.

De esta manera, el hecho de no observar estos niveles de reducción indicaría una mala adhesión al tratamiento por parte del paciente o la administración inadecuada del fármaco (112-114).

Aunque resulta conveniente poder disponer de varios marcadores de formación y de resorción, de acuerdo con la evidencia disponible, los marcadores de remodelado óseo más sensibles y útiles en la clínica serían CTX sérico cuando usamos un antirresortivo, y P1NP para fármacos anabólicos. Su determinación, después de 2 ó 3 meses de tratamiento, ofrece la ventaja destacable de poder valorar la efectividad de la medicación y tranquilizar a los pacientes sin tener que esperar entre 12 y 24 meses para documentar los cambios en la DMO (115).

En los últimos años se han desarrollado múltiples técnicas para determinar la concentración de los marcadores específicos del remodelado óseo. Numerosos ensayos han demostrado que las concentraciones de dichos marcadores permiten distinguir a grupos de pacientes en diferentes situaciones de recambio óseo. No obstante, no se puede soslayar el hecho de que los marcadores de remodelado óseo presentan una notable variabilidad, tanto analítica como biológica, cuyo

conocimiento es imprescindible para la correcta interpretación de los valores obtenidos (116).

4. 5. TBS (*Trabecular Bone Score*)

Recientemente ha sido desarrollada una nueva técnica, el TBS (*Trabecular Bone Score*), para valorar la microarquitectura ósea a partir de la imagen bidimensional obtenida con la DXA (117-119). TBS es un índice indirecto de la microarquitectura en base a evaluar variaciones de los grados de gris de los píxeles en la imagen DXA. No es una medición física directa de la microarquitectura trabecular, sino más bien un descriptor global de calidad ósea (117). Un valor bajo de TBS se asocia con menos cantidad, menos conectividad y más separación de las trabéculas, mientras que un alto valor de TBS se correlaciona con una mejor estructura trabecular (119). El TBS puede ser fácilmente aplicado a una imagen DXA mediante el uso de un programa específico y tiene una característica muy atractiva, que es poder ser calculado retrospectivamente a partir de una DXA ya realizada con anterioridad (120).

En general, el TBS se correlaciona con las mediciones de μ CT, directamente con la fracción de volumen óseo (BV/TV) (118,119,121), la densidad de conectividad y el número de trabéculas (118,119), e inversamente con los índices de separación trabecular (Tb.Sp) e índice de modelo estructural (SMI) (121), aunque no se ha apreciado correlación con el grosor trabecular (Tb.Th) (119,121). En el estudio de Roux y cols., realizado *ex vivo* en 16 vértebras L3 humanas (121), el TBS se correlacionó con el comportamiento mecánico vertebral. Estudios realizados *in vivo* han demostrado esta correlación entre el TBS y los parámetros de microarquitectura trabecular (123); sin embargo, estudios realizados con hueso cortical no muestran una correlación con la porosidad, la densidad o el grosor corticales (124).

Un amplio número de estudios, transversales (125-130) y prospectivos (131-134), han demostrado que hay una asociación entre el TBS y el riesgo de fractura

osteoporótica (vertebral de cadera y otras) en mujeres postmenopáusicas, así como también en hombres (135).

El efecto del tratamiento con diversos fármacos para la osteoporosis en el TBS ha sido evaluado en varios estudios a lo largo de los últimos años. En general, los cambios en el TBS tras la terapia anti-osteoporótica fueron de menor magnitud que los cambios en la DMO de columna lumbar, si bien depende del tipo de fármaco estudiado; así, las mayores mejoras se obtuvieron con teriparatida, 4,3% a los 2 años, (136), ranelato de estroncio, 3,1% a los 2 años, (137) y denosumab, 2,4% a los 3 años (138), mientras que el tratamiento con bifosfonatos en general llevó a un ligero aumento, alrededor del 1% a los 2-3 años, o al mantenimiento del TBS (139,140).

5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS

El tratamiento correcto de la osteoporosis requiere una serie de actuaciones, algunas de ellas no farmacológicas (ejercicio físico, adecuadas ingesta de calcio y exposición solar para mantener los niveles de calcio y vitamina D necesarios, evitar el abuso de alcohol, tabaco y café, y tomar medidas de prevención de las caídas) y otras farmacológicas. Entre los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis, los **bifosfonatos** (BF), de acción antirresortiva, constituyen el grupo terapéutico más utilizado. Los bifosfonatos aprobados en nuestro país con esta indicación son alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato. Todos ellos han demostrado su eficacia para reducir el riesgo de fractura. Todos, menos zoledronato que tiene una administración intravenosa, son administrados por vía oral, para lo que deben tomarse en ayunas, habitualmente por la mañana, con agua sin gas para minimizar la posibilidad de que se una al esófago, al que pueden producir lesión. No debe tomarse nada más que agua en los siguientes 30 minutos para alendronato y risedronato y 60 minutos para ibandronato, y aún en esas condiciones ideales la absorción de los bifosfonatos es inferior al 1%. La ingesta de cualquier otro tipo de bebida o de comida anula la absorción del fármaco. Entre sus contraindicaciones figuran la hipersensibilidad al fármaco o la

hipocalcemia. No deben emplearse cuando la filtración glomerular es inferior a 35 ml/mn (141), pero existe cierta evidencia de que alendronato y risedronato son seguros y eficaces en pacientes con moderado deterioro de la función renal (142,143).

Otros fármacos antirresortivos son los **moduladores selectivos de los receptores estrogénicos** (SERMs) y **denosumab** (de más reciente aprobación), mientras que **teriparatida** es un potente agente osteoformador, y **ranelato de estroncio** es considerado como un fármaco de acción dual, antirresortiva y osteoformadora, aunque menos potente.

5.1. Bifosfonatos

Alendronato

Alendronato (ALN) reduce el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera en mujeres afectas de osteoporosis postmenopáusica (144,145). Aunque existen estudios de eficacia en la prevención y tratamiento de la osteoporosis esteroidea y en el varón, en España ALN no tiene aprobada esta indicación.

ALN es un fármaco seguro. Entre los efectos secundarios más comúnmente observados con su uso figuran los gastrointestinales: sensación de ardor o quemazón retroesternal, malestar y dolor abdominal. Rara vez se ha descrito erosiones esofágicas, úlceras o sangrados gastrointestinales, sobre todo con la ingesta semanal del fármaco. Los efectos secundarios serios se han descrito en 1/10.000 pacientes, y habitualmente se deben a errores en la forma de tomar el fármaco por parte del paciente (146).

Risedronato

Risedronato (RIS) está aprobado en España para la prevención y tratamiento tanto de la osteoporosis postmenopáusica, como de la osteoporosis esteroidea y del varón. Inicialmente se administraba en comprimidos de 5 mg diarios. Posteriormente se desarrolló una presentación semanal de 35 mg y, por último, puede tomarse en un solo comprimido al mes, de 75 mg, durante 2 días consecutivos.

RIS reduce el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera, y es un fármaco seguro (147-152). Los efectos secundarios son similares a los descritos para ALN (141,148).

Ibandronato

Ibandronato (IBN) está aprobado en España para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Se administra en comprimidos de 150 mg en una única toma mensual.

IBN reduce el riesgo de fractura vertebral (153,154). No existen estudios prospectivos que demuestren una reducción del riesgo de fractura no vertebral o de cadera.

IBN es un fármaco seguro. Los efectos secundarios son similares a los descritos para ALN (141). Los estudios disponibles con IBN se limitan a 3 años de duración. No disponemos de datos sobre seguridad ni eficacia a partir de este período, y tampoco se han publicado estudios referentes a los efectos observados en el hueso al suspender el fármaco.

Zoledronato

Zoledronato (ZOL) está aprobado en España para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, y para el tratamiento tanto de la osteoporosis esteroidea como la del varón. Se administra por vía intravenosa, 5 mg, en una infusión a pasar en 15 minutos, una vez al año.

ZOL reduce el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera, así como de segunda fractura de cadera. Asimismo, reduce la mortalidad en estos pacientes (155-158).

Zoledronato es un fármaco seguro. En cuanto a sus efectos secundarios, hasta el 30% de los pacientes que reciben su primera dosis pueden presentar una reacción de fase aguda consistente en fiebre, dolores musculares, malestar general, etc., que puede durar varios días y que, por lo general, suele ceder con la

toma de paracetamol. En las siguientes dosis, el porcentaje de reacciones disminuye al 2%.

La osteonecrosis de maxilares (ONM) es una complicación que se ha asociado a la utilización de ZOL, pero sólo en aquellos pacientes tratados con neoplasias, en los que se utilizan dosis mucho más elevadas que las requeridas para la osteoporosis. Administrando correctamente 5 mg de ZOL una vez al año, no se ha descrito un mayor riesgo de ONM (159). Existen estudios publicados de seguimiento con ZOL de hasta 6 años, en los que se ha objetivado que las pacientes que continuaban con ZOL durante 6 años tenían menos fracturas vertebrales que aquéllas que habían suspendido el mismo (158).

5.2. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs)

Raloxifeno

Raloxifeno (RLX) se ha aprobado en España para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Se administra a dosis de 60 mg diarios por vía oral, que puede tomarse con o sin comidas.

RLX reduce el riesgo de fracturas vertebrales (160), pero no se ha demostrado su eficacia en la reducción del riesgo de fracturas no-vertebrales o de cadera.

Entre sus efectos secundarios destacan el incremento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, aproximadamente triplicándolo con respecto a los controles, aunque el riesgo absoluto es bajo (141). Por otra parte, el 10% de las pacientes que toman RLX experimentan sintomatología climatérica, sobre todo sofocos y sudoración nocturna, así como calambres en las piernas (161).

Se ha establecido la eficacia de RLX en estudios de hasta 4 años de seguimiento (162) y de seguridad hasta 8 años (163). Cuando se suspende RLX, los efectos beneficiosos se pierden rápidamente, en 1-2 años.

RLX tiene un efecto extraesquelético muy beneficioso, pues reduce el riesgo de cáncer de mama. En el estudio de referencia MORE, con un seguimiento a 3

años, esta reducción fue del 76% (164). Sin embargo, no tiene indicación aprobada ni para la prevención ni para el tratamiento de esta enfermedad.

Bazedoxifeno

Bazedoxifeno (BZD) se ha aprobado en España para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Se administra a dosis de 60 mg diarios por vía oral, que puede tomarse con o sin comidas.

BZD reduce el riesgo de fracturas vertebrales (165), así como de fracturas no vertebrales, en un subgrupo de mujeres con alto riesgo de fractura. Los efectos secundarios de aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, sintomatología climatérica y calambres en las extremidades son similares a los descritos con RLX (141).

Se ha establecido la eficacia con BZD con estudios de 5 años de seguimiento y de seguridad con seguimiento de hasta 7 años (166,167).

5.3. Teriparatida (PTH 1-34)

Teriparatida (PTH 1-34) está aprobada en España para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, en la osteoporosis esteroidea y la osteoporosis en el varón en pacientes con alto riesgo de fractura.

Teriparatida se administra por vía subcutánea, a dosis de 20 µg diarias. Se ha demostrado que reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (168), y tiene aprobada su indicación en el tratamiento de la osteoporosis esteroidea y del varón. Es el único fármaco exclusivamente anabólico disponible en la actualidad en España, y su utilización continua produce un incremento muy importante en la DMO de la columna lumbar.

Entre sus efectos secundarios se han descrito náuseas, hipotensión ortostática y calambres en las piernas. También hipercalcemia, que suele ser leve. Son efectos secundarios transitorios que no obligan a suspender el tratamiento por lo general (168).

La duración del tratamiento con teriparatida está limitada a 24 meses. Cuando se suspende, se observa un rápido descenso de la DMO en el año siguiente, aunque el efecto antifracturario se mantiene durante 1-2 años más (169). La administración de ALN después de teriparatida previene esta pérdida de masa ósea y en algunos casos ha producido un incremento adicional de la misma (170).

5.4. Denosumab

Denosumab (DNS) es un anticuerpo monoclonal humano contra el RANKL que reduce la diferenciación de las células precursoras de osteoclastos en sus formas maduras. En nuestro país está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas. Asimismo, tiene indicación en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas, para la osteoporosis esteroidea y la osteoporosis en el varón. Se utiliza a dosis de 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses.

DNS reduce el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera (171), y se han publicado estudios de seguimiento de hasta 8 años (172,173). DNS es un fármaco seguro y los estudios publicados sobre sus efectos secundarios son de hasta 6 años de duración (141). Raramente pueden observarse infecciones graves, incluidas infecciones cutáneas, así como dermatitis, eczema y erupciones cutáneas. También se han descrito casos aislados de necrosis de maxilares (174). Cuando se suspende DNS, la DMO disminuye en el período 2 años hasta volver los valores basales (175).

5.5. Fármacos de acción dual. Ranelato de estroncio

Ranelato de estroncio (RES) es un fármaco de acción dual (anabolizante y antirresortiva) utilizado en el tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres postmenopáusicas y en varones. No tiene indicación en la osteoporosis esteroidea.

Se ha establecido su eficacia en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en estudios realizados a 5 años (176,177). En un *post-hoc* se comprobó también la reducción del riesgo de fractura de cadera (178). RES es uno de los fármacos que más estudios tiene efectuados en diferentes poblaciones, desde prevención en osteopenia hasta mujeres de más de 80 años, incluyendo pacientes con y sin fracturas vertebrales, varones y mujeres (179).

RES se administra por vía oral en dosis de 2 g diarias separadas de las comidas. Entre los efectos secundarios más frecuentes figuran las molestias digestivas, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Disponemos de estudios de seguimiento a 8 años (180), pero, recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (QEMPS) publicó una nota informativa, en la que indicaba que “El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha recomendado la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, así como no utilizar este medicamento en pacientes con alto riesgo de cardiopatía isquémica”, restringiendo su uso a hospitales y sólo cuando no es posible utilizar cualquier otro fármaco.

5.6. Razones para comparar el zoledronato con el denosumab

El zoledronato y el denosumab tienen en común que son los fármacos antirresortivos más potentes de que disponemos para el tratamiento de la osteoporosis. Esta potencia, les permite una administración más espaciada, pues en el caso del denosumab, el fármaco se administra cada 6 meses en inyección subcutánea y el zoledronato se administra en una única inyección intravenosa anual.

Aún siendo fármacos potentes, cómodos de administrar y teniendo también en común que reducen el riesgo de todas las fracturas por fragilidad, no hemos encontrado en la literatura que hemos podido consultar, ningún estudio “cara a cara” comparando el efecto de estos fármacos en el metabolismo mineral óseo en todos sus apartados: DMO, marcadores de remodelado óseo, Vitamina D, PTH, ultrasonidos, TBS etc., lo que nos motivó a realizar el presente estudio

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

1. Comparar en una población de pacientes afectados de osteoporosis el efecto del tratamiento con ácido zoledrónico, a dosis de 5 mg i.v. 1 vez al año, con el tratamiento con denosumab, a dosis de 60 mg s.c. Cada 6 meses, sobre la densidad mineral ósea, en la columna lumbar y en la extremidad proximal del fémur, en un período de 3 años.
2. Comparar en los mismos pacientes el efecto sobre el remodelado, estimando el mismo por los marcadores bioquímicos de remodelado óseo: P1NP y osteocalcina (de formación) y beta-crosslaps y fosfatasa ácida tartrato-resistente (de resorción).
3. Comparar el efecto de ambos fármacos sobre la microestructura trabecular ósea, valorando la misma por medio del TBS (*trabecular bone score*).
4. Comparar en estas mujeres el efecto de denosumab y del ácido zoledrónico sobre los parámetros ultrasonográficos de calcáneo.
5. Comparar la incidencia de efectos secundarios de ambos fármacos en cada grupo de pacientes y sus características clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del presente trabajo hemos estudiado a un grupo de pacientes diagnosticados de osteoporosis y atendidos en la UMO del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria en el período comprendido entre el 1 de diciembre de 2011 y el 15 de marzo de 2015.

1. Período de selección e inclusión

Los pacientes fueron reclutados a partir del mes de junio de 2011, iniciándose tratamiento con calcio y vitamina D en todos los casos hasta el inicio del estudio, con la administración de la primera dosis del fármaco indicado en cada grupo, proceso que comenzó en octubre de 2011 y que se completó en febrero de 2012. A partir de este momento, aquéllos que cumplían todos los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio fueron clasificados de manera aleatoria en 2 grupos: a) Grupo I, a cuyos componentes se les administró ácido zoledrónico, 5 mg i.v. anualmente; y b) Grupo II, a los que se les indicó 60 mg s.c. de denosumab cada 6 meses. El período de seguimiento fue de 3 años concluyendo el 15 de marzo de 2015.

2. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron:

1. Confirmación de la existencia de una osteoporosis densitométrica, por la presencia de una T-score de la DMO inferior a -2,5 en columna lumbar o cualquier punto de la extremidad proximal del fémur, con la excepción del triángulo de Ward (que fue excluido en nuestro estudio).
2. Presencia de una T-score inferior de la DMO inferior a -2 en columna lumbar o cualquier punto de la extremidad proximal del fémur, con la excepción del triángulo de Ward, y al menos una fractura por fragilidad.
3. Edad superior a 60 años.

4. Firmar el consentimiento informado.

3. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

1. Haber recibido tratamiento con bifosfonatos al menos durante los 3 años anteriores al estudio y por un período de tiempo superior a 6 meses.
2. Presencia de hiperparatiroidismo primario, neoplasia o alguna otra enfermedad que pudiera afectar al metabolismo mineral óseo (alcoholismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo 1).
3. Toma de medicación que afecte al metabolismo mineral óseo, como corticoides bien inhalados o por vía oral, al menos durante 1 mes en los 3 años anteriores al inicio del estudio. La ingestión de omeprazol, beta-bloqueantes y tiazidas no fue motivo de exclusión, pero su consumo de registró en la base de datos.
4. Enfermedades neurológicas (Demencia en cualquiera de sus formas) que impidiera asegurar un correcto cumplimiento del tratamiento y la asistencia a las revisiones de control.
5. No haber otorgado su consentimiento por escrito para la realización del presente estudio.

El total de pacientes reclutados para el estudio fue inicialmente de 160. En el diagrama de flujo (Figura 11), se recoge el número de pacientes reclutados para el estudio y el proceso de selección seguido hasta completar los 96 participantes que finalmente fueron aleatoriamente asignados al grupo I ó II.

