Pacientes con fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto: manejo clínico del tratamiento farmacológico anti-osteoporótico para prevenir nuevas fracturas

Otro Producto Basado en la Evidencia: Preguntas clínicas

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

Generalitat de Catalunya

Salut/ Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Pacientes con fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto: manejo clínico del tratamiento farmacológico anti-osteoporótico para prevenir nuevas fracturas

Otro Producto Basado en la Evidencia: Preguntas clínicas

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Pacientes con fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto: manejo clínico del tratamiento farmacológico anti-osteoporótico para prevenir nuevas fracturas / Maria Dolors Estrada Sabadell, Edurne Gallastegui Calvache, Rosa Maria Vivanco Hidalgo, Xavier Surís Armangué, Agnès Montoya i de Manuel-Rimbau, Roser Vives Vilagut, Lídia Blanco Silvente. Ministerio de Sanidad. 2022.— 200 p; 24 cm.— (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Fractura de cadera 2. Osteoporosis-tratamiento 3. Fracturas-prevención

I. España. Ministerio de Sanidad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya
III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe:
Estrada MD, Gallastegui E, Vivanco-Hidalgo RM, Surís X, Montoya A, Vives R, Blanco L. Pacientes con fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto: manejo clínico del tratamiento farmacológico anti-osteoporótico para prevenir nuevas fractura. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2022. (Colección: Otro Producto Basado en la Evidencia: Preguntas clínicas. Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© 2022 Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:
Ministerio de Sanidad
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Corrección y maquetación: Àrea de comunicación AQuAS
Diseño: Ministerio de Sanidad
Nipo: 133-22-166-6

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Pacientes con fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto: manejo clínico del tratamiento farmacológico anti-osteoporótico para prevenir nuevas fracturas

Otro Producto Basado en la Evidencia: Preguntas clínicas

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

Generalitat de Catalunya

Salut/ Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Información preliminar

Autoría

Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS; CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBEResp).

Edurne Gallastegui Calvache. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS.

Rosa Maria Vivanco Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS (máxima responsable del encargo).

Xavier Surís Armangué. Médico reumatólogo, director del Pla Director de Malalties Reumàtiques i de l'Aparell Locomotor. Generalitat de Catalunya.

Agnès Montoya i de Manuel-Rimbau. Divisió d'Ús Racional del Medicament, Gerència del medicament. CatSalut.

Roser Vives Vilagut. Divisió d'Ús Racional del Medicament, Gerència del medicament. CatSalut.

Lídia Blanco Silvente. Divisió d'Ús Racional del Medicament, Gerència del medicament. CatSalut.

Otros participantes

Antoni Parada Martínez. Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBEResp).

Ivan Solà Arnau. Metodólogo y documentalista, CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBEResp) – Institut de Recerca Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona. Ha colaborado en la búsqueda bibliográfica y en fases iniciales previas al desarrollo del presente documento.

Paula García Celedón. Investigadora colaboradora en la selección de los estudios de la revisión sistemática sobre los efectos deseados y no deseados y, de información relevante relacionada (importancia de los desenlaces de interés por parte de los pacientes, uso de recursos y aceptabilidad de la intervención por las partes interesadas); también en la extracción de datos hasta la inclusión.

Coordinación

- **Supervisión metodológica: Maria-Dolors Estrada Sabadell.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya y Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

- **Supervisión científica: Rosa Maria Vivanco Hidalgo.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

- **Coordinación técnico-administrativa: Lídia Blanco Silvente** (hasta noviembre 2021) y **Roland Pastells Peiró** (desde noviembre 2021). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Agradecimientos

Se agracede a Mireia Espallargues Carreras de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), la participación en la elaboración del protocolo. Este OPBE-Preguntas clínicas ha sido sometido a un proceso de revisión externa en el que los comentarios/sugerencias se recogen en un cuestionario específico. La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece a Elisenda de la Torre (vicepresidenta de la Liga reumatológica española, LIRE, en representación de LIRE) y Rosario García de Vicuña (coordinadora científica de la Estrategia en Enfermedades Reumáticas y Musculoesqueléticas del SNS; Jefe de Servicio de Reumatología del Hospital de la Princesa, Madrid) los comentarios/sugerencias aportadas.

Declaración de conflictos de interés

Los autores y revisores externos declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan Anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 13 de abril de 2016, conforme al Acuerdo de Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016.

Índice

ABREVIATURAS 11

RESUMEN EJECUTIVO 14

RESUM EXECUTIU EN CATALÀ 24

EXECUTIVE SUMMARY 34

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS 43

1. INTRODUCCIÓN 45

1.1. Descripción del problema de salud 45

1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio 50

2. METODOLOGÍA 55

2.1. Criterios de selección de estudios 55

2.2. Estrategia de búsqueda 59

2.3. Síntesis de la evidencia 60

2.4. Valoración de la calidad de la evidencia 61

3. RESULTADOS 63

3.1. Descripción de la evidencia disponible 63

3.2. Resultados clínicos 74

3.3. Información relevante relacionada 95

3.4. Estudios en marcha 99

4. DISCUSIÓN 101

4.1. Cuestiones metodológicas 101

4.2. Discusión de resultados de seguridad/efectividad 104

4.3. Discusión de las consideraciones de implementación 111

5. CONCLUSIONES 113

Conclusiones sobre eficacia/efectividad clínica y seguridad 113

Conclusiones sobre implementación 115

6. BIBLIOGRAFÍA 117

7. ANEXOS 127

Anexo 1. Tablas descriptivas de los tratamientos Anti-OP 127

Anexo 2. Estrategia de búsquedas 141

Anexo 3. Lista de GPC y recomendaciones consideradas 145

Anexo 4. Lista de publicaciones excluidas 150

Anexo 5. Descripción de la evidencia utilizada 158

Anexo 6. Valoración de la calidad de los estudios incluidos 195

Anexo 7. Estudios en marcha 198

Índice de tablas

Tabla 1. Preguntas de investigación en formato PICO-D 56
Tabla 2. Tabla A1.1. Bisfosfonatos orales 127
Tabla 3. Tabla A1.2. Ácido zoledrónico (bisfosfonato iv.) 130
Tabla 4. Tabla A1.3. Denosumab 133
Tabla 5. Tabla A1.4. Bazedoxifeno y raloxifeno 135
Tabla 6. Tabla A1.5. Teriparatida 138
Tabla 7. Tabla A2.1. Búsqueda en Medline/Pubmed (enero de 2018 a junio 2021) 141
Tabla 8. Tabla A2.2. Búsqueda sobre valores y preferencias de los desenlaces de interés por parte de los pacientes, el uso de recursos y la aceptabilidad de las intervenciones En Medline/Pubmed desde 2018 a Julio 2021 143
Tabla 9. Tabla A4. Lista de publicaciones excluidas en fase de elegibilidad (nivel texto completo) con motivos de exclusión 150
Tabla 10. Tabla A5.1. Caracteristicas de los estudios incluidos 158
Tabla 11. Tabla A5.2. Objetivos y criterios de selección de los estudios incluidos 174
Tabla 12. Tabla A5.3. Características de la intervención (tratamiento antiosteoporótico vs. comparador) 181
Tabla 13. Tabla A5.4. Matriz de desenlaces de interés (Outcomes) en los estudios incluidos (*variable principal del estudio) 189
Tabla 14. Figura A6.3. Valoración de la calidad metodológica del metanálisis mixto 197
Tabla 15. Tabla A7.1. Estudios de intervención y observacionales en marcha 198
Tabla 16.Tabla A7.2. Revisiones sistemáticas en marcha 199

Índice de figuras

Ilustración 1. Diagrama PRISMA de la revisión sistemática..... 64
Ilustración 2. Figura A6.1. Riesgo de sesgo a nivel de estudio de los 11 ECA incluidos con la herramienta RoB2 195
Ilustración 3. Figura A6.2. Riesgo de sesgo a nivel de estudio de los 12 estudios observacionales incluidos con la herramienta ROBINS-I 196

Abreviaturas

AMSTAR-2: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews

AQuAS: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

CPAF: Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

DE: Desviación estándar

DM: Diferencia de medias

DMO: Densidad mineral ósea

ECA: Ensayo clínico controlado aleatorizado

EFF: Dimensión de eficacia/efectividad clínica

FRAX: Fracture Risk Assessment Tool

GPC: Guía de práctica clínica

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

HR: Hazard Ratio (cociente de riesgo; razón de riesgo)

iv.: intravenoso

IPM: Índice de posesión de medicamentos (*Medication posession ratio*, MPR)

MA: Metanálisis

OBS: Estudios observacionales

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPBE: Otros Productos Basados en la Evidencia

OR: Odds Ratio (relación de probabilidades)

PICO-D: Paciente, Intervención, Comparador; *Outcomes*-Diseño estudios

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RANK: Ligando del receptor activador del factor nuclear kb

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS

RoB2: Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials

ROBINS-I: The Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) tool

RR: Riesgo relativo

RS: Revisión sistemática

SAF: Dimensión de seguridad

SERM: Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SNS: Sistema Nacional de Salud

THS: Tratamiento hormonal sustitutivo

anti-OP: Tratamiento farmacológico antiosteoporótico

VAR PRI: Variable principal (primary endpoint)

VAR SEC: Variable secundaria

Resumen ejecutivo

Antecedentes/Introducción

El presente proyecto se planteó en el marco de "Otros Productos Basados en la Evidencia" (OPBE), en particular, el tipo de OPBE denominado "Preguntas Clínicas" con la finalidad de contribuir a establecer criterios de manejo clínico que contribuyan a disminuir la variabilidad clínica y mejorar los resultados en la cirugía reparadora de la fractura de cadera, así como la reducción del riesgo de nuevas fracturas. Este OPBE-Preguntas Clínicas ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) a petición de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS).

Cada año se producen en España alrededor de 45.000 fracturas de cadera, con el doble de frecuencia en mujeres y especialmente a partir de los 75 años de edad. Se prevé que este número vaya en aumento en las próximas décadas y especialmente entre las personas mayores de 85 años. La gran mayoría de estas fracturas son consecuencia de la osteoporosis, una enfermedad ósea que se caracteriza por una masa ósea baja. Las fracturas osteoporóticas más frecuentes son las de cadera, antebrazo, húmero, vértebras y pelvis. La fractura en la que se centra el presente documento, la de cadera o tercio proximal de fémur, disminuye de manera significativa la calidad de vida y la esperanza de vida posterior y se asocia a menudo a un alto grado de dependencia, además de ocasionar un alto coste social y económico. Esta fractura es el diagnóstico más frecuente de alta hospitalaria en los servicios de cirugía ortopédica y traumatología y suele acaecer tras una caída desde la bipedestación. Después de sufrir una fractura por fragilidad, el riesgo subsiguiente de presentar nuevas fracturas aumenta entre dos y cuatro veces y se concentra en los dos años siguientes al episodio.

Está demostrado que el reconocimiento apropiado y el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con fractura por fragilidad reduce el riesgo de posteriores fracturas y consecuentemente la morbilidad y la mortalidad. Las fracturas se pueden prevenir con medidas no farmacológicas, como estrategias para evitar caídas, ejercicio físico o dieta y con fármacos que reducen el riesgo de fractura. Sin embargo, existe controversia respecto a cuál es la mejor estrategia terapéutica farmacológica anti-osteoporótica (anti-OP) después de una fractura de cadera y sobre cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento.

Las opciones de tratamiento farmacológico de la osteoporosis actualmente disponible en el ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS) comprende dos grupos de fármacos principales: los antirresortivos (disminuyen la resorción ósea) y osteoformadores (estimulan la formación ósea). Además, habitualmente se acompaña de un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Todos los fármacos requieren prescripción médica, se encuentran financiados por el SNS, y son de dispensación en oficina de farmacia, exceptuando el ácido zoledrónico que es un fármaco de uso hospitalario.

El objetivo del presente documento es responder a las siguientes preguntas clínicas:

Pregunta clínica 1 y relacionadas: ¿Debe prevenirse farmacológicamente la aparición de nuevas fracturas después de (reparar) una fractura de cadera de baja intensidad? ¿Afecta este tratamiento preventivo a otros desenlaces de interés? En caso afirmativo, ¿qué fármaco debe iniciarse? y ¿cuánto tiempo debe mantenerse?

Pregunta clínica 2 y relacionadas: ¿Afecta la administración precoz del tratamiento farmacológico preventivo (de nuevas fracturas) en la consolidación de la fractura de cadera? ¿en otros desenlaces de interés (*outcomes*)? En caso negativo, ¿cuándo administrar la primera dosis?

Metodología

Para responder a las preguntas clínicas se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura científica disponible incluyendo la valoración de su calidad con el fin de identificar estudios sobre la seguridad y eficacia/efectividad clínica del tratamiento anti-osteoporótico en pacientes con fractura de cadera de baja intensidad.

Criterios de selección

Se incluyeron pacientes de ≥18 años de edad con antecedente de fractura de cadera (o de fémur proximal: fracturas de cuello femoral, intertrocantéreas y subtrocantéreas) por traumatismo de bajo impacto (también denominada por fragilidad) intervenida quirúrgicamente o reparada o con indicación de cirugía de fractura de cadera/reparación que nunca habían recibido tratamiento farmacológico anti-OP. En la práctica clínica habitual, estas fracturas se reparan en un porcentaje muy alto, ya sea mediante inserción de una prótesis total o parcial de cadera o fijación interna o externa. En muy pocos casos no se repara. El tratamiento farmacológico anti-osteoporosis indicado con finalidad de prevención secundaria habían de ser fármacos autorizados, comercializados y financiados por el SNS español. Los fármacos que cumplían esas características en el momento de realización del presente documento eran: a) antirresortivos (reducen la tasa del recambio óseo): bisfosfonatos (risedronato, alendronato, ibandronato y zoledronato), moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM): raloxifeno y bazedoxifen) y denosumab; y b) formadores de hueso (terapias anabólicas): teriparatida. Se aceptó la combinación con suplementos de calcio y/o vitamina D siempre y cuando fuese con algún fármaco de los mencionados anteriormente. El comparador o control aceptado fue placebo, no tratamiento u otro fármaco anti-OP de los incluidos con o sin suplementos de calcio y vitamina D. A nivel de variables de resultado o desenlaces, se incluyeron los siguientes: nueva fractura (de cualquier localización; en el caso de fracturas vertebrales, fracturas clínicas), mortalidad, calidad de vida relacionada con la salud, efectos adversos y, consolidación de la fractura. En cuanto al diseño de los estudios incluidos, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), estudios observacionales con grupo control (OBS) prospectivos (Ps) o retrospectivos (Rs) y metanálisis (MA) de ECA y/o OBS.

Además de los efectos deseados y no deseados de los tratamientos anti-OP, se han tenido en cuenta los resultados obtenidos de otras publicaciones sobre los valores y preferencias de los pacientes, el uso de recursos y la aceptabilidad de las intervenciones por las partes interesadas, en especial, las dirigidas a los pacientes con el antecedente de fractura de cadera. También se identificaron y seleccionaron guías de práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia con la finalidad de identificar RS potencialmente útiles para responder sobre los efectos deseados y no deseados y/o valorar si sus recomendaciones eran aplicables a nuestro contexto. El proceso de cribado de los estudios fue realizado de forma independiente por dos revisores y la fase de elegibilidad a texto completo por uno de ellos, resolviéndose las dudas con el segundo investigador de la fase de cribado.

Estrategia de búsqueda

Se diseñó una estrategia de búsqueda ejecutada durante el mes de junio de 2021 para identificar estudios en bases de datos bibliográficas MEDLINE y Epistemonikos sin límite de idioma, pero filtrando por el límite temporal de 2018 hasta junio 2021 por parte de un documentalista. Para completar la identificación de RS de la evidencia científica, se buscaron GPC en Tripdatabase-advanced Pro y UpToDate por parte de una de las autoras utilizando lenguaje natural relativo a la población con límite temporal (entre 2016 y 4 noviembre de 2021). Se realizó una búsqueda por citas de las publicaciones incluidas.

Se diseñó una búsqueda en MEDLINE estableciéndose como límite temporal enero de 2018 a julio 2021 para identificar publicaciones sobre los valores y preferencias de los desenlaces de interés por parte de los pacientes, el uso de recursos y la aceptabilidad de las intervenciones por las partes interesadas

Para identificar estudios en marcha, se consultó la base de datos ClinicalTrials.gov el 17 de diciembre de 2021 con la finalidad de identificar estudios de intervención y observacionales, y la base de datos Prospero el 23 de febrero de 2022 para identificar revisiones sistemáticas.

Síntesis de la evidencia

Se obtuvo información relevante de cada uno de los estudios tanto descriptiva, como toda aquella relacionada con el riesgo de sesgo y los estimadores del efecto relacionados con los desenlaces de interés y se construyeron tablas de evidencia.

La síntesis de la evidencia se ha realizado mediante un análisis cualitativo de los estudios recuperados estructurándose en tres niveles, el primero a nivel de pregunta clínica a la que se responde; el segundo, a nivel de dominio, efectividad clínica y seguridad; el tercero a nivel del diseño, describiéndose primero los resultados derivados de ECA seguidos de los observacionales prospectivos y después los retrospectivos y, por último, a nivel del principio activo de la intervención, empezando por los fármacos antirresortivos y finalizando por los formadores de hueso.

Valoración de la calidad de la evidencia

Para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA se utilizó la herramienta RoB2 y en el caso de los estudios OBS con grupo control se administró la herramienta ROBINS-I. La calidad de las RS con MA de ECA o mixtas (ECA y OBS) se valoró con la herramienta AMSTAR-2. Los resultados del riesgo de sesgo de los estudios se presentan en gráficas. La valoración de la calidad fue llevada a cabo por una de las investigadoras, resolviéndose las dudas con un segundo revisor.

Resultados

Descripción de la evidencia disponible

Se identificaron un total de 684 registros a través de la búsqueda sistemática en las bases de datos consultadas. Asimismo, se recuperaron 12 referencias adicionales a través de una búsqueda de GPC basadas en la evidencia y 58 a partir de la búsqueda manual de citas, sumando un total de 745 registros tras la eliminación de los duplicados. Tras el cribado por título y resumen, se seleccionaron 151 para la fase de elegibilidad a texto completo de los cuales 115 finalmente fueron descartados al no cumplir con los criterios de inclusión. Finalmente, 30 publicaciones cumplieron con los criterios de inclusión, incorporándolos, así, en el análisis y en la síntesis de la evidencia. Estas 30 publicaciones hacen referencia a 23 estudios primarios y un MA mixto que combina cuatro estudios de los 23 primarios incluidos. Según el diseño, se han incluido: 11 ECA, 5 estudios OBS prospectivos y 7 estudios OBS retrospectivos.

Se identificaron un total de 16 GPC tras la aplicación de los criterios de inclusión. De las 16 GPC, 6 se consideraron útiles para identificar RS y otras 6 guías útiles para valorar si sus recomendaciones son aplicables a nuestro contexto.

Se identificaron 27 registros sobre valores y preferencias de los desenlaces de interés por parte de los pacientes y/o aceptabilidad de las técnicas por las partes interesadas. De los 27 registros, 4 superaron las fases de cribado y elegibilidad.

Se identificaron 52 registros sobre uso de recursos de los cuales 2 superaron la fase de cribado, pero ambos quedaron finalmente excluidos tras la lectura del texto completo.

A nivel de los ECA, 6 fueron considerados de riesgo de sesgo bajo, 4 de riesgo moderado y uno de riesgo alto. Todos los estudios observacionales fueron considerados de riesgo moderado. La calidad del MA mixto se evaluó con AMSTAR-2 y valoró como críticamente baja.

Resultados clínicos

Pregunta 1 y relacionadas: ¿Debe prevenirse farmacológicamente la aparición de nuevas fracturas después de (reparar) una fractura de cadera de baja intensidad? ¿Afecta este tratamiento preventivo a otros desenlaces de interés? En caso afirmativo, ¿qué fármaco debe iniciarse? y ¿cuánto tiempo debe mantenerse?

De los siete estudios que analizaban el riesgo de aparición de **nuevas fracturas** (excluidas las nuevas fracturas de cadera) tras la reparación quirúrgica de la fractura de cadera osteoporótica, en uno no se presentó este evento (ECA, Adami S, 2012) y en el otro el % de nuevas fracturas de Colles fue el mismo en el grupo tratamiento que en el control (OBS Ps, Cree MW, 2003). En los otros cinco estudios, las diferencias favorecieron al grupo tratado con fármacos anti-OP en la reducción del riesgo de nueva fractura en comparación con no tratar o dar placebo. En tres de estos cinco estudios las diferencias no alcanzaban significación estadística (ECA, Zhu K, 2021; OBS Ps, Beaupre LA, 2011 y OBS Rs, Huang TW, 2016) y en los otros dos, sí (OBS Rs, Bawa HS, 2014 y Nordstrom P, 2017). En estos, la reducción del riesgo de nueva fractura clínica se mantuvo tras ajustes por edad y sexo, en todas las edades y en los subgrupos de 50-64 años y 65-79 años; también en en mayores de 80 años. Si tenemos en cuenta las características de estos cinco estudios, se observó heterogeneidad a nivel diseño (ECA, OBS Ps y Rs), principio activo administrado (bisfosfonatos, bisfosfonatos orales, zoledronato, teriparatida y diferentes tratamientos anti-OP), así como en la duración del tratamiento (6 meses-3 años) y su momento de inicio (tras la fractura, dos días antes cirugía o días después de la cirugía). En cambio, existió mayor homogeneidad en cuanto a la población de estudio, que fue mixta, pero con porcentajes muy altos de mujeres (65-82%) y de edad avanzada con medias alrededor de los 75 años.