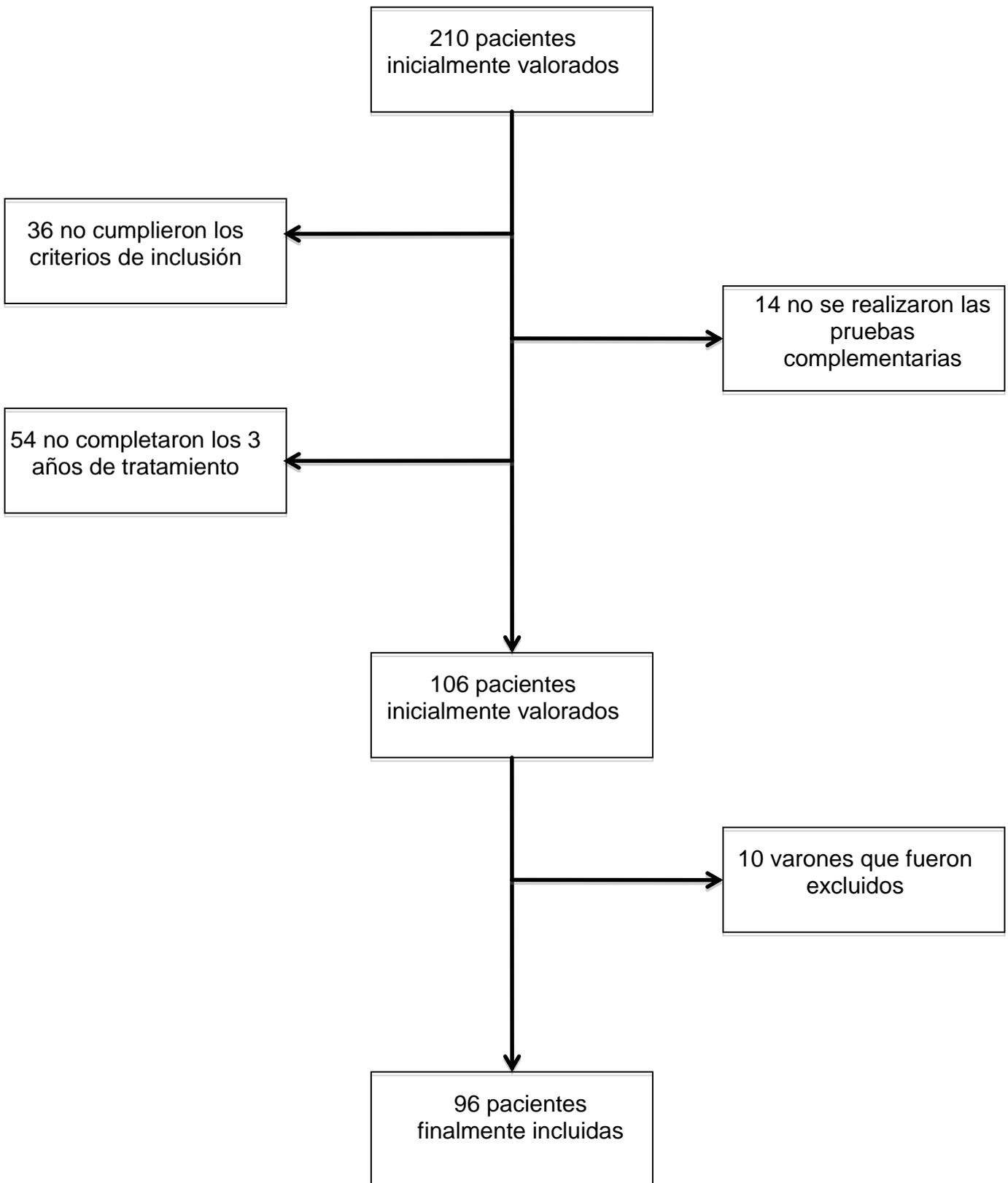


Figura 11. Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección de las pacientes incluidas en el estudio

4. Permisos

Todas las mujeres eran caucásicas y fueron detenidamente informadas de los objetivos del estudio, el cual fue aprobado por la Comisión de Ética de nuestro Hospital y se desarrolló siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki (181). A todas se les solicitó su consentimiento informado por escrito.

5. Cuestionario y exploración física

A las participantes del estudio se les aplicó un cuestionario estandarizado y previamente validado (182). La recogida de datos se completó revisando la historia clínica hospitalaria. También se realizó una exploración física completa que incluyó tallar y pesar a las pacientes con ropa ligera. El IMC se obtuvo dividiendo el peso en kilos por el cuadrado de la talla en metros.

6. Diagnóstico de las fracturas

Las fracturas vertebrales fueron diagnosticadas por medio de una radiografía lateral de columna dorsolumbar, desde D3 a L5 (Figura 12), aplicando los criterios diagnósticos de Genant (183).



Figura 12. Radiografía lateral de columna dorsal y lumbar mostrando varias fracturas vertebrales.

La presencia de fracturas no vertebrales fue recogida por los informes aportados por las pacientes y posteriormente comprobados por los registros hospitalarios. Se consideraron fracturas por fragilidad aquéllas producidas por un traumatismo menor o por una caída al suelo como máximo desde la altura de la persona. Se excluyeron las fracturas producidas en accidentes de tráfico y caídas desde una altura elevada, así como las fracturas de cráneo, cara, metacarpo y falanges.

7. Determinación de la densidad mineral ósea

Determinación de la densidad mineral ósea por absorciometría radiológica dual (DXA).

La medición de la densidad mineral ósea (DMO) se efectuó tanto en la columna lumbar (L2-L4) como en la extremidad proximal del fémur, utilizando un densitómetro Hologic® QDR-4500 Discovery. Para calcular la T-score se aplicó la fórmula:

$T\text{-score} = (\text{Valor observado} - \text{Valor del pico de DMO}) / \text{desviación típica del pico de DMO}.$

Los valores del pico de DMO fueron los obtenidos como normales para la población canaria y previamente publicados (184,185). Se obtuvo un coeficiente de variación del $0,75 \pm 0,16\%$. Todas las determinaciones de la DMO fueron realizadas por el mismo técnico (JS).

Determinación de parámetros de ultrasonografía cuantitativa (QUS)

La ultrasonografía cuantitativa (QUS) se realizó en calcáneo utilizando un ultrasonógrafo Sahara® Hologic. Los parámetros medidos mediante esta técnica son:

- La atenuación de la onda de ultrasonidos (*Broad-band Ultrasound Attenuation - BUA-*)
- La velocidad de la onda (*Speed of Sound -SOS-*)
- El índice cuantitativo ultrasonográfico (Cuantitative Ultrasound Index -QUIS-), también llamado *Stiffness*, que relaciona mediante un algoritmo los anteriores parámetros, BUA y SOS.

8. Cálculo del *Trabecular Bone Score* (TBS)

El TBS es un análisis particular de la imagen de columna lumbar obtenida mediante DXA en el que se puntúa la distribución espacial de las microceldas (píxeles) de manera que según como se distribuyan se “asimile” al grado de deterioro de la microarquitectura. De hecho el TBS se correlaciona positivamente con algunos parámetros histomorfométricos como el volumen trabecular, índice estructural o número de trabéculas. LA DXA utilizaría la media de la densidad de todos los píxeles para calcular el contenido mineral, el TBS utiliza como se distribuyen los píxeles más o menos densos (Figura 13) (186,187).

Para calcular el TBS se utilizó el mismo densitómetro Hologic QDR-4500 Discovery, calculándose dicho parámetro por medio del programa informático Med-Imaps SA, obtenido por medio del concurso realizado por la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM).

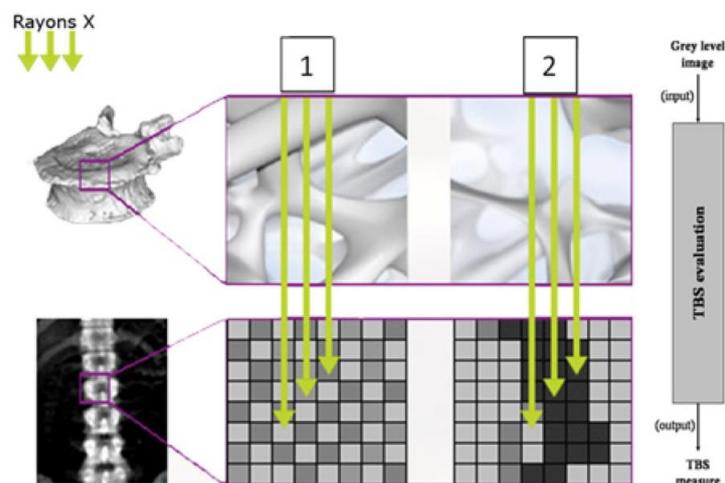


Figura 13. *Trabecular Bone Score* (TBS)

9. Estudios bioquímicos

Se obtuvo sangre tras 12 h de ayuno y fue inmediatamente congelada a -80°C . Los parámetros bioquímicos fueron medidos por métodos estandarizados.

Los niveles séricos de vitamina D se midieron por inmunoquimioluminiscencia, mediante el método de Nichols (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA). Este método tiene un coeficiente de variación intraensayo del 3,0-4,5% e interensayo del 7,1-10,0%. Los valores dados por el laboratorio como normales oscilan entre 10 y 68 ng/ml.

Las concentraciones de parathormona (PTH) sérica para la molécula intacta se determinaron por inmunoquimioluminiscencia, mediante el método de Nichols Advantage. El rango de normalidad en los adultos oscila entre los 6 y los 40 pg/ml, con un coeficiente de variación interensayo del 7,0-9,2%. Los propéptidos de la fracción amino-terminal del colágeno tipo I y los beta-crosslaps en sangre fueron medidos por técnicas previamente descritas (188,189). Los restantes parámetros bioquímicos fueron determinados por técnicas colorimétricas.

10. Efectos secundarios.

Para valorar los efectos secundarios, incluimos a todas las pacientes que completaron el estudio durante los 3 años. Se recogieron todos los efectos secundarios y se agruparon de acuerdo con las recomendaciones efectuadas por el MeDRA.

La relación entre causalidad entre el fármaco administrado y el acontecimiento adverso fue verificado aplicando el algoritmo de Karch-Lasagna modificado por el Sistema Español de Farmacovigilancia y ampliamente utilizado (190).

11. Valoración de la eficacia

A las pacientes del estudio se les efectuó una radiografía lateral de la columna dorsal y lumbar cada año para detectar nuevas fracturas vertebrales, las cuales fueron consideradas como tales aplicando los criterios del método de Genant, que establece como fractura vertebral una disminución del 20% en el cuerpo vertebral, comparándolo con la vértebra adyacente (183). Las fracturas no vertebrales y de

cadera, fueron documentadas con las historias clínicas hospitalarias y/o las correspondientes radiografías, no bastando la información facilitada por las pacientes, que fueron siempre contrastadas.

Las fracturas de cráneo, cara, dedos (falanges y metacarpianos) fueron excluidas, ya que no se relacionan con disminución de la DMO, así como aquellas que se produjeron como consecuencia de un traumatismo importante: caídas desde una altura superior a la propia estatura, escaleras, accidentes de tráfico, golpes, etc.

La DMO fue medida por el densitómetro antes descrito, basalmente, y después de 1, 2 y 3 años de tratamiento.

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo se midieron en sangre, de la misma manera anteriormente descrita, basalmente y a los 1, 2 y 3 años de tratamiento. Estas determinaciones se realizaron inmediatamente antes de la administración anual, tanto de zoledrónico como de denosumab.

12. Estudio estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 16.0. En cada uno de los grupos de estudio, las variables categóricas se resumieron como porcentajes y las numéricas, como medias \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según se dieran o no los supuestos de normalidad. Los porcentajes se compararon mediante la prueba de la χ^2 y las medias mediante la de la t de Student o el test de Wilcoxon para el caso de no normalidad.

Para el análisis de la incidencia de fracturas (vertebrales, no vertebrales y de cadera), los grupos de zoledrónico y denosumab fueron comparados sobre la base de tiempo de la primera fractura diagnosticada mediante una prueba de log-rank estratificada. Se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado para estimar el riesgo relativo de fractura entre ambos grupos

tratados. La incidencia de fractura se calculó mediante el método de Kaplan-Meier.

Se analizó el efecto de ambos tratamientos sobre el riesgo de nuevas fracturas aplicando el modelo de regresión logística con ajuste para estratos de edad. Para ello se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por la edad.

La reducción del riesgo absoluto entre ambos grupos de estudio se calculó como la diferencia en la incidencia de 36 meses para el punto final primario y la diferencia en el Kaplan-Meier para los puntos finales secundarios, con el uso de una media ponderada a través de los estratos de edad.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

Se muestran a continuación en tablas y figuras.

1. Resultados basales

En la tabla 2 se muestran las características basales de las pacientes incluidas en el estudio. Fueron un total de 100 pacientes, todas mujeres. Se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables: edad, talla, peso, envergadura e IMC.

Tabla 2. Características basales de las pacientes incluidas en el estudio

Variable	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab	Valor de p
Número	51	45	
Edad (años)	64,8 ±16,5	65,2 ±11,2	0,909
Peso (Kg)	62,6 ± 13,9	64,4 ±10	0,497
Talla (cm)	155,6 ± 8,4	155,7 ± 7,8	0,980
IMC (Kg/m ²)	25,6 ± 5,5	26,6 ± 4,7	0,311
Superficie corporal (m ²)	1,62 ± 0,18	1,66 ± 0,14	0,342
Envergadura (cm)	160,4 ± 9,8	158,7 ± 7,5	0,354

En la tabla 3 mostramos, como porcentajes, los datos relacionados con los estilos de vida de los pacientes. El hábitat de los pacientes, (si vivían en una zona rural o urbana) fue similar en ambos grupos, como lo fue también el consumo de café, de alcohol, de tabaco y la actividad física en el tiempo libre, no objetivándose diferencias estadísticamente significativas entre estas variables al compararlas en ambos grupos.

Tabla 3. Comparación de la distribución de los estilos de vida

	Grupo I Zoledrónico	Grupo II Denosumab	OR (IC 95%)	Chi- cuadrado	Valor de p
Hábitat					
Rural	26,5	20	1,444	0,558	0,455
Urbano	73,5	80	(0,549; 3,800)		
Tabaco					
Sí	17,6	11,1	NC*	1,218	0,544
No	58,9	68,9			
Exfumadora	23,5	20,0			
Alcohol					
Sí	46	55,6	NC*	2,218	0,330
No	54	42,2			
Exbebedora	0	2,2			
Consumo alcohol*					
Moderado	95,8	88,5	3,000	0,921	0,337
Alto	4,2	11,5	(0,290;31,013)		
Café					
Sí	74	86,4	0,449	2,218	0,136
No	26	13,6	(0,154;1,308)		
Actividad física					
Sedentaria	74,5	72,7			
Moderada	21,6	27,3	NC	2,053	0,358
Intensa	3,9	0,0			
Nivel socioeconómico					
Bajo	54,9	40			
Medio	33,3	42,2	NC	2,202	0,0332
Alto	11,8	17,8			

NC = No calculado, al no poderse elaborar las tablas 2X2

* Consumo de alcohol, calculado solo entre las que confirmaron beber.

En la tabla 3 mostramos la distribución de los estilos de vida entre las pacientes que conformaron los 2 grupos de estudio. Se observa que, en el momento del inicio del estudio, la prevalencia de estos estilos de vida, no mostró diferencias estadísticamente significativas. Este dato nos sugiere de nuevo que la aleatorización de las pacientes en ambos grupos fue realizada correctamente y que desde el punto de los estilos de vida, ambas poblaciones eran prácticamente iguales.

Tabla 4. Historia ginecológica

Variable	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab	Valor de p
Edad menarquia (años)	13,5 ±1,6	12,8 ± 1,2	0,046
Edad menopausia (años)	47,2 ± 5,6	47,7 ±5,7	0,717
Años fértiles (años)	33,5 ± 5,4	34,9 ± 5,9	0,292
Nº de hijos nacidos vivos	2,6 ±1,8	2,6 ± 2	0,986
Meses lactando	10,2 ± 6,7	9,6 ± 7,8	0,231

En la tabla 4 se muestran los datos relacionados con la historia ginecológica de las pacientes participantes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables: edad de la menopausia, años fértiles, número de hijos nacidos vivos y meses lactando, mientras que la edad de la menarquia se produjo una media de 6 meses antes en las mujeres que pertenecían al grupo II, tratado con denosumab.

Tabla 5. Prevalencia de otras enfermedades

	Grupo I Zoledrónico	Grupo II Denosumab	OR (IC 95%)	Chi- cuadrado	Valor de p
HTA					
Si	33,3	33,3	1	0,000	1
No	66,7	66,7	(0,427;2,340)		
Diabetes Mellitus					
Si	17,6	17,8	0,986	0,100	0,951
No	82,4	82,2	(0,477 ; 2,039)		
Hipotiroidismo					
Si	17,6	15,6	1,155	1,243	0,537
No	82,4	84,4	(0, 548 ; 2,436)		
Cardiopatía isquémica					
Si	9,8	11,1	0,870	0,044	0,834
No	90,2	88,9	(0,235;3,223)		
Hipercolesterolemia					
Si	39,2	53,3	0,565	1,919	0,166
No	60,8	46,7	(0,251;1,271)		
Artritis reumatoide					
Si	3,9	2,2	1,796	0,228	0,633
No	96,1	97,8	(0,157;20,49 6)		
Insuficiencia cardíaca					
Si	3,9	0	0,961	1,802	0,179
No	96,1	100	(0,909;1,016)		
Arritmias					
Si	9,8	8,9	1,114	0,024	0,878
No	90,2	91,1	(0,280;4,431)		
Urolitiasis					
Si	13,7	15,6	0,864	0,064	0,800
No	86,3	84,4	(0,278;2,684)		
Obesidad					
Si	19,6	26,7	0,671	0,674	0,412
No	80,4	73,3	(0,258;1,745)		

En la tabla 5 se muestra la distribución de la comorbilidad existente en los pacientes incluidos en el estudio. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de HTA, diabetes mellitus tipo II, hipotiroidismo, cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia, artritis reumatoide, insuficiencia

cardíaca, arritmias, urolitiasis y obesidad, por lo que nuevamente constatamos, que ambos grupos estaban debidamente aleatorizados.

Tabla 6. Consumo de fármacos relacionados con el metabolismo mineral óseo

	Grupo I Zoledrónico	Grupo II Denosumab	OR (IC 95%)	Chi- cuadrado	Valor de p
Tiazidas					
Sí	5,9	11,1	0,502	0,873	0,646
No	94,1	88,9	(0,177 ; 1,420)		
Estatinas					
Sí	21,6	33,3	0,552	3,436	0,179
No	78,4	66,7	(0,293 ; 1,039)		
B-bloqueantes					
Sí	9,8	20	0,434	3,176	0,079
No	90,2	80	(0,191 ; 0,988)		
Esteroides ora- les					
Sí	9,8	10,2	0,956	2,456	0,293
No	90,2	89,8	(0,379 ; 2,410)		
Esteroides inhalados					
Sí	5,9	6,7	0,873	0,034	0,983
No	94,1	93,3	(0,278 ; 2,738)		
Anticoagulantes orales					
Sí	3,9	2,8	1,408	1,562	0,458
No	96,1	97,2	(0,295 ; 6,710)		
Hipnóticos					
Sí	54,9	44,4	1,524	2,000	0,166
No	45,1	55,6	(0,872 ; 2,661)		
THS					
Sí	14,3	18,2	0,750	0,260	0,610
No	85,7	81,8	(0,248;2,271)		
Antiepilépticos					
Sí	15,7	11,1	1,509	0,430	0,807
No	84,3	89,9	(0,662 ; 3,440)		

En la tabla 6 se describe el consumo de fármacos que pueden estar relacionados con el metabolismo mineral óseo en ambos grupos de pacientes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas con ninguno de los

fármacos que las pacientes estaban tomando en el momento de iniciarse el estudio.

Tabla 7. Prevalencia de fracturas por fragilidad en las pacientes incluidas en el estudio.

	Grupo I Zoledrónico	Grupo II Denosumab	OR (IC 95%)	Chi- cuadrado	Valor de p
Todas las fracturas					
Si	66,7	60	1,333	0,459	0,498
No	33,3	40	(0,579 ; 3,068)		
Fracturas vertebrales					
Si	24,5	15,6	1,761	1,161	0,281
No	75,5	84,4	(0,625 ; 4,963)		
Fracturas no vertebrales*					
Si	34	33,3	1,031	0,010	0,923
No	66	66,7	(0,573 ; 1,855)		
Fractura de cadera					
Si	8,2	11,1	0,711	0,235	0,628
No	91,8	88,9	(0,179 ; 2,832)		

* Incluye a todas las fracturas no vertebrales (húmero, extremidad distal del radio, costillas, tibia, etc.), pero no a las de cadera.

En la tabla 7 se recoge la distribución de fracturas por fragilidad en las pacientes que formaron parte del estudio, en la primera evaluación, al comenzar el mismo.

La distribución de las fracturas, ya fueran todas ellas valoradas en su conjunto, o separando las fracturas vertebrales, las no vertebrales o la de cadera, fue similar en ambos grupos, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Como fracturas no vertebrales se incluyeron, como su nombre indica, la que no afectaban a los cuerpos vertebrales, pero explícitamente no incluimos en las mismas a las fracturas de cadera.

Tabla 8. Valores densitométricos iniciales en la columna lumbar y la extremidad proximal del fémur.

Variable	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab	Valor de p
L2-L4 (g/cm ²)	0,780 ± 0,133	0,809 ± 0,142	0,277
T-score	-2,2 ± 1	-1,9 ± 1,1	0,277
Cuello femoral (g/cm ²)	0,610 ± 0,123	0,592 ± 0,101	0,419
T-score	-2,0 ± 0,9	-2,1 ± 0,8	0,419
Total de cadera (g/cm ²)	0,727 ± 0,140	0,737 ± 0,105	0,707
T-score	-0,9 ± 0,9	-0,7 ± 0,7	0,707
Trocánter (g/cm ²)	0,538 ± 0,112	0,532 ± 0,082	0,754
T-score	-0,9 ± 0,7	-0,9 ± 0,6	0,754
Intertrocánter (g/cm ²)	0,865 ± 0,169	0,879 ± 0,133	0,648
T-score	-0,8 ± 0,9	-0,6 ± 0,8	0,648

En la tabla 8 se aprecia que los valores de DMO obtenidos en ambos grupos de pacientes fueron similares, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ni en la columna lumbar ni en las distintas localizaciones anatómicas de la extremidad proximal del fémur.

Tabla 9. Valores ultrasonográficos obtenidos en el calcáneo.

Variable	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab	Valor de p
BUA (dB/mgHz)	50,9 ± 17,9	50,6 ± 12,8	0,927
T-score	-1,6 ± 1,1	-1,7 ± 0,8	0,927
SOS (m/s)	1507,1 ± 25	1503,4 ± 22,4	0,479
T-score	-1,9 ± 0,8	-2,0 ± 0,7	0,479
QUI	68,3 ± 16,7	66,4 ± 13	0,569
T-score	-1,8 ± 0,9	-1,9 ± 0,7	0,569

En la tabla 9 se recogen los valores ultrasonográficos obtenidos en ambos grupos de pacientes, que fueron similares, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en los parámetros determinados: atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA), velocidad del sonido (SOS) y su parámetro derivado, el índice cuantitativo ultrasonográfico (QUI).

Tabla 10. Función renal, glucosa y proteínas totales

Variable	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab	Valor de p
Urea (mg/dl)	39,7 ± 14,5	40,1 ± 13,3	0,881
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,674
GFR - MDRD4-IDMS (ml/m/1.73m ²)	67,5 ± 10,6	68,3 ± 9,7	0,796
Ácido úrico (mg/dl)	4,3 ± 1,2	4,6 ± 1,2	0,334
Proteínas totales (g/L)	7,1 ± 0,4	7 ± 0,3	0,569
Glucosa (mg/dL)	107,9 ± 39,1	110,2 ± 35,5	0,103

En la tabla 10 se recoge la función renal, las proteínas totales y la glucosa de las pacientes incluidas en el estudio. Los valores obtenidos fueron muy similares, de nuevo sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 11. Metabolismo mineral óseo. Marcadores bioquímicos, hormonas calciotropas y vitamina D

Variable	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab	Valor de p
Calcio (mg/dL)	9,8 ± 0,9	9,7 ± 0,5	0,561
Fósforo (mg/dL)	3,5 ± 0,4	3,5 ± 0,4	0,529
Calcio corregido (mg/dL)	9,7 ± 0,8	9,8 ± 0,6	0,654
P1NP	49,6 ± 34,4	54,1 ± 42,7	0,568
Osteocalcina	24,2 ± 14,8	26,6 ± 12,9	0,404
FATR* (UI/L)	2,3 ± 0,7	2,9 ± 0,6	0,001
B-crosslaps	0,4 ± 0,4	0,5 ± 0,3	0,441
PTH (pg/mL)	56,3 ± 39,7	58,9 ± 40,4	0,756
25-HCC** (ng/mL)	24,3 ± 11,6	25,6 ± 14,5	0,610

* FATR: fosfatasa ácida tartrato-resistente. 25-HCC**: 25 hidroxivitamina D

En la tabla 11 mostramos los resultados obtenidos al estudiar el calcio, fósforo, los marcadores bioquímicos de remodelado óseo y las hormonas: PTH y vitamina D.

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con la excepción de la FATR que estaba más elevada en las pacientes del grupo II ($p < 0,001$).

Tabla 12. Prevalencia de hipovitaminosis D en las pacientes incluidas en el estudio.

	Grupo I Zoledrónico	Grupo II Denosumab	OR (IC 95%)	Chi- cuadrado	Valor de p
Hipovitaminosis D					
Sí	72	61,4	1,943	1,521	0,217
No	28	38,6	(0,673; 5,610)		

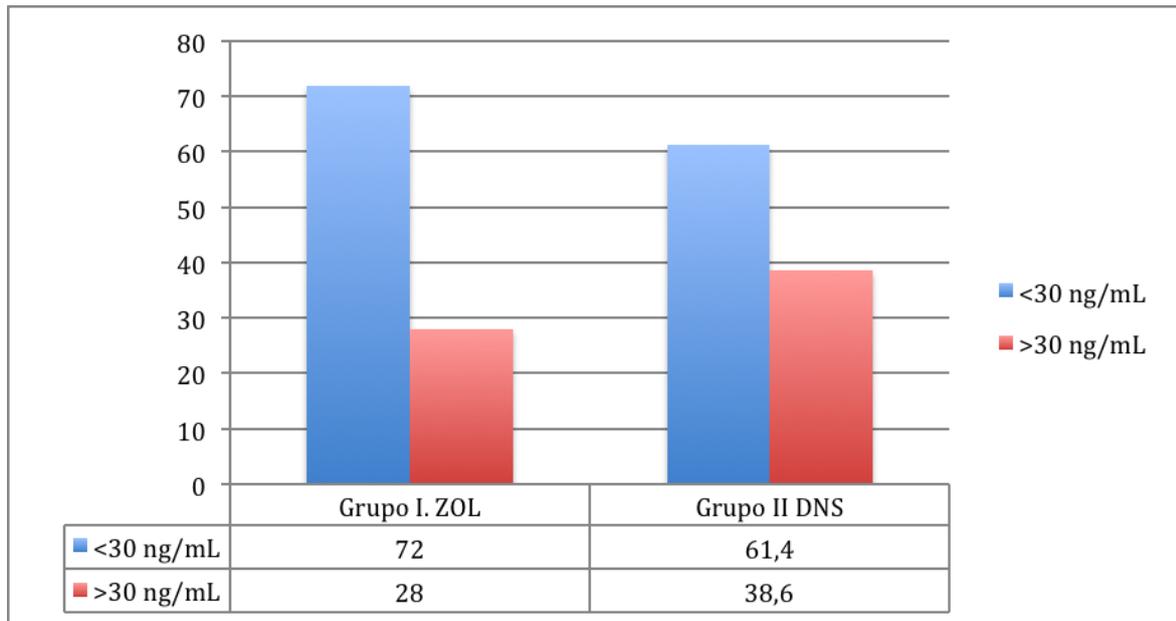


Figura 14. Prevalencia de hipovitaminosis D entre las pacientes del estudio. Datos expresados en porcentajes (%).

Tabla 13. Riesgo de fractura a 10 años, calculado por las escalas FRAX® y QFracture®

Variable	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab	Valor de p
FRAX®			
Cualquier fractura (<i>Major</i>)	14,4 ± 9,8	12,9 ± 8,3	0,455
Fractura de cadera (<i>hip</i>)	6 ± 6,5	5,1 ± 4,9	0,484
QFracture®			
Cualquier fractura (<i>Major</i>)	12,4 ± 11,2	10,1 ± 8,4	0,268
Fractura de cadera (<i>hip</i>)	6,8 ± 10,2	4,7 ± 7,2	0,262

En la tabla 13, se muestran los valores obtenidos del riesgo de fractura a 10 años, aplicando las escalas FRAX ® y Qfracture ®. No se observaron diferencias

estadísticamente significativas en ninguno de los valores descritos, tanto para el FRAX[®] como para el Qfracture[®] en ninguna de las fracturas (cualquiera o “major” o específicamente de cadera o “hip”). Aún a riesgo de parecer reiterativos, estos resultados ratifican la correcta aleatorización de ambos grupos de estudio, pues su riesgo de fractura a 10 años fue similar, sin diferencias estadísticamente significativas.

2. Resultados del estudio longitudinal

En la 2ª parte de nuestro estudio, mostramos los cambios obtenidos en las diferentes variables estudiadas. Estas se expresan porcentualmente, con respecto a los valores iniciales, en cada uno de los 3 años.

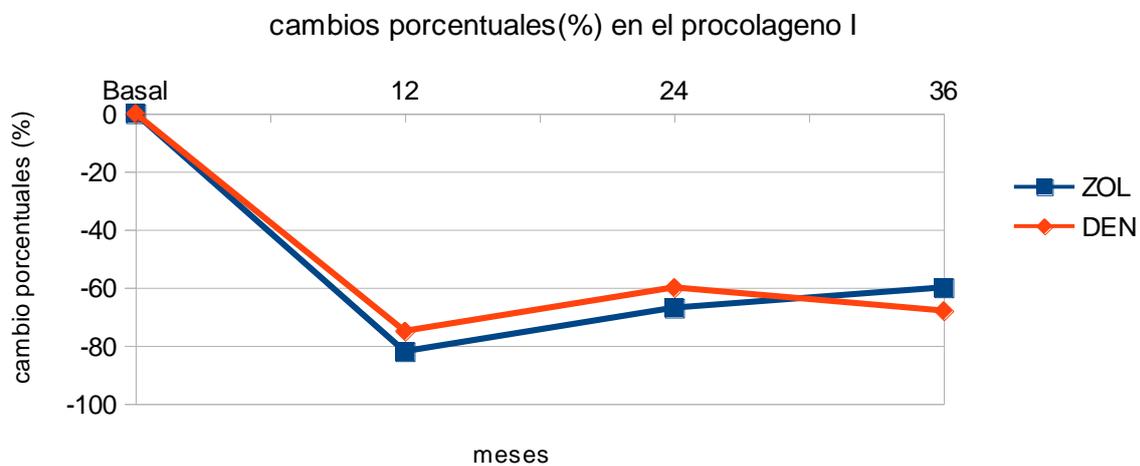
2.1. Marcadores bioquímicos

A continuación mostramos los cambios observados en los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, tanto de formación como de destrucción, en las pacientes de nuestro estudio.

Tabla 14. Cambios porcentuales (%) en el procolágeno I (P1NP) tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	- 82	- 75
24 meses	- 67	- 60
36 meses	- 60	- 68

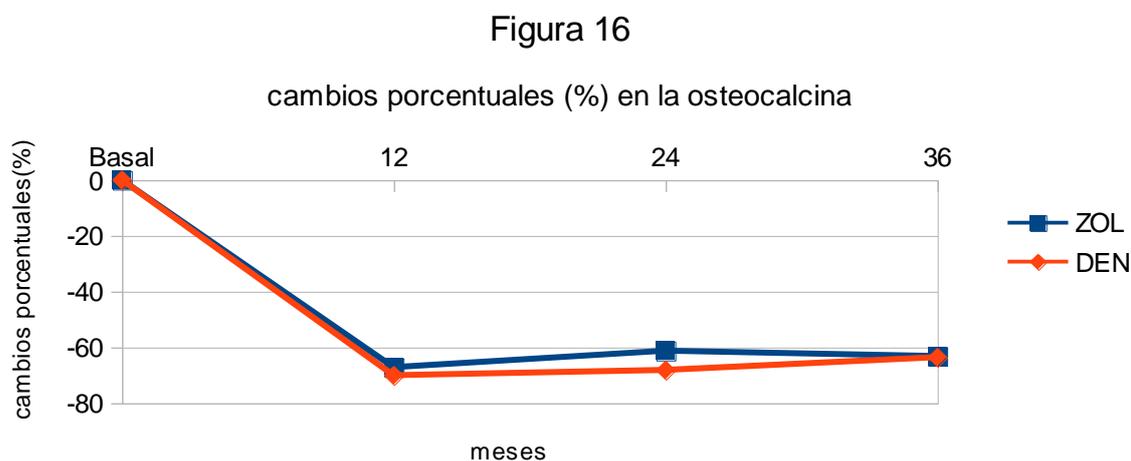
Figura 15



En la tabla 14 y en la figura 15 se muestran los cambios obtenidos en los niveles de procolágeno tipo I. Se observa que tras la administración tanto de zoledrónico como de denosumab se obtuvo un importante descenso del P1NP, más intenso durante el primer año (82% y 75%, respectivamente), y que se mantuvo hasta el tercer año, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 15. Cambios porcentuales en la osteocalcina tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	- 67,2	- 70,1
24 meses	- 61,3	-68,2
36 meses	- 63,2	- 63,6

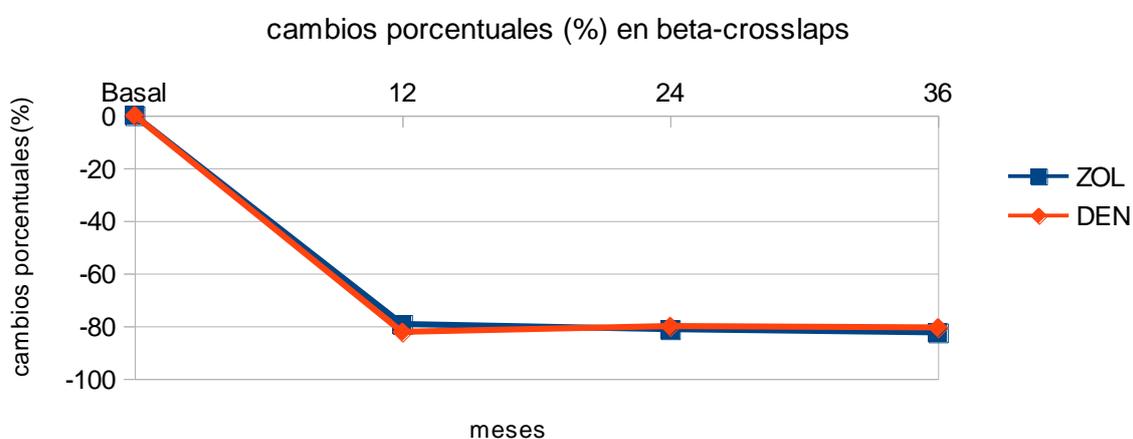


En la tabla 15 y en la figura 16 se observan los cambios obtenidos en los niveles de osteocalcina. De nuevo se aprecia que tras la administración tanto de zoledrónico como de denosumab se obtuvo un importante descenso de la osteocalcina, más intenso durante el primer año (67,2% y 70,1%, respectivamente), y que se mantuvo hasta el tercer año, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 16. Cambios porcentuales en el beta-crosslaps tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	-79,3	- 82,3
24 meses	- 81,3	- 80,1
36 meses	- 82,5	- 80,6

Figura 17

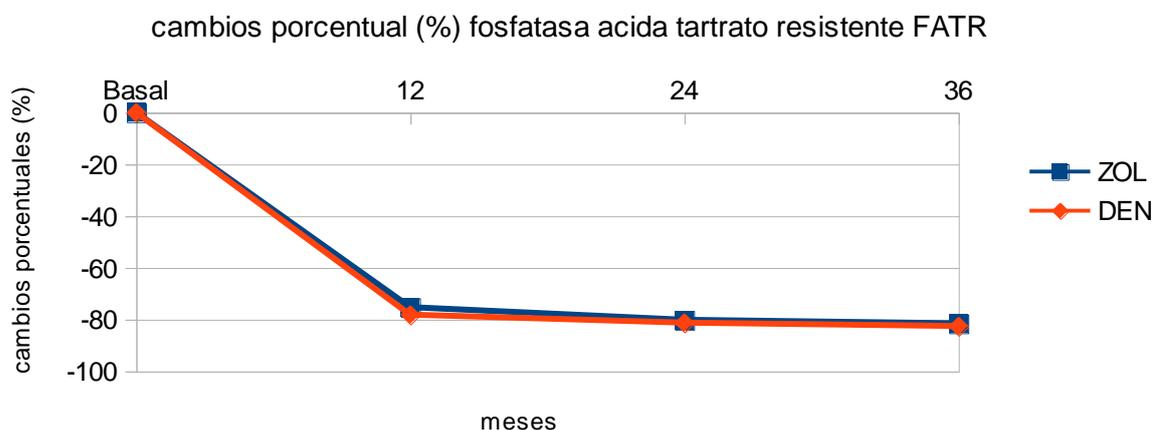


En la tabla 16 y en la figura 17 se muestran los cambios producidos en los niveles de beta-crosslaps o CTX. Tras la administración tanto de zoledrónico como de denosumab se produjo un descenso mantenido durante los 3 años, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 17. Cambios porcentuales en la FATR tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	- 75,3	- 78,2
24 meses	- 80,2	- 81,3
36 meses	- 81,6	- 82,6

Figura 18



En la tabla 17 y en la figura 18 se muestran los cambios observados en los niveles séricos de fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR). De nuevo apreciamos un marcado descenso de sus niveles en ambos grupos, descenso que se fue incrementando con el paso de los años, siendo más intenso en el tercer año, pero sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

2.2. Densitometría Ósea

En la tabla 18 y en la figura 19 mostramos los cambios en la DMO observados en la columna lumbar (L2-L4). Se produce un incremento en ambos grupos de pacientes, que es más importante al finaliza el tercer año. No obstante, las diferencias no son estadísticamente significativas entre ambos grupos.