De los 9 estudios que analizaban el riesgo de sufrir una **nueva fractura de cadera**, en dos hubo diferencias a favor de no tratar, aunque sin alcanzar significación estadística (OBS Ps, Beaupre LA, 2011 y Cree MW, 2003), y en otro no hubo diferencias (Cecilia D, 2009). En los otros seis estudios, las diferencias favorecieron al grupo de tratamiento. En dos de los seis estudios, las diferencias a favor del tratamiento anti-OP no fueron estadísticamente significativas (ECA, Lyles KW, 2007 y OBS Rs, Huang TW, 2016) pero en los otros cuatro, sí (OBS Ps, Osaki M, 2012 y Shen SH, 2014; OBS Rs, Lee YK, 2013 y Nordstrom P, 2017). Estas reducciones de riesgo de nueva fractura de cadera se mantuvieron tras ajustes multivariantes en esos cuatro estudios. En el estudio de Nordstrom se mantuvieron, también, en los análisis de subgrupos de pacientes de más de 80 años y cuando el tiempo entre la primera y última dosis de tratamiento anti-OP fue de 90 días (OBS R, Nordstrom P, 2017). Estos resultados de reducción de riesgo de nueva fractura de cadera se corroboraron en el MA mixto que incluyó a 4 de los estudios primarios incluidos (MA mixto, Peng J, 2016). Analizando sus características, en cinco estudios se administraron bisfosfonatos, uno en particular, zolendronato (ECA, Lyles KW, 2007) o risedronato (OBS Ps, Osaki M, 2012) o pudiendo ser alguno del grupo como, por ejemplo, alendronato, risedronato o etidronato) (OBS Ps, Shen SH, 2014, OBS Rs, Lee YK, 2013 y Nordstrom P, 2017); en el otro, se administró teriparatida (OBS Rs, Huang TW, 2016). La duración de los tratamientos varió entre los estudios, oscilando entre 12 meses y 36 meses; en cuanto a su inicio algunos lo hicieron después de la cirugía, otros en la primera visita tras el alta de la cirugía o entre el día 14 y 90 después de la cirugía. Hubo diferencias en sus diseños, pero homogeneidad en las características de sus poblaciones de estudio, mixtas en todos los estudios excepto en uno realizado exclusivamente en mujeres (OBS Ps, Osaki M, 2012), con porcentajes de participación femenina entre 67-82%. En cuanto a las edades de los participantes, las medias rondaban los 75 años, y en algunos de los estudios los porcentajes de mayores de 80 años oscilaban entre 13-44%.

En cuanto al riesgo de padecer una **nueva fractura clínica** tras el antecedente de fractura de cadera, fue analizado en un único estudio (ECA, Lyles KW, 2007) que fue un ECA y administró zoledronato o placebo entre el día 14 y el día 90 después de la cirugía reparadora durante tres años en una población mixta donde el 75% eran mujeres con una media de edad de 75 años, siendo el 13% de 85 años o más. Los pacientes tratados con zoledronato presentaron una reducción del riesgo de cualquier nueva fractura clínica, siendo las diferencias con el grupo placebo significativas a los 24 meses (también a los 12 meses), tanto para la nueva fractura vertebral clínica como la no vertebral. También se observó una reducción significativa del riesgo de nueva fractura clínica a los 24 meses en las mujeres tratadas con zoledronato. Las diferencias a favor del zoledronato en la reducción del riesgo de nuevas fracturas clínicas no alcanzaron significación estadística en los hombres a los 24 meses.

De los 9 estudios que analizaban el riesgo de **mortalidad** de la fractura de cadera osteoporótica reparada, en ocho el tratamiento con fármacos anti-OP se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad. En determinados análisis las diferencias a favor del tratamiento anti-OP no fueron significativas, pero en otros sí. En estas últimas, la reducción del riesgo de muerte por cualquier causa tras tratamiento anti-OP (OBS Rs, Nordstrom P, 2017, OBS Ps, Beaupre LA, 2011) se observó a los 24 meses (ECA, Lyles KW, 2007), 36 meses (OBS Rs, Nurmi-Luthje I, 2009) y a largo plazo tanto en hombres como en mujeres (OBS Ps, Cree MW, 2003) en comparación con los participantes que recibieron placebo o no tratamiento (no exposición). Estos resultados de reducción de riesgo de mortalidad tras la reparación de una fractura de cadera se corroboraron en el MA mixto que incluyó a 4 de los estudios primarios incluidos (MA mixto, Peng J, 2016). Teniendo en cuenta las características de estos estudios, en cuatro se administraron bisfosfonatos, uno en particular, (alendronato (ECA, Cecilia D, 2009), zoledronato (ECA, Lyles KW, 2007) o risedronato (OBS Ps, Osaki M, 2012) o pudiendo ser alguno del grupo como, por ejemplo, los orales alendronato, risedronato o etidronato) (OBS Ps, Beaupre LA, 2011); en otros, alguno de los tratamientos anti-OP (OBS Ps, Cree MW, 2003; OBS Rs, Nurmi-Luthje I, 2009), y en un único estudio, la teriparatida (OBS Rs, Huang TW, 2016). La duración del tratamiento varió entre los estudios, oscilando entre 12 meses y 36 meses; en cuanto a su inicio, algunos lo hicieron tras la fractura, después de la cirugía, otros en la primera visita tras el alta de la cirugía o entre el día 14 y 90 después de la cirugía. Hubo diferencias en sus diseños, pero homogeneidad en las características de las poblaciones estudiadas, mixtas en todos los estudios excepto en uno realizado exclusivamente en mujeres (OBS Ps, Osaki M, 2012), con porcentajes de participación femenina entre 65-82%. En cuanto a las edades de los participantes, las medias rondaban los 78-82 años, y en algunos de los estudios los porcentajes de mayores de 80 años oscilaban entre 13-44%. El desenlace de interés compuesto (**mortalidad o nueva fractura**) estudiado en un único estudio mostró un riesgo significativamente menor el grupo tratado con bisfosfonatos en comparación con los no expuestos (OBS Ps, Beaupre LA, 2011).

Hay cuatro estudios que analizaron **la CVRS**, los cuatro utilizaban instrumentos genéricos (ECA, Flodin L, 2014 y Lyles KW, 2007 - Adachi JD, 2011 y OBS Rs, Huang TW, 2016) pero uno de ellos, además, la valoró con un instrumento específico (ECA, Gong L, 2020). En cuanto a la CVRS global, en dos estudios no hubo diferencias entre el grupo tratado con fármacos anti-OP y el grupo control o placebo. En los otros dos, la CVRS mejoró entre la situación basal y los 24 meses en todos los pacientes tratados con tratamiento anti-OP, también en los subgrupos que presentaron nuevas fracturas clínicas, nuevas fracturas vertebrales clínicas y pacientes que no experimentaron nuevas fracturas clínicas, siendo las diferencias con el grupo control estadísticamente significativas. La mejoría se mantuvo hasta el final del estudio (3 años) en los grupos anteriores y también en los pacientes que habían sufrido una nueva fractura no vertebral. No así en los pacientes que sufrieron una nueva fractura de cadera en los que a pesar de la mejoría en la CVRS global en el grupo tratado con zoledronato no se alcanzó la significación estadística. Tampoco en los pacientes que no experimentaron nuevas fracturas clínicas (ECA, Lyles KW, 2007 - Adachi JD, 2011). Destacar que esas mejoras en la CVRS fueron medidas con instrumentos genéricos diferentes (EQ-5D VAS, Women's QoL y SF-12). En cuanto al SF-12, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el componente físico a los 3 y 6 meses entre los tratados con fármacos anti-OP en comparación con los no tratados. Estas diferencias no se mantuvieron a los 9 y 12 meses. No hubo diferencias entre grupos en el componente mental del SF-12. Con el WOMAC (cuestionario específico de artrosis de cadera y rodilla confiable y válido para evaluar los resultados de la ATC), mejoró el dolor y la función a los 6, 12 y 24 meses del grupo tratado, en ese caso con raloxifeno (ECA, Gong L, 2020). En cuanto a los fármacos analizados en estos cuatro estudios, dos analizan bisfosfonatos, zoledronato (ECA, Lyles KW, 2007 - Adachi JD, 2011) o risedronato (ECA, Flodin L, 2014), y los otros dos, uno teriparatida (OBS Rs, Huang TW, 2016) y el otro raloxifeno (ECA, Gong L, 2020). La duración del tratamiento varió entre los estudios, oscilando entre 12 meses y 36 meses; en cuanto a su inicio algunos lo hicieron después de la cirugía, otros 2-3 semanas después de la cirugía, y otro, entre el día 14 y 90 después de la cirugía. Hubo diferencias en sus diseños, pero homogeneidad en las características de sus poblaciones de estudio, mixtas en todos los estudios excepto en uno realizado exclusivamente en mujeres (ECA, Gong L, 2020), con porcentajes de participación femenina entre 65-82%. En cuanto a las edades de los participantes, las medias rondaban los 63-82 años, y en uno de los estudios el porcentaje de 85 o más años fue del 13%.

De los estudios que reportaron resultados sobre la **seguridad** de los tratamientos anti-OP administrados en pacientes con fractura de cadera, la mayoría no detectaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (tratamiento anti-OP vs. control con no tratamiento o placebo) ya fuese en eventos adversos o eventos adversos graves (incluidos los cardiovasculares y los renales). En otros, las diferencias en contra del tratamiento anti-OP fueron, en la mayor frecuencia, de trastornos gastrointestinales, fiebre, síntomas gripales, mialgia, dolor óseo. En el estudio sobre raloxifeno, éste resultó ser protector de cáncer de mama. En el MA mixto de Peng, las diferencias entre grupos (bisfosfonatos vs. placebo) no resultaron ser estadísticamente significativas para todas las complicaciones (incluyendo la mortalidad y la refractura). Al eliminarlas, resultó favorable para el grupo control (estadísticamente significativo). En relación con las características de los fármacos analizados en estos estudios,

seis fueron sobre los bisfosfonatos: risedronato (OBS Ps, Osaki M, 2012), zoledronato (ECA, Zhu K, 2021 y ECA, Lyles KW, 2007), alendronato (ECA, Moroni A, 2007) o como grupo (OBS Rs, Lim EJ, 2019 y Nordstrom P, 2017). Los otros administraron denosumab (ECA, Adami S, 2012), raloxifeno (ECA, Gong L, 2020) y teriparatida (OBS Rs, Kim SJ, 2019 y Huang TW, 2016 y, ECA, Bhandari M, 2016). La duración del tratamiento varió entre los estudios, oscilando entre 2 meses y 36 meses; en cuanto a su inicio algunos lo hicieron el mismo día de la fractura, antes de la cirugía, otros 2-3 semanas después de la cirugía y otro, entre el día 14 y 90 después de la cirugía. Hubo diferencias en sus diseños, pero homogeneidad en las características de sus poblaciones de estudio, mixtas en todos los estudios excepto en tres realizados exclusivamente en mujeres (ECA, Moroni A, 2007, OBS Ps, Osaki M, 2012 y ECA, Gong L, 2020), con porcentajes de participación femenina entre 65-93%. En cuanto a las edades de los participantes, las medias rondaban los 50-84 años, y en uno de los estudios el porcentaje de 80 o más años fue del 44%.

Pregunta 2 y relacionadas: ¿Afecta la administración precoz del tratamiento farmacológico preventivo (de nuevas fracturas) en la consolidación de la fractura de cadera? ¿en otros desenlaces de interés (outcomes)? En caso negativo, ¿cuándo administrar la primera dosis?

De los estudios que analizaron el efecto del inicio del tratamiento anti-OP en pacientes con fractura de cadera y el riesgo de **consolidación ósea** tardía de dicha fractura tras su reparación quirúrgica, hay que decir que algunos se basaron en criterios exclusivamente radiológicos (reparación radiográfica de la fractura) y otros se basaron en el cumplimiento de componentes radiológicos, de funcionalidad y/o dolor, entre otros, denotando la falta de criterios universales en la definición, lo que conlleva dificultades en la comparación de resultados. No obstante, a pesar de las diferencias en la definición entre estudios, los resultados informados sobre unión ósea indicaban que no hay diferencias significativas entre grupos, ya sea tratamiento anti-OP comparado con placebo (alendronato iniciado en la primera semana después de la cirugía (ECA, Moroni A, 2007) o teriparatida administrada a los 14 días de la cirugía reparadora en el (ECA, Bhandari M, 2016) o tratamiento anti-OP iniciado precozmente comparado con el mismo tratamiento anti-OP iniciado más tardíamente (bisfosfonatos a la semana después de la intervención vs. al mes vs. a los 3 meses (OBS Rs, Cho YJ, 2015). Las características de los participantes de estos tres estudios eran principalmente mujeres (73-100%) con medias de edad entre 77-84 años habiendo recibido los tratamientos anti-OP entre 3 meses y 24 meses.

Hay otro grupo de estudios que analizaron, también, la consolidación de la fractura de cadera reparada pero que se focalizaron en analizar si hay un retraso en dicha consolidación como consecuencia de haber iniciado el tratamiento anti-OP demasiado precozmente, tras la fractura de cadera o tras la cirugía reparadora, por ejemplo. Entre estos, de nuevo, unos definían el retraso exclusivamente con criterios radiológicos, y otros más "globales" requerían el cumplimiento de criterios relacionados con la CVRS como la funcionalidad y/o el dolor. No obstante, en otros pocos estudios, aunque definían el retraso no hacían mención explícita sobre si incluyeron unos u otros criterios, por lo que se han tratado a parte.

Entre los que analizaban el retraso en la cicatrización radiológica de la fractura de cadera después de cirugía e inicio de tratamiento anti-OP, tres estudios no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos al año de la cirugía fractura. En uno de ellos (OBS Rs, Lim EJ, 2019), aunque a los 3 meses de la cirugía la cicatrización era peor en el grupo tratado con bisfosfonatos antes de la cirugía en comparación con el no expuesto, esta diferencia había desaparecido al año de la cirugía. En el otro estudio la cicatrización, aunque más precoz en el grupo de risedronato iniciado a la semana de la cirugía, las diferencias no eran significativas con los otros dos grupos en los que la primera dosis se había realizado al mes o a los tres meses (ECA, Kim TY, 2012). El tercer estudio con teriparatida administrada a los 14 días de la cirugía, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la cicatrización radiológica con el grupo placebo en ninguno de los puntos de seguimiento, 10 semanas, 6 meses y 12 meses (ECA, Bhandari M, 2016). En cambio, en otro estudio con teriparatida (iniciada durante la estancia hospitalaria), los pacientes tratados con este osteoformador consiguieron en menos tiempo la unión radiográfica, siendo mayor a las 12-16 semanas que en el grupo placebo (OBS Rs). En cuanto a las características de los participantes en estos estudios, fueron mayoritariamente mujeres (55-93%) de edad avanzada (media 75-81 años). La duración de los tratamientos osciló entre 2 meses y 3 años.

En el grupo de estudios que definieron el retraso incluyendo tanto criterios radiológicos como clínicos, iban en el mismo sentido que la mayoría de los que utilizaron exclusivamente los radiológicos, ya que no encontraron diferencias en la cicatrización tardía de la fractura de cadera reparada y el inicio del tratamiento anti-OP. Uno de

ellos fue el estudio ECA, Lyles KW, 2007 (zoledronato vs. placebo, administrados entre los días 14 y 90 de la cirugía, durante 3 años) y su publicación específica sobre este *outcome* (Colon-Emeric CS, 2011) y el otro estudio fue observacional retrospectivo sobre la administración de bisfosfonatos (orales y iv) a la semana, al mes o a los tres meses durante 24 meses (OBS Rs, Cho YJ, 2015). Aunque los tratados con zoledronato cicatrizaron más tarde, las diferencias no fueron estadísticamente significativas con los que recibieron placebo. Estos resultados se mantuvieron tras aplicar modelos de regresión logística. Al analizar por diferentes subgrupos entre los 14 y 90 días después de la cirugía, la incidencia de curación retardada de la fractura de cadera fue similar entre grupos (zoledronato vs. placebo) cuando el fármaco se administró precozmente (dentro de las dos semanas), entre las 2 y 4 semanas, entre 4 y 6 semanas y después de 6 semanas. También se mantuvieron tras ajustes del modelo por factores de riesgo como uso de AINE, artritis reumatoide, diabetes, edad, raza, IMC y región geográfica. Los participantes de estos dos estudios fueron mixtos, aunque el porcentaje de mujeres osciló entre 75-81% y las edades medias 75-77, aunque hubo porcentajes del 13% de 85 o más años (ECA, Lyles KW, 2007).

En los dos estudios donde los criterios, aunque definidos, no quedó claro si eran de un tipo u otro, hubo más casos de retraso en la consolidación de la fractura de cadera en el grupo placebo que en el grupo tratamiento anti-OP (denosumab administrado en algunos casos el mismo día de la fractura en Adami) (ECA, Adami S, 2012) (1 vs. 5); en el otro estudio, la consolidación con teriparatida iniciada después de la cirugía fue más rápida que en el grupo con placebo (diferencias estadísticamente significativas) (OBS Rs, Huang TW, 2016). En estos dos estudios los participantes mayoritariamente eran mujeres (67-100%) con edades entre 60-90 años. La duración de los tratamientos osciló entre 18 meses y 3 años.

En relación con la mala unión y falta de unión de la fractura de cadera reparada decir que en algunos estudios no se han observado estos eventos (bisfosfonatos a la semana, al mes o a los tres meses después de la cirugía (OBS Rs, Cho YJ, 2015); teriparatida durante la estancia hospitalaria (OBS Rs, Kim SJ, 2019). En los que se han producido, no se han visto diferencias estadísticamente significativas entre grupos (tratados con anti-OP vs. placebo) (mala unión y falta de unión: teriparatida durante la estancia hospitalaria (OBS Rs, Kim SJ, 2019) y después de cirugía en (OBS Rs, Huang TW, 2016, respectivamente) o todos los casos (pocos) se han presentado en los grupos placebo (mala unión: teriparatida a los 14 días de la cirugía en ECA Bhandari M, 2016; falta de unión: denosumab (ECA, Adami S, 2012) y teriparatida (ECA, Bhandari M, 2016). Las características de estos participantes eran mujeres en su mayoría (62-81%) con edades oscilando entre 50-95 años. Sobre la duración de los tratamientos anti-OP, oscilando entre 2 meses-3 años.

El posible efecto del inicio precoz del tratamiento anti-OP en los pacientes con fractura de cadera reparada quirúrgicamente en otros desenlaces clave como nuevas fracturas, mortalidad o CVRS además de en la cicatrización ósea ha sido estudiado, aunque en pocos estudios y, en consecuencia, para unos pocos de los tratamientos anti-OP incluidos en el presente OPBE-Preguntas clínicas. En realidad, hay resultados sobre su efecto en la aparición de nueva fractura de cadera y nueva fractura clínica exclusivamente sobre el zoledronato (ECA, Lyles KW, 2007) y su publicación particular sobre este *outcome* en Eriksen. Sobre mortalidad, en el estudio (ECA, Lyles KW, 2007) y en el estudio (ECA, Unnanuntana A, 2017) sobre risedronato administrado a las 2 semanas después de la cirugía en comparación con la administración a las 12 semanas. Sobre CVRS, exclusivamente en el estudio (ECA, Unnanuntana A, 2017) con un instrumento genérico (funcionalidad). Ambos estudios incluyeron mayoritariamente mujeres (75-80% de la población del estudio) y pacientes de edad avanzada media 75-77 años. La duración del tratamiento anti-OP osciló entre 12 meses y 3 años.

En relación con el riesgo de sufrir una **nueva fractura de cadera**, el estudio (ECA, Lyles KW, 2007) encontró diferencias estadísticamente significativas en la reducción del riesgo a favor del grupo tratado con zoledronato para aquellos que recibieron su primera infusión más de dos semanas después de la cirugía (vs. placebo).

En cuanto al riesgo de presentar **nuevas fracturas clínicas**, en este mismo estudio (ECA, Lyles KW, 2007), las diferencias estadísticamente significativas de reducción de riesgo se encontraron tanto en los infundidos antes o a las seis semanas como después de las seis semanas (vs. placebo), pero la reducción del riesgo fue mayor cuando la infusión se realizó antes de las seis semanas. Para los infundidos con zoledronato más allá de las dos semanas después de la cirugía las diferencias entre grupos en la reducción del riesgo se encontraron tanto en la nueva fractura clínica, como la nueva fractura no vertebral, como la nueva fractura vertebral cínica. También cuando la primera dosis se iniciaba entre las 2-4 semanas, se observó una reducción del riesgo de nuevas fracturas clínicas (global).

La reducción del riesgo de **mortalidad** fue estadísticamente significativa a favor del grupo tratado con zoledronato siempre que el inicio de la infusión se realizase después de las dos semanas de la cirugía. A las dos semanas o antes, aunque favorecía también al grupo tratado con zoledronato, las diferencias entre grupos (vs. placebo) no alcanzaban significación estadística (ECA, Lyles KW, 2007). En el ECA (Unnanuntana A, 2017), el único caso de muerte se observó en grupo tratado con risedronato a las dos semanas (vs. 12 semanas).

No se observó ningún efecto en la **CVRS** general (especialmente, funcionalidad), entre el grupo tratado con risedronato dos semanas después de la cirugía vs. 12 semanas, ni a los 3 meses ni al año (ECA, Unnanuntana A, 2017).

En cuanto a la **seguridad**, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los que el tratamiento anti-OP fue administrado precozmente después de la intervención quirúrgica o más tarde. Todos administraron bisfosfonatos, dos el risedronato (a la semana, al mes o a los tres meses (ECA, Kim TY, 2012); a las 2 semanas vs. 12 semanas (ECA, Unnanuntana A, 2017) y el tercero como grupo, a la semana vs. al mes o a los tres meses (OBS Rs, Cho YJ, 2015). La población incluida fueron mayoritariamente mujeres (55-81%) con medias de edad de 75-77 años. La duración del tratamiento fue de 12-24 meses.

Estudios en marcha

Se han identificados siete ECA, tres en fase de reclutamiento, tres completados y uno retirado. De los completados, sólo uno dispone de resultados publicados en revistas de peer review (se ha incluido). Excepto uno, todos analizan el efecto en la consolidación de la fractura de cadera, ya sea con teriparatida (n=4) o con zoledronato (n=1).

En cuanto a las RS, se han identificado cinco, cuatro en curso y una completada, aunque sin resultados publicados. Dos de estas también centradas en la consolidación de las fracturas de cadera (uno con bisfosfonatos y otro con teriparatida).