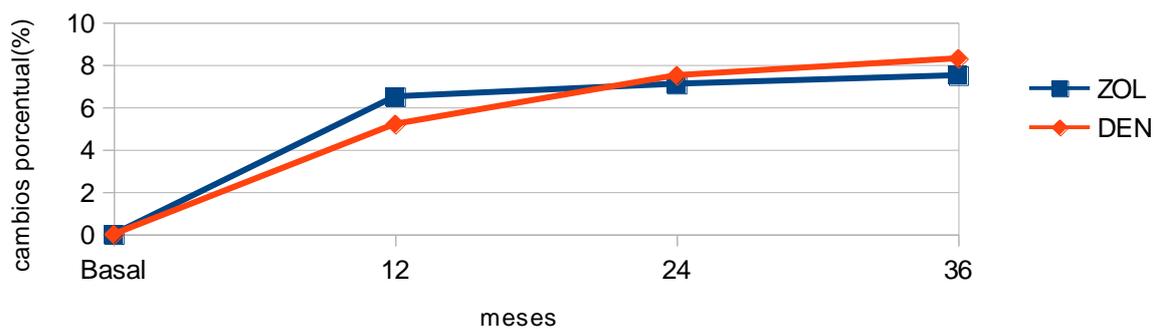
Tabla 18. Cambios porcentuales en la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L2-L4) tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	6,5	5,2
24 meses	7,1	7,5
36 meses	7,5	8,3*

*Diferencia estadísticamente significativa.

Figura 19

cambios en DMO L2L4



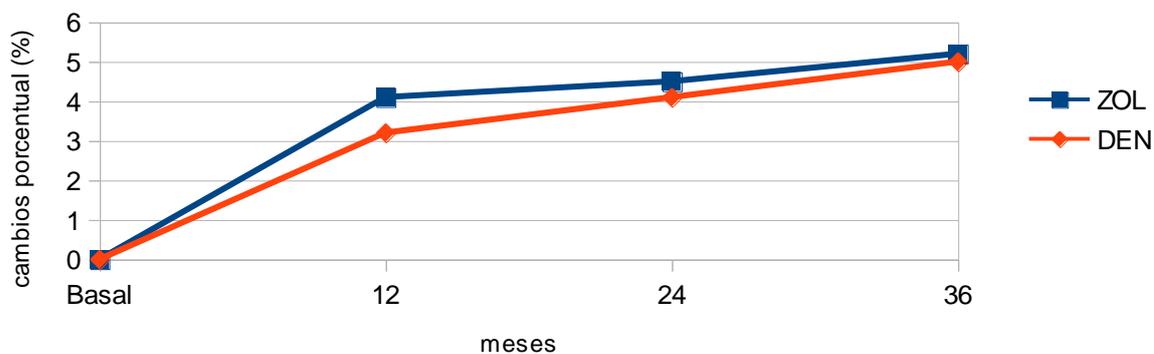
En la tabla 19 y en la figura 20 recogemos mostramos los cambios en la DMO observados en el cuello femoral. Se produce un incremento en ambos grupos de pacientes, que es más importante al finaliza el tercer año. No obstante, las diferencias no son estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 19. Cambios porcentuales en el cuello femoral tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	4,1	3,2
24 meses	4,5	4,1
36 meses	5,2	5

Figura 20

cambios DMO cuello femoral



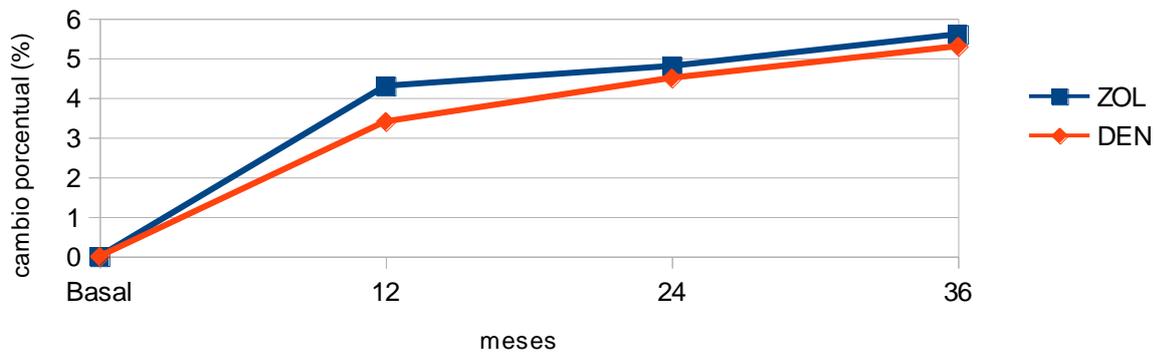
En la tabla 20 y en la figura 21 recogemos los cambios en la DMO observados en el total de cadera. Se produce un incremento en ambos grupos de pacientes, que es más importante al finaliza el tercer año. No obstante, las diferencias no son estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 20. Cambios porcentuales en el total de cadera tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	4,3	3,4
24 meses	4,8	4,5
36 meses	5,6	5,3

Figura 21

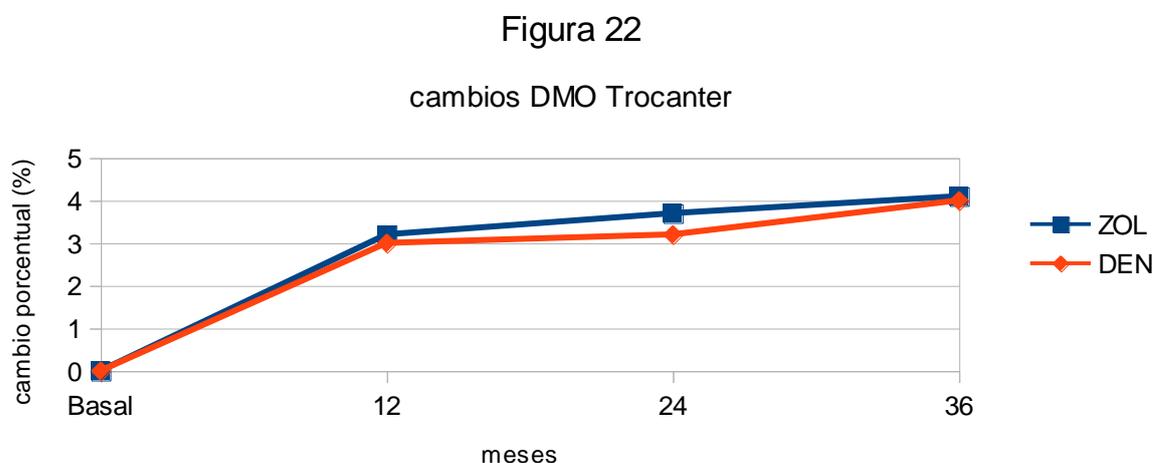
cambios DMO en cadera



En la tabla 21 y en la figura 22 mostramos los cambios en la DMO observados en el trocánter. Se produce un incremento en ambos grupos de pacientes, que es más importante al finaliza el tercer año. No obstante, las diferencias no son estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 21. Cambios porcentuales en el trocánter tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

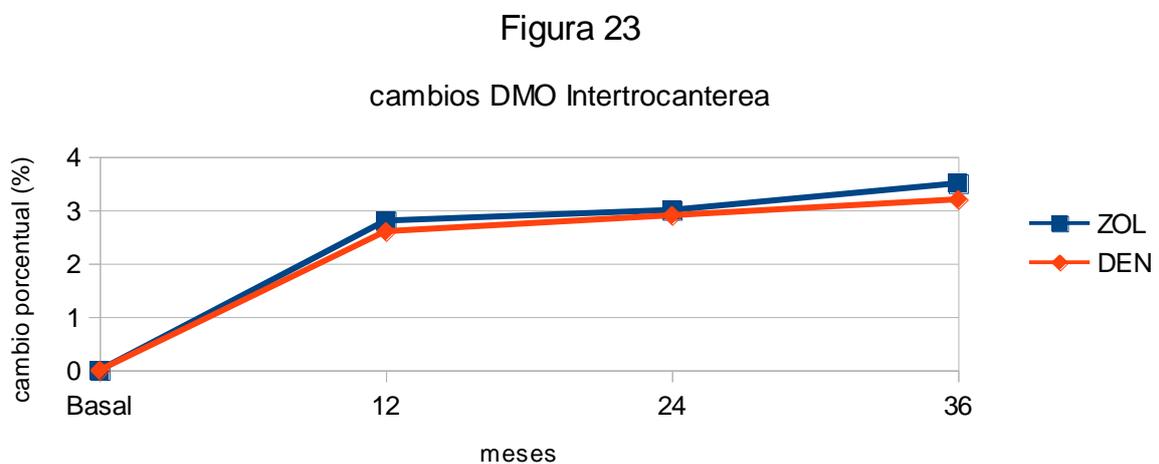
	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	3,2	3
24 meses	3,7	3,2
36 meses	4,1	4



En la tabla 22 y en la figura 23 se muestran los cambios en la DMO observados en el intertrocánter. Se produce un incremento en ambos grupos de pacientes, que es más importante al finaliza el tercer año. No obstante, las diferencias no son estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 22. Cambios porcentuales en el intertrocánter tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	2,8	2,6
24 meses	3	2,9
36 meses	3,5	3,2

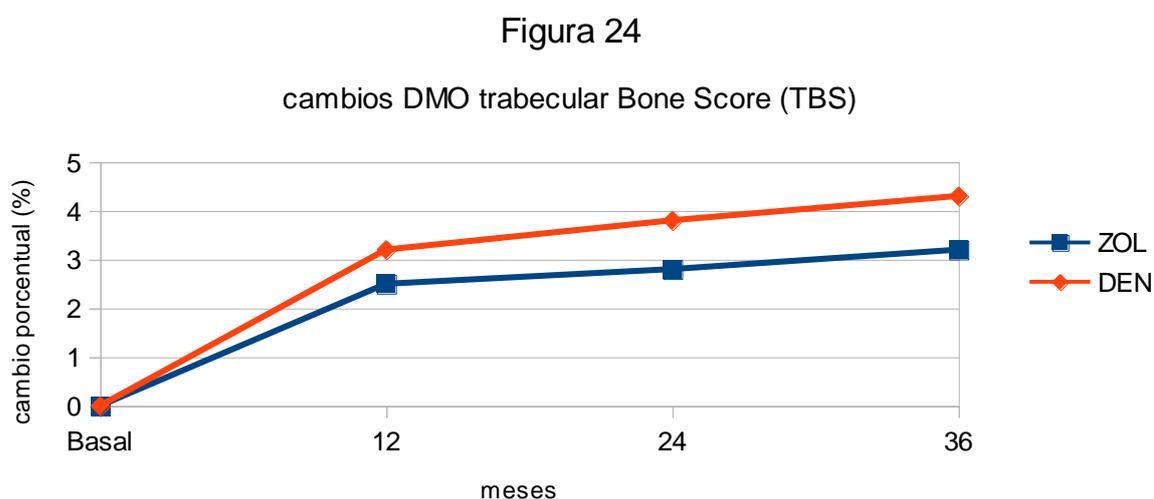


En la tabla 23 y en la figura 24 recogemos mostramos los cambios en el *trabecular bone score* (TBS) en la columna lumbar. Se produce un incremento en ambos grupos de pacientes, que es más importante al finaliza el tercer año. En esta ocasión, las diferencias son estadísticamente significativas entre ambos grupos, y en las pacientes que recibieron denosumab, el incremento en el TBS fue mayor al finalizar el tercer año de tratamiento.

Tabla 23. Cambios porcentuales en el TBS tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	2,5	3,2
24 meses	2,8	3,8
36 meses	3,2	4,3*

*Diferencia estadísticamente significativa.



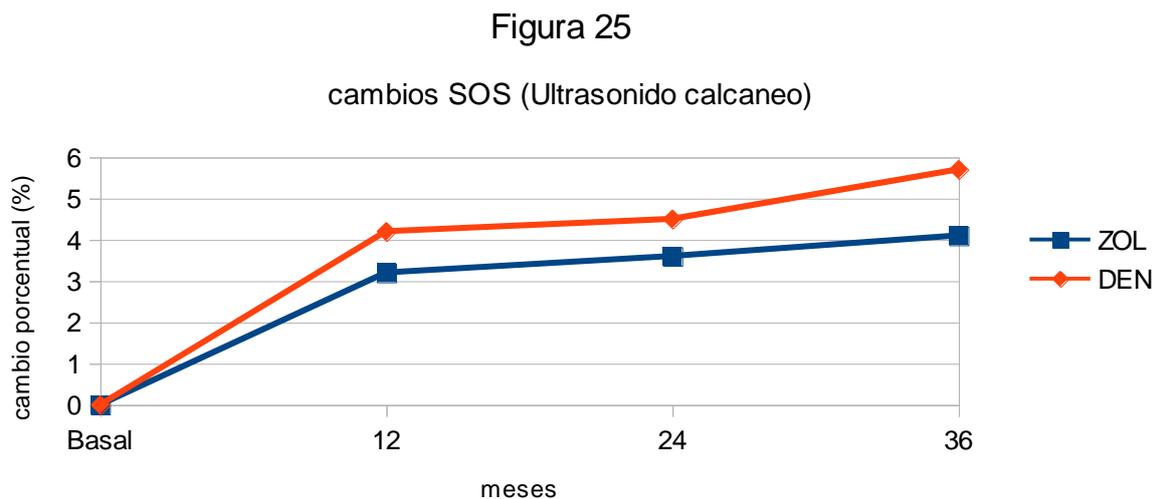
2.3. Ultrasonografía Cuantitativa (QUS) de Calcáneo

En la tabla 24 y en la figura 25 recogemos los cambios en el SOS, uno los parámetros ultrasonográficos medido en el calcáneo. Se produce un incremento en ambos grupos de pacientes, que es más importante al finaliza el tercer año, pero las diferencias no son estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 24. Cambios porcentuales en el SOS tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	3,2	4,2
24 meses	3,6	4,5
36 meses	4,1	5,7*

*Diferencia estadísticamente significativa.



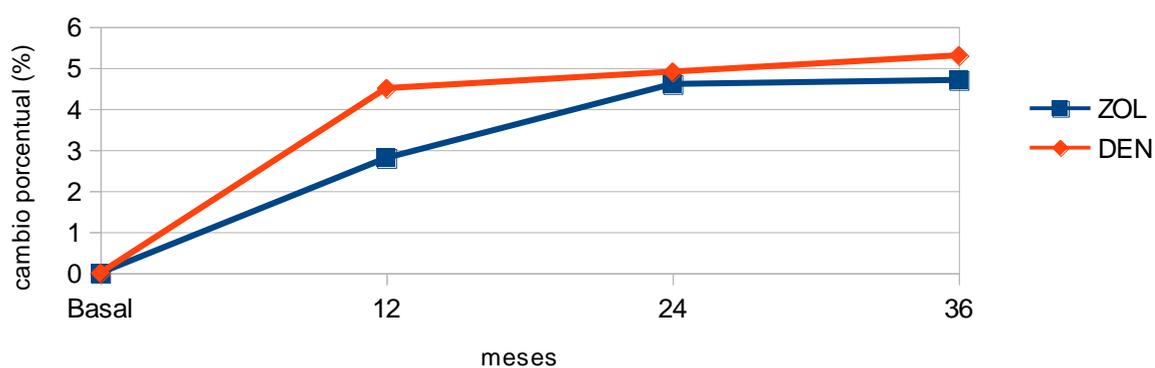
En la tabla 25 y en la figura 26 se muestran los cambios en el BUA, otro los parámetros ultrasonográficos medido en el calcáneo. Se produce un incremento en ambos grupos de pacientes, que es más importante al finaliza el tercer año, pero las diferencias no son estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 25. Cambios porcentuales en el BUA tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	2,8	4,5
24 meses	4,6	4,9
36 meses	4,7	5,3

Figura 26

cambios en el BUA (Ultrasonido calcaneo)

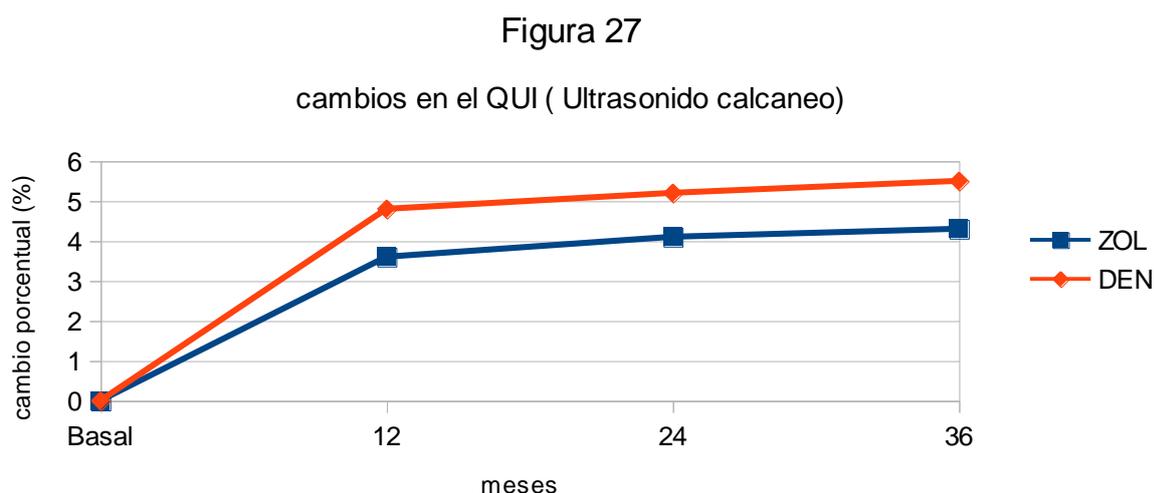


En la tabla 26 y en la figura 27 se recogen los cambios en el QUI, que es el parámetro ultrasonográfico medido en el calcáneo derivado de los otros dos parámetros. Se produce un incremento en ambos grupos de pacientes, que es más importante al finaliza el tercer año. En esta ocasión, las diferencias son estadísticamente significativas entre ambos grupos, y el incremento en el QUI fue mayor en las pacientes que recibieron denosumab al finalizar el tercer año de tratamiento.