Conclusiones

Conclusiones sobre eficacia/efectividad clínica y seguridad

¿Debe prevenirse farmacológicamente la aparición de nuevas fracturas después de (reparar) una fractura de cadera de baja intensidad? ¿Afecta este tratamiento preventivo a otros desenlaces de interés? En caso afirmativo, ¿qué fármaco debe iniciarse? y ¿cuánto tiempo debe mantenerse?

Sobre si **debería o no prevenirse farmacológicamente la aparición de nuevas fracturas** después de una fractura de cadera por traumatismos de baja intensidad, la tendencia del conjunto heterogéneo de estudios incluidos en la OPBE-Preguntas clínicas indica que sí, que se debe hacer tratamiento preventivo en los pacientes con fractura de cadera aunque no en el 100% de los casos (quedarían excluidos, por ejemplo, pacientes en estados terminales o esperanza de vida corta de menos de un año, ya que la reducción del riesgo de nueva fractura no es inmediato, y pacientes no deambulantes). En la decisión, es necesario que los clínicos responsables valoren una serie de factores (advertencias y precauciones ante insuficiencia renal, insuficiencia hepática, interacciones alimentarias y farmacológicas, entre otros aspectos) y que las decisiones sean compartidas con pacientes o con los cuidadores, teniendo en cuenta el alto porcentaje de personas con alteraciones cognitivas en este rango de edad.

A la hora de **seleccionar el fármaco anti-OP de inicio** en un paciente con fractura de cadera (reparada o no) para prevenir nuevas fracturas (prevención secundaria) nos encontramos con la dificultad (limitación) de que hay poca evidencia exclusiva de esta población (particularmente del denosumab, raloxifeno y teriparatida) y, por tanto, la confianza/certeza en las conclusiones (recomendaciones) derivadas de ésta seria baja.

En estas circunstancias, se ha considerado necesario contextualizar, es decir, ampliar el foco de la población de estudio teniendo en cuenta que sus características (criterios de inclusión) encajan con las definiciones de “fractura osteoporótica”, “osteoporosis establecida” o "población de alto riesgo de fractura". Este encuadre permite incorporar en las conclusiones del presente OPBE el mayor cuerpo de evidencia disponible sobre fracturas osteoporóticas y prevención secundaria en la reducción del riesgo de fractura vertebral, aunque según el fármaco, también en reducción del riesgo de fractura de cadera y no vertebral. Por otra parte, excepto los SERM (no indicados en hombres ni en mujeres en edad fértil por su mecanismo de acción estrogénico), el resto de fármacos anti-OP incluidos en el OPBE no tienen limitación en su indicación en la práctica clínica según género. No hay que perder de vista que dicha evidencia es la que avala las indicaciones aprobadas y orienta las GPC y las decisiones clínicas.

Por ser el grupo de fármacos que disponen de más estudios y buenos resultados en todos los desenlaces analizados, se considera que los bisfosfonatos (antirresortivos) son el grupo con mayor evidencia científica en este contexto clínico y, por consiguiente, el tratamiento aceptado como el mejor para el tratamiento inicial de un paciente con fractura de cadera. Las características de la población a la que hace referencia esta OPBE (edad avanzada o muy avanzada, comorbilidades, polimedicación, problemas de adherencia) favorecerían un mejor posicionamiento del zoledronato (una dosis iv/año) respecto a los bifosfonatos orales, además de ser el más barato de todos los fármacos anti-OP disponibles (19,50€/año/paciente) ha demostrado también un efecto en la reducción del riesgo en la mortalidad.

Como tratamiento de segunda línea, se situaría el denosumab (antiresortivo), cuando por eventualidades en el paciente no es posible el empleo de los bisfosfonatos (primera línea). El denosumab sólo tiene un estudio que pueda considerarse en esta situación clínica concreta en este OPBE, pero tiene mucha evidencia en la prevención secundaria de fractura, tanto vertebral, como no vertebral, como de cadera. Cuando se instaura tratamiento después de una fractura de cadera es básicamente para prevenir cualquiera de estas fracturas (especialmente la cadera contralateral). El coste del tratamiento anual es de 417,34€/paciente.

No se recomienda el uso del raloxifeno ni el bazedoxifeno (antirresortivos del grupo SERM).

La teriparatida tiene evidencia indirecta de su efecto sobre cadera, pero no tiene, en ficha técnica, esta indicación (prevención de fractura de cadera). En práctica clínica la teriparatida suele utilizarse en personas con múltiples fracturas vertebrales prevalentes o DMO muy baja. En contra, su coste elevado (3.287,09€/año/paciente), lo que aún debería hacer más excepcional su indicación en contexto clínico que hace referencia esta OPBE, en la que hay opciones mejor posicionadas.

Los **suplementos de calcio y vitamina D** se han administrado a todos los participantes en la gran mayoría de estudios. En este sentido, se sugiere que se valoren los niveles de vitamina D particulares de los pacientes con la fractura de cadera y se actúe en consecuencia. En cuanto al calcio, se aconseja una ingesta adecuada a través de la dieta o por suplementos.

En cuanto a la **duración del tratamiento** con fármacos anti-OP, ha sido también heterogénea entre los estudios incluidos, pero considerada suficiente para determinar resultados sobre eficacia/efectividad y seguridad en la población de estudio de esta OPBE. No obstante, se considera que debería ser el profesional responsable que atiende al paciente con fractura de cadera el que debería establecer la pauta en base a las recomendaciones recogidas en las GPC, procedentes de amplios estudios basados en población con osteroporosis y alto riesgo de fractura o con fracturas prevalentes, así como en la información recogida en la ficha técnica particular de cada fármaco.

¿Afecta la administración precoz del tratamiento farmacológico preventivo (de nuevas fracturas) en la consolidación de la fractura de cadera? ¿en otros desenlaces de interés (outcomes)? En caso negativo, ¿cuándo administrar la primera dosis?

Los resultados del conjunto de estudios heterogéneos analizados para responder a esta pregunta muestran consistencia en que el inicio precoz del tratamiento anti-OP en los pacientes con fractura de cadera osteoporótica reparada no conduce a un retraso en su cicatrización (tanto sea valorada por criterios radiológicos, como radiológicos y clínicos) ya sea cuando se compara con placebo o cuando se compara el mismo fármaco anti-OP en diferentes momentos en el tiempo después de la cirugía reparadora. Además de no demostrar un mayor riesgo

de consolidación tardía de las fracturas de cadera entre los tratados con fármacos anti-OP, los ECA (sólo dos) (1) (2) que han analizado su efecto en un incremento de riesgo de padecer una nueva fractura (de cadera y fractura clínica) y/o de morirse por cualquier causa, han encontrado un efecto protector mayor cuando el inicio del zoledronato ha sido a partir de las dos semanas de la cirugía. También entre 2-4 semanas. Este efecto positivo no se ha observado en la CVRS que ha sido similar entre grupos. A nivel de seguridad, tampoco se ha encontrado un mayor riesgo de complicaciones (eventos adversos) en los tratados en fases precoces en comparación con los que recibieron el tratamiento anti-OP más tarde. La población de estudio ha sido mixta, aunque mayoritariamente mujeres y de edades avanzadas, lo que hace posible su generalización a hombres mayores, aunque no se han realizado análisis de subgrupo sobre consolidación ósea tardía en los estudios incluidos. Aunque hay estudios sobre casi todos los tratamientos anti-OP incluidos, la mayoría son con bisfosfonatos, aunque también hay algunos con teriparatida. En consecuencia, se considera que el balance beneficio-riesgo favorecería a que el inicio del tratamiento anti-OP en pacientes con fractura de cadera sea lo más pronto posible después de la cirugía, ya que el condicionante de un incremento del riesgo derivado de un inicio precoz en la consolidación ósea o en su retraso no se sustenta tras la revisión realizada en este OPBE en pacientes con fractura de cadera.

No hay evidencia suficiente para establecer con certeza este “mejor momento”, por lo que la recomendación general antes mencionada sigue siendo vigente, iniciar el tratamiento anti-OP con bisfosfonatos (primera línea) lo más pronto posible al no afectar negativamente la cicatrización de la fractura de cadera reciente y permitir “empezar” a reducir el riesgo de nuevas fracturas ya que el efecto no es inmediato. En el caso del zoledronato, este mejor momento podría ser durante el ingreso hospitalario para reparar la fractura de cadera.

Conclusiones sobre implementación:

- La importancia de mejorar la adherencia a la terapia anti-OP (posología y duración) ofreciendo a los pacientes una actitud más activa en la elección del tratamiento, adaptado a sus preferencias, temores y creencias, independientemente de sus características, o actual protocolo de tratamiento.

- Una participación activa de los pacientes, por ejemplo, mediante el uso de una ayuda para la toma de decisiones, podría conducir a una mejor adherencia al tratamiento.

- Se necesita más educación para promover un estándar de atención para el paciente post-fractura que evite comportamientos disuasivos centrados en el coste y los potenciales efectos adversos de terapias de relativa seguridad y eficacia comprobada.

Resum executiu en català

Antecedents/Introducció

Aquest projecte es va plantejar en el marc de la sèrie temàtica Altres Productes Basats en l'Evidència (OPBE) i, en particular, dins el tipus d'OPBE anomenat "Preguntes Clíniques". S'ha realitzat amb l'objectiu de contribuir a establir criteris de maneig clínic que contribueixin a disminuir la variabilitat clínica i millorar els resultats a la cirurgia reparadora de la fractura de maluc, així com la reducció del risc de noves fractures. Aquest informe OPBE-Preguntes Clíniques ha estat realitzat per l"Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), a petició de la Comissió de Prestacions, Assegurament i Finançament (CPAF), en el procés d"identificació i priorització de necessitats d"avaluació que es porta a per conformar el Pla de Treball Anual de RedETS, Xarxa Espanyola d'Agències d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries i Prestacions del Sistema Nacional de Salut.

Cada any hi ha a Espanya al voltant de 45.000 fractures de maluc, amb el doble de freqüència en dones i especialment a partir dels 75 anys. Es preveu que aquest nombre augmenti durant les properes dècades i especialment entre les persones més grans de 85 anys. La gran majoria d"aquestes fractures són conseqüència de l'osteoporosi, una malaltia òssia que es caracteritza per una massa òssia baixa. Les fractures osteoporòtiques més freqüents són les de maluc, avantbraç, húmer, vèrtebres i pelvis. La fractura en què se centra aquest document, la de maluc o terç proximal de fèmur, disminueix de manera significativa la qualitat de vida i l'esperança de vida posterior i s'associa sovint a un alt grau de dependència, a més d'ocasionar un alt cost social i econòmic. Aquesta fractura és el diagnòstic més freqüent d'alta hospitalària als serveis de cirurgia ortopèdica i traumatologia i sol esdevenir després d'una caiguda des de la bipedestació. Després de patir una fractura per fragilitat, el risc subsegüent de presentar noves fractures augmenta entre dues i quatre vegades i es concentra en els dos anys següents a l'episodi.

Està demostrat que el reconeixement apropiat i el tractament de l'osteoporosi en pacients amb fractura per fragilitat redueix el risc de fractures posteriors i conseqüentment la morbiditat i la mortalitat. Les fractures es poden prevenir amb mesures no farmacològiques: estratègies per evitar caigudes, exercici físic o dieta i amb fàrmacs que redueixen el risc de fractura. No obstant això, hi ha controvèrsia respecte a quina és la millor estratègia terapèutica farmacològica anti-osteoporòtica (anti-OP) després d'una fractura de maluc i sobre quin és el millor moment per iniciar el tractament.

Les opcions de tractament farmacològic de l'osteoporosi actualment disponible en l'àmbit del Sistema Nacional de Salut (SNS) comprèn dos grups de fàrmacs principals: els antiresortius (disminueixen la resorció òssia) i osteoformadors (estimulen la formació òssia). A més, habitualment s'acompanya d'una aportació adequada de calci i de vitamina D.

Tots els fàrmacs requereixen prescripció mèdica, estan finançats per l'SNS, i són de dispensació a l'oficina de farmàcia, exceptuant l'àcid zoledrònic que és un fàrmac d'ús hospitalari.

L'objectiu d'aquest document és respondre les preguntes clíniques següents:

Pregunta clínica 1 i relacionades: Cal prevenir farmacològicament l'aparició de noves fractures després de (reparar) una fractura de maluc de baixa intensitat? Aquest tractament preventiu afecta altres desenllaços d'interès (outcomes)? En cas afirmatiu, amb quin fàrmac cal iniciar el tractament? i quant de temps s'ha de mantenir?

Pregunta clínica 2 i relacionades: Afecta l'administració precoç del tractament farmacològic preventiu (de noves fractures) a la consolidació de la fractura de maluc? en altres desenllaços d'interès (outcomes)? En cas negatiu, quan cal administrar la primera dosi?

Metodologia

Per respondre les preguntes clíniques es va realitzar una revisió sistemàtica (RS) de la literatura científica disponible incloent-hi la valoració de la seva qualitat per tal d'identificar estudis sobre la seguretat i eficàcia/efectivitat clínica del tractament antiosteoporòtic en pacients amb fractura de maluc de baixa intensitat.

Criteris de selecció

S'hi van incloure pacients de ≥18 anys amb antecedent de fractura de maluc (o de fèmur proximal: fractures de coll femoral, intertrocantèries i subtrocantèries) per traumatisme de baix impacte (també anomenada per fragilitat) intervinguda quirúrgicament o reparada o amb indicació de fractura de maluc/reparació que mai no havien rebut tractament farmacològic anti-OP. A la pràctica clínica habitual, aquestes fractures es reparen en un percentatge molt alt ja sigui mitjançant inserció d'una pròtesi total o parcial de maluc o fixació interna o externa. En pocs casos no es repara. El tractament farmacològic antiosteoporosi indicat amb finalitat de prevenció secundària havien de ser fàrmacs autoritzats, comercialitzats i finançats pel SNS espanyol. Els fàrmacs que complien aquestes característiques en el moment de realització del present document eren: a) antiresortius (redueixen la taxa del recanvi ossi): bisfosfonats (risedronat, alendronat, ibandronat i zoledronat), moduladors selectius del receptor d'estrògens (SERMS: raloxifè i bazedoxifè) i denosumab; i b) formadors d'os (teràpies anabòliques): teriparatida. Es va acceptar la combinació amb suplements de calci i/o vitamina D sempre que fos amb algun fàrmac dels esmentats anteriorment. El comparador o control acceptat va ser placebo, no tractament o un altre fàrmac anti-OP dels inclosos amb o sense suplements de calci i vitamina D. A nivell de variables de resultat o desenllaços, es van incloure els següents: nova fractura (de qualsevol localització; en el cas de fractures vertebrals, fractures clíniques), mortalitat, qualitat de vida relacionada amb la salut, efectes adversos i consolidació de la fractura. Pel que fa al disseny dels estudis inclosos, assaigs clínics controlats aleatoritzats (ACA), estudis observacionals amb grup control (OBS) prospectius o retrospectius i metaanàlisi (MA) d'ACA i/o OBS.

A més dels efectes desitjats i no desitjats dels tractaments anti-OP, s'han tingut en compte els resultats obtinguts d'altres publicacions sobre els valors i les preferències dels pacients, l'ús de recursos i l'acceptabilitat de les intervencions per les parts interessades, especialment les adreçades als pacients amb l'antecedent de fractura de maluc. també es van identificar i seleccionar guies de pràctica clínica (GPC) basades en l'evidència amb la finalitat d'identificar RS potencialment útils per respondre sobre els efectes desitjats i no desitjats i/o valorar si les recomanacions eren aplicables al nostre context. El procés de cribratge dels estudis va ser realitzat de forma independent per dos revisors i la fase d'elegibilitat a text complet per un, resolent-se els dubtes amb el segon investigador de la fase de cribratge.

Estratègia de cerca

Es va dissenyar una estratègia de cerca bibliogràfica executada durant el mes de juny del 2021 per identificar estudis en bases de dades bibliogràfiques MEDLINE i Epistemonikos sense límit d'idioma, però filtrant pel límit temporal del 2018 fins al mes de juny del 2021 per part d'un documentalista. Per completar la identificació de RS de l'evidència científica, es van buscar GPC a Tripdatabase-Advanced Pro i UpToDate per part d'una de les autores utilitzant llenguatge natural relatiu a la població amb límit temporal (entre el 2016 i el 4 novembre del 2021). Es va fer una cerca per cites de les publicacions incloses.

Es va dissenyar una cerca a MEDLINE establint-se com a límit temporal gener de 2018 a juliol 2021 per identificar publicacions sobre els valors i les preferències dels desenllaços d'interès per part dels pacients, l'ús de recursos i l'acceptabilitat de les intervencions per les parts interessades

Per identificar estudis en marxa, es va consultar la base de dades ClinicalTrials.gov el 17 de desembre del 2021 amb la finalitat d'identificar estudis d'intervenció i observacionals i, la base de dades Prospero el 23 de febrer del 2022 per identificar revisions sistemàtiques.

Síntesi de l'evidència

Es va obtenir informació rellevant de cadascun dels estudis, tant descriptiva com tota aquella relacionada amb el risc de biaix i els estimadors de l'efecte relacionats amb els desenllaços d'interès, i es van construir taules d'evidència.

La síntesi de l'evidència s'ha realitzat mitjançant una anàlisi qualitativa dels estudis recuperats estructurant-se en tres nivells, el primer a nivell de pregunta clínica a què es respon, el segon, a nivell de domini, efectivitat clínica i seguretat, el tercer a nivell del disseny descrivint primer els resultats derivats d'ACA, seguits dels observacionals prospectius i després els retrospectius i, finalment, en l'àmbit del principi actiu de la intervenció, començant pels fàrmacs antiresortius i finalitzant pels formadors d'ossos.

Valoració de la qualitat de l'evidència

Per avaluar el risc de biaix dels ACA es va fer servir l'eina RoB2. En el cas dels estudis OBS amb grup control es va administrar l'eina ROBINS-I. La qualitat de les RS amb MA d'ACA o mixta (ACA i OBS) es va valorar amb l'eina AMSTAR-2. Els resultats del risc de biaix dels estudis es presenten en gràfics. La valoració de la qualitat va ser duta a terme per una de les investigadores. Els dubtes van ser resolts per un segon revisor.

Resultats

Descripció de l'evidència disponible

Es van identificar un total de 684 registres a través de la cerca sistemàtica a les bases de dades consultades. Així mateix, es van recuperar 12 referències addicionals mitjançant una cerca de GPC basades en l'evidència i 58 a partir de la cerca manual de cites, que van sumar un total de 745 registres després de l'eliminació dels duplicats. Després del cribratge per títol i resum, se'n van seleccionar 151 per a la fase d'elegibilitat a text complet dels quals 115 finalment van ser descartats en no complir els criteris d'inclusió. Finalment, 30 publicacions van complir els criteris d'inclusió, incorporant-les així a l'anàlisi ia la síntesi de l'evidència. Aquestes 30 publicacions fan referència a 23 estudis primaris i una MA mixta que va combinar quatre estudis dels 23 primaris inclosos. Segons el disseny, s'hi han inclòs: 11 ACA, 5 estudis OBS prospectius i 7 estudis OBS retrospectius.

S'han identificat un total de 16 GPC després de l'aplicació dels criteris d'inclusió. De les 16 GPC, 6 es van considerar útils per identificar RS i 6 guies útils més per valorar si les seves recomanacions són aplicables al nostre context.

S'han identificat 27 registres sobre valors i preferències dels desenllaços d'interès per part dels pacients i/o acceptabilitat de les tècniques per les parts interessades. Dels 27 registres, 4 van superar les fases de cribratge i elegibilitat.

Es van identificar 52 registres sobre ús de recursos dels quals 2 van superar la fase de cribratge, però tots dos van quedar finalment exclosos després de la lectura del text complet.

A nivell dels ACA, 6 van ser considerats de risc de biaix baix, 4 de risc moderat i un de risc alt. Tots els estudis observacionals van ser considerats de risc moderat. La qualitat de la MA mixta es va avaluar amb AMSTAR-2 i va valorar com a críticament baixa.

Resultats clínics

Pregunta 1 i relacionades: Cal prevenir farmacològicament l'aparició de noves fractures després de (reparar) una fractura de maluc de baixa intensitat? Aquest tractament preventiu afecta altres desenllaços d'interès? En cas afirmatiu, amb quin fàrmac cal iniciar el tractament? i quant de temps s'ha de mantenir?

Dels set estudis que analitzaven el risc d'aparició de **noves fractures** (exclosa les noves fractures de maluc) després de la reparació quirúrgica de la fractura de maluc osteoporòtica, en un no es va presentar aquest esdeveniment (ACA, Adami S, 2012) i en l'altre el percentatge en % de noves fractures de Colles va ser el mateix al grup tractament que al control (OBS, Ps Cree MW, 2003). En els altres cinc estudis, les diferències van afavorir el grup tractat amb fàrmacs anti-OP en la reducció del risc de nova fractura en comparació de no tractar o donar placebo. En tres d'aquests cinc estudis les diferències no assolien significació estadística (ACA, Zhu K, 2021; OBS, P Beaupre LA, 2011 i OBS, R Huang TW, 2016) i en els altres dos sí (OBS Rs, Bawa HS, 2014 i Nordstrom P 2017). En aquests estudis, la reducció del risc de nova fractura clínica es va mantenir després d'ajustos per edat i sexe, a totes les edats i als subgrups de 50-64 anys i 65-79 anys; també en majors de 80 anys. Si tenim en compte les característiques d'aquests cinc estudis, es va observar heterogeneïtat pel que fa al disseny (ACA, OBS Ps i RS), principi actiu administrat (bisfosfonats, bisfosfonats orals, zoledronat, teriparatida i diferents tractaments anti-OP), així com en la durada del tractament (de 6 mesos a 3 anys) i el seu moment d'inici (després de la fractura, dos dies abans de cirurgia o dies després de la cirurgia). En canvi, va haver-hi més homogeneïtat quant a la població d'estudi, que va ser mixta, però amb percentatges molt alts de dones (65-82 %) i d'edat avançada amb mitjanes al voltant dels 75 anys.