Tabla 26. Cambios porcentuales en el QUI tras 3 años de tratamiento, entre ambos grupos de pacientes.

	Grupo I. Zoledrónico	Grupo II. Denosumab
12 meses	3,6	4,8
24 meses	4,1	5,2
36 meses	4,3	5,5*

*Diferencia estadísticamente significativa.



En la tabla 27 se recogen los efectos secundarios con el zoledrónico que presentaron las pacientes en algún momento de los 3 años en los que duró el estudio.

Tabla 27. Efectos secundarios atribuidos al zoledrónico, en los 3 años que duró el estudio

Zoledrónico	Número (n)	Porcentaje (%)
Fiebre	5	9,8
Mialgias	8	15,6
Artralgias	6	11,7
Náuseas	4	7,8
Cefalea	4	7,8
Fibrilación auricular	0	0
ONM	0	0
Fracturas atípicas	0	0

En la tabla 28 se recogen los efectos secundarios con el denosumab que presentaron las pacientes en algún momento de los 3 años en los que duró el estudio.

Tabla 28. Efectos secundarios atribuidos al denosumab, en los 3 años que duró el estudio

Denosumab	Número (n)	Porcentaje (%)
Fiebre	5	11,1
Celulitis	5	11,1
Eczema, reacciones cutáneas no infecciosas	6	13,3
Náuseas	4	8,8
Fibrilación auricular	0	0
ONM	0	0
Fracturas atípicas	0	0

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

Para la realización de esta Tesis Doctoral, incluimos inicialmente a 210 pacientes, para, posteriormente y una vez comprobados todos los criterios de inclusión y exclusión, efectuar el estudio en 96 mujeres afectas de osteoporosis postmenopáusica.

Se trata de un estudio “cara a cara” (*head to head* en la literatura anglosajona), prospectivo, abierto y aleatorizado. Abierto, porque no utilizamos placebo en ningún grupo y por ser diferentes las vías de administración y el intervalo de cada fármaco (el zoledrónico se administra por vía i.v. 1 vez al año, mientras que el denosumab se administra por vía subcutánea cada 6 meses). Una vez que se cumplían los criterios de inclusión en el estudio, la adjudicación de uno u otro tratamiento se hizo aleatoriamente, a partir de una serie de números obtenidos por un programa informático. La correcta aleatorización de los pacientes se confirma con los resultados obtenidos en la tabla 2, sus características basales. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad, talla, peso, envergadura, superficie corporal e IMC, por lo que podemos aceptar que los dos grupos eran similares.

En la tabla 3 se muestran los datos relacionados con el hábitat y los estilos de vida de las pacientes que participaron en nuestro estudio. De nuevo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ni en el hábitat (rural o urbano), en el consumo actual o pasado de tabaco, en el consumo actual o pasado de alcohol, en el tipo de consumo de alcohol (entre las que reconocieron beber), en el consumo de café así como en la actividad física durante el tiempo libre (sedentaria, actividad física moderada o intensa). En este caso, creemos que la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos nos reafirma en la correcta aleatorización de las pacientes.

Es bien conocida la influencia o relación de estas variables tanto con la osteoporosis como con la aparición de fracturas por fragilidad. Algunos estudios

han mostrado una asociación estadísticamente significativa como factor de riesgo para la osteoporosis de estas variables, mientras que en otros trabajos dicha asociación no ha podido establecerse de forma inequívoca. Incluso, en ocasiones se han publicado resultados aparentemente contradictorios (191-207). No entramos en la discusión de estos datos, pues creemos que al estar distribuidos de forma similar en ambos grupos, no han influido en la evolución de los marcadores que hemos estudiado.

En la tabla 4 se muestran los datos recogidos de la historia ginecológica de las pacientes. Obtuvimos que las mujeres que fueron incluidas en el grupo II (tratadas con Denosumab), habían tenido la menarquia una media de 6 meses antes que las del grupo I (tratadas con zoledrónico). Aunque las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p= 0,046$), creemos que en este caso, aún siendo así desde el punto de vista estadístico, no tiene significado clínico. Las demás variables analizadas: edad de la menopausia, años fértiles, número de partos con un hijo nacido vivo y los meses de lactancia fueron similares en ambos grupos.

En la tabla 5 mostramos la distribución de otras enfermedades en las pacientes que conformaron nuestro estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de HTA, diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo, cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia, artritis reumatoide, insuficiencia cardíaca, arritmias (sobre todo fibrilación auricular), urolitiasis u obesidad. Aunque es conocida la relación de prácticamente todas estas enfermedades con el metabolismo mineral óseo de una u otra manera (208-221), en este caso pensamos que nuestros datos ratifican, una vez más, la correcta aleatorización de ambos grupos, permitiendo la comparación directa de los datos que posteriormente presentamos, sin necesidad de efectuar ajustes por ninguna de estas variables.

En la tabla 6 se describe el consumo de fármacos que pueden estar relacionados con el metabolismo mineral óseo en ambos grupos de pacientes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas con ninguno de los fármacos que las pacientes estaban tomando en el momento de iniciarse el estudio. Es bien conocida la relación entre el consumo de estos fármacos y el

metabolismo mineral óseo, teniendo un efecto positivo en algunos casos, como las tiazidas o el tratamiento hormonal sustitutivo (222-223), posiblemente positivos, aunque sobre los que existe controversia, como ocurre con las estatinas (225-228) y los beta-bloqueantes (229,230) o bien negativos, como ocurre con los esteroides, tanto tomados por vía oral (231-234) como inhalados (235,236), los antiepilépticos (237-240) y los hipnóticos, aunque éstos últimos su efecto negativo, más que sobre el metabolismo mineral óseo, es mediante el aumento de riesgo de caídas y con ello de fracturas (241,242).

Una vez más, la distribución muy similar, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos nos lleva a confirmar la correcta aleatorización de las pacientes incluidos en nuestro estudio. Nos ha llamado la atención el elevado consumo de hipnóticos en ambos grupos, (54,9% en el grupo tratado con zoledrónico y 44,4% en el grupo tratado con denosumab).

En la tabla 7 se recoge la distribución de fracturas por fragilidad en las pacientes que formaron parte del estudio, en la primera evaluación, al comenzar el mismo. Se observa que es una población de alto riesgo, pues hasta un 66,7% de las pacientes incluidas en el grupo I y el 60% de las pacientes del grupo II, habían sufrido al menos una fractura por fragilidad al comenzar el estudio.

La distribución de las fracturas, ya fueran todas ellas valoradas en su conjunto como por separado (las fracturas vertebrales, las no vertebrales o la de cadera), fue similar en ambos grupos, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Las fracturas no vertebrales fueron las más frecuentes, con un 34% en las pacientes del grupo I, tratadas con zoledrónico y en el 33,3% en las pacientes del grupo II, tratadas con denosumab. Como fracturas no vertebrales se incluyeron, como su nombre indica, las que no afectaban a los cuerpos vertebrales, pero explícitamente no incluimos en las mismas a las fracturas de cadera.

Tanto el zoledrónico como el denosumab han sido aprobados en España como fármacos para la osteoporosis con alto riesgo de fractura. De ahí que las pacientes incluidas en el estudio están fracturadas en su mayor parte. En el

estudio HORIZON (156), de referencia para el zoledrónico, el 62% de las pacientes habían sufrido al menos una fractura vertebral en el inicio del estudio. En nuestras pacientes, el 66,7% de las pacientes que recibieron zoledrónico habían sufrido al menos una fractura por fragilidad, pero el número de pacientes que habían sufrido una fractura vertebral en ese grupo fue menor, concretamente del 24,5%. Con respecto a las pacientes del grupo II, las que recibieron denosumab, en el estudio de referencia para este fármaco, el FREEDOM (171), la prevalencia de fracturas vertebrales fue del 23,8%, algo superior al 15,6% de fracturas vertebrales observadas en este grupo.

En la tabla 8 se muestran los valores de DMO obtenidos en ambos grupos de pacientes fueron similares, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ni en la columna lumbar, ni en las distintas localizaciones anatómicas de la extremidad proximal del fémur: cuello femoral, total de cadera, trocánter e intertrocánter. Esto confirma, una vez más, la homogeneidad de ambos grupos de pacientes e indirectamente una ratificación de su correcta aleatorización. Los valores medios de T-score en la columna lumbar fueron, respectivamente, de $-2,2 \pm 1$ en el grupo I y de $-1,9 \pm 1,1$, lo cual, unido a la prevalencia de fracturas, indica que se trata de pacientes con osteoporosis severa.

En la tabla 9 se recogen los valores basales ultrasonográficos (QUS) obtenidos en el calcáneo de las pacientes incluidas en el estudio. Dichos valores fueron muy similares sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en los parámetros determinados: atenuación ultrasónica de banda ancha (*broadband ultrasound attenuation* BUA), velocidad del sonido (*speed of sound*, SOS) y su parámetro derivado, el índice cuantitativo ultrasonográfico (*quantitative ultrasound index*, QUI) o “Stiffness”.

Los resultados densitométricos mostrados en la tabla 8 y los ultrasonográficos descritos en la tabla 9, nos confirman que el estado del hueso de las pacientes, al comenzar el estudio, era similar en ambos grupos de pacientes, tanto desde el punto de vista cuantitativo (DXA) como cualitativo (QUS), si aceptamos que los

parámetros ultrasonográficos pueden medir aspectos relacionados con la calidad del hueso, como ha sido sugerido por varios autores (243-246).

En la tabla 10 se muestran los datos bioquímicos relacionados con la función renal, urea, creatinina, la estimación de la filtración glomerular por medio de la fórmula MDRD4-IDMS (247,248) y ácido úrico. En su conjunto, la función renal estaba normal, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes. Este dato era esperado, pues la existencia de una insuficiencia renal era motivo de exclusión del estudio, como se comentó previamente. Los niveles séricos de ácido úrico, proteínas totales y glucosa sérica, estaban dentro del rango de normalidad previamente establecido en nuestro laboratorio y similares en ambos grupos de pacientes.

En la tabla 11 se exponen los valores obtenidos de los parámetros analíticos específicamente relacionados con el metabolismo mineral óseo, que fueron: calcio, fósforo, calcio corregido con las proteínas totales, los marcadores bioquímicos de remodelado óseo: P1NP y osteocalcina como marcadores de formación (249), beta-crosslaps y fosfatasa ácida tartrato-resistente como marcadores de resorción (250). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de estos valores entre ambos grupos de pacientes, con la única excepción de la FATR, que estaba significativamente más elevada en el grupo II, el constituido por las pacientes que recibieron denosumab. Esto podría indicar que éstas pacientes tienen un remodelado óseo más acelerado, con una mayor actividad osteoclástica, pues la FATR es un marcador de resorción ósea (251-253), pero por otra parte, el otro marcador de resorción, el beta-crosslaps - que es un marcador más reciente, más sensible y específico que la FATR (250,254)-, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Siendo el beta-crosslaps un marcador más moderno y sensible y mostrando los demás marcadores valores similares, creemos que en su conjunto, el remodelado óseo, se encontraba en las mismas condiciones, al iniciarse el estudio.

Los valores de PTH fueron similares en ambos grupos de pacientes y se encontraban dentro del rango de normalidad de nuestro laboratorio, pero las cifras

de vitamina D, estimadas por su metabolito de reserva, la 25 hidroxivitamin D (25-HCC) o calcifediol, mostraron unos valores medios de 24,3 y 25,6 ng/mL, por debajo de los valores recomendados, que se han establecido por consenso en 30 ng/mL (255-257). En la actualidad, se considera que entre 20 y 30 ng/mL existe una insuficiencia de vitamina D y por debajo de 20 ng/mL, se define la deficiencia (255-258).

La media de nuestras pacientes fue de insuficiencia, pero en la figura 14 se aprecia que hasta el 67% de las mismas de las mismas estaban por debajo de los 30 ng/mL, el 72% de las pacientes del grupo I, tratadas con zoledronato y el 61,4% de las pacientes del grupo II, tratadas con Denosumab. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de hipovitaminosis D entre ambos grupos, como se observa en la tabla 12.

La presencia de cifras bajas de vitamina D en pacientes afectas de osteoporosis se ha constatado en otros estudios, tanto nacionales como internacionales. La deficiencia de vitamina D es bien conocida en la población en general (259), incluso en países soleados como España y en poblaciones sanas y jóvenes, como por ejemplo se ha constatado en estudios realizados tanto en médicos internos residentes (MIR) (260) como en alumnos de Medicina de nuestra Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (261). Cuando los estudios se han efectuado en pacientes, las cifras de hipovitaminosis D se aún más elevadas (262-271), llegando a cifras cercanas al 100% los casos de fractura de cadera (272-274). La prevalencia de hipovitaminosis D en torno al 70%, como se ha observado en nuestras pacientes, es similar a la obtenida por otros autores en pacientes afectas de osteoporosis postmenopáusica (275-278).

Aplicamos 2 escalas para el cálculo del riesgo de fractura a 10 años, la escala FRAX® y la QFracture®, ambas muy conocidas y utilizadas (279-290). Por consenso, se ha establecido las cifras del 20% para cualquier fractura (*major*) y del 3% para la fractura de cadera (*hip*) como puntos de corte a partir de los cuales es adecuado, desde el punto de vista costo-beneficio, tratar a los pacientes afectos de osteoporosis (291-293). Observamos en la tabla 13 que nuestras pacientes fueron correctamente clasificadas como de alto riesgo de fractura,

porque el valor medio del riesgo de fractura de cadera, aplicando la escala de riesgo FRAX® fue del 6% en las pacientes del grupo tratado con zoledronato y del 5,1% del grupo tratado con denosumab, con cifras muy similares obtenidas al aplicar la escala QFracture®, que fueron del 6,8% para el grupo tratado con zoledronato y del 4,7% para el grupo que recibió denosumab.

En la segunda parte de nuestro trabajo hemos comparado los cambios en distintos parámetros, analíticos, densitométricos y ultrasonográficos en ambos grupos de pacientes, después de 3 años de tratamiento. Así, comenzando con los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, en la tabla 14 mostramos los cambios observados en el procolágeno tipo I (P1NP). Se aprecia que ambos fármacos producen un importante descenso de la actividad del P1NP, que es un indicador de la actividad osteoblástica. Es bien conocido, desde hace algún tiempo, que la actividad osteoclástica y osteoblástica siempre se modifican de manera similar y así la disminución de una genera disminución de la otra (294-299). Los cambios observados en las pacientes tratadas con zoledrónico, son muy similares a los publicados en el estudio de referencia sobre este fármaco y su uso en la osteoporosis postmenopáusicas, el HORIZON (156). En el mismo, el P1NP disminuyó de manera significativa, aunque en dicho estudio los cambios se mostraron en unidades absolutas y no en porcentaje como hemos hecho nosotros. El efecto del zoledrónico parece más intenso tras el primer año de tratamiento para posteriormente aumentar ligeramente en el segundo y tercer año. Estos mismos resultados han sido observados en nuestras pacientes (Figura 15).

El otro marcador bioquímico de formación ósea que determinamos fue la osteocalcina, que es una proteína sintetizada por los osteoblastos y que por lo tanto indica la actividad formadora. La osteocalcina fue utilizada mucho en el pasado siendo entonces el marcador de referencia para estimar la actividad osteoblástica (300-302), pero en la actualidad se prefiere emplear el P1NP (300). En nuestras pacientes observamos un descenso de la osteocalcina tras la administración de zoledrónico, también más importante después del primer año de tratamiento, aunque porcentualmente menor al observado con el P1NP. No

hemos encontrado en la literatura estudios que hayan utilizado la osteocalcina como marcador de formación ósea en pacientes tratados con zoledrónico, por lo que no podemos comparar nuestros resultados con otros.

En las pacientes que recibieron denosumab, se obtuvo el mismo resultado, un marcado descenso de los marcadores de formación, tanto del P1NP como de la osteocalcina. Estos resultados son similares a los descritos en el estudio de referencia sobre denosumab, el FREEDOM (171), que mostró un descenso porcentual de alrededor del 70% tras el primer año de tratamiento, que se mantuvo durante 3 años. En nuestro estudio, porcentualmente, el descenso fue similar, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en los cambios obtenidos en ambos marcadores (P1NP y osteocalcina) durante los 3 años de tratamiento con los dos fármacos utilizados. Tampoco hemos encontrado estudios realizados con denosumab en los que se utilice la osteocalcina como marcador de formación ósea, por las mismas razones que indicábamos anteriormente.

Con respecto a los marcadores de resorción ósea, el beta-crosslaps o CTX disminuyó de manera significativa en las pacientes que recibieron tanto zoledrónico como denosumab. En el estudio HORIZON, con zoledrónico, el descenso se expresó en unidades absolutas y no como porcentaje de cambio y el descenso observado en el primer año después del tratamiento fue de 0,4 ng/mL a 0,1 ng/mL, para posteriormente aumentar a 0,15 ng/mL en el segundo año y 0,20 ng/mL en el tercer año (156). En el caso del denosumab, el descenso expresado como porcentaje con respecto al valor basal fue del 85% en el primer año, manteniéndose en descenso rondando el 80% en los años segundo y tercero (171). En nuestras pacientes del grupo II, tratadas con denosumab, el cambio observado fue de un descenso de 82,3% con respecto al valor inicial, al año de tratamiento que se mantuvo constante en cifras del 80% en los años segundo y tercer, que coincide notablemente con lo descrito en el FREEDOM.

El otro marcador de remodelado óseo indicador de la actividad osteoclástica estudiado fue la fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR), que es un enzima liberado por el osteoclasto. La reducción de la actividad observada en nuestras

pacientes fue muy elevada, con cifras alrededor del 80% en todos los casos, pero sin observarse diferencias estadísticamente significativas al final del tercer año entre las pacientes tratadas con zoledrónico o con denosumab.

No hemos encontrado prácticamente ningún trabajo en el que se utilice la FATR como marcador de resorción, ya que la misma ha sido sustituida por el beta-crosslaps como marcador de resorción en todos los estudios. Sin embargo, la FATR es un marcador sensible y específico y en nuestra opinión quizá esté un tanto infravalorado (303-305).