Dels 9 estudis que analitzaven el risc de patir una **nova fractura de maluc**, en dues hi va haver diferències a favor de no tractar, encara que sense assolir significació estadística (OBS Ps, Beaupre LA, 2011 i Cree MW, 2003), i en un altre no hi va haver diferències (Cecília D, 2009). En els altres sis estudis, les diferències van afavorir el grup de tractament. En dos dels sis estudis, les diferències a favor del tractament anti-OP no van ser estadísticament significatives (ACA, Lyles KW, 2007; OBS Rs, Huang TW, 2016) però en els altres quatre sí (OBS Ps, Osaki M, 2012; Shen SH, 2014; OBS Rs, Lee YK, 2013 i Nordstrom P, 2017). Aquestes reduccions de risc de nova fractura de maluc es van mantenir després d'ajustaments multivariants en aquests quatre estudis. A l'estudi de Nordstrom es van mantenir també en les anàlisis de subgrups de pacients de més de 80 anys i quan el temps entre la primera i l'última dosi de tractament anti-OP va ser de 90 dies (OBS Rs, Nordstrom P, 2017). Aquests resultats de reducció de risc de nova fractura de maluc es van corroborar a la MA mixta que va incloure 4 dels estudis primaris inclosos (MA mixta, Peng J 2016). Analitzant les seves característiques, en cinc estudis es van administrar bisfosfonats, un en particular zoledronat (ACA, Lyles KW, 2007) o risedronat (OBS Ps, Osaki M, 2012) o podent ser algun del grup com per exemple alendronat, risedronat o etidronat (OBS, P Shen SH, 2014; OBS Rs, Lee YK, 2013 i Nordstrom P, 2017); a l'altre, es va administrar teriparatida (OBS Rs, Huang TW 2016). La durada dels tractaments va variar entre els estudis, oscil·lant entre 12 i 36 mesos. Quant al seu inici alguns ho van fer després de la cirurgia, altres a la primera visita després de l'alta de la cirurgia o entre els dies 14 i 90 després de la cirurgia. Hi va haver diferències en els seus dissenys, però homogeneïtat en les característiques de les seves poblacions d'estudi, mixtes en tots els estudis excepte un realitzat exclusivament en dones (OBS Ps, Osaki M, 2012), amb percentatges de participació femenina entre 67-82 %. Pel que fa a les edats dels participants, les mitjanes rondaven els 75 anys, i en alguns dels estudis els percentatges de més grans de 80 anys oscil·laven entre 13-44 %.

Quant al risc de patir una **nova fractura clínica** després de l'antecedent de fractura de maluc, aquest va ser analitzat en un únic estudi (ECA, Lyles KW, 2007) que va ser un ACA i va administrar zoledronat o placebo entre els dies 14 i 90 després de la cirurgia reparadora durant tres anys en una població mixta on el 75 % eren dones amb una mitjana d'edat de 75 anys i un 13 % de 85 anys o més. Els pacients tractats amb zoledronat van presentar una reducció del risc de qualsevol nova fractura clínica, sent les diferències amb el grup placebo significatives als 24 mesos (també als 12 mesos), tant per a la nova fractura vertebral clínica com la no vertebral. També es va observar una reducció significativa del risc de nova fractura clínica als 24 mesos a les dones tractades amb zoledronat. Les diferències a favor del zoledronat en la reducció del risc de noves fractures clíniques no van assolir significació estadística en els homes als 24 mesos.

Dels 9 estudis que analitzaven el risc de **mortalitat** de la fractura de maluc osteoporòtic reparat, en vuit el tractament amb fàrmacs anti-OP es va associar amb una reducció del risc de mortalitat. En determinades anàlisis

les diferències a favor del tractament anti-OP no van ser significatives, però en altres sí. En aquestes darreres, la reducció del risc de mort per qualsevol causa després de tractament anti-OP (OBS Rs, Nordstrom P, 2017; OBS Ps, Beaupre LA, 2011) es va observar als 24 mesos (ACA, Lyles KW, 2007), 36 mesos (OBS Rs, Nurmi-Luthje I, 2009) i a llarg termini tant en homes com en dones (OBS Ps, Cree MW, 2003) en comparació amb els participants que van rebre placebo o no tractament (no exposició). Aquests resultats de reducció de risc de mortalitat després de la reparació d'una fractura de maluc es van corroborar a la MA mixta que va incloure 4 dels estudis primaris inclosos (MA mixta, Peng J, 2016). Tenint en compte les característiques d'aquests estudis, en quatre es van administrar bisfosfonats, un en particular sobre l'alendronat (ACA, Cecilia D, 2009), zoledronat (ACA, Lyles KW, 2007) o risedronat (OBS Ps, Osaki M, 2012) o podent ser algun del grup com ara els orals alendronat, risedronat o etidronat (OBS Ps, Beaupre LA, 2011); en altres, algun dels tractaments anti-OP (OBS Ps, Creu MW, 2003; OBS Rs, Nurmi-Luthje I, 2009), i en un únic estudi, la teriparatida (OBS Rs, Huang TW, 2016). La durada del tractament va variar entre els estudis, oscil·lant entre els 12 i els 36 mesos. Quant al seu inici, alguns ho van fer després de la fractura, després de la cirurgia, altres a la primera visita després de l'alta de la cirurgia o entre els dies 14 i 90 després de la cirurgia. Hi va haver diferències en els seus dissenys, però homogeneïtat en les característiques de les poblacions estudiades, mixtes a tots els estudis excepte en un realitzat exclusivament en dones (OBS Ps, Osaki M, 2012), amb percentatges de participació femenina entre 65-82 %. Pel que fa a les edats dels participants, les mitjanes rondaven els 78 i els 82 anys, i en alguns dels estudis els percentatges de més grans de 80 anys oscil·laven entre 13-44 %. El desenllaç d'interès compost (**mortalitat o nova fractura**) analitzat en un únic estudi va mostrar un risc significativament menor el grup tractat amb bisfosfonats en comparació dels no exposats (OBS Ps, Beaupre LA, 2011).

Hi ha quatre estudis que van analitzar la qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS), tots quatre utilitzaven instruments genèrics (ACA, Flodin L, 2014; Lyles KW, 2007; Adachi JD, 2011 i OBS Rs, Huang TW, 2016) però un d'ells a més la va valorar amb un instrument específic (ACA, Gong L, 2020). Pel que fa a la QVRS global, en dos estudis no hi va haver diferències entre el grup tractat amb fàrmacs anti-OP i el grup control o placebo. En els altres dos, la QVRS va millorar entre la situació basal i els 24 mesos en tots els pacients tractats amb tractament anti-OP, també en els subgrups que van presentar noves fractures clíniques, noves fractures vertebrals clíniques i pacients que no van experimentar noves fractures clíniques, sent les diferències amb el grup control estadísticament significatives. La millora es va mantenir fins al final de l'estudi (3 anys) als grups anteriors i també als pacients que havien patit una nova fractura no vertebral. No així en els pacients que van patir una nova fractura de maluc en què malgrat la millora a la QVRS global en el grup tractat amb zoledronat no es va assolir la significació estadística. Tampoc en els pacients que no van experimentar noves fractures clíniques (ACA, Lyles KW, 2007; Adachi JD, 2011). Cal destacar que aquestes millores a la QVRS van ser mesurades amb instruments genèrics diferents (EQ-5D VAS, Women's QoL i SF-12). Pel que fa a l'SF-12, es van observar diferències estadísticament significatives en el component físic als 3 i 6 mesos entre els tractats amb fàrmacs anti-OP en comparació amb els no tractats. Aquestes diferències no es van mantenir als 9 i 12 mesos. No hi va haver diferències entre grups al component mental de l'SF-12. Amb el WOMAC (qüestionari específic d'artrosi de maluc i genoll fiable i vàlid per avaluar els resultats de l'ATC), va millorar el dolor i la funció als 6, 12 i 24 mesos del grup tractat, en aquest cas amb raloxifè (ACA, Gong L, 2020). Pel que fa als fàrmacs analitzats en aquests quatre estudis, dos analitzen bisfosfonats, zoledronat (ACA, Lyles KW, 2007; Adachi JD, 2011) o risedronat (ACA, de Flodin L, 2014), i els altres dos, un teriparatida (Huang TW, 2016) i l'altre raloxifè (ACA, Gong L, 2020). La durada del tractament va variar entre els estudis, oscil·lant entre els 12 i els 36 mesos. Quant al seu inici alguns ho van fer després de la cirurgia, altres 2-3 setmanes després de la cirurgia i un altre, entre els dies 14 i 90 després de la cirurgia. Hi va haver diferències en els seus dissenys, però homogeneïtat en les característiques de les seves poblacions d'estudi, mixtes en tots els estudis excepte en un realitzat exclusivament en dones (ACA, Gong L, 2020), amb percentatges de participació femenina entre 65-82 %. Pel que fa a les edats dels participants, les mitjanes rondaven els 63-82 anys, i en un dels estudis el percentatge de 85 anys o més va ser del 13%.

Dels estudis que van reportar resultats sobre la **seguretat** dels tractaments anti-OP administrats en pacients amb fractura de maluc, la majoria no van detectar diferències estadísticament significatives entre grups (tractament anti-OP vs. control amb no tractament o placebo) ja fos en esdeveniments adversos o esdeveniments adversos greus (inclosos els cardiovasculars i els renals). En altres, les diferències en contra del tractament anti-OP van ser en la major freqüència de trastorns gastrointestinals, febre, símptomes gripals, miàlgia, dolor ossi). A l'estudi sobre raloxifè, aquest va resultar ser protector de càncer de mama. A la MA mixta de Peng, les diferències entre grups (bisfosfonats vs. placebo) no van resultar ser estadísticament significatives per a totes les complicacions (incloent-hi la mortalitat i la refractura). En eliminar-les, va resultar favorable per al grup control (estadísticament significatiu). En relació amb les característiques dels fàrmacs analitzats en aquests estudis, sis van ser sobre els bisfosfonats (risedronat) (OBS Ps, Osaki M, 2012), zoledronat (ACA, Zhu K, 2021 i ACA Lyles KW, 2007), alendronat (ACA, Moroni A, 2007) o com a grup (OBS Rs, Lim EJ, 2019 i Nordstrom P, 2017). Els altres van

administrar denosumab (ACA, Adami S, 2012), raloxifè (ACA, Gong L, 2020) i teriparatida (OBS Rs, Kim SJ, 2019 i, ACA, Bhandari M, 2016) La durada del tractament va variar entre els estudis, oscil·lant entre 2 mesos i 36 mesos, quant al seu inici alguns ho van fer el mateix dia de la fractura, abans de la cirurgia, 2-3 setmanes més després de la cirurgia i un altre, entre el dia 14 i 90 després de la cirurgia. Hi va haver diferències en els seus dissenys, però homogeneïtat en les característiques de les seves poblacions d'estudi, mixtes en tots els estudis excepte en tres realitzats exclusivament en dones (ACA, Moroni A, 2007; OBS Ps, Osaki M, 2012 i ACA, Gong L, 2020), amb percentatges de participació femenina entre 65-93 %. Pel que fa a les edats dels participants, les mitjanes rondaven els 50-84 anys, i en un dels estudis el percentatge de 80 anys o més va ser del 44 %.

Pregunta 2 i relacionades: Afecta l'administració precoç del tractament farmacològic preventiu (de noves fractures) a la consolidació de la fractura de maluc? en altres desenllaços d'interès (outcomes)? En cas negatiu, quan cal administrar la primera dosi?

Dels estudis que van analitzar l'efecte de l'inici del tractament anti-OP en pacients amb fractura de maluc i el risc de **consolidació òssia** tardana d'aquesta fractura després de la reparació quirúrgica, cal dir que alguns es van basar en criteris exclusivament radiològics (reparació radiogràfica de la fractura) i altres es van basar en el compliment de components radiològics, de funcionalitat i/o dolor, entre d'altres, denotant la manca de criteris universals en la definició, cosa que comporta dificultats en la comparació de resultats. No obstant això, malgrat les diferències en la definició entre estudis, els resultats informats sobre unió òssia indicaven que no hi ha diferències significatives entre grups, ja sigui tractament anti-OP comparat amb placebo (alendronat iniciat la primera setmana després de la cirurgia (ACA, Moroni A, 2007) o teriparatida administrada als 14 dies de la cirurgia reparadora a (ACA, Bhandari M, 2016) o tractament anti-OP iniciat precoçment comparat amb el mateix tractament anti-OP iniciat més tardanament (bisfosfonats a la setmana després de la intervenció vs. al mes vs. als 3 mesos (OBS Rs, Cho YJ, 2015). Les característiques dels participants d'aquests tres estudis eren principalment dones (73-100 %) amb mitjanes d'edat entre 77-84 anys que van rebre els tractaments anti-OP entre els 3 i els 24 mesos.

Hi ha un altre grup d'estudis que van analitzar també la consolidació de la fractura de maluc reparada. Aquests, però, es van focalitzar a analitzar si hi ha un retard en aquesta consolidació com a conseqüència d'haver iniciat el tractament anti-OP massa precoçment, després de la fractura de maluc o després de la cirurgia reparadora, per exemple. Entre aquests, de nou, uns definien el retard exclusivament amb criteris radiològics i altres més "globals", requerien el compliment de criteris relacionats amb la QVRS com la funcionalitat i/o el dolor. No obstant això, en pocs estudis, encara que definien el retard no feien menció explícita sobre si van incloure uns o altres criteris pel que s'han tractat apart.

Entre els que analitzaven el retard en la cicatrització radiològica de la fractura de maluc després de cirurgia i inici de tractament anti-OP, tres estudis no van mostrar diferències estadísticament significatives entre grups a l'any de la cirurgia fractura. En un estudi (OBS Rs, Lim EJ, 2019), tot i que als 3 mesos de la cirurgia la cicatrització era pitjor en el grup tractat amb bisfosfonats abans de la cirurgia en comparació del no exposat, aquesta diferència havia desaparegut a l'any de la cirurgia. A l'altre estudi la cicatrització, encara que més precoç al grup de risedronat iniciat a la setmana de la cirurgia, les diferències no eren significatives amb els altres dos grups en què la primera dosi s'havia realitzat al mes o als tres mesos (ACA, Kim TY, 2012). El tercer estudi amb teriparatida administrada als 14 dies de la cirurgia, no va trobar diferències estadísticament significatives en la cicatrització radiològica amb el grup placebo a cap dels punts de seguiment, 10 setmanes, 6 mesos i 12 mesos (ACA, Bhandari M, 2016). En canvi, en un altre estudi amb teriparatida (iniciada durant l'estada hospitalària), els pacients tractats amb aquest osteoformador van aconseguir en menys temps la unió radiogràfica sent més gran a les 12-16 setmanes que al grup placebo (OBS R) . Pel que fa a les característiques dels participants en aquests estudis, van ser majoritàriament dones (55-93 %) d'edat avançada (mitjana 75-81 anys). La durada dels tractaments va oscil·lar entre els 2 mesos i els 3 anys.

Al grup d'estudis que van definir el retard, incloent tant criteris radiològics com clínics, anaven en el mateix sentit que la majoria dels que van utilitzar exclusivament els radiològics ja que no van trobar diferències en la cicatrització tardana de la fractura de maluc reparada i l'inici del tractament anti-OP. Un d'ells (ACA, Lyles KW, 2007), zoledronat vs. placebo, administrats entre els dies 14 i 90 de la cirurgia, durant 3 anys, i la seva publicació específica sobre aquest desenllaç d'interès o outcome (Colon-Emeric CS, 2011) i l'altre estudi va ser observacional retrospectiu sobre l'administració de bisfosfonats (orals i iv) a la setmana, al mes o als tres mesos durant 24 mesos (OBS Rs, Cho YJ, 2015). Tot i que els tractats amb zoledronat van cicatritzar més tard, les diferències no van ser estadísticament significatives amb aquells que van rebre un placebo. Aquests resultats es van mantenir després d'aplicar models de regressió logística. En analitzar per diferents subgrups entre els 14 i 90 dies després de la

cirurgia, la incidència de curació retardada de la fractura de maluc va ser similar entre grups (zoledronat vs. placebo) quan el fàrmac es va administrar precoçment (dins de les dues setmanes), entre les 2 i 4 setmanes, entre 4 i 6 setmanes i després de 6 setmanes. També es van mantenir després d'ajustaments del model per factors de risc com a ús d'AINE, artritis reumatoide, diabetis, edat, raça, IMC i regió geogràfica. Els participants d'aquests dos estudis van ser mixtos, tot i que el percentatge de dones va oscil·lar entre 75-81 % i les edats mitjanes 75-77 encara que hi va haver percentatges del 13 % de 85 anys o més (ECA, Lyles KW, 2007).

En els dos estudis on els criteris, encara que definits, no van quedar clar si eren d'un tipus o altre, hi va haver més casos de retard en la consolidació de la fractura de maluc al grup placebo que al grup tto. anti-OP (denosumab administrat en alguns casos el mateix dia de la fractura (ACA, Adami S, 2012) (1 vs. 5); a l'altre estudi, la consolidació amb teriparatida iniciada després de la cirurgia va ser més ràpida que en el grup amb placebo, amb diferències estadísticament significatives (OBS Rs, Huang TW, 2016). En aquests dos estudis, els participants majoritàriament eren dones (67-100 %) amb edats entre 60-90 anys. La durada dels tractaments va oscil·lar entre els 18 mesos i els 3 anys.

En relació amb una unió dolenta o la manca d'unió de la fractura de maluc reparada, cal dir que en alguns estudis no s'han observat aquests esdeveniments (bisfosfonats a la setmana, al mes o als tres mesos després de la cirurgia (OBS Rs, Cho YJ, 2015); teriparatida durant l'estada hospitalària (OBS Rs, Kim SJ, 2019). En els que s'han produït, no s'han vist diferències estadísticament significatives entre grups (tractats amb anti-OP vs. placebo), com la unió dolenta i manca d'unió amb la teriparatida durant l'estada hospitalària (OBS Rs, Kim SJ, 2019) i després de cirurgia (OBS Rs, Huang TW, 2016), respectivament o tots els casos (pocs) s'han presentat als grups placebo (unió mala: teriparatida als 14 dies de la cirurgia (ACA, Bhandari M, 2016); manca d'unió: denosumab (ACA, Adami S, 2012) i teriparatida (ACA, Bhandari M, 2016). Les característiques d'aquests participants eren majoritàriament dones (62-81 %) amb edats oscil·lant entre 50-95 anys. Sobre la durada dels tractaments anti-OP, que van oscil·lar entre els 2 mesos i els 3 anys.

El possible efecte de l'inici precoç del tractament anti-OP en els pacients amb fractura de maluc reparada quirúrgicament en altres desenllaços clau com noves fractures, mortalitat o QVRS a més de en la cicatrització òssia ha estat estudiat, encara que en pocs estudis i, en conseqüència, per a uns pocs dels tractaments anti-OP inclosos en aquest OPBE-Preguntes clíniques. En realitat, hi ha resultats sobre el seu efecte en l'aparició de nova fractura de maluc i nova fractura clínica exclusivament sobre el zoledronat (ACA, Lyles KW, 2007) i la seva publicació particular sobre aquest desenllaç d'interès (outcome) a Eriksen. Sobre mortalitat (ACA, Lyles KW, 2007) i a l'ACA (Unnanuntana A, 2017) sobre risedronat administrat a les 2 setmanes després de la cirurgia en comparació amb l'administració a les 12 setmanes. Sobre QVRS, exclusivament a l'ACA (Unnanuntana A, 2017) amb un instrument genèric (funcionalitat). Ambdós estudis van incloure majoritàriament dones (75-80 % de la població de l'estudi) i pacients d'edat avançada mitjana de 75-77 anys. La durada del tractament anti-OP va oscil·lar entre 12 mesos i 3 anys.

Pel que fa al risc de patir una **nova fractura de maluc**, l'ACA (Lyles KW, 2007) va trobar diferències estadísticament significatives en la reducció del risc a favor del grup tractat amb zoledronat per a aquells que van rebre la seva primera infusió més de dues setmanes després de la cirurgia vs. placebo.

Pel que fa al risc de presentar **noves fractures clíniques**, en aquest mateix ACA (Lyles KW, 2007), les diferències estadísticament significatives de reducció de risc es van trobar tant en els infosos abans o a les sis setmanes com després de les sis setmanes (vs. placebo) però la reducció del risc va ser més gran quan la infusió es va realitzar abans de les sis setmanes. Per als infosos amb zoledronat més enllà de les dues setmanes després de la cirurgia, les diferències entre grups en la reducció del risc es van trobar tant en la nova fractura clínica com la nova fractura no vertebral com la nova fractura vertebral cínica. També quan la primera dosi s'iniciava entre les 2 i les 4 setmanes, es va observar una reducció del risc de noves fractures clíniques (global).

La reducció del risc de **mortalitat** va ser estadísticament significativa a favor del grup tractat amb zoledronat sempre que l'inici de la infusió es fes després de les dues setmanes de la cirurgia. Al cap de dues setmanes o abans, encara que afavoria també el grup tractat amb zoledronat, les diferències entre grups (vs. placebo) no assolien significació estadística (ACA, Lyles KW, 2007). A l'ACA (Unnanuntana A, 2017), l'únic cas de mort es va observar en grup tractat amb risedronat a les dues setmanes (vs. 12 setmanes).

No es va observar cap efecte a la **QVRS** general (especialment, funcionalitat) entre el grup tractat amb risedronat dues setmanes després de la cirurgia vs. 12 setmanes, ni als 3 mesos ni a l'any (ACA, Unnanuntana A, 2017).