La densidad mineral ósea (DMO) aumento en ambos grupos de pacientes en la columna lumbar, L2-L4, ya desde el primer año y de forma continua hasta el tercer año. Al final del mismo, las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de denosumab, que mostró un incremento superior al de zoledrónico, pero solo al final del tercer año. Los incrementos observados con zoledrónico fueron del 6,5% en el primer año, 7,1% en el segundo y 7,5% en el tercero, cifras que son similares a las publicadas en otros trabajos. Así, de nuevo en el HORIZON (156), el incremento observado en la DMO fue del 3,5% en el primer año, del 6% en el segundo año y del 6,5% en el tercer año. Los cambios observados en nuestras pacientes fueron algo superiores, concretamente del 6,5% en el primer año, que contrasta con el 3,5% descrito en el HORIZON, si bien en los años posteriores, el incremento fue más parecido al previamente descrito, sobre el 7%. Quizá una de las razones que justifique estas diferencias haya sido la edad de las pacientes, siendo algo más jóvenes las que formaron parte de nuestro estudio, con una edad media de 64,8 años, bastante inferior a la edad media de las pacientes que participaron en el HORIZON, que fue de 73 años (295). Por el contrario, en la DMO medida en la cadera, las pacientes que recibieron zoledrónico mostraron un incremento en el primer año del 4,1% en el cuello femoral, que fue significativamente superior al obtenido por el denosumab en el primer año, del 3,2%, para posteriormente irse igualando, de forma que al final del tercer año, las diferencias en la DMO del cuello femoral no existían. Estos cambios fueron similares a los descritos en el estudio HORIZON, que oscilaron en una ganancia de entre el 3% en el primer año y del 4% al finalizar el tercer año

(156). En el total de cadera nuevamente obtuvimos un incremento tras el primer año de tratamiento que fue significativamente superior en la mujeres que recibieron zoledrónico, comparado con aquéllas que recibieron denosumab (4,3% vs 3,4% , $p < 0,05$). Sin embargo, al final del tercer año de estudio, los valores densitométricos se solaparon, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entonces (5,6% vs. 5,3%). El incremento de la DMO descrito en el estudio HORIZON fue del 4% en el cuello femoral al final del tercer año (156). En nuestras pacientes el incremento fue algo superior, concretamente del 5,3%. Las razones pueden ser las mismas apuntadas anteriormente para la DMO de la columna lumbar. Con denosumab obtuvimos un incremento en la DMO del total de cadera del 3,2% en el primer año, del 4,1% en el segundo año y del 5% en el tercer año. En el estudio FREEDOM (171), el incremento en el total de cadera estuvo alrededor de 4% durante los 3 años, resultados algo diferentes a los encontrados por nosotros. Los cambios en el trocánter y el intertrocánter fueron similares en ambos grupos I y II, sin obtenerse diferencias estadísticamente significativas al final del tercer año de tratamiento en ningún caso. No hemos encontrado en la literatura estudios con los que comparar nuestros resultados, lo cual creemos que se debe a que en la actualidad se tiende a mostrar la DMO tan solo del cuello femoral y del total de cadera, como ocurrió en los dos estudios de referencia para zoledrónico y denosumab (156,171).

Una novedad en nuestro estudio ha sido el poder estimar lo cambios en el TBS en las pacientes tratadas con zoledrónico o denosumab. El TBS es un nuevo parámetro aún en estudio, que parece estimar las conexiones trabeculares con un programa informático que complementa el empleado para medir la DMO. El TBS parece ser un nuevo y prometedor parámetro para medir la calidad del hueso, de momento solamente en la columna lumbar (177,306,307,120,121,123).

No hemos encontrado en la literatura que hemos podido consultar ningún estudio que haya comparado los cambios producidos en el TBS con dos potentes antirresortivos, como son zoledrónico y denosumab. En nuestras pacientes, al cabo de 3 años, los valores de TBS son estadísticamente superiores en las mujeres que recibieron denosumab (4,3% vs. 3,2%), lo cual sugiere una mejoría

en la microarquitectura ósea producida por denosumab, lo cual habría sido previamente sugerida por otros autores (308,309).

Cuando analizamos los cambios producidos tras 3 años de tratamiento en los parámetros ultrasonográficos de calcáneo, obtuvimos que las pacientes que habían recibido denosumab mostraron un incremento estadísticamente significativo tanto en el SOS como en el QUI con respecto a las pacientes que recibieron zoledrónico (5,7% vs. 4,1% para el SOS, $p < 0,01$ y 5,5% vs. 4,3% para el QUI, $p < 0,001$). Estos resultados parecen indicar que denosumab produce, además de aumentar la cantidad –DMO- del hueso, una mejoría de la calidad del mismo, pues ya hemos comentado que algunos estudios sugieren que los parámetros ultrasonográficos podrían reflejar aspectos relacionados con la calidad ósea (243-246).

Valorando en su conjunto los resultados obtenidos con el TBS y los parámetros ultrasonográficos, nuestros resultados sugieren que denosumab mejora la calidad del hueso de manera estadísticamente superior a zoledrónico en mujeres postmenopáusicas.

Finalmente, en lo que respecta a los efectos secundarios, en las pacientes que recibieron zoledrónico la mialgia fue el efecto secundario más frecuente, pues apareció en el 15,6%, seguida de artralgia, que se observó en el 11,7% de las pacientes. La fiebre, náuseas y cefalea no llegaron a alcanzar el 10% de los casos.

En cambio, en las pacientes que recibieron denosumab, los efectos secundarios más frecuente fueron eczemas y reacciones cutáneas no infecciosas, que se produjeron en el 13,3% de las pacientes, seguidos de fiebre y celulitis en el 11,1% de las mismas.

Queríamos destacar que no observamos ningún caso de fibrilación auricular, osteonecrosis de maxilares o de fracturas diafisarias en las pacientes de nuestro estudio. Cuando se publicó el estudio HORIZON, se describió un incremento en el

riesgo de fibrilación auricular (156), riesgo que posteriormente fue descartado por varios estudios y metaanálisis (310-312).

La osteonecrosis de maxilares es un problema que aparece predominantemente en pacientes que sufren cáncer y que reciben unas dosis de bifosfonatos muy superiores a las utilizadas en el tratamiento de la osteoporosis (313-317). No recogimos ningún caso de ONM en nuestras pacientes como tampoco de fracturas diafisarias o atípicas, otra complicación recientemente descrita y que parece más bien relacionada con pacientes que reciben bifosfonatos durante más tiempo que el administrado en nuestros casos (318-322). En el estudio HORIZON, se describió la aparición de 1 caso de ONM en las pacientes que recibieron zoledrónico y 1 caso también en las que recibieron placebo (156). Sin embargo, en el seguimiento de hasta 9 años que se ha realizado en estas pacientes, no se describieron nuevos casos de ONM.

Con denosumab también se ha efectuado un seguimiento a largo plazo de las pacientes que participaron en el estudio de referencia, el FREEDOM, habiéndose publicado la aparición de 6 casos de ONM y 1 de fractura diafisaria (323). Dado el número de pacientes que recibieron el fármaco y el escaso número de complicaciones, estos datos confirman la seguridad de ambos fármacos.

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1.- Tras la administración de ácido zoledrónico y de denosumab se produce un aumento de la DMO, tanto en la columna lumbar (L2-L4) como en todas las localizaciones anatómicas de la extremidad proximal del fémur, siendo estadísticamente significativo en todos los casos con respecto a los valores basales. El incremento observado en la columna lumbar al final del tercer año fue significativamente superior en las pacientes que recibieron denosumab, mientras que en la cadera el aumento fue similar con ambos fármacos.

2.- Al comparar el efecto de ambos fármacos en los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, se observó un marcado descenso de todos los marcadores analizados, tanto de formación como de resorción ósea, con respecto a los valores basales. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la reducción obtenida con uno u otro fármaco en ninguno de los marcadores.

3.- El TBS aumenta de forma estadísticamente significativa con respecto a los valores basales en ambos grupos de pacientes. Sin embargo, el incremento es significativamente superior al final del tercer año en las pacientes que recibieron denosumab.

4.- Los parámetros ultrasonográficos medidos en el calcáneo aumentaron en ambos grupos de pacientes. Sin embargo, el incremento es significativamente superior al final del tercer año en el SOS y en el QUI en las pacientes que recibieron denosumab.

5.- Los efectos secundarios fueron escasos y no obligaron a suspender el tratamiento. El efecto adverso más comúnmente observado con el tratamiento de zoledrónico fue la mialgia, mientras que en el tratamiento con denosumab fueron las reacciones cutáneas y los eczemas.

BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA. 2001; 285:785-95.
- 2.- Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Rev Clin Esp. 2008;208(Supl 1):1-24.
- 3.- González Macías J, Olmos Martínez JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. Rev Osteoporos Metab Miner. 2010;2:5-17.
- 4.- Kular J, Tickner J, Chim SM, Xu J. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. Clin Biochem. 2012;45(12):863–73.
- 5.- Li Z, Kong K, Qi W. Osteoclast and its roles in calcium metabolism and bone development and remodeling. Biochem Biophys Res Commun. 2006;343:345–50.
- 6.- Hodge JM, Kirkland MA, Nicholson GC. Multiple roles of m-csf in human osteoclastogenesis. J Cell Biochem. 2007;102:759–68.
- 7.- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell. 1998;93:165–76.
- 8.- Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, et al. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory actor/osteoprotegerin. Biochem Biophys Res Commun. 1998;247:610–5.
- 9.- Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATC1 (NFAT2)

- integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell*. 2002;3:889–901.
- 10.- Koga T, Inui M, Inoue K, Kim S, Suematsu A, Kobayashi E, et al. Costimulatory signals mediated by the itam motif cooperate with rankl for bone homeostasis. *Nature*. 2004;428:758–63.
 - 11.- Ang ESM, Zhang P, Steer JH, Tan JWY, Yip K, Zheng MH, et al. Calcium/calmodulin-dependent kinase activity is required for efficient induction of osteoclast differentiation and bone resorption by receptor activator of nuclear factor kappa b ligand (RANKL). *J Cell Physiol*. 2007;212:787–95.
 - 12.- Sato K, Suematsu A, Nakashima T, Takemoto-Kimura S, Aoki K, Morishita Y, et al. Regulation of osteoclast differentiation and function by the camk-creb pathway. *Nat Med*. 2006;12:1410–6.
 - 13.- Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med*. 2005;11:76–81.
 - 14.- Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt signaling in bone metabolism. *J Bone Miner Metab*. 2009;27:265–71.
 - 15.- Lynch MP, Capparelli C, Stein JL, Stein GS, Lian JB. Apoptosis during bone-like tissue development in vitro. *J Cell Biochem*. 1998;68:31–49.
 - 16.- Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*. 2011;26:229–38.
 - 17.- Tanaka-Kamioka K, Kamioka H, Ris H, Lim S-S. Osteocyte shape is dependent on actin filaments and osteocyte processes are unique actin-rich projections. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1555–68.
 - 18.- Cowin SC, Moss-Salentijn L, Moss ML. Candidates for the mechanosensory system in bone. *J Biomech Eng*. 1991;113:191–7.

- 19.- Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, Feng JQ, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med.* 2011;17:1231–4.
- 20.- Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, Li M, Kobayashi T, Kohno K, et al. Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metab.* 2007;5:464–75.
- 21.- Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo Y, Weng T, Wang J, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1651–61.
- 22.- Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One.* 2011;6:e25900.
- 23.- Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1575–82.
- 24.- McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2009;7:134-9.
- 25.- Allori AC, Sillon AM, Warren SM. Biological basis of bone formation, remodeling, and repair-part I: biochemical signaling molecules. *Tissue Eng Part B Rev.* 2008;14:259-73.
- 26.- Chau JF, Leong WF, Li B. Signaling pathways governing osteoblast proliferation, differentiation and function. *Histol Histopathol.* 2009;24:1593-606.
- 27.- Goltzman D. Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473:218-24.

- 28.- Anderson PH, Lam NN, Turner AG, Davey RA, Kogawa M, Atkins GJ, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in bone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:190-4.
- 29.- Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss, an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 2006;116:1186-94.
- 30.- Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle.* 2008;7:1348-52.
- 31.- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319-28.
- 32.- Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P, Perkovic S, Streichert T, Emeson RB, et al. The role of calcitonin and α -calcitonin gene-related peptide in bone formation. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473:210-7.
- 33.- Warden SJ, Robling AG, Haney EM, Turner CH, Bliziotes MM. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). *Bone.* 2010;46:4-12.
- 34.- Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:769-79.
- 35.- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3318-25.
- 36.- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002;359:1841-50.
- 37.- De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56:208-14.

- 38.- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
- 39.- Natsui K, Tanaka K, Suda M, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int.* 2006;17:105-8.
- 40.- Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *Eur J Radiol.* 2009;71:388-91.
- 41.- Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone.* 1993;14(Suppl 1):S89-S97.
- 42.- Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int.* 2000;11:577-82.
- 43.- Francis RM, Aspray TJ, Hide G, Sutcliffe AM, Wilkinson P. Back pain in osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19(7):895-903.
- 44.- Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *JAMA.* 2004;292:2890-900.
- 45.- Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(Suppl 2):S3-S7.
- 46.- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-33.
- 47.- Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Sawka A, Hopman WM, Pickard L, et al. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2009;20:703-14.

- 48.- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbot TA, Berger M. Patients with prior fractures have increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15:721–7.
- 49.- National Osteoporosis Foundation (NOF). Risk assessment. Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis 2003.
- 50.- Barrett-Connor E, Sajjan SG, Siris ES, Miller PD, Chen YT, Markson LE. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int.* 2007.
- 51.- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16(6):581-9.
- 52.- Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004;35:1029-37.
- 53.- Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int.* 2007;18:1617-24.
- 54.- Barrett-Connor E, Weiss TW, McHorney CA, Miller PD, Siris ES. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int.* 2009; ;20(5):715-22.
- 55.- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1813-9.
- 56.- Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res.* 1995;10:175-7.
- 57.- Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med.* 2005;353:595-603.

- 58.- Looker AC, Orwell ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1761-8.
- 59.- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2001;116:86-8.
- 60.- Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andía JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int.* 2005;16:603-9.
- 61.- Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997;7:59-64.
- 62.- Kanis JA, Odén A, Johnell O, De Laet C, Jonson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fractures. *Bone.* 2003;32:468-73.
- 63.- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Late, Jonsson B. Ten years probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12:989-95.
- 64.- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporosis fracture in men and woman: an observational study. *Lancet.* 1999;353:878-82.
- 65.- Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2005;20:494-500.

- 66.- Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust.* 1997;167:404-5.
- 67.- 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;301:513-21.
- 68.- Chrischiller EA, Butter CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis. *Arch Inter Med.* 1991;151:2026-32.
- 69.- Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota. *J Bone Miner Res.* 1992;7:221-7.
- 70.- Roy DK, O'Neill TV, 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. *Osteopor Int.* 2003;14:19-26.
- 71.- 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; 17:716-24.
- 72.- The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002;17:716-24.
- 73.- Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ, et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporos Int.* 1999;9:206-13.
- 74.- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med.* 1991;114:919-23.

- 75.- Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2001;12:85-90.
- 76.- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1996; 11:1010-8.
- 77.- Cooper C, Campion G, Melton JL III. Hip fractures in the elderly: a world wide projection. *Osteoporos Int.* 2001;12:136-9.
- 78.- Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alvaha E, Tuppurainen M, Saarikoshi S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteopor Int.* 2000;11:265-70.
- 79.- Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;9:2-8.
- 80.- Cauley JA. Public health impact of osteoporosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(10):1243-51.
- 81.- Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. IOF CSA Working Group on Fracture Epidemiology. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2011;22(5):1277-88.
- 82.- Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al.; EU Review Panel of IOF. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2013;8(1-2):137.
- 83.- Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int.* 2006; 17(3):464-70.

- 84.- Tenías JM, Mifsut Miedes D. Hip fracture incidence: trends, seasonality and geographic distribution in a Health District in the Autonomous Community of Valencia, Spain (1994-2000). *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78(4):539-46.
- 85.- Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int*. 2014;25(4):1267-74.
- 86.- Kloppenburg S, Cabrera D, Gómez de Tejada M, Navarro M, Vega N, Arbelo A, et al. Cambios en la prevalencia de la fractura de cadera en Gran Canaria tras 20 años de seguimiento. *Rev Clin Esp*. 2013;213(Espec Congr):645.
- 87.- González López-Valcárcel B, Sosa Henríquez M. Estimación del riesgo de fractura osteoporótica a los 10 años para la población española. *Med Clin*. 2013;140(3):104-9.
- 88.- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-41.
- 89.- McCloskey E. Assessing fracture risk in patients with osteoporosis. *Practitioner*. 2013;257(1765):19-21,2-3.
- 90.- Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom*. 2007;10:102-10.
- 91.- Jódar Gimeno E. Identificación del paciente con alto riesgo de fractura. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2 (Supl 3): S12-S21.
- 92.- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):455-66.

- 93.- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:385-97.
- 94.- Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX™ tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:30.
- 95.- González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone.* 2012;50(1):373-7.
- 96.- Kanis JA, Oden A, Johansson H, McCloskey E. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):423-31.
- 97.- Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med.* 2009;169:2087-94.
- 98.- Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1793-9.
- 99.- Leslie WD, Hans D. On Lumpers and Splitters: The FRAX Debate Continues. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1989-92.
- 100.- Díez Pérez A. El debate sobre la escala FRAX. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2(1):5-6.
- 101.- Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22:2395–411.

- 102.- Hans DB, Kanis JA, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, et al. Joint official positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. Executive summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX® in clinical practice. *J Clin Densitom.* 2011;14:171–80.
- 103.- Chapurlat R. Contribution and limitations of the FRAX® tool. *Joint Bone Spine.* 2013;80(4):355-7.
- 104.- Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009;339:b4229.
- 105.- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23-57.
- 106.- Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas.* 2013;75(4):392-6.
- 107.- Khan SN, Craig L, Wild R. Osteoporosis: therapeutic guidelines. Guidelines for practice management of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(4):694-702.
- 108.- National Clinical Guideline Centre (UK). Osteoporosis: Fragility Fracture Risk Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. NICE Clinical Guidelines, No. 146. London: Royal College of Physicians (UK); August 2012.