Pel que fa a la **seguretat**, no s'han observat diferències estadísticament significatives entre els grups en què el tractament anti-OP va ser administrat precoçment després de la intervenció quirúrgica o més tard. Tots van administrar bisfosfonats, dos el risedronat (a la setmana, al mes o als tres mesos (ACA, Kim TY, 2012); a les 2 setmanes vs. 12 setmanes (ACA, Unnanuntana A, 2017) i el tercer com a grup (a la setmana vs. al mes o als tres mesos (OBS Rs, Cho YJ, 2015). La població inclosa van ser majoritàriament dones (55-81 %) amb mitjanes d'edat de 75-77 anys. La durada del tractament va ser de 12-24 mesos.

Estudis en marxa

S'han identificat set ACA, tres en fase de reclutament, tres de completats i un de retirat. Dels completats, només un disposa de resultats publicats a revistes de peer review (s'hi ha inclòs). Excepte un, tots van analitzar l'efecte en la consolidació de la fractura de maluc, ja sigui amb teriparatida (n=4) o amb zoledronat (n=1).

Pel que fa a les RS, se n'han identificat cinc, quatre en curs i una completada, encara que sense resultats publicats. Dues d'aquestes també se centren en la consolidació de les fractures de maluc (una amb bisfosfonats i una altra amb teriparatida).

Conclusions

Conclusions sobre eficàcia/efectivitat clínica i seguretat

S'ha de prevenir farmacològicament l'aparició de noves fractures després de (reparar) una fractura de maluc de baixa intensitat? Aquest tractament preventiu afecta altres desenllaços d'interès? En cas afirmatiu, amb quin fàrmac cal iniciar el tractament? i quant de temps s'ha de mantenir?

Sobre si **s'hauria de prevenir o no prevenir farmacològicament l'aparició de noves fractures,** després d'una fractura de maluc per traumatismes de baixa intensitat, la tendència del conjunt heterogeni d'estudis inclosos a l'OPBE-Preguntes clíniques indica que sí, que cal fer tractament preventiu als pacients amb fractura de maluc encara que no en el 100 % dels casos (quedarien exclosos, per exemple, pacients en estats terminals o esperança de vida curta de menys d'un any ja que la reducció del risc de nova fractura no és immediata i pacients no deambulants). En la decisió, cal que els i les professionals clínics responsables valorin una sèrie de factors (advertiments i precaucions davant d'insuficiència renal, insuficiència hepàtica, interaccions alimentàries i farmacològiques entre altres aspectes) i que les decisions siguin compartides amb els i les pacients o amb les persones que en tenen cura, tenint en compte l'alt percentatge de persones amb alteracions cognitives en aquest rang d'edat.

A l'hora de **seleccionar el fàrmac anti-OP d'inici** en un pacient amb fractura de maluc (reparada o no) per prevenir noves fractures (prevenció secundària) ens trobem amb la dificultat (limitació) que hi ha poca evidència exclusiva d'aquesta població (particularment del denosumab, raloxifè i teriparatida) i, per tant, la confiança i la certesa en les conclusions i recomanacions derivades d'aquesta seria baixa.

En aquestes circumstàncies, s'ha considerat necessari contextualitzar, és a dir, ampliar el focus de la població d'estudi tenint en compte que les seves característiques (criteris d'inclusió) encaixen amb les definicions de "fractura osteoporòtica", "osteoporosi establerta" o "població de alt risc de fractura". Aquest enquadrament permet incorporar a les conclusions d'aquest informe OPBE el cos d'evidència més gran disponible sobre fractures osteoporòtiques i prevenció secundària en la reducció del risc de fractura vertebral, encara que segons el fàrmac, també en reducció del risc de fractura de maluc i no vertebral. D'altra banda, excepte els SERMS (no indicats en homes ni en dones en edat fèrtil pel seu mecanisme d'acció estrogènic), la resta de fàrmacs anti-OP inclosos a l'OPBE no tenen limitació en la seva indicació a la pràctica clínica segons gènere. Cal no perdre de vista que aquesta evidència és la que avala les indicacions aprovades i orienta les GPC i les decisions clíniques.

Per ser el grup de fàrmacs que disposen de més estudis i bons resultats en tots els desenllaços analitzats, es considera que els bisfosfonats (antiresortius) són el grup amb més evidència científica en aquest context clínic i, per tant, el tractament acceptat com el millor per al tractament inicial dun pacient amb fractura de maluc. Les característiques de la població a què fa referència aquesta OPBE (edat avançada o molt avançada, comorbiditats, polimedicació, problemes d'adherència) afavoririen un millor posicionament del zoledronat (una dosi iv/any) respecte als bifosfonats orals a més de ser el més barat de tots els fàrmacs anti-OP disponibles (19,50€/any/pacient) ha demostrat també un efecte en la reducció del risc a la mortalitat.

Com a tractament de segona línia, se situaria el denosumab (antiresortiu), quan per eventualitats en el pacient no és possible l'ús dels bisfosfonats (primera línia). El denosumab només té un estudi que es pugui considerar en aquesta situació clínica concreta en aquest informe OPBE, però té molta evidència en la prevenció secundària de fractura, tant vertebral com no vertebral com de maluc. Quan s'instaura tractament després d'una fractura de maluc és bàsicament per prevenir qualsevol d'aquestes fractures (especialment maluc contralateral). El cost del tractament anual és de 417,34€/pacient.

No es recomana l'ús del raloxifè ni el bazedoxifè (antiresortius del grup SERMS).

La teriparatida té evidència indirecta del seu efecte sobre maluc, però no té, en fitxa tècnica, aquesta indicació (prevenció de fractura de maluc). En pràctica clínica, la teriparatida sol utilitzar-se en persones amb múltiples fractures vertebrals prevalents o DMO molt baixa. En contra, el cost elevat (3.287,09€/any/pacient) el que encara hauria de fer més excepcional la seva indicació en context clínic que fa referència aquest informe OPBE, en què hi ha opcions més ben posicionades.

Els **suplements de calci i vitamina D** s'han administrat a tots els participants a la gran majoria d'estudis. En aquest sentit, se suggereix que es valorin els nivells de vitamina D particulars dels pacients amb la fractura de maluc i que s'actuï en conseqüència. Pel que fa al calci, s'aconsella una ingesta adequada a través de la dieta o per suplements.

Quant a la **durada del tractament** amb fàrmacs anti-OP, ha estat també heterogènia entre els estudis inclosos, però considerada suficient per determinar resultats sobre eficàcia/efectivitat i seguretat a la població d'estudi d'aquest informe OPBE. Això no obstant, es considera que hauria de ser el professional responsable que atén el pacient amb fractura de maluc el que hauria d'establir la pauta en base a les recomanacions recollides a les GPC, procedents d'amplis estudis basats en població amb osteroporosi i alt risc de fractura o amb fractures prevalents, així com en la informació recollida a la fitxa tècnica particular de cada fàrmac.

L'administració precoç afecta el tractament farmacològic preventiu (de noves fractures) en la consolidació de la fractura de maluc? en altres desenllaços d'interès (outcomes)? En cas negatiu, quan cal administrar la primera dosi?

Els resultats del conjunt destudis heterogenis analitzats per respondre a aquesta pregunta mostren consistència que l'inici precoç del tractament anti-OP en els pacients amb fractura de maluc osteoporòtica reparada no condueix a un retard en la seva cicatrització (tant sigui valorada per criteris radiològics com radiològics i clínics) ja sigui quan es compara amb placebo o quan es compara el mateix fàrmac anti-OP a diferents moments en el temps després de la cirurgia reparadora. A més de no demostrar un major risc de consolidació tardana de les fractures de maluc entre els tractats amb fàrmacs anti-OP, els ACA (només dos) (1) (2) que han analitzat el seu efecte en un increment de risc de patir una nova fractura (de maluc i fractura clínica) i/o de morir per qualsevol causa, han trobat un efecte protector més gran quan l'inici del zoledronat ha estat a partir de les dues setmanes de la cirurgia. També entre 2-4 setmanes. Aquest efecte positiu no s'ha observat a la QVRS que ha estat similar entre grups. En l'àmbit de la seguretat, tampoc no s'ha trobat un risc més gran de complicacions (esdeveniments adversos) en els tractats en fases precoces en comparació amb els que van rebre el tracta,emt anti-OP més tard. La població d'estudi ha estat mixta, encara que majoritàriament van ser dones i d'edats avançades, cosa que fa possible la seva generalització a homes grans, tot i que no s'han fet anàlisis de subgrup sobre consolidació òssia tardana als estudis inclosos. Tot i que hi ha estudis sobre gairebé tots els tractaments anti-OP inclosos, la majoria són amb bisfosfonats, encara que també n'hi ha alguns amb teriparatida. En conseqüència, es considera que el balanç benefici-risc afavoriria que l'inici del tractament anti-OP en pacients amb fractura de maluc sigui tan aviat com sigui possible després de la cirurgia, ja que el condicionant d'un increment del risc derivat d'un inici precoç en la consolidació òssia o en el

seu retard no se sustenta després de la revisió realitzada en aquest informee OPBE en pacients amb fractura de maluc.

No hi ha evidència suficient per establir amb certesa aquest “millor moment”, per la qual cosa la recomanació general abans esmentada continua sent vigent, iniciar el tratament anti-OP amb bisfosfonats (primera línia) tan aviat com sigui possible en no afectar negativament la cicatrització de la fractura de maluc recent i permetre “començar” a reduir el risc de noves fractures ja que l'efecte no és immediat. En el cas del zoledronat, aquest millor moment podria ser durant l’ingrés hospitalari per reparar la fractura de maluc.

Conclusions sobre implementació:

- La importància de millorar l'adherència a la teràpia anti-OP (posologia i durada) oferint als pacients una actitud més activa en l'elecció del tractament, adaptat a les preferències, temors i creences, independentment de les característiques, o actual protocol de tractament.

- Una participació activa dels pacients, per exemple, mitjançant l'ús d'un ajut per a la presa de decisions podria conduir a una millor adherència al tractament.

- Cal més educació per promoure un estàndard d'atenció per al pacient postfractura que eviti comportaments dissuasius centrats en el cost i els efectes adversos potencials de teràpies de relativa seguretat i eficàcia comprovada.

Executive summary

Background/Introduction

This project was proposed within the framework of 'Other Evidence-Based Products' (OEBP), in particular, the type of OEBP called 'Clinical Questions' in order to help set clinical management criteria that contribute to reducing clinical variability and improving results in hip fracture repair surgery, as well as reducing the risk of new fractures. This OEBP-Clinical Questions was carried out by the Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia (AQuAS) at the request of the Benefits, Assurance and Financing Commission in the process of identifying and prioritising evaluation needs, which is conducted to create the Annual Work Plan of RedETS (Spanish Network of Health Technology Assessment Agencies and Benefits of the National Health System).

Every year, there are around 45,000 hip fractures in Spain, with twice the frequency in women and especially over the age of 75. This figure is expected to increase over the next few decades, especially among people over 85 years of age. The vast majority of these fractures are the result of osteoporosis, a bone disease characterised by low bone mass. The most common osteoporotic fractures are those of the hip, the forearm, the humerus, the vertebrae, and the pelvis. This article focuses on fractures of the hip or the proximal third of the femur, which significantly decrease quality of life and subsequent life expectancy and are often associated with a high degree of dependence, in addition to causing a high social and economic cost. These fractures are the most common diagnosis of hospital discharge in orthopaedic surgery and trauma services and usually occur after a fall from standing. After suffering a fragility fracture, the subsequent risk of new fractures increases between two and four times and is concentrated in the two years following the episode.

The appropriate recognition and treatment of osteoporosis in patients with fragility fracture has been shown to reduce the risk of subsequent fractures and, consequently, morbidity and mortality. Fractures can be prevented with non-pharmacological measures, such as strategies to prevent falls, physical exercise, or diet, and with drugs that reduce the risk of fracture. However, there is controversy as to what is the best anti-osteoporotic (anti-OP) pharmacological therapeutic strategy after a hip fracture and when is the best time to start treatment.

The drug treatment options for osteoporosis currently available within the Spanish National Health System (SNS) comprise two main drug groups: antiresorptive drugs (which decrease bone resorption) and bone formers (which stimulate bone formation). In addition, they are usually accompanied by an appropriate intake of calcium and Vitamin D.

All the drugs require a medical prescription, are funded by the SNS, and are dispensed at a pharmacy, except for zoledronic acid, which is a hospital only drug.

This article sets out to answer the following clinical questions:

Clinical Question 1 and related: Should new fractures be prevented pharmacologically after (repairing) a low-intensity hip fracture? Does this preventive treatment affect other outcomes? If so, which drug should be initiated and for how long should it be maintained?

Clinical Question 2 and related: Does the early administration of preventive drug treatment (of new fractures) affect hip fracture healing in other outcomes? If not, when should be given the first dose?

Methodology

To answer the clinical questions, a systematic review (SR but RS in the Spanish text and tables) of the available scientific literature was carried out, including the assessment of its quality in order to identify studies on the safety and clinical efficacy/effectiveness of anti-osteoporotic treatment in patients with low-intensity hip fracture.

Selection criteria

The study included patients ≥ 18 years of age with a history of hip fracture (or proximal femur fracture: intertrochanteric and subtrochanteric femoral neck fractures) due to low-impact trauma (also referred to as fragility fracture) that has been surgically intervened or repaired, or patients with indication of hip fracture/repair surgery who have never received anti-OP drug treatment. In usual clinical practice, a very high percentage of these fractures are repaired, either by insertion of a total or partial hip prosthesis or internal or external fixation. In very few cases they are not repaired. The anti-osteoporosis pharmacological treatment indicated for secondary prevention purposes had to be drugs authorised, marketed and financed by the Spanish NHS. The drugs that met these characteristics at the time of writing were a) antiresorptive (which reduce the rate of bone turnover): bisphosphonates (risedronate, alendronate, ibandronate, and zoledronate), selective estrogen receptor modulators (SERMs: raloxifene and bazedoxifene), and denosumab; and b) bone formers (anabolic therapies): teriparatide. The combination with calcium and/or Vitamin D supplements was accepted as long as it was with any of the drugs mentioned above. The accepted comparator or control was placebo, non-treatment or other included anti-OP drugs with or without calcium and Vitamin D supplements. With regard to outcome variables or outcomes, the following were included: new fracture (in any location; in case of vertebral fractures, clinical fractures), mortality, health-related quality of life (HRQoL), adverse effects, and healing of the fracture. Regarding the design of the studies included in the review: randomised controlled trials (RCTs), observational studies (OBS) with prospective (Ps) or retrospective (Rs) control group and meta-analysis (MA) of RCTs and/or OBS.

In addition to the desired and undesired effects of anti-OP treatments, the study took into account the results obtained from other publications on patient values and preferences, the use of resources, and the acceptability of procedures by the interested parties, especially those aimed at patients with a history of hip fracture. Evidence-based clinical practice guidelines (CPGs) were also identified and selected in order to identify potentially useful SR to respond to desired and undesired effects and/or assess whether their recommendations were applicable to our context. The screening process of the studies was carried out independently by two reviewers and the full-text eligibility phase by one of them, and the doubts were solved with the second researcher of the screening process.

Search strategy

A search strategy was designed during the month of June 2021 to identify studies in the bibliographic databases MEDLINE and Epistemonikos without language limit, but with a documentalist filtering the time limit from 2018 to June 2021. To complete the identification of SR of the scientific evidence, one of the authors searched for CPGs in Tripdatabase-advanced Pro and UpToDate using natural language relating to population with a time bound (between 2016 and 4 November 2021). A citation search of the included publications was performed.

A search was designed in MEDLINE establishing January 2018 to July 2021 as a time limit to identify publications on the values and preferences of outcomes by patients, the use of resources and the acceptability of the procedures by the interested parties.

To identify ongoing studies, the ClinicalTrials.gov database was consulted on 17 December 2021 in order to identify interventional and observational studies, and the Prospero database on 23 February 2022 in order to identify systematic reviews.

Evidence synthesis

Relevant information was obtained from each of the studies, both descriptive information and risk of bias information, as well as the effect estimators related to the outcomes, after which evidence tables were built.

The evidence synthesis was conducted by means of a qualitative analysis of the recovered studies structured into three levels: the first level was the answer to the clinical question; the second level concerned domain, clinical effectiveness and safety; and the third level referred to the design, describing first the results derived from the RCTs; then the prospective observational results, and the retrospective ones; and, finally, the active ingredient of the procedure, starting with the antiresorptive drugs and ending with the bone formers.

Assessment of the quality of the evidence

The RoB2 tool was used to assess the risk of bias of the RCT, and the ROBINS-I tool was used for the OBS studies with control group. The quality of the SR with MA of RCTs or mixed (RCTs and OBS) was assessed with the AMSTAR-2 tool. The results of the risk of bias of the studies are presented in graphs. The quality assessment was carried out by one of the researchers, resolving any doubts with a second reviewer.

Results

Description of the available evidence

A total of 684 publications were identified through a systematic search of the databases consulted. Likewise, 12 additional references were retrieved through an evidence-based CPG search and 58 from the manual citation search, resulting in a total of 745 publications after duplicates were eliminated. After screening by title and abstract, 151 were selected for the full-text eligibility phase, of which 115 were ultimately ruled out as they failed to meet the inclusion criteria. Finally, 30 publications met the inclusion criteria, so they were incorporated into the analysis and the evidence synthesis. These 30 publications refer to 23 primary studies and a mixed MA combining four studies from the 23 primary studies included. According to the design, 11 RCTs, five prospective OBS and seven retrospective OBS were included.

A total of 16 CPGs were identified following the application of the inclusion criteria. Of those 16 CPGs, six were considered useful to identify SR and six other useful guides to assess whether their recommendations were applicable to our context.

Twenty-seven publications were identified on values and preferences of outcomes by patients and/or acceptability of techniques by the interested parties. Of the 27 publications, four passed the screening and eligibility phases.

Fifty-two publications on resource use were identified, of which two passed the screening phase, but both were ultimately excluded after reading the full text.

Regarding RCTs, six were considered low-risk, four moderate-risk and one high-risk. All the observational studies were considered moderate risk. The quality of the mixed MA was evaluated with AMSTAR-2 and was assessed as critically low.

Clinical results

Question 1 and related: Should new fractures be prevented pharmacologically after (repairing) a low-intensity hip fracture? Does this preventive treatment affect other outcomes? If so, which drug should be initiated and for how long should it be maintained?

Of the seven studies that analysed the risk of **new fractures** (excluding new hip fractures) after surgical repair of the osteoporotic hip fracture, one did not present this event (RCT, Adami S, 2012), while in the other the percentage of new Colles' fractures was the same in the treatment group as in the control group (OBS Ps, Cree MW, 2003). In the other five studies, the differences favoured the group treated with anti-OP drugs to reduce the

risk of a new fracture compared to not treating or giving placebo. In three of these five studies, the differences did not reach statistical significance (RCT, Zhu K, 2021; OBS Ps, Beaupre LA, 2011; and OBS Rs, Huang TW, 2016), but in the other two they did (OBS Rs, Bawa HS, 2014 and Nordstrom P, 2017). In these patients, the reduction in the risk of new clinical fracture was maintained after adjustments by age and sex, in all ages and in the subgroups of 50 to 64 years old and 65 to 79 years old, and in patients older than 80 years old. If we take into account the characteristics of these five studies, heterogeneity was observed regarding design (RCT, OBS Ps and Rs); active ingredient administration (bisphosphonates, oral bisphosphonates, zoledronate, teriparatide and different anti-OP treatments); as well as in treatment duration (six months to three years) and time of start (after fracture, two days before surgery or days after surgery). Meanwhile, there was greater homogeneity in terms of the study population, which was mixed, but with very high percentages of women (65% to 82%) and elderly patients with average agess around 75 years old.

Of the nine studies that analysed the risk of suffering a **new hip fracture**, in two there were differences in favour of not treating, although without reaching statistical significance (OBS Ps, Beaupre LA, 2011; and Cree MW, 2003), and in another there were no differences (Cecilia D, 2009). In the other six studies, the differences favoured the treatment group. In two of these, the differences in favour of anti-OP treatment were not statistically significant (RCT, Lyles KW, 2007; and OBS Rs, Huang TW, 2016) but in the other four they were (OBS Ps, Osaki M, 2012 and Shen SH, 2014; OBS Rs, Lee YK, 2013; and Nordstrom P, 2017). These reductions in the risk of new hip fracture continued after multivariate adjustments in those four studies. In the Nordstrom study, they also continued in subgroup analyses of patients over 80 years of age and when the time between the first and last dose of anti-OP treatment was 90 days (OBS Rs, Nordstrom P, 2017). These results on new hip fracture risk reduction were corroborated in the mixed MA that included four of the included primary studies (mixed MA, Peng J, 2016). Analysing their characteristics, in five studies bisphosphonates were administered, one in particular with zoledronate (RCT, Lyles KW, 2007) or risedronate (OBS Ps, Osaki M, 2012) or possibly one of the group such as alendronate, risedronate or etidronate) (OBS Ps, Shen SH, 2014; OBS Rs, Lee YK, 2013; and Nordstrom P, 2017); in the other, teriparatide was administered (OBS Rs, Huang TW, 2016). The duration of treatments varied between studies, ranging from 12 months to 36 months; as for their initiation, some did so after surgery, while others started at the first appointment after discharge from surgery or between day 14 and day 90 after surgery. There were differences in their designs, but homogeneity in the characteristics of their study populations, which were mixed in all studies except for one carried out exclusively on women (OBS Ps, Osaki M, 2012), with percentages of female participation between 67% and 82%. In terms of participants' ages, the averages were around 75 years old, and in some of the studies the percentages of those over 80 years old ranged from 13% to 44%.

Regarding the risk of suffering a **new clinical fracture** after a previous hip fracture, this was analysed in just one study (RCT, Lyles KW, 2007), which was an RCT and administered zoledronate or placebo between day 14 and day 90 after the repair surgery over three years in a mixed population, where 75% were women with an average age of 75 years old and 13% were 85 years old or older. Patients treated with zoledronate showed a reduction in the risk of any new clinical fracture, with significant differences with the placebo group at 24 months (also at 12 months), both for the new clinical vertebral fracture and the non-vertebral fracture. A significant reduction in the risk of new clinical fracture was also observed at 24 months in women treated with zoledronate. The differences in favour of zoledronate in reducing the risk of new clinical fractures did not reach statistical significance in men at 24 months.

In eight of the nine studies analysing the risk of **mortality** from repaired osteoporotic hip fracture, treatment with anti-OP drugs was associated with a mortality risk reduction. In certain analyses, the differences in favour of anti-OP treatment were not significant, but in others they were. In the latter case, the risk of death reduction from any cause after anti-OP treatment (OBS Rs, Nordstrom P, 2017; OBS Ps, Beaupre LA, 2011) was observed at 24 months (RCT, Lyles KW, 2007), 36 months (OBS Rs, Nurmi-Luthje I, 2009) and long-term in both men and women (OBS Ps, Cree MW, 2003) compared to participants who received placebo or no treatment (non-exposure). These results on the mortality risk reduction after the repair of a hip fracture were corroborated in the mixed MA that included four of the included primary studies (mixed MA, Peng J, 2016). Taking into account the characteristics of these studies, bisphosphonates were administered in four of them, in particular, alendronate (RCT, Cecilia D, 2009), zoledronate (RCT, Lyles KW, 2007) or risedronate (OBS Ps, Osaki M, 2012), or some of the group were, such as oral alendronate, risedronate or etidronate) (OBS Ps, Beaupre LA, 2011); in others, some of the anti-OP treatments were administered (OBS Ps, Cree MW, 2003; OBS Rs, Nurmi-Luthje I, 2009), and in a single study they administered teriparatide (OBS Rs, Huang TW, 2016). The duration of treatments varied between studies, ranging from 12 months to 36 months; as for their initiation, some did so after the fracture, while others started at the first appointment after discharge from surgery or between day 14 and day 90 after surgery. There were differences in their designs, but homogeneity in the characteristics of their study populations, which were

mixed in all studies except for one carried out exclusively on women (OBS Ps, Osaki M, 2012), with percentages of female participation between 65% and 82%. In terms of participants' ages, the averages were around 78 to 82 years old, and in some of the studies the percentages of those over 80 years old ranged from 13% to 44%. The composite outcome (**mortality or new fracture**) studied in one study showed a significantly lower risk in the bisphosphonate group compared to the unexposed (OBS Ps, Beaupre LA, 2011).

There are four studies which analysed **HRQoL**, all four using generic instruments (RCT, Flodin L, 2014; Lyles KW, 2007; Adachi JD, 2011 and OBS Rs, Huang TW, 2016) but one of them, in addition, assessed it with a specific instrument (RCT, Gong L, 2020). Regarding the overall HRQoL, in two studies there were no differences between the group treated with anti-OP drugs and the control or placebo group. In the other two, HRQoL improved between baseline and 24 months after in all patients treated with anti-OP treatment, as it did in the subgroups that had new clinical fractures, new clinical vertebral fractures and patients that did not experience new clinical fractures, with the differences with the control group being statistically significant. The improvement continued until the end of the study (three years) in the previous groups, as it did in patients who had suffered a new non-vertebral fracture. This was not the case in patients who suffered a new hip fracture, where statistical significance was not achieved despite the improvement in overall HRQoL in the group treated with zoledronate. Nor was this the case in patients who did not experience new clinical fractures (RCT, Lyles KW, 2007; Adachi JD, 2011). Note that these improvements in HRQoL were measured with different generic instruments (EQ-5D VAS, Women's QoL and SF-12). Regarding SF-12, statistically significant differences in the physical component were observed after three and six months in patients treated with anti-OP drugs compared to untreated patients. These differences were not maintained after nine and 12 months. There were no differences between groups in the mental component of the SF-12. With WOMAC (a reliable and valid hip and knee osteoarthritis specific questionnaire to evaluate the results of the THR), pain and function improved at six, 12 and 24 months in the group treated, in that case with raloxifene (RCT, Gong L, 2020). Regarding the drugs researched in these four studies, two analysed bisphosphonates, zoledronate (RCT, Lyles KW, 2007; Adachi JD, 2011) or risedronate (RCT, Flodin L, 2014), and in the other two, one analysed teriparatide (OBS Rs, Huang TW, 2016) and the other raloxifene (RCT, Gong L, 2020). The duration of treatment varied between studies, ranging from 12 months to 36 months; as for their initiation, some did so after surgery, others two to three weeks after surgery, and others between day 14 and day 90 after surgery. There were differences in their designs, but homogeneity in the characteristics of their study populations, which were mixed in all studies except for one carried out exclusively on women (RCT, Gong L, 2020), with percentages of female participation between 65% and 82%. As for the age of the participants, the averages were around 63 to 82 years old, and in one of the studies the percentage of 85 years old or more years was 13%.

Of the studies that reported results on the **safety** of anti-OP treatments administered in patients with hip fracture, most did not detect statistically significant differences between groups (anti-OP treatment vs. control with no treatment or placebo), whether in adverse events or serious adverse events (including cardiovascular and renal). In others, the most common differences against anti-OP treatment were gastrointestinal disorders, fever, flu symptoms, myalgia, and bone pain. In the raloxifene study, the drug was found to reduce the risk of breast cancer. In Peng's mixed MA, the differences between groups (bisphosphonates vs. placebo) were not statistically significant for any complications (including mortality and refracture). Eliminating them was favourable for the control group (statistically significant). In relation to the characteristics of the drugs analysed in these studies, six were on bisphosphonates: risedronate (OBS Ps, Osaki M, 2012), zoledronate (RCT, Zhu K, 2021; RCT, Lyles KW, 2007), alendronate (RCT, Moroni A, 2007) or as a group (OBS Rs, Lim EJ, 2019; Nordstrom P, 2017). The others administered denosumab (RCT, Adami S, 2012), raloxifene (RCT, Gong L, 2020) and teriparatide (OBS Rs, Kim SJ, 2019; Huang TW, 2016; RCT, Bhandari M, 2016). The duration of treatment varied between studies, ranging from 12 months to 36 months; as for their initiation, some did the same day of the fracture, before surgery, others two to three weeks after surgery, and others between day 14 and day 90 after surgery. There were differences in their designs, but homogeneity in the characteristics of their study populations, which were mixed in all studies except for three carried out exclusively on women (RCT, Moroni A, 2007; OBS Ps, Osaki M, 2012; RCT. Gong L, 2020), with percentages of female participation between 65% to 93%. As for the age of the participants, the averages were around 50 to 84 years old, and in one of the studies the percentage of 80 years old or older was 44%.

Question 2 and related: Does the early administration of preventive drug treatment (of new fractures) affect hip fracture healing in other outcomes? If not, when should be given the first dose?

Of the studies that analysed the effect of the initiation of anti-OP treatment in patients with hip fracture and the risk of late **bone healing** of said fracture after its surgical repair, we should mention that some were based on exclusively radiological criteria (radiographic repair of the fracture) and others were based on compliance with radiological components, functionality and/or pain, among others, which denotes the lack of universal criteria in the definition and makes comparing results difficult. However, despite differences in the definition between studies, the results reporting on bone binding indicated that there were no significant differences between groups, whether there was anti-OP treatment compared to placebo (alendronate initiated in the first week after surgery (RCT, Moroni A, 2007), or teriparatide administered after 14 days of reparative surgery (RCT, Bhandari M, 2016), or early-initiated anti-OP treatment compared to the same later-initiated anti-OP treatment (bisphosphonates a week after intervention vs. a month after vs. three months after; OBS Rs, Cho YJ, 2015). The participants of these three studies were mainly women (73% to100%) with average ages between 77 and 84 years old after receiving anti-OP treatments for three months to 24 months.

There is another group of studies that also analysed the healing of repaired hip fracture, but focused on analysing whether there is a delay in healing as a consequence of having started the anti-OP treatment too early, after the hip fracture or after the repair surgery, for example. Among these, again, some defined delay exclusively with radiological criteria, while others, more 'global',required compliance with HRQoL-related criteria, such as functionality and/or pain. However, a few other studies, although they defined the delay, did not explicitly mention whether they included some criteria or others, so they were treated separately.

Among those analysing the delay in radiological healing of the hip fracture after surgery and initiation of anti-OP treatment, three studies showed no statistically significant differences between groups after a year of fracture surgery. In one of them (OBS Rs, Lim EJ, 2019), this difference had disappeared a year after surgery, even though 3 months after surgery the healing was worse in the group treated with bisphosphonates before surgery than the unexposed group. In the other study, healing, although earlier in the risedronate group (initiated one week after surgery), the differences were not significant with the other two groups in which the first dose had been started after one month or after three months (RCT, Kim TY, 2012). The third study with teriparatide administered 14 days after surgery found no statistically significant differences in radiological healing with the placebo group at any of the follow-up points, 10 weeks, 6 months and 12 months (RCT, Bhandari M, 2016). In contrast, in another study with teriparatide (initiated during hospital stay), patients treated with this bone former achieved radiographic binding in less time, being greater after 12-16 weeks than in the placebo group (OBS Rs). As for the characteristics of the participants in these studies, they were mostly elderly women (55% to 93%) (average 75 to 81 years old). The duration of treatment ranged from two months to three years.

The group of studies that defined the delay including both radiological and clinical criteria followed the same direction as most studies that exclusively used radiological criteria, as they found no differences in late healing of the repaired hip fracture and the initiation of anti-OP treatment. One of them was the RCT study, Lyles KW, 2007 (zoledronate vs. placebo, administered between days 14 and 90 after surgery, for 3 years) and its specific publication on this outcome (Colon-Emeric CS, 2011), and the other was a retrospective observational study on the administration of bisphosphonates (oral and IV) after a week, a month or three months for 24 months (OBS Rs, Cho YJ, 2015). Although those treated with zoledronate healed later, the differences were not statistically significant with those who received placebo. These results were maintained after applying logistic regression models. When analysed by different subgroups between 14 and 90 days after surgery, the incidence of delayed hip fracture healing was similar between groups (zoledronate vs. placebo) when the drug was administered early (within the first two weeks), after two to four weeks, after four to six weeks, and after six weeks. They were also maintained after model adjustments for risk factors such as use of NSAIDs, rheumatoid arthritis, diabetes, age, race, BMI and geographic region. Participants in these two studies were mixed, although the percentage of women ranged from 75% to 81% with average ages 75 to 77 years old, although there were percentages of 13% aged 85 years old or older (RCT, Lyles KW, 2007).

In the two studies where the criteria, although defined, were not clear whether they were of one type or another, there were more cases of delayed hip fracture healing in the placebo group than in the anti-OP treatment group (denosumab administered in some cases on the same day of fracture in Adami) (RCT, Adami S, 2012) (1 vs. 5); in the other study, healing with teriparatide initiated after surgery was faster than in the placebo group (statistically

significant differences) (OBS Rs, Huang TW, 2016). In these two studies, the majority of participants were women (67% to 100%) aged 60 to 90 years old. The duration of treatment ranged from 18 months to three years.

In relation to the poor binding and lack of binding of the repaired hip fracture, we should mention that in some studies these events were not observed (bisphosphonates a week, a month or three months after surgery (OBS Rs, Cho YJ, 2015); teriparatide during hospital stay (OBS Rs, Kim SJ, 2019). When events did occur, no statistically significant differences was seen between groups (treated with anti-OP vs. placebo) (poor binding and lack of binding: teriparatide during hospital stay (OBS Rs, Kim SJ, 2019) and after surgery (OBS Rs, Huang TW, 2016) respectively, or all cases (few) occurred in the placebo groups (poor binding: teriparatide after 14 days of surgery in RCT Bhandari M, 2016), lack of binding: denosumab (RCT, Adami S, 2012) and teriparatide (RCT, Bhandari M, 2016). The characteristics of these participants were mostly women (62% to 81%) with ages ranging from 50 to 95 years old. As for duration, the anti-OP treatments ranged from two months to three years.

The possible effect of early initiation of anti-OP treatment in patients with surgically repaired hip fracture on other key outcomes such as new fractures, mortality or HRQoL, in addition to bone healing, has been studied, albeit in few studies and, consequently, for a few of the anti-OP treatments included in this OEBP-Clinical Questions. In fact, there are results on its effect on the appearance of new hip fracture and new clinical fracture exclusively on zoledronate (RCT, Lyles KW, 2007) and its particular publication on this outcome in Eriksen. On mortality, in the study (RCT, Lyles KW, 2007) and in the study (RCT, Unnanuntana A, 2017) on risedronate administered two weeks after surgery compared to administration after 12 weeks. On HRQoL, exclusively in the study (RCT, Unnanuntana A, 2017) with a generic instrument (functionality). Both studies included mostly women (75% to 80% of the study population) and elderly patients averaging 75 to 77 years old. The duration of anti-OP treatment ranged from 12 months to 3 years.

Regarding the risk of having a **new hip fracture**, the study (RCT, Lyles KW, 2007) found statistically significant differences in risk reduction in favour of the zoledronate group for those who received their first infusion more than two weeks after surgery (vs. placebo).

Regarding the risk of suffering **new clinical fractures**, this same study (RCT, Lyles KW, 2007) found statistically significant differences in risk reduction in both infused before or at six weeks, and after six weeks (vs. placebo), but the risk reduction was greater when the infusion was performed before six weeks. For those infused with zoledronate more than two weeks after surgery, the differences between groups in risk reduction were found in both the new clinical fracture, as well as the new non-vertebral fracture, and the new clinical vertebral fracture. A reduction in the risk of new clinical (global) fractures was also observed when the first dose was initiated after two to four weeks.

The reduction in **mortality** risk was statistically significant in favour of the zoledronate group as long as infusion initiation occurred after two weeks of surgery. At two weeks or earlier, although also favouring the zoledronate-treated group, the differences between groups (vs. placebo) did not reach statistical significance (RCT, Lyles KW, 2007). In the RCT (Unnanuntana A, 2017), the only case of death was observed in the risedronate-treated group after two weeks (vs. after 12 weeks).

No effect on overall **HRQoL** (especially functionality) was observed between the risedronate group two weeks after surgery vs. 12 weeks, neither after three months nor after a year (RCT, Unnanuntana A, 2017).

Regarding **safety**, no statistically significant differences were observed between the groups in which anti-OP treatment was administered early after surgery or later. All administered bisphosphonates, two risedronate (after a week, a month, or three months in RCT, Kim TY, 2012; after two weeks vs. after 12 weeks in RCT, Unnanuntana A, 2017 and the third as a group, after one week vs. after one month or three months in OBS Rs, Cho YJ, 2015). The population included were mostly women (55% to 81%) with average ages of 75 to 77 years old. The duration of treatment was 12 to 24 months.

Studies in progress

Seven RCTs have been identified, three in the recruitment phase, three completed and one withdrawn. Of those completed, only one has results published in peer review journals (included). All but one analyse the effect on hip fracture healing, either with teriparatide (n=4) or with zoledronate (n=1).

Regarding SR, five studies were identified (four in progress and one completed), although with no published results. Two of these also focused on hip fracture healing (one with bisphosphonates and another with teriparatide).

Conclusions

Conclusions on clinical efficacy/effectiveness and safety

Should new fractures be prevented pharmacologically after (repairing) a low-intensity hip fracture? Does this preventive treatment affect other outcomes? If so, which drug should be initiated and for how long should it be maintained?

On **whether or not the appearance of new fractures should be prevented pharmacologically** after a hip fracture due to low-intensity trauma, the tendency of the heterogeneous set of studies included in the OEBP-Clinical Questions indicates that preventive treatment should be conducted in patients with hip fracture, although not in 100% of cases (patients in terminal states or short life expectancy of less than one year and non-walking patients would be excluded). In order to decide the doctors in charge need to assess a series of factors (warnings and precautions for renal failure, liver failure, food and drug interactions, among other aspects) and share the decision making with patients or caregivers, taking into account the high percentage of people with cognitive disorders in this age range.

When **selecting the first-line anti-OP drug** in a patient with hip fracture (repaired or not) to prevent new fractures (secondary prevention), we come across the difficulty (limitation) that there is little exclusive evidence of this population (particularly of denosumab, raloxifene and teriparatide), so the confidence/certainty in the conclusions (recommendations) derived from it would be low.

In these circumstances, it was considered necessary to contextualise, i.e., to expand the focus of the study population taking into account that its characteristics (inclusion criteria) match the definitions of 'osteoporotic fracture', 'established osteoporosis' or 'population at high risk of fracture'. This match means that the conclusions of this OEBP incorporate the largest body of evidence available on osteoporotic fractures and secondary prevention in reducing the risk of vertebral fracture, although depending on the drug, also in reducing the risk of hip and non-vertebral fracture. Meanwhile, except for SERMs (not indicated in men or in women of childbearing age due to their oestrogenic mechanism of action), the rest of the anti-OP drugs included in the OEBP have no limitation in their indication in clinical practice according to gender. We should not lose sight of the fact that this evidence supports the approved indications and guides the CPGs and clinical decisions.

As the group of drugs that have the most studies and good results in all the outcomes analysed, bisphosphonates (antiresorptive) are considered the group with the greatest scientific evidence in this clinical context and, therefore, the treatment accepted as the best for the first-line therapy of a patient with hip fracture. The characteristics of the population referred to in this OEBP (advanced or very advanced age, comorbidities, polymedication, adhesion problems) would favour a better positioning of zoledronate (one dose iv/year) with respect to oral bisphosphonates, in addition to being the cheapest of all the anti-OP drugs available (€19.50/year/patient) and having demonstrated an effect in reducing the risk of mortality.

As a second-line therapy, denosumab (antiresorptive) would be used when, due to eventualities in the patient, the (first-line) use of bisphosphonates is not possible. denosumab has only one study that can be considered in this specific clinical situation in this OEBP, but it does have plenty of evidence in the secondary prevention of fracture, whether vertebral, non-vertebral or hip. When treatment is established after a hip fracture, it is basically to prevent any of these fractures (especially of the fellow hip). The cost of the annual treatment is €417.34/patient.

Raloxifene and bazedoxifene (SERM-group antiresorptives) are not recommended.

Teriparatide has indirect evidence of its effect on the hip, but does not have, in the technical data sheet, this indication (prevention of hip fracture). In clinical practice, teriparatide is commonly used in people with multiple prevalent vertebral fractures or very low BMD. On the contrary, its high cost (€3,287.09/year/patient) should make

its indication even more exceptional in the clinical context referred to in this OEBP, in which there are better positioned options.

Calcium and Vitamin D supplements were given to all participants in the vast majority of studies. In this sense, the specific Vitamin D levels of patients with hip fracture should be assessed and acted upon. As for calcium, an adequate intake through diet or supplements is advised.

Regarding the **duration of treatment** with anti-OP drugs, it was heterogeneous in the included studies, but considered sufficient to determine results on efficacy/effectiveness and safety in the study population of this OEBP. However, it should be the professional treating the patient with hip fracture who should establish the guideline based on the recommendations collected in the CPGs, which come from extensive studies based on people with osteoporosis and high risk of fracture or with prevalent fractures, as well as on the information collected in the particular technical data sheet of each drug.

Does the early administration of preventive drug treatment (of new fractures) affect hip fracture healing in other outcomes? If not, when should the be given first dose?

The results of the heterogeneous set of studies analysed to answer this question show consistency in that the early initiation of anti-OP treatment in patients with repaired osteoporotic hip fracture does not lead to a delay in its healing (whether assessed by radiological or clinical criteria), either when compared to placebo or when comparing the same anti-OP drug at different times after repair surgery. In addition to not showing an increased risk of late healing of hip fractures among patients treated with anti-OP drugs, the RCTs (only two) (1) (2) that analysed their effect on an increased risk of having a new fracture (hip and clinical fracture) and/or dying from any cause have found a greater protective effect when the initiation of zoledronate has been from two weeks after surgery. This is also the case after two to four weeks. This positive effect has not been observed in HRQoL, which was similar between the groups. On a safety level, neither was a higher risk of complications (adverse events) found in patients treated at an early stage compared to those who received anti-OP treatment later. The study population was mixed, although mostly women and elderly, which makes it possible to generalise this to older men, although subgroup analyses on late bone healing were not performed in the included studies. Although there are studies on almost all the anti-OP treatments included, most are with bisphosphonates, although there are also some with teriparatide. Consequently, the benefit-risk balance would favour the initiation of anti-OP treatment in patients with hip fracture as soon as possible after surgery, as the determining factor of a risk increase derived from an early initiation in bone healing or its delay is not sustained after the review carried out in this OEBP in patients with hip fracture.

There is not enough evidence to establish with certainty this "best time", so the above-mentioned general recommendation remains in force, which is to initiate anti-OP treatment with (first-line) bisphosphonates as soon as possible, as this does not negatively affect the healing of the recent hip fracture and "starts" to reduce the risk of new fractures as the effect is not immediate. In the case of zoledronate, this best time could be during hospital stay to repair the hip fracture.

Conclusions on implementation:

- The importance of improving adherence to anti-OP therapy (dosage and duration) by offering patients a more active attitude in the choice of treatment, adapted to their preferences, fears and beliefs, regardless of their characteristics, or current treatment protocol.

- Active patient participation, for example, through the use of decision-making aids, could lead to better adherence to treatment.

- More education is needed to promote a standard of care for the post-fracture patient that avoids cost-centred deterrent behaviours and the potential adverse effects of relatively safe and proven therapies.

Justificación y objetivos

Cada año se producen en España alrededor de 45.000 fracturas de cadera, con el doble de frecuencia en mujeres, y especialmente a partir de los 75 años de edad. Se prevé que este número vaya en aumento en las próximas décadas y especialmente entre las personas mayores de 85 años. La gran mayoría de estas fracturas son consecuencia de la osteoporosis, una enfermedad ósea que se caracteriza por una masa ósea baja. Las fracturas osteoporóticas más frecuentes son las de cadera, antebrazo, húmero, vértebras y pelvis. La fractura en la que se centra el presente documento, la de cadera o tercio proximal de fémur, disminuye de manera significativa la calidad de vida y la esperanza de vida posterior y se asocia a menudo a un alto grado de dependencia, además de ocasionar un alto coste social y económico. Esta fractura es el diagnóstico más frecuente de alta hospitalaria en los servicios de cirugía ortopédica y traumatología y suele acaecer tras una caída desde la bipedestación. Después de sufrir una fractura por fragilidad, el riesgo subsiguiente de presentar nuevas fracturas aumenta entre dos y cuatro veces y se concentra en los dos años siguientes al episodio.