- 109.- Camacho P, Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover. En: Murray J. Favus, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6.a ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 127-33.
- 110.- Navarro L, Blázquez JA, Del Pino J, Almar R, Cháfer M, Mateos F. Utilidad clínica de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo en la mujer posmenopáusica reciente: estudio longitudinal a 2 años. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131:333-8.
- 111.- Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res*. 1997; 12:1083-91.
- 112.- Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79:1693-700.
- 113.- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997; 337:1641-7.
- 114.- Singe MD, Frederick R, Eyre D, David R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75:739-50.
- 115.- Riggs BL, Melton LJ, Ófallon WM. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone*. 1996; 18:197-201.
- 116.- Hlaing TT1, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(Pt 2):189-202.
- 117.- Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture:

- applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone*. 2008;42(4):775-87.
- 118.- Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom*. 2013;16(3):287-96.
- 119.- Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuau L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom*. 2011;14(3):302-12.
- 120.- Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a non-invasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014;29(3):518-30.
- 121.- Roux JP, Wegrzyn J, Boutroy S, Bouxsein ML, Hans D, Chapurlat R. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: an ex vivo study. *Osteoporos Int*. 2013;24(9):2455-60.
- 122.- Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Zhou B, Wang J, et al. Trabecular bone score (TBS)--a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1963-70.
- 123.- Silva BC, Walker MD, Abraham A, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, et al. Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese American and white women. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):554-61.
- 124.- Popp AW, Buffat H, Eberli U, Lippuner K, Ernst M, Richards RG, et al. Microstructural Parameters of Bone Evaluated Using HR-pQCT Correlate

- with the DXA-Derived Cortical Index and the Trabecular Bone Score in a Cohort of Randomly Selected Premenopausal Women. *PLoS One*. 2014;9(2):e88946.
- 125.- Pothuaud L, Barthe N, Krieg MA, Mehse N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom*. 2009;12(2):170-6.
- 126.- Winzenrieth R, Dufour R, Pothuaud L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(2):104-9.
- 127.- Rabier B, Heraud A, Grand-Lenoir C, Winzenrieth R, Hans D. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone*. 2010;46(1):176-81.
- 128.- Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int*. 2013;24(3):991-8.
- 129.- Krueger D, Fidler E, Libber J, Aubry-Rozier B, Hans D, Binkley N. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. *J Clin Densitom*. 2014;17(1):60-5.
- 130.- Lamy O, Krieg MA, Stoll D, Aubry-Rozier B, Metzger M, Hans D. The OsteoLaus Cohort Study: Bone mineral density, microarchitecture score and vertebral fracture assessment extracted from a single DXA device in combination with clinical risk factors improve significantly the identification of women at high risk of fracture. *Osteologie*. 2012;21:77-82.

- 131.- Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: The OPUS study. *Bone*. 2013;57(1):232-6.
- 132.- Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res*. 2011;26(11):2762-9.
- 133.- Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):77-85.
- 134.- Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, et al. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(2):399-407.
- 135.- Leib E, Winzenrieth R, Aubry-Rozier B, Hans D. Vertebral microarchitecture and fragility fracture in men: A TBS study. *Bone*. 2014;62:51-5.
- 136.- Günther B, Popp A, Stoll D, Rosier B, Perrelet R, Hans D, et al. Beneficial effect of PTH on spine BMD and microarchitecture (TBS) parameters in postmenopausal women with osteoporosis. A 2-year study. *Osteoporosis Int*. 2012;23(Suppl 2):S332-S333(abstract).
- 137.- Hans D, Krieg M, Lamy O, Felsenberg D. Beneficial Effects of strontium ranelate compared to alendronate on trabecular bone score in post menopausal osteoporotic women. A 2-year study. *Osteoporosis Int*. 2012;23(Suppl 2):S265-S267(abstract).
- 138.- McClung M, Lippuner K, Brandi M, Kaufman J-M, Zanchetta J, Krieg M, et al. Denosumab significantly improved trabecular bone score (TBS), an

- index of trabecular microarchitecture, in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2012;27(Suppl 1):S58-S59 (abstract).
- 139.- Popp AW, Guler S, Lamy O, Senn C, Buffat H, Perrelet R, et al. Effects of zoledronate versus placebo on spine bone mineral density and microarchitecture assessed by the trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis: a three-year study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(3):449-54.
- 140.- Krieg MA, Aubry-Rozier B, Hans D, Leslie WD. Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. *Osteoporos Int.* 2013;24(3):1073-8.
- 141.- Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. *Endocrine Pract* 2010;16(6):1016-9.
- 142.- Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2007;22(4):503-8.
- 143.- Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res.* 2005;20(12):2105-15.
- 144.- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4118-24.

- 145.- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280(24):2077-82.
- 146.- Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1555-65.
- 147.- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282(14):1344-52.
- 148.- Boonen S, McClung MR, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Barton IP, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *J Amer Geriatr Soc*. 2004;52(11):1832-9.
- 149.- Boonen S, Vanderschueren D. Fracture protection in osteoporosis with risedronate. *Hosp Med*. 2004;65(9):535-40.
- 150.- Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*. 2001;69(4):242-7.
- 151.- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344(5):333-40.
- 152.- Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(4):277-85.
- 153.- Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on

- fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241-9.
- 154.- Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, 3rd, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int.* 2004;15(10):792-8.
- 155.- Cauley JA, Black D, Boonen S, Cummings SR, Mesenbrink P, Palermo L, et al. Once-yearly zoledronic acid and days of disability, bed rest, and back pain: randomized, controlled HORIZON Pivotal Fracture Trial. *J Bone Miner Res.* 2011;26(5):984-92.
- 156.- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22.
- 157.- Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):243-54.
- 158.- Eastell R, Lang T, Boonen S, Cummings S, Delmas PD, Cauley JA, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int.* 2010;21(7):1277-85.
- 159.- Grbic JT, Black DM, Lyles KW, Reid DM, Orwoll E, McClung M, et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc.* 2010;141(11):1365-70.
- 160.- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women

- with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637-45.
- 161.- 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;295(23):2727-41.
- 162.- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3609-17.
- 163.- Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(9):1514-24.
- 164.- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*. 1999;281(23):2189-97.
- 165.- Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2008;23(12):1923-34.
- 166.- Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Teglbjaerg CS, Felsenberg D, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):351-63.

- 167.- Palacios S, de Villiers TJ, Nardone Fde C, Levine AB, Williams R, Hines T, et al. Assessment of the safety of long-term bazedoxifene treatment on the reproductive tract in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 7-year, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Maturitas*. 2013;76(1):81-7.
- 168.- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-41.
- 169.- Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164(18):2024-30.
- 170.- Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005;353(6):555-65.
- 171.- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-65.
- 172.- Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):694-701.
- 173.- Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Hall J, D. K. Eight years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the first five years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res*. 2013;28 (Suppl 1):LB-MO26.

- 174.- Kyrgidis A, Toulis KA. Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int.* 2011;22(1):369-70.
- 175.- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43(2):222-9.
- 176.- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2816-22.
- 177.- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350(5):459-68.
- 178.- Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1687-95.
- 179.- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23-57.
- 180.- Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone.* 2009;45(6):1059-64.
181. Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. *Bull World Health Organ.* 2008;86(8):650-2.

- 182.- Sosa M, Saavedra P, Gomez-Alonso C, Mosquera J, Torrijos A, Munoz-Torres M, et al. Postmenopausal women with Colles' fracture have bone mineral density values similar to those of controls when measured with calcaneus quantitative ultrasound. *Eur J Intern Med.* 2005;16(8):561-6.
- 183.- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137-48.
- 184.- Diaz Curiel M, Garcia JJ, Carrasco JL, Honorato J, Perez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometria en la poblacion femenina española. *Med Clin (Barc).* 2001;116(3):86-8.
- 185.- Sosa M, Hernandez D, Estevez S, Rodriguez M, Liminana JM, Saavedra P, et al. The range of bone mineral density in healthy Canarian women by dual X-ray absorptiometry radiography and quantitative computer tomography. *J Clin Densitom.* 1998;1(4):385-93.
- 186.- Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B, Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les O. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int.* 2012;23(5):1489-501.
- 187.- Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpello A, et al. "Trabecular Bone Score" (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone.* 2013;53(1):154-9.
- 188.- Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem.* 2008;54(1):188-96.
- 189.- Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, Bjarnason NH, Ravn P, Fledelius C, et al. Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived

- degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem.* 1998;44(11):2290-300.
- 190.- Berga Cullere C, Gorgas Torner MQ, Altimiras Ruiz J, Tuset Creus M, Besalduch Martin M, Capdevila Sunyer M, et al. [Detecting adverse drug events during the hospital stay]. *Farmacía Hospitalaria.* 2009;33(6):312-23.
- 191.- Aloia JF, Cohn SH, Vaswani A, Yeh JK, Yuen K, Ellis K. Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Am J Med.* 1985;78(1):95-100.
- 192.- Sampson HW. Alcohol and other factors affecting osteoporosis risk in women. *Alcohol Res Health.* 2002;26(4):292-8.
- 193.- Moyad MA. Osteoporosis: a rapid review of risk factors and screening methods. *Urol Oncol.* 2003;21(5):375-9.
- 194.- Pothiwala P, Evans EM, Chapman-Novakofski KM. Ethnic variation in risk for osteoporosis among women: a review of biological and behavioral factors. *J Womens Health (Larchmt).* 2006;15(6):709-19.
- 195.- El Maghraoui A, Mouinga Abayi DA, Ghozlan I, Mounach A, Nouijai A, Ghazi M, et al. Prevalence and risk factors of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and hip bone densitometry. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):271-2.
- 196.- Burke-Doe A, Hudson A, Werth H, Riordan DG. Knowledge of osteoporosis risk factors and prevalence of risk factors for osteoporosis, falls, and fracture in functionally independent older adults. *J Geriatr Phys Ther.* 2008;31(1):11-7.
- 197.- Luz Rentero M, Carbonell C, Casillas M, Gonzalez Bejar M, Berenguer R. Risk factors for osteoporosis and fractures in postmenopausal women between 50 and 65 years of age in a primary care setting in Spain: a questionnaire. *Open Rheumatol J.* 2008;2:58-63.

- 198.- Schnatz PF, Marakovits KA, O'Sullivan DM. Assessment of postmenopausal women and significant risk factors for osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(9):591-6.
- 199.- Keramat A, Larigani B, Adibi H. Risk factors for spinal osteoporosis as compared with femoral osteoporosis in urban Iranian women. *Iran J Public Health.* 2012;41(10):52-9.
- 200.- Al-Ani AN, Neander G, Samuelsson B, Blomfeldt R, Ekstrom W, Hedstrom M. Risk factors for osteoporosis are common in young and middle-aged patients with femoral neck fractures regardless of trauma mechanism. *Acta Orthop.* 2013;84(1):54-9.
- 201.- Cummins NM, Jakeman PM, Sestak I, Murphy N, Carroll P. The effect of behavioural risk factors on osteoporosis in Irish women. *Ir J Med Sci.* 2013;182(1):97-105.
- 202.- Kuru P, Akyuz G, Cersit HP, Celenlioglu AE, Cumhuri A, Biricik S, et al. Fracture history in osteoporosis: risk factors and its effect on quality of life. *Balkan Med J.* 2014;31(4):295-301.
- 203.- Ferencz V, Horvath C, Huszar S, Bors K. [Assessment of risk factors for fractures in postmenopausal women with osteoporosis]. *Orv Hetil.* 2015;156(4):146-53.
- 204.- Rouzi AA, Ardawi MS, Qari MH, Bahksh TM, Raddadi RM, Ali AY, et al. Risk factors for falls in a longitudinal cohort study of Saudi postmenopausal women: the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study. *Menopause.* 2015.
- 205.- Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The Rancho Bernardo Study. *JAMA.* 1994;271(4):280-3.
- 206.- De Vernejoul MC, Bielakoff J, Herve M, Gueris J, Hott M, Modrowski D, et al. Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and

- tobacco consumption in osteoporosis in middle-aged men. *Clin Orthop Relat Res.* 1983(179):107-15.
- 207.- Naves Diaz M, O'Neill TW, Silman AJ. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. *European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporos Int.* 1997;7(1):65-71.
- 208.- Qorbani M, Bazrafshan HR, Aghaei M, Dashti HS, Rezapour A, Asayesh H, et al. Diabetes mellitus, thyroid dysfunctions and osteoporosis: is there an association? *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12(1):38.
- 209.- Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, Silva RG, Zerbini CA, Martini LA. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(4):216-22.
- 210.- Pennisi P, Russo E, Gaudio A, Veca R, D'Amico F, Mangiafico RA, et al. The association between carotid or femoral atherosclerosis and low bone mass in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. Does osteoprotegerin play a role? *Maturitas.* 2010;67(4):358-62.
- 211.- Bandeira E, Neves AP, Costa C, Bandeira F. Association between vascular calcification and osteoporosis in men with type 2 diabetes. *J Clin Densitom.* 2012;15(1):55-60.
- 212.- Szulc P. Association between cardiovascular diseases and osteoporosis-reappraisal. *Bonekey Rep.* 2012;1:144.
- 213.- Keller JJ, Lin CC, Kang JH, Lin HC. Association between osteoporosis and urinary calculus: evidence from a population-based study. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):651-7.
- 214.- Varenna M, Manara M, Galli L, Binelli L, Zucchi F, Sinigaglia L. The association between osteoporosis and hypertension: the role of a low dairy intake. *Calcif Tissue Int.* 2013;93(1):86-92.

- 215.- Zhou J, Zhang Q, Yuan X, Wang J, Li C, Sheng H, et al. Association between metabolic syndrome and osteoporosis: a meta-analysis. *Bone*. 2013;57(1):30-5.
- 216.- Yang S, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Association between fat mass, lean mass, and bone loss: the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Osteoporos Int*. 2015;26(4):1381-6.
- 217.- Afshinnia F, Chacko S, Zahedi T. Association of lower serum cholesterol levels with higher risk of osteoporosis in type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2007;13(6):620-8.
- 218.- Ilias I, Alesci S, Gold PW, Chrousos GP. Depression and osteoporosis in men: association or casual link? *Hormones (Athens)*. 2006;5(1):9-16.
- 219.- Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, Berger C, Prior JC, Joseph L, et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int*. 2003;14(11):895-904.
- 220.- Chalmers J, Ho KC. Geographical variations in senile osteoporosis. The association with physical activity. *J Bone Joint Surg Br*. 1970;52(4):667-75.
- 221.- Laake H. Osteoporosis in association with thyreotoxicosis. *Acta Med Scand*. 1955;151(3):229-35.
- 222.- Chesnut CH, 3rd. Osteoporosis, fractures, and thiazides. *J Am Geriatr Soc*. 1984;32(1):3.
- 223.- Oyoo GO, Kariuki JG. Osteoporosis--from hormonal replacement therapy to bisphosphonates and beyond: a review. *East Afr Med J*. 2007;84(11):534-45.
- 224.- Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm

- fracture incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas*. 2000;36(3):181-93.
- 225.- Pacheco-Pantoja EL, Alvarez-Nemegyei J. Statins and osteoporosis: a latent promise. *Reumatol Clin*. 2014;10(4):201-3.
- 226.- Tsartsalis AN, Dokos C, Kaiafa GD, Tsartsalis DN, Kattamis A, Hatzitolios AI, et al. Statins, bone formation and osteoporosis: hope or hype? *Hormones (Athens)*. 2012;11(2):126-39.
- 227.- Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol*. 2006;58(1):3-18.
- 228.- Gonyeau MJ. Statins and osteoporosis: a clinical review. *Pharmacotherapy*. 2005;25(2):228-43.
- 229.- Graham S, Hammond-Jones D, Gamie Z, Polyzois I, Tsiridis E, Tsiridis E. The effect of beta-blockers on bone metabolism as potential drugs under investigation for osteoporosis and fracture healing. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(9):1281-99.
- 230.- Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC, et al. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(1):19-24.
- 231.- Nielsen BR, Jorgensen NR, Schwarz P. Management of risk of glucocorticoid-induced osteoporosis due to systemic administration in general practice in Denmark. *Eur J Gen Pract*. 2007;13(3):168-71.
- 232.- Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):2168-74.

- 233.- McDonough RP, Doucette WR, Kumbera P, Klepser DG. An evaluation of managing and educating patients on the risk of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Value Health*. 2005;8(1):24-31.
- 324.- Karcic E, Karcic AA. Osteoporosis and fracture risk prevention in long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med*. 2001;161(14):1780-1.
- 235.- Geralyi F, Loven B, Rodriguez JE. Clinical inquiries. Do inhaled steroids increase the risk of osteoporosis? *J Fam Pract*. 2007;56(2):131-6.
- 236.- Jones KS, Hart LL. Osteoporosis as a result of inhaled steroids. *Ann Pharmacother*. 1993;27(12):1470-2.
- 237.- Wu FJ, Sheu SY, Lin HC. Osteoporosis is associated with antiepileptic drugs: a population-based study. *Epileptic Disord*. 2014;16(3):333-42.
- 238.- Miziak B, Blaszczyk B, Chroscinska-Krawczyk M, Danilkiewicz G, Jagiello-Wojtowicz E, Czuczwar SJ. The problem of osteoporosis in epileptic patients taking antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(7):935-46.
- 239.- Lazzari AA, Dussault PM, Thakore-James M, Gagnon D, Baker E, Davis SA, et al. Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy--antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial. *Epilepsia*. 2013;54(11):1997-2004.
- 240.- Beerhorst K, Huvers FC, Renier WO. Severe early onset osteopenia and osteoporosis caused by antiepileptic drugs. *Neth J Med*. 2005;63(6):222-6.
- 241.- Kondo S, Kitagawa C, Katsuta S, Kondo Y. [Assessment of the relationships between insomnia and hypnotic use with the risk of falls and bone fractures in late-stage elderly patients]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012;39 Suppl 1:113-4.
- 242.- Avidan AY, Fries BE, James ML, Szafara KL, Wright GT, Chervin RD. Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors

- of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(6):955-62.
- 243.- Foiret J, Minonzio JG, Talmant M, Laugier P. Cortical bone quality assessment using quantitative ultrasound on long bones. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012;2012:1121-4.
- 244.- Laabes EP, Vanderjagt DJ, Obadofin MO, Sendeht AJ, Glew RH. Assessment of the bone quality of black female athletes using quantitative ultrasound. *J Sports Med Phys Fitness.* 2008;48(4):502-8.
- 245.- Sugiyama T, Kawai S. Quantitative ultrasound, skeletal quality, and fracture risk. *Lancet.* 2004;363(9414):1076-7.
- 246.- Madsen OR, Sorensen OH, Egsmose C. Bone quality and bone mass as assessed by quantitative ultrasound and dual energy x ray absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: relationship with quadriceps strength. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(4):325-9.
- 247.- Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Mehinovic L, Junuzovic D, Bijedic N, Sofic A, et al. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) values as predictor of renal insufficiency in advanced stages of liver diseases with different etiology. *Med Arh.* 2014;68(3):159-62.
- 248.- Ruiz-Esteban P, Lopez V, Garcia-Frias P, Cabello M, Gonzalez-Molina M, Vozmediano C, et al. Concordance of estimated glomerular filtration rates using Cockcroft-Gault modification of diet in renal disease, and chronic kidney disease epidemiology in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012;44(9):2561-3.
- 249.- Suriyachand K, Eamwijit T, Paisooksantivatana K, Hongeng S, Bunyaratavej N. A study of correlation of osteoblasts from peripheral blood with related bone turnover markers. *J Med Assoc Thai.* 2011;94 Suppl 5:S71-5.