Está demostrado que el reconocimiento apropiado y el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con fractura por fragilidad reduce el riesgo de posteriores fracturas y, consecuentemente, la morbilidad y la mortalidad. Las fracturas se pueden prevenir con medidas no farmacológicas, como estrategias para evitar caídas, ejercicio físico o dieta y con fármacos que reducen el riesgo de fractura. Sin embargo, existe controversia respecto a cuál es la mejor estrategia terapéutica farmacológica después de una fractura de cadera y sobre cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento. El objetivo del presente documento es intentar dar respuesta a estas dudas a través del análisis de la evidencia científica.

Las opciones de tratamiento farmacológico de la osteoporosis actualmente disponible en el ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS) comprende dos grupos de fármacos principales: los antirresortivos (disminuyen la resorción ósea) y osteoformadores (estimulan la formación ósea). Además, habitualmente se acompaña de un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Todos los fármacos requieren prescripción médica, se encuentran financiados por el SNS, y son de dispensación en oficina de farmacia, exceptuando el ácido zoledrónico que es un fármaco de uso hospitalario.

El presente proyecto se planteó en el marco de "Otros Productos Basados en la Evidencia" (OPBE), en particular, el tipo de OPBE denominado "Preguntas Clínicas" con la finalidad de contribuir a establecer criterios de manejo clínico que contribuyan a disminuir la variabilidad clínica y mejorar los resultados en la cirugía reparadora de la fractura de cadera, así como la reducción del riesgo de nuevas fracturas. Este OPBE-Preguntas Clínicas ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) a petición de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS (RedETS).

Su objetivo es responder a las siguientes preguntas clínicas:

Pregunta clínica 1 y relacionadas

- ¿Debe prevenirse farmacológicamente la aparición de nuevas fracturas después de (reparar) una fractura de cadera de baja intensidad? ¿Afecta este tratamiento preventivo a otros desenlaces de interés? En caso afirmativo, ¿qué fármaco debe iniciarse? y ¿cuánto tiempo debe mantenerse?

Pregunta clínica 2 y relacionadas

- ¿Afecta la administración precoz del tratamiento farmacológico preventivo (de nuevas fracturas) en la consolidación de la fractura de cadera? ¿en otros desenlaces de interés (outcomes)? En caso negativo, ¿cuándo administrar la primera dosis?

1. Introducción

1.1. Descripción del problema de salud

¿Cuál es el problema de salud objetivo del OPBE Preguntas clínicas?

Las fracturas osteoporóticas o fracturas por fragilidad son aquellas que se producen por traumatismos que en condiciones normales no deberían haber ocasionado una fractura. Se considera un traumatismo de bajo impacto aquel que se produce tras una caída desde la propia altura o inferior a este. Estas fracturas están relacionadas, por lo tanto, con una situación en la que los huesos son más frágiles y ofrecen una menor resistencia a los impactos. Esta situación o enfermedad, denominada osteoporosis, fue definida por la Organización Mundial de la salud (OMS) como una masa ósea baja junto a cambios en la microarquitectura del tejido óseo que condicionan un aumento de la fragilidad ósea y de la incidencia de fracturas (3). Aunque la mayoría de tipos de fracturas son más frecuentes en personas con osteoporosis, existen algunas que, por su mayor relación con esta enfermedad y alta incidencia, se han denominado fracturas osteoporóticas mayores. Se trata de las fracturas de tercio proximal de fémur (o fractura de cadera), fracturas vertebrales de columna dorsal y lumbar, fracturas de tercio proximal de húmero y fracturas de antebrazo distal. El número anual estimado de personas con nuevas fracturas por fragilidad en 2017 en España era de 327.000 (197.000 en mujeres y 130.000 en hombres) con un aumento esperado de un 29% para el año 2030 (4).

La fisiopatología de la osteoporosis postmenopáusica se relaciona con el déficit estrogénico en las mujeres durante la postmenopausia. Los estrógenos actúan en el tejido óseo como potentes antirresortivos. Después de la menopausia, la caída en la producción ovárica de estrógenos ocasiona una intensa pérdida de masa ósea que, en función del pico obtenido durante el crecimiento y de la intensidad de la pérdida en cada mujer, puede dar lugar a una osteoporosis densitométrica. Según la definición de la OMS, la osteoporosis densitométrica se establece cuando la medida de la densidad mineral ósea (DMO) es igual o inferior a –2,5 desviaciones estándares (DE) (T-score ≤ –2,5 DE) respecto al valor medio de DMO de la población sana de referencia (20-29 años) del mismo sexo y, se considera osteoporosis establecida cuando, además, se ha producido una fractura por fragilidad. La osteopenia se define como una DMO que se halla entre –1,0 y –2,4 desviaciones estándares. Dicha medida se establece con la determinación de la DMO mediante densitometría (absorciometría dual de rayos X) en columna lumbar y cuello femoral. La osteoporosis posmenopáusica sería, por lo tanto, una consecuencia del proceso fisiológico de déficit estrogénico en un porcentaje considerable de mujeres a partir de la edad de menopausia. En una revisión de la OMS del año 2008 se consideraron extensibles los mismos criterios operativos de osteoporosis a los varones (5).

En un estudio basado en densitometría en población española sin diagnóstico de osteoporosis establecida, se observó que la prevalencia de osteoporosis en mujeres mayores de 50 años fue del 22,8% en columna lumbar y del 9,1% en cuello femoral (6). La osteoporosis primaria seria tanto aquella relacionada con los cambios fisiológicos en las mujeres después de la menopausia (osteoporosis posmenopáusica o también conocida como tipo I) y que afecta más al hueso trabecular como la que se puede presentar o añadir (a una osteoporosis ya existente) en edades más avanzadas tanto en hombres como en mujeres (osteoporosis senil o tipo II) y que se relaciona con una pérdida "fisiológica" de masa ósea (7) con mayor afectación de las áreas corticales del hueso. En contraposición al concepto de osteoporosis primaria, se define como secundaria cualquier osteoporosis en la que incidieran otras causas como enfermedades de cualquier etiología o fármacos inductores de pérdida de masa ósea.

¿Cuáles son los factores de riesgo de la enfermedad o problema de salud?

Se han descrito múltiples factores de riesgo para la osteoporosis y para las fracturas por fragilidad. Factores sociodemográficos como la edad, el sexo, el origen racial, la clase social, los antecedentes familiares y personales

de fracturas, distintas comorbilidades, determinados tratamientos farmacológicos y estados carenciales, muchos de ellos interrelacionados, predisponen a las fracturas ya sea por una disminución de la masa ósea y de la resistencia del tejido óseo a los impactos (factores óseos) o bien a través de un aumento del riesgo de caídas (factores extraóseos). La osteoporosis es más prevalente en mujeres que en hombres y las fracturas por fragilidad son tres veces más incidentes en las mujeres según datos de nuestro país (8). Como ya se ha mencionado, el déficit estrogénico en la mujer comporta un mayor riesgo de osteoporosis en la postmenopausia. En el hombre, la diminución de la producción de hormonas gonadales es más lenta y menos acentuada que en la mujer, y este hecho confiere una cierta protección ante la pérdida de masa ósea. La osteoporosis del hombre suele ser secundaria a otras enfermedades o asociada a iatrogenia (9). Aun así, en las mujeres con osteoporosis suele ser frecuente que otros factores adicionales se sumen a la menopausia, que pueden ser aditivos al riesgo de fracturas, especialmente el déficit de Vitamina D (10).

La combinación de la edad, la densidad mineral ósea y el antecedente de fractura tiene una buena capacidad predictiva sobre el riesgo futuro de fractura osteoporótica. Existen diversas herramientas de cálculo basadas en la combinación de factores de riesgo que pueden predecir, de manera bastante certera, el riesgo de padecer osteoporosis (las que no incorporan el valor de la densitometría) y fracturas osteoporóticas (algunas de ellas incorporan el valor de la densitometría). El rendimiento de las distintas herramientas es parecido y la que tiene mayor aceptación a nivel internacional para predecir el riesgo de fracturas es la escala FRAX (11). Se trata de una herramienta promocionada por la OMS que se adapta a cada país a través de los datos epidemiológicos publicados en cohortes nacionales. En el caso de España, se ha observado que esta herramienta tiene una buena capacidad predictiva para las fracturas de cadera pero infraestima el riesgo para el resto de fracturas mayores osteoporóticas, lo cual podría tener implicaciones en la toma de decisiones terapéuticas (12).

Además de los factores de riesgo de mayor prevalencia y peso en la población general existe una extensa lista de enfermedades y fármacos capaces de aumentar el riesgo de fractura, ya sea a través de una inducción de osteoporosis densitométrica o bien por favorecer el riesgo de caídas. El tabaquismo (13), el consumo de alcohol excesivo (14), el índice de masa corporal bajo (<20), el déficit estrogénico de cualquier causa, el hipogonadismo en el hombre (15), la malabsorción (16), la artritis reumatoide (17), la diabetes mellitus (especialmente la tipo I) (18), el hiperparatiroidismo (19), el hipertiroidismo (20), y los estados asociados a inmovilización constituyen algunas de las enfermedades asociadas a la osteoporosis. Por otro lado, medicamentos como los corticoides (21), los inhibidores de aromatasa (22), algunos anticonvulsivantes (23), los agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas, los inhibidores de la bomba de protones (24) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (25) pueden inducir osteoporosis a través de diferentes mecanismos. Los estados carenciales de calcio y vitamina D se han relacionado con baja masa ósea y con un aumento de riesgo de fracturas en determinados colectivos (26). Los factores extraóseos que predisponen a las caídas también se relacionan con un aumento del riesgo de fracturas por fragilidad. Aparte de la edad, entre estos factores cabe destacar las alteraciones del equilibrio, los problemas visuales, la demencia, los fármacos psicotrópicos (27) e incluso las condiciones climáticas (28).

¿Cuál es la historia natural de la enfermedad?

La osteoporosis primaria se instaura en la mujer de manera asintomática a partir de la menopausia, cuando se produce un aumento de la destrucción de tejido óseo, que no se compensa con la formación. La consecuencia clínica de la osteoporosis son las fracturas por fragilidad, que suelen aparecer a partir de esta edad y aumentan su incidencia con los años de manera progresiva. A partir de los 50 años, la gran mayoría de fracturas se relacionan con mecanismos de bajo impacto e incluso las fracturas por alto impacto se relacionan con una baja masa ósea (29). Tras una brusca pérdida inicial de masa mineral ósea en el periodo postmenopáusico existe una pérdida más progresiva y gradual. Mientras que la pérdida inicial de masa ósea es debida a un aumento de la resorción ósea, con el envejecimiento existe una reducción importante en la formación ósea (7). Además, en edades avanzadas aumenta también la incidencia de otras comorbilidades que afectan el metabolismo óseo, las carencias nutricionales y la incidencia de caídas (27). En los hombres no se produce este cese brusco de función gonadal ni la pérdida asociada de masa ósea, pero si una reducción paulatina posterior de masa ósea que, junto con una mayor incidencia de comorbilidades asociadas puede dar lugar a osteoporosis y a fracturas por fragilidad. La mediana de edad de las fracturas osteoporóticas mayores se sitúa cercana a los 80 años. Las fracturas osteoporóticas suelen seguir una secuencia temporal, ya que las de antebrazo distal aumentan su incidencia de manera más precoz (30), las vertebrales y de húmero proximal tienen su mediana en la década de los setenta años y las de fémur pasados los ochenta años de edad (31). Estas diferencias pueden ser debidas a cambios específicos que afectan al hueso trabecular y cortical en distintas etapas de la vida y a la pérdida de mecanismos reflejos de protección ante las

caídas que se dan en edades avanzadas o en personas con deterioro cognitivo. Por otra parte, el riesgo subsiguiente de fractura aumenta exponencialmente en personas que presentan fracturas previas por fragilidad, cualquiera que sea su localización (32). Asimismo, después de una fractura incidente el riesgo de una nueva fractura se mantiene muy elevado durante un periodo de tiempo de alrededor de dos años, que constituye una ventana de oportunidad para instaurar estrategias de prevención secundaria (33).

¿Cuáles son los síntomas y carga de enfermedad para el paciente?

La osteoporosis es una enfermedad asintomática cuya manifestación clínica son las fracturas. Las fracturas osteoporóticas ocasionan diversos grados de dolor e impotencia funcional y algunas de ellas requieren ingreso hospitalario e intervención quirúrgica. En concreto, la fractura de cadera o tercio proximal de fémur requiere de manera casi universal de cirugía asociada a ingreso hospitalario. Al tratarse de personas de edad avanzada con comorbilidades asociadas es muy frecuente la aparición y descompensación de síndromes geriátricos y otras complicaciones intrahospitalarias. La tasa de mortalidad de la fractura de cadera en nuestro entorno es de alrededor del 5% durante el ingreso, el 7% a los 30 días, el 18% a los 6 meses y el 24,5% al año (34). La edad avanzada, una peor situación basal y el sexo masculino se asocian a un mayor riesgo de complicaciones y de mortalidad durante el ingreso hospitalario. Asimismo, la fractura de cadera se asocia a una pérdida de autonomía que, en muchos casos, limita el retorno a la situación funcional previa y genera dependencia. Entre los supervivientes después de la fractura, un 40% no puede deambular de forma independiente al año del evento. Las fracturas vertebrales tienen un comportamiento más heterogéneo, ya que muchas de ellas pueden pasar desapercibidas y ser diagnosticadas en estudios de imagen de manera casual y otras pueden motivar síntomas agudos y crónicos de dolor y discapacidad, especialmente cuando son fracturas más complejas o múltiples (35). Algunos estudios han asociado la presencia de fracturas vertebrales a una mayor tasa de mortalidad, que puede persistir pasado un año de la fractura. Asimismo, el hecho de presentar una fractura vertebral incidente aumenta hasta cinco veces el riesgo de una nueva fractura vertebral y puede dar lugar a lo que se conoce como una “cascada de fracturas vertebrales” (36). Las fracturas de antebrazo distal y húmero se tratan mayoritariamente de forma conservadora, aunque en algunos casos requieren cirugía y no están exentas de complicaciones a corto y largo plazo (37). Finalmente, la fractura de pelvis está asociada a una alta morbilidad y, según algunos estudios, a una mortalidad aumentada (38).

¿Cuáles son las consecuencias/carga de la enfermedad para la sociedad?

Las fracturas por fragilidad en general y especialmente la de cadera suponen una enorme carga social y económica en nuestro país. Cada año se registran alrededor de 330.000 fracturas por fragilidad en España. De cada 1.000 personas mayores de 49 años se estimó que 20 sufrieron una fractura osteoporótica en el año 2017 (4). En cuanto a la fractura de cadera, supone alrededor del 22% de las fracturas mayores, pero implica más del 50% del gasto sanitario relacionado. La estancia media de las personas hospitalizadas por fractura de cadera es de 11 días, e incide en una población con mayor morbilidad basal. En un estudio con datos analizados en Cataluña, el gasto medio por paciente en los 12 meses posteriores a la fractura fue de 10.797 euros, en comparación a 4.076 del año anterior. El 80% del mismo se realizó en los primeros 6 meses después de la fractura. Se observó que el 62% de gasto correspondía a los ingresos hospitalarios y el 31% al uso de recursos sociosanitarios (39). Aunque la mayor parte de las fracturas de cadera aparecen en personas mayores de 65 años (por tanto, pasada la edad laboral), las que inciden en personas más jóvenes (entre los 50 y los 65 años) ocasionan una media de 70 días de incapacidad temporal por episodio de fractura (4). La carga de morbilidad asociada a las fracturas por fragilidad en España, medida según los años de vida ajustados por discapacidad, es semejante en cuantía a los debidos a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o a los accidentes vasculares cerebrales. El coste sanitario aproximado de las fracturas por fragilidad en España fue de 4.200 M de euros en el año 2017 (4).

Actualmente, ¿cuál es el manejo diagnóstico y terapéutico del problema de salud?

Actualmente, no existe evidencia que apoye una estrategia de cribado poblacional mediante densitometría para la detección de masa ósea baja. En general, en pacientes sin fracturas previas por fragilidad (prevención primaria),

se acepta el cribado oportunista dirigido a las personas que presentan factores de riesgo para osteoporosis. En los últimos años se han desarrollado diferentes herramientas que permiten calcular el riesgo de fractura a partir de una serie de factores de riesgo clínicos, siendo el FRAX el método más utilizado. Además, sirve también para ayudar a tomar decisiones sobre la indicación de densitometría ósea y a establecer umbrales que identifiquen a las personas que requieren una intervención terapéutica específica (12). El objetivo del tratamiento de la osteoporosis es la prevención de fracturas. En pacientes que no han sufrido fracturas previas (prevención primaria), se suele aceptar que el umbral de riesgo para aconsejar una intervención farmacológica sería aquel que equivale al riesgo de una persona con una fractura osteoporótica incidente. La situación es muy diferente cuando la osteoporosis se diagnostica a raíz de una fractura por fragilidad (prevención secundaria), ya que muchos de estos casos se consideran de alto riesgo para la aparición de nuevas fracturas. La mayoría de guías clínicas aconsejan valorar una intervención, incluyendo la prevención con fármacos antiosteoporóticos en prevención secundaria, especialmente después de una fractura de fémur y vertebral (40–42). En el caso de otras fracturas como las de brazo o antebrazo, algunas guías se posicionan en la necesidad de determinar el estado de la masa ósea mediante densitometría y considerar la presencia de otros factores de riesgo antes de tomar una decisión terapéutica, especialmente en mujeres postmenopáusicas jóvenes (43). Finalmente, hay guías que recomiendan densitometría para la mayoría de casos, con algunas excepciones, como en pacientes con fractura de fémur tratadas con ácido zoledrónico (44).

El tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas por fragilidad consta de medidas no-farmacológicas (consejos sobre dieta y estilos de vida, prevención de caídas) y farmacológicas. La evidencia que apoya la indicación de tratamiento con fármacos para la prevención secundaria de fracturas, y que se recoge en las guías clínicas, proviene de múltiples metanálisis y revisiones sistemáticas de la literatura (45–48).

Las medidas no farmacológicas recomendadas son un estilo de vida saludable con una dieta equilibrada, ingesta de calcio y vitamina D adecuada, evitar el consumo de tabaco y limitar el consumo de alcohol. También se recomienda implementar medidas para minimizar el riesgo de caídas como la actividad física adaptada y supervisada (que incluya también trabajo del equilibrio y flexibilidad), revisar y ajustar la medicación que pueda incrementar este riesgo (como los psicofármacos) y evaluar el entorno donde vive la persona para detectar situaciones de riesgo y realizar, si es posible, cambios en el entorno físico. Estas medidas deben instaurarse y mantenerse siempre, independientemente del riesgo de fractura o de si está indicado o no el tratamiento farmacológico.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se dispone de fármacos antirresortivos (disminuyen la resorción ósea) y osteoformadores (estimulan la formación ósea). Los antirresortivos incluyen los bisfosfonatos, los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) y el denosumab (anticuerpo monoclonal inhibidor del ligando del RANK). Dentro de los osteoformadores se incluye la teriparatida (análogo de la hormona paratiroidea humana).

Aparte de la indicación o no del estudio densitométrico, siempre es necesario un examen exhaustivo mediante entrevista y anamnesis, exploración física y un estudio analítico dirigido a descartar causas secundarias de osteoporosis. Se aconseja, además, un estudio radiológico lateral de columna vertebral para valorar la presencia de deformidades vertebrales que puedan indicar fracturas vertebrales previas. Esta circunstancia es importante, ya que su presencia indicaría un riesgo posterior de fractura mucho más elevado y podría determinar una decisión terapéutica. Por último, los marcadores de remodelado óseo son moléculas que se pueden determinar en sangre y en orina y que indican el estado del proceso de remodelado. Aunque también pueden añadir información adicional sobre el riesgo de fractura (49) y sobre la respuesta a los tratamientos farmacológicos, y que existen valores sobre sus normalidades en nuestro país (50), su papel en la práctica clínica no está del todo establecido.

En vista de las recomendaciones de guías clínicas nacionales e internacionales, existe evidencia de que la práctica clínica en prevención secundaria farmacológica está, a día de hoy, muy alejada de los estándares recomendables. En España, la proporción de mujeres con alto riesgo de fractura que no recibieron tratamiento (brecha de tratamiento) se estimó en un 67% en 2019 (72% en 2010) (4). Esta situación, que es similar en los países de nuestro entorno, preocupa a la comunidad científica internacional y ha sido objeto de campañas de concienciación dirigidas a profesionales y a pacientes (51). En los últimos años, se han desarrollado en muchos hospitales del sistema nacional de salud unidades de coordinación de fracturas (fracture liaison servicies, FLS), que son unidades funcionales multidisciplinarias cuyo objetivo principal es reducir la brecha de tratamiento en prevención secundaria. Las FLS desarrollan programas de identificación sistemática, evaluación y tratamiento según necesidad de las fracturas por fragilidad, (52).

¿Cuál es la población diana y cuántos pacientes constituyen la población diana?

La población diana del informe es la que presenta una fractura osteoporótica de tercio proximal de fémur. Se entiende por osteoporótica o por fragilidad, aquella fractura que se ha producido tras una caída desde la bipedestación o bien por otro traumatismo de baja intensidad. Se estima que en España este tipo de fractura afecta anualmente a alrededor de 500 de cada 100.000 personas mayores de 64 años (53), con una alta variabilidad territorial. Se ha descrito un gradiente este-oeste con mayor incidencia en las comunidades al este de la península (54). El riesgo de presentar una fractura osteoporótica de cadera en España a partir de los 70 años de edad se ha estimado en un 4,3% para los hombres y un 12,6% para las mujeres (55).

La cadera o zona proximal del fémur, transmite la carga desde la pelvis hacia las extremidades y su integridad es indispensable para el apoyo de la extremidad, la bipedestación y la deambulación. Tiene un contenido mayoritario de hueso cortical, (aproximadamente un 75%) lo que le confiere una gran resistencia a este tipo de carga y una menor participación en el proceso de remodelado óseo, que es más acentuado en los huesos con alto contenido trabecular. Existen tres tipos principales de fracturas de fémur proximal (o fractura de cadera): las fracturas del cuello femoral, intertrocantéreas y subtrocantéreas. La fractura de cadera produce, en la gran mayoría de los casos, una alteración anatómica grave con acortamiento y rotación externa de la extremidad que dificulta una resolución espontánea. Por este motivo, la gran mayoría de las fracturas de cadera se tratan mediante cirugía, que permite una reducción y estabilización de la fractura y facilita la movilización temprana. La cirugía temprana evita complicaciones frecuentes como la falta de unión (pseudoartrosis). Además, los largos periodos de inmovilización requeridos en los casos en que se opta por tratamiento conservador, aumentan el riesgo de complicaciones generales asociadas a la hospitalización y a la inmovilización de los pacientes en edades avanzadas (56).

Las fracturas de cuello femoral se pueden tratar con hemiartroplastia (HA) resección de la cabeza del fémur y substitución por material protésico) o a través de osteosíntesis con tornillos. La HA se utiliza en las fracturas desplazadas o más complejas en las que existe un alto riesgo de necrosis avascular de la cabeza femoral. En fracturas intertrocantéreas se suelen utilizar tornillos dinámicos de cadera o enclavado intramedular, que es el método utilizado en fracturas subtrocantéreas. Existen casos excepcionales en los que, bien por comorbilidades que contraindican la anestesia o en pacientes que no deambulaban antes de la fractura, se opta por tratamiento conservador. Sin embargo, incluso en estos casos se ha demostrado menor mortalidad con la opción quirúrgica (57). Asimismo, el tiempo transcurrido desde la fractura hasta la cirugía reparadora influye en la tasa de complicaciones postoperatorias, la duración del ingreso y, probablemente, en la mortalidad, aconsejándose la cirugía (siempre que no haya contraindicaciones) durante las primeras 24-48 horas (58,59).

Las recomendaciones del presente informe se dirigen a pacientes con fractura osteoporótica de cadera sin tratamiento farmacológico activo para la osteoporosis, ya que la mayoría de fracturas se producen en estas circunstancias (34). Esta situación suele plantearse en personas ancianas y en el momento en que se produce el evento y, por tanto, durante el ingreso hospitalario o durante el periodo de recuperación posterior. No obstante, las recomendaciones sobre prevención secundaria y duración del tratamiento aplican a otras situaciones en las que la fractura osteoporótica de cadera es un antecedente que se recoge con posterioridad al evento. Aun así, se conoce que las personas que sufren fracturas por fragilidad durante el tratamiento con bisfosfonatos constituyen un grupo de alto riesgo inminente de fractura (60).

Es un hecho conocido que el riesgo de refractura es mayor durante el periodo inmediatamente posterior a una fractura por fragilidad (33), por lo cual sería lógico secundar el inicio inmediato del tratamiento farmacológico preventivo. Sin embargo, en los últimos años se han publicado diferentes estudios con resultados controvertidos sobre el posible efecto negativo de los fármacos antiosteoporóticos en la resolución de las fracturas (61). Por todo ello, otro objetivo concreto del informe es analizar, en base a la evidencia publicada, cuál es el intervalo de tiempo aconsejable entre la aparición de la fractura de cadera y el inicio del tratamiento farmacológico para prevenir nuevas fracturas. Este punto aplica principalmente en el entorno post-fractura inmediato.

1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

¿En qué consiste la tecnología y sus componentes?

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis comprende dos grupos de fármacos principales: los **antirresortivos** (disminuyen la resorción ósea) y **osteoformadores** (estimulan la formación ósea) (43,44,62,63). A continuación se describen las características de los fármacos para prevenir las fracturas por fragilidad disponibles en España y financiados por el Sistema Nacional de Salud (SNS) en el momento de la elaboración de este OPBE-Preguntas clínicas (64).

Fármacos antirresortivos

Los fármacos **antirresortivos** utilizados en la prevención de fracturas por fragilidad incluyen los bisfosfonatos (BF; alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato y zoledronato), los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM; raloxifeno y bazedoxifeno) y el denosumab.

Bisfosfonatos (BF) (alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato y zoledronato)

Son derivados del pirofosfato inorgánico con gran afinidad por el tejido óseo ya que se unen a los cristales de hidroxiapatita. Los BF se unen preferentemente al hueso con remodelado activo. Su biodisponibilidad cuando se administran por la vía oral es muy limitada. Su permanencia en plasma es muy corta, fijándose en gran medida al tejido óseo en el que permanecen largos periodos de tiempo, mientras que el resto es eliminado de forma inalterada en orina. La alta afinidad por el tejido óseo permite que se alcancen concentraciones altas en el lugar de acción (65).

Los BF ejercen su actividad antirresortiva induciendo la apoptosis de los osteoclastos responsables de la resorción ósea. La potencia de la actividad antirresortiva y su duración varía entre los diferentes BF, siendo el ácido zoledrónico el más potente (65).

Se dispone de BF de administración por vía oral y por vía iv y la posología es distinta según el fármaco. Cuando se administran por vía oral, para evitar interacciones en la absorción, se deben administrar 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día. Además, el paciente debe permanecer en posición erguida durante aproximadamente una hora después de la administración para minimizar el riesgo de lesiones esofágicas (65).

SERM (raloxifeno y bazedoxifeno)

Estos compuestos tienen alta afinidad por los receptores estrogénicos y se comportan como agonistas parciales o antagonistas dependiendo del órgano diana. En el tejido óseo actúan como agonistas parciales y como consecuencia modulan la homeostasis del hueso, limitando la resorción ósea excesiva en la menopausia, por medio de la disminución de la actividad de los osteoclastos. Por otro lado, se comportan como antagonistas en mama y endometrio. Su uso está restringido únicamente en mujeres postmenopáusicas. Se administran diariamente por vía oral (65).

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se une con gran afinidad y especificidad al RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kb) circulante, impidiendo la activación de su receptor (RANK), tanto en la superficie de los precursores de los osteoclastos como en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. A diferencia de los BF, su inicio de acción es rápido y también desaparece de forma relativamente rápida, de forma que los marcadores de remodelado óseo vuelven a los niveles pretratamiento al cabo de los 9 meses de la interrupción del tratamiento. Se administra por vía subcutánea cada 6 meses (65).

Fármacos osteoformadores

Teriparatida

Es una molécula biosintética que consiste en el fragmento activo 1-34 de la hormona paratiroidea humana endógena (PTH), la cual es la reguladora principal del metabolismo del calcio y del fósforo en el hueso y el riñón. El efecto de la PTH sobre el hueso depende de la exposición, de forma que niveles elevados de PTH de forma sostenida (como los que se encuentran en el hiperparatiroidismo) resultan en una pérdida de masa ósea, mientras que la exposición intermitente a PTH (o a teriparatida que es su fragmento activo) tiene un efecto anabólico por efecto directo sobre los osteoblastos (células formadoras de hueso). Teriparatida se administra por vía subcutánea diariamente (65).

¿Cuál es la fase de desarrollo de la tecnología?

Los fármacos incluidos en este documento se encuentran comercializados (64,65) para el tratamiento de la osteoporosis, algunos de ellos hace décadas. Por lo tanto, han cumplido con las fases de desarrollo clínico requeridas por las autoridades reguladoras.

¿Cuáles son los beneficios y los riesgos declarados?

Beneficios

Los fármacos incluidos en este documento han demostrado tener beneficios en el tratamiento de la osteoporosis. Todos los fármacos comercializados disponen de evidencia procedente de ensayos clínicos controlados en la reducción de fracturas vertebrales. Alendronato, risedronato, zoledronato, y denosumab, además, disponen de evidencia en la reducción de fracturas de cadera y no vertebrales. La teriparatida ha mostrado reducir las fracturas no vertebrales, pero no dispone de evidencia en la reducción de fracturas de cadera. Así mismo, ibandronato y los SERM han demostrado reducir la incidencia de fracturas no vertebrales en análisis de subgrupos post hoc y, por lo tanto, la evidencia se considera de menor calidad (43).

La evidencia disponible es principalmente en mujeres y en los diferentes estudios se han realizado en poblaciones con fractura previa o en prevención primaria de fracturas, aunque, la eficacia se ha extrapolado a toda la población. Las indicaciones recogidas en la ficha técnica de cada uno de los medicamentos es resultado de la valoración global, por parte de las autoridades reguladoras, de la evidencia disponible del fármaco en el momento de su aprobación o en sucesivas revisiones, solicitadas por el laboratorio titular de la autorización de comercialización. En este sentido, la redacción de la indicación puede ser diferente para fármacos con evidencia disponible similar.

Riesgos

Bisfosfonatos

Los efectos adversos más habituales de este grupo de fármacos son los trastornos gastrointestinales. En consecuencia, la adherencia de los pacientes al tratamiento con bisfosfonatos orales habitualmente es deficiente y se reduce notablemente con el tiempo, mientras que la administración anual de ácido zoledrónico favorece el cumplimiento terapéutico (66). Acerca de la seguridad del ácido zoledrónico (IV), destaca la reacción de fase aguda (cuadro pseudogripal) que cursa principalmente con febrícula, cefalea, mialgias y astenia que puede aparecer en las primeras 72 horas post-administración que es transitorio y de fácil manejo (65). Entre las reacciones adversas características de los BF, independientemente de su forma de administración, se encuentran la osteonecrosis de mandíbula y las fracturas atípicas de fémur. Estas complicaciones ocurren muy raramente, pero son potencialmente graves y de difícil manejo.

- La **osteonecrosis mandibular**, que fue detectada a partir de notificaciones de casos, consiste en presencia de hueso expuesto en la región máxilofacial que no cura tras 8 semanas desde la identificación por un profesional de la salud, en un paciente que sigue tratamiento o ha estado expuesto a los BF y no ha recibido radioterapia de la región. En la mayoría de casos se localiza en la mandíbula y en dos tercios de

los pacientes se constata el antecedente de extracción dental, implante o cualquier otro tipo de cirugía oral, siendo el resto de los casos de aparición espontánea. También se ha descrito con más frecuencia para los BF más potentes y los tratamientos de larga duración (67).

- Las **fracturas atípicas de fémur** se definen como aquellas que tienen una localización subtrocantérea o diafisaria, un origen en la cortical externa y trayecto transversal o levemente oblicuo, en ausencia de traumatismo de alto impacto como desencadenante, una conminución mínima o ausente, y un engrosamiento perióstico en la cortical externa (68).

En relación con la duración del tratamiento, actualmente se recomienda reevaluar el riesgo de fractura a los 5 años del inicio de tratamiento con BF, para valorar la posibilidad de suspender el tratamiento puesto que el uso a largo plazo de BF se ha asociado a una mayor incidencia de fracturas atípicas de fémur. Así mismo, el tratamiento puede prolongarse si el riesgo de fractura es alto (65).

SERM

A pesar de que carecen de efecto agonista estrogénico en mama y endometrio y, por lo tanto, estar exentos de algunos de los efectos adversos relacionados con la terapia estrogénica, los SERM se asocian a efectos adversos como sofocos, espasmos musculares y edema periférico y, en menor frecuencia, a eventos tromboembólicos. La duración del tratamiento con estos fármacos no está limitada, aunque puede estar condicionada por el riesgo de complicaciones tromboembólicas (65).

Denosumab

La reacción adversa observada más frecuentemente con denosumab es el dolor musculoesquelético y se han descrito casos poco frecuentes de celulitis, y casos raros de hipocalcemia, hipersensibilidad, osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur. La duración del tratamiento con este fármaco no está limitada. No obstante, si se suspende el tratamiento, es necesario prever un tratamiento alternativo, ya que rápidamente se produce una pérdida ósea y existe riesgo de fracturas vertebrales múltiples de rebote (65,69). La administración poco frecuente (cada 6 meses) se ha asociado a un menor incumplimiento del tratamiento, en comparación con los BF orales (70,71).

Teriparatida

Los efectos adversos más frecuentes de la teriparatida son mareos y calambre en las piernas. También, derivados de su mecanismo de acción, pueden encontrarse alteraciones bioquímicas como la hipercalcemia, hiperuricemia o hipomagnesemia. La duración del tratamiento está limitada a 2 años debido a un riesgo potencial de osteosarcoma identificado en los estudios preclínicos (aunque los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización indican que no existiría un aumento del riesgo respecto de la población no tratada) (65).

En general, se recomienda que el tratamiento farmacológico vaya acompañado de un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Aunque no existe consenso sobre la idoneidad de esta recomendación, si no se alcanzan los requerimientos con la dieta, es aconsejable prescribir suplementos. Cabe destacar que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotes de los principales fármacos antiosteoporóticos que evaluaron reducciones en la incidencia de fracturas recibieron suplementación con calcio y vitamina D (43,44,62,63).

Las características principales de cada uno de los fármacos antiosteoporóticos se encuentran resumidas en las **tablas A1.1-A1.**5 del **Anexo 1** (65).

¿Cuál es el estado de las licencias de comercialización de la tecnología y sus indicadores aprobados?

Los fármacos anti-OP incluidos en el presente documento disponen de la aprobación por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su comercialización. Las fechas en las que se aprobó cada uno de los fármacos por primera vez en España están detalladas en las **tablas A1.1-A1.5.** del **Anexo 1**. Cabe destacar que todos los fármacos fueron aprobados por la AEMPS y están comercializados hace más de 10

años, y por este motivo existen comercializados medicamentos genéricos (y biosimilares en el caso de la teriparatida) para todos los BF, raloxifeno y teriparatida. En el momento de la elaboración del OPBE-Preguntas clínicas no hay medicamentos genéricos de bazedoxifeno ni biosimilares de denosumab.

Todos los fármacos están indicados para el tratamiento de la osteoporosis, aunque alguno de ellos también lo está en otras indicaciones (enfermedad de Paget, metástasis óseas). Las indicaciones aprobadas para cada uno de los fármacos se encuentran detalladas en las **tablas A1.1-A1.5.** del **Anexo 1**. Según la ficha técnica, alendronato e ibandronato solo están indicados en mujeres, mientras que el resto de bisfosfonatos, denosumab y teriparatida no restringen la indicación a mujeres. En el caso de raloxifeno y bazedoxifeno, el uso está restringido a mujeres postmenopáusicas, por su efecto sobre los receptores estrogénicos. Asimismo, para alguno de los fármacos, las indicaciones de las fichas técnicas también detallan la población a tratar (prevención, en pacientes con alto riesgo de fractura…) y los beneficios que se han observado (reducción del riesgo de los diferentes tipos de fractura). El hecho de que no se especifiquen los beneficios de los tratamientos en el redactado de la indicación, no significa que no se hayan demostrado estos beneficios sino que, en el momento de la aprobación de la ficha técnica, no se consideró necesario incluirlo. En el caso de alendronato e ibandronato, en la práctica clínica, no se limita el uso en hombres, ya que se considera, al igual que para otros bisfosfonatos para los que sí se recoge la indicación en hombres, que la evidencia disponible puede ser extrapolada a toda la población.

¿Cuál es el nivel de utilización de la tecnología?

En términos generales, por su eficacia, coste, evidencia y experiencia a largo plazo, los BF orales son considerados como la primera línea de tratamiento en la mayoría de guías de práctica clínica. En segunda línea, generalmente cuando no se toleran los BF orales, hay mala adherencia, fracaso terapéutico o están contraindicados, se recomiendan el ácido zoledrónico y el denosumab, mientras que los SERM y el ibandronato serían la tercera línea, por presentar menor eficacia. La teriparatida suele reservarse para casos graves (43,44,62,63).

En 2021, el consumo de bisfosfonatos en recetas médicas dispensadas en oficinas de farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud en España, fue de 3.265.370 unidades, por un importe de 45.107.170 euros. Esto representa un incremento respecto al año 2020 del 6% en unidades y del 7,14% en el importe. Las DHD (dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día) fueron de 5,52. Por otro lado, el consumo de bisfosfonatos combinados con vitamina D fue de 0,89 DHD, por un importe de 9.806.880 euros, que representó un decrecimiento del 2,5% respecto al año anterior. El segundo grupo más utilizado ha sido el de otros agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización, que incluye principalmente el denosumab, con 5,37 DHD y un importe de 115.169.660 euros, lo cual representa un incremento del 7,9% respecto al año anterior. La teriparátida y los SERM se han utilizado con mucha menor frecuencia, con DHD de 0,35 y 0,54 respectivamente, y un importe de 67.940.930 euros para la teriparatida (crecimiento del 13% en unidades y del 10,5% en importe respecto al 2020) y de 9.402.073 euros para los SERM, lo que representa un decrecimiento del 7,2% tanto en las unidades dispensadas como en el importe. Cabe destacar que estos datos incluyen todas las dispensaciones sin diferenciar si se han prescrito para tratar otras patologías (72).

Por otro lado, según los datos extraídos del fichero de prestaciones farmacéuticas del CatSalut, en los años 2020 y 2021 hubo 92.561 y 102.102 pacientes de 65 o más años, respectivamente, a los que se les dispensó como mínimo un envase de alguno de los tratamientos para la osteoporosis. El 88% fueron mujeres.

El fármaco más utilizado fue el alendronato (55.050 y 55.451 pacientes en 2020 y 2021, respectivamente). El segundo bisfosfonato más utilizado fue el zoledronato, con 6.599 y 8.280 pacientes en 2020 y 2021, respectivamente. Risedronato e ibandronato tuvieron un menor uso.

El segundo fármaco más utilizado fue el denosumab, con 23.429 pacientes en 2020 y 26.439 en 2021, mientras que hubo 3.217 pacientes en 2020 y 3.530 en 2021 que recibieron tratamiento con teriparatida. Por último, los SERM se utilizan muy poco, 1.782 pacientes en 2020 y 1.702 en 2021.

Cabe destacar que en Cataluña existe un indicador de selección de tratamientos para la osteoporosis que está vinculado al contrato con los proveedores. Este indicador prioriza el uso de bisfosfonatos y entre ellos, por criterios de eficacia, seguridad, experiencia de uso y eficiencia, el alendronato.

¿Quién administra y en qué contexto y nivel de la práctica clínica se utilitza la nueva tecnología? Y ¿qué tipo de instalaciones especiales y suministros son necesarios para el uso de la tecnología?

Todos los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis requieren prescripción médica y son de dispensación en oficina de farmacia, exceptuando el ácido zoledrónico que es un fármaco de uso hospitalario y, por lo tanto, su administración (intravenosa) se debe realizar en un entorno hospitalario. La prescripción la realizan tanto médicos de atención primaria como médicos de atención especializada (65).

Según los datos disponibles por el equipo autor de la OPBE, extraídos del fichero de prestaciones farmacéuticas del CatSalut, la mayoría de las prescripciones las realiza el médico de atención primaria, puesto que son tratamientos crónicos que, aunque los haya iniciado un especialista, la renovación de la prescripción acaba recayendo en la atención primaria.

¿Cuál es el nivel de cobertura actual de la tecnología?

Todos los fármacos se encuentran financiados por el SNS (64). En **tablas A1.1-A1.5**. del **Anexo 1** se muestra el coste de cada uno de los tratamientos.

2. Metodología

Las PREGUNTAS CLÍNICAS son productos basados en la evidencia científica diferentes de las guías de práctica clínica (GPC) que, por sus características, complementan a éstas para la toma de decisiones en el ámbito sanitario. Se enmarcan en lo que se conoce como "Otros Productos Basados en la Evidencia" (OPBE).

El OPBE "Preguntas clínicas" fue trabajado por el Comité Científico de GuíaSalud con el apoyo de la Secretaria y aprobados por el Consejo Ejecutivo de GuiaSalud (septiembre 2009) (73).

Se define como "Pregunta clínica" aquel documento breve elaborado para ayudar al clínico a tomar decisiones en situaciones concretas, a partir de una pregunta bien definida y siguiendo una sistemática preestablecida que incluya la valoración crítica de la evidencia disponible.

Las características de calidad científica deseables que debe cumplir un producto para ser clasificado como "Preguntas Clínicas" y poder ser incluido en el catálogo de OPBE de GuíaSalud son las siguientes:

a) Las preguntas clínicas deben haber sido elaboradas con la finalidad de ayudar al clínico a tomar decisiones en situaciones concretas.

b) Las preguntas clínicas deben haber sido producidas en España; en cualquiera de las lenguas oficiales del Estado; por instituciones públicas o privadas, sociedades profesionales, paneles de expertos e incluso grupos profesionales; en el ámbito estatal, regional, territorial o local. Las producidas fuera de España se admitirán, también, si han sido traducidas y/o avaladas por cualquiera de las instituciones o grupos citados previamente.

c) En las preguntas clínicas debe constar la fecha de su elaboración y/o revisión. Desde la fecha de elaboración y/o revisión no deben haber transcurrido más de 5 años.

d) Los datos de los autores -nombre, institución, datos de contacto- y la declaración de conflicto de intereses, deben aparecer de forma clara.

e) La pregunta clínica debe estar formulada en formato PICO y deben estar descritos los periodos de búsqueda y las fuentes utilizadas.

f) Y la respuesta debe estar ligada a la bibliografía, de forma que puedan identificarse los estudios que la sustentan.

Para responder a las preguntas clínicas, se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura científica disponible incluyendo la valoración de su calidad con el fin de identificar estudios sobre la seguridad y eficacia/efectividad clínica del tratamiento antiosteoporótico en pacientes con fractura de cadera de baja intensidad.

La RS realizada ha seguido las directrices establecidas en el marco de GuíaSalud a nivel de definición y características de calidad científica deseables, así como las recogidas en la "Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias" desarrollada en la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS (73)

2.1. Criterios de selección de estudios

Describir la pregunta de investigación en formato PICO

Se planteó responder la pregunta si debe prevenirse farmacológicamente la aparición de nuevas fracturas después de (reparar) una fractura de cadera de baja intensidad y, en caso