- 250.- Bunyaratavej N, Buranasinsup S. Study of validity of pyridinoline and correlation of pyridinoline and beta crosslap in postmenopausal women. *J Med Assoc Thai.* 2011;94 Suppl 5:S76-8.
- 251.- Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1996;59 Suppl 1:S2-9.
- 252.- Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Res.* 1993;8 Suppl 2:S549-55.
- 253.- Tohme JF, Seibel MJ, Silverberg SJ, Robins SP, Bilezikian JP. Biochemical markers of bone metabolism. *Z Rheumatol.* 1991;50(3):133-41.
- 254.- Eastell R, Garnero P, Audebert C, Cahall DL. Reference intervals of bone turnover markers in healthy premenopausal women: results from a cross-sectional European study. *Bone.* 2012;50(5):1141-7.
- 255.- Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National osteoporosis society vitamin D guideline summary. *Age Ageing.* 2014;43(5):592-5.
- 256.- Perez-Lopez FR, Brincat M, Erel CT, Tremollieres F, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas.* 2012;71(1):83-8.
- 257.- Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(1):45-59.
- 258.- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-6.
- 259.- Vitamin D "insufficiency" in adults. Beware of vague concepts with uncertain clinical relevance. *Prescrire Int.* 2013;22(142):245-8.

- 260.- Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. [Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population]. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(4):164-9.
- 261.- Gonzalez-Padilla E, Soria Lopez A, Gonzalez-Rodriguez E, Garcia-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco Mdel V, et al. [High prevalence of hypovitaminosis D in medical students in Gran Canaria, Canary Islands (Spain)]. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(6):267-73.
- 262.- Hotta M. High prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency among patients with anorexia nervosa in Japan. *Osteoporos Int.* 2015;26(3):1233.
- 263.- Zhang YP, Wan YD, Sun TW, Kan QC, Wang LX. Association between vitamin D deficiency and mortality in critically ill adult patients: a meta-analysis of cohort studies. *Crit Care.* 2014;18(6):684.
- 264.- Smith JT, Halim K, Palms DA, Okike K, Bluman EM, Chiodo CP. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with foot and ankle injuries. *Foot Ankle Int.* 2014;35(1):8-13.
- 265.- Gronli O, Kvamme JM, Jorde R, Wynn R. Vitamin D deficiency is common in psychogeriatric patients, independent of diagnosis. *BMC Psychiatry.* 2014;14:134.
- 266.- Frighi V, Morovat A, Stephenson MT, White SJ, Hammond CV, Goodwin GM. Vitamin D deficiency in patients with intellectual disabilities: prevalence, risk factors and management strategies. *Br J Psychiatry.* 2014;205(6):458-64.
- 267.- Faezi ST, Ansari N, Paragomi P, Akhlaghi M, Ghanavat M, Davatchi F. Vitamin D deficiency in patients with Behcet's disease. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13(1):18.
- 268.- Das G, Eligar V, Govindan J, Bondugulapati L, Okosieme O, Davies S. Impact of vitamin D replacement in patients with normocalcaemic and

- hypercalcaemic primary hyperparathyroidism and coexisting vitamin D deficiency. *Ann Clin Biochem.* 2014.
- 269.- Corey RL, Whitaker MD, Crowell MD, Keddis MT, Aqel B, Balan V, et al. Vitamin D deficiency, parathyroid hormone levels, and bone disease among patients with end-stage liver disease and normal serum creatinine awaiting liver transplantation. *Clin Transplant.* 2014;28(5):579-84.
- 270.- Chen J, Liu W, Lin Q, Chen L, Yin J, Huang H. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in native Chinese rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(1):66-70.
- 271.- Bellastella G, Maiorino MI, Olita L, Capuano A, Rafaniello C, Giugliano D, et al. Vitamin D deficiency in type 2 diabetic patients with hypogonadism. *J Sex Med.* 2014;11(2):536-42.
- 272.- Dhanwal DK, Sahoo S, Gautam VK, Saha R. Hip fracture patients in India have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):553-7.
- 273.- Khadgawat R, Brar KS, Gahlo M, Yadav CS, Malhotra R, Guptat N, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Asian-Indian patients with fragility hip fracture: a pilot study. *J Assoc Physicians India.* 2010;58:539-42.
- 274.- Lesser GT. Vitamin D deficiency in women with hip fracture. *JAMA.* 2000;283(11):1425-6.
- 274.- Narula R, Tauseef M, Ahmad IA, Agarwal K, Ashok A, Anjana A. Vitamin d deficiency among postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(2):336-8.
- 276.- Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo R, Luque de Castro MD, Sosa M, Quesada-Gomez JM. Vitamin D deficiency and high serum levels of vitamin A increase the risk of osteoporosis evaluated by Quantitative Ultrasound

- Measurements (QUS) in postmenopausal Spanish women. *Clinical biochemistry*. 2010;43(13-14):1064-8.
- 277.- Kraljevic I, Kastelan D, Gorsic I, Solak M, Giljevic Z, Kasovic M, et al. [Vitamin D deficiency in postmenopausal women receiving osteoporosis therapy]. *Lijec Vjesn*. 2007;129(8-9):304.
- 278.- Glowacki J, Hurwitz S, Thornhill TS, Kelly M, LeBoff MS. Osteoporosis and vitamin-D deficiency among postmenopausal women with osteoarthritis undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A(12):2371-7.
- 279.- Johansen A. QFracture is better than FRAX tool in assessing risk of hip fracture. *BMJ*. 2012;345:e4988.
- 280.- Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3427.
- 281.- Azagra R, Roca G, Martin-Sanchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. [FRAX(R) thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population]. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(1):1-8.
- 282.- Gadam RK, Schlauch K, Izuora KE. Frax prediction without BMD for assessment of osteoporotic fracture risk. *Endocr Pract*. 2013;19(5):780-4.
- 283.- Middleton RG, Shabani F, Uzoigwe CE, Shoaib A, Moqsith M, Venkatesan M. FRAX and the assessment of the risk of developing a fragility fracture. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94(10):1313-20.
- 284.- Watts NB. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)): applications in clinical practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(4):525-31.
- 285.- Vernon S, King R. Using FRAX to assess the risk that an older person will suffer a fragility fracture. *Br J Community Nurs*. 2011;16(11):534, 6, 8-9.

- 286.- Johansson H, Kanis JA, Ljunggren O, Strom O, Svensson O, Mellstrom D. [FRAX--model for 10-year fracture risk assessment. Support in the treatment of osteoporosis, according to preliminary Swedish guidelines]. *Lakartidningen*. 2011;108(7):336-9.
- 287.- Van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8(3):131-7.
- 288.- Tremollieres F, Cochet T, Cohade C, Pouilles JM, Ribot C. Fracture risk in early postmenopausal women assessed using FRAX. *Joint Bone Spine*. 2010;77(4):345-8.
- 289.- Orimo H. [FRAX--Fracture Risk Assessment Tool by WHO]. *Clin Calcium*. 2009;19(12):1721-2.
- 290.- McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Kanis JA. From relative risk to absolute fracture risk calculation: the FRAX algorithm. *Curr Osteoporos Rep*. 2009;7(3):77-83.
- 291.- Moon RJ, Harvey NC. Identification of patient profile for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):767-82.
- 292.- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. How to decide who to treat. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(6):711-26.
- 293.- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(10):1395-408.
- 294.- Harris ST, Gertz BJ, Genant HK, Eyre DR, Survill TT, Ventura JN, et al. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(6):1399-406.

- 295.- Kleerekoper M. Biochemical markers of bone remodeling. *Am J Med Sci.* 1996;312(6):270-7.
- 296.- Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem.* 1999;45(8 Pt 2):1359-68.
- 297.- Blumsohn A. Bone remodeling markers: assessment of fracture risk and fracture risk reduction. *Curr Osteoporos Rep.* 2003;1(3):91-7.
- 298.- Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(1):83-113, vi-vii.
- 299.- Camozzi V, Tossi A, Simoni E, Pagani F, Francucci CM, Moro L. Role of biochemical markers of bone remodeling in clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(6 Suppl):13-7.
- 300.- Dominguez Cabrera C, Sosa Henriquez M, Traba ML, Alvarez Villafane E, de la Piedra C. Biochemical markers of bone formation in the study of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1998;8(2):147-51.
- 301.- Worsfold M, Sharp CA, Davie MW. Serum osteocalcin and other indices of bone formation: an 8-decade population study in healthy men and women. *Clin Chim Acta.* 1988;178(2):225-35.
- 302.- Cantatore FP, Carrozzo M, D'Amore M, Pipitone V. Serum osteocalcin in the treatment of senile osteoporosis with anabolic steroids. Further evidences for a new marker of bone formation. *Clin Rheumatol.* 1986;5(4):535-6.
- 303.- Halleen JM, Ranta R. Tartrate-resistant acid phosphatase as a serum marker of bone resorption. *Am Clin Lab.* 2001;20(6):29-30.
- 304.- Price CP, Kirwan A, Vader C. Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of bone resorption. *Clin Chem.* 1995;41(5):641-3.

- 305.- Minkin C. Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. *Calcif Tissue Int.* 1982;34(3):285-90.
- 306.- Bousson V, Bergot C, Sutter B, Thomas T, Bendavid S, Benhamou CL, et al. Trabecular Bone Score: Where are we now? *Joint Bone Spine.* 2015.
- 307.- Bandirali M, Poloni A, Sconfienza LM, Messina C, Papini GD, Petrini M, et al. Short-term precision assessment of trabecular bone score and bone mineral density using dual-energy X-ray absorptiometry with different scan modes: an in vivo study. *Eur Radiol.* 2015.
- 308.- Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Zhu Y, Derrico N, et al. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRpQCT Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):39-45.
- 309.- Iolascon G, Resmini G, Tarantino U. Effects of denosumab on cortical and trabecular microarchitecture: evidences from clinical studies. *Aging Clin Exp Res.* 2013;25 Suppl 1:S19-22.
- 310.- Howard PA, Barnes BJ, Vacek JL, Chen W, Lai SM. Impact of bisphosphonates on the risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(6):359-67.
- 311.- Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):2-10.
- 312.- Konsta M, Bournia VK, Dania V, Iliopoulos A. Atrial fibrillation following intravenous zoledronic acid for osteoporosis. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(4):239-40.
- 313.- Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, Kim CA, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122646.

- 314.- Bocanegra-Perez MS, Vicente-Barrero M, Sosa-Henriquez M, Rodriguez-Bocanegra E, Liminana-Canal JM, Lopez-Marquez A, et al. Bone metabolism and clinical study of 44 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(6):e948-55.
- 315.- Passeri LA, Bertolo MB, Abuabara A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(4):401-3, 7.
- 316.- Stepaniuk K. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a review. *J Vet Dent*. 2011;28(4):277-81.
- 317.- Ata-Ali F, Ata-Ali J, Flichy-Fernandez AJ, Bagan JV. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates. *J Clin Exp Dent*. 2012;4(1):e60-5.
- 318.- Desai RS, Shetty SJ. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Indian J Dent Res*. 2012;23(3):432.
- 319.- Pazianas M, Kim SM, Yuen T, Sun L, Epstein S, Zaidi M. Questioning the association between bisphosphonates and atypical femoral fractures. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1335:1-9.
- 320.- Rosenthal Y, Arami A, Kosashvili Y, Cohen N, Sidon E, Velkes S. Atypical fractures of the femur related to prolonged treatment with bisphosphonates for osteoporosis. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(2):78-82.
- 321.- Carvalho NN, Voss LA, Almeida MO, Salgado CL, Bandeira F. Atypical femoral fractures during prolonged use of bisphosphonates: short-term responses to strontium ranelate and teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2675-80.
- 322.- Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8(1):34-9.

- 323.- Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4483-92.

ANEXOS

VIII. ANEXOS

1. Hoja de recogida de datos Primera Visita.
2. Hoja de recogida de datos Revisión.

PRIMERA VISITA.

Fecha ____/____/____

/____

DATOS DE FILIACION

Nombre _____

Sexo **1.** Varón **2.** Mujer **HC:** _____Fecha nacimiento: ____/____/____ **Edad:** _____ **Teléfonos:** _____**Área:** **1:** Rural < 25000 hab **2:** Urbana > 25000 hab (preguntar zona)***FACTORES DE RIESGO PARA LA OSTEOPOROSIS.****Edad Menarquia:** ____ **Edad menopausia:** ____**Menopausia:** 1. Natural 2. Quirúrgica 3. Perimenopausia 4. Química o Radioterapia 5. No menopausia**Paridad:** (nº nacidos vivos) _____ **Lactó:** **1** si **2** no **Meses lactancia acumulados:** _____**Lateralidad:** **1** Diestra **2** Zurda **3** Ambidiestra **4.** Zurda forzada**Tabaco:** **1** si **2** no **3** exfumador **Alcohol:** **1** si **2** no **3** exbebedor **En caso de si beber:****1** Moderado **2** De riesgo **Café:** **1** si **2** no *Cantidad tazas/día promedio* ____**Actividad física habitual tiempo libre:** **1** sedentaria **2** ligera **3** moderada (ver hoja en panel)**Ingesta habitual de Calcio:** _____ mg/día** (calcular según unidades, ver hoja en panel)**Antecedentes fracturas por fragilidad en familiares de primer grado:** **1** si **2** no**Madre fractura de cadera:** **1** si **2** no **Nivel socioeconómico:** **1** Bajo **2** Medio **3** Alto**FÁRMACOS:****Tiazidas:** **1** Ahora **2** Lo tomó alguna vez **3** Nunca**Estatinas:** **1** Ahora **2** Lo tomó alguna vez **3** Nunca**Beta bloqueantes:** **1** Ahora **2** Lo tomó alguna vez (>6 meses) **3** Nunca**Esteroides orales:** **1** Ahora **2** Lo tomó alguna vez **3** Nunca**Esteroides inhalados:** **1** Ahora **2** Lo tomó alguna vez **3** Nunca**Sintrom** **1** Ahora **2** Lo tomó alguna vez **3** Nunca**Hipnóticos/tranquilizantes:** **1** Ahora **2** Lo tomó alguna vez **3** Nunca**Tratamiento hormonal sustitutivo:** **1** Lo tomó alguna vez **2** Nunca**Tomó anticonceptivos:** **1** si **2** no **Si tomó:** meses acumulados _____**Antiepilépticos:** **1** Ahora **2** Lo tomó alguna vez **3** Nunca**Enfermedades existentes en 1ª visita****Cáncer:** **1** si **2** no **En caso de si, especificar origen:** **1** Mama **2** Colon/Recto **3** Estómago**4** Pulmón **5** Mieloma **6** Próstata **7** Riñón **8** Hígado **9** Vejiga **10** Otros**Presencia de metástasis** **1** si **2** no **Ha recibido PQT** **1** si **2** no **HTA** **1** si **2** no **Hipercolesterolemia** **1** si **2** no**Artritis reumatoide** **1** si **2** no **HPT 1ario** **1** si **2** no **3** HHF• **Frax**

-Major:

-Hip:

• **Qfracture:**

-Major:

-Hip:

4 HPT Tumoral **6** HPT normocalcémico

Enfermedades de tiroides **1** Hipertiroidismo **2** Hipotiroidismo **3** No enfermedad tiroidea **4** Cáncer

Urolitiasis **1** si **2** no **Cardiopatía isquémica** **1** si **2** no **En caso de si:** *Angina* **1** si **2** no *Infarto* **1** si **2** no *Arritmias* **1** si **2** no *Insuficiencia cardíaca* **1** si **2** no

Diabetes **1** Insulino-dependiente (Tipo I) **2** No insulino-dependiente (Tipo 2) **3** No diabetes

CLÍNICA: (en la primera visita)

Dolor: **1** si **2** asintomática **Si dolor:** **1** difuso **2** toda la columna **3** C. dorsal **4** C. lumbar

Se ha caído en el último año: **1** si **2** no **¿Ha notado aparición de cifosis?** **1** si **2** no

¿Puede levantarse sola sin ayuda desde una silla? **1** si **2** no

FRACTURAS

¿Existen fracturas por fragilidad en la 1ª visita? (incluye las fracturas previas): **1** si **2** no

Solo en el caso de si: Tipo de fractura: **1** vertebral **2** cadera **3** Colles **4** Otras **5** varias fracturas **En el caso de varias fracturas especificar una a una:**

= Vertebral **1.** Si **2.** No **¿Cuántas vértebras: Dorsales**_____ **Lumbares**_____(Genant)

= Cadera **1.** Si **2.** No **Lado fracturado:** **1.** Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Colles **1.** Si **2.** No **Lado fracturado:** **1.** Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Húmero **1.** Si **2.** No **Lado fracturado:** **1.** Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Tibia **1.** Si **2.** No **Lado fracturado:** **1.** Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Costillas **1.** Si **2.** No **Lado fracturado:** **1.** Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Talla: _____ (cm) **Peso:** _____ (Kg) **Envergadura:** _____ (cm)

DENSITOMETRÍA (g/cm²)

L2L4: _____ **Cuello:** _____ **Total:** _____ **Trocánter:** _____ **Intertrocánter:** _____

ULTRASONIDOS : **BUA :** _____ dB/MgHz **SOS:** _____ m/s **QUI:** _____

ANALÍTICA

Glucosa _____ **Urea** _____ **Creatinina** _____ **Úrico** _____ **Proteínas totales** _____

Colesterol total _____ **HDL-Colesterol** _____ **No-HDL-Colest** _____ **LDL-Colesterol** _____

Triglicéridos: _____ **Calcio** _____ **Fósforo** _____ **FATR** _____ **TSH** _____

Fosfatasa alcalina _____ **Beta-crosslaps** _____ **Osteocalcina** _____ **PTH** _____ **PINP** _____

25-HCC _____

Cuando se disponga: Ca/Cr _____ **NTX/Cr** _____

TRATAMIENTO indicado en primer lugar

Calcio: **1** incremento dieta **2** no modific **3** Ca solo **4** Ca+Vit D

Fármaco: **1** Etidronato **3** Alendronato **4** Risedronato **5** Raloxifeno **6** Ibandronato **7** Estroncio

8 Zoledronato **9** Calcitonina **10** ADFR **11** PTH 1-34 **12** PTH intacta **13** THS **14** Bazedoxifeno

15 Denosumab **16** Denosumab+ PTH **17** Mimpara

Datos para el cálculo de Qfracture:

Asma: 1.Sí 2.No

Antidepresivos: 1.Sí 2.No

Enf. Crónica hep: 1.Sí 2.No

Malabsorción: 1.Sí 2.No

S.Menopausia: 1.Sí 2.No

Estrógenos: 1.Sí 2.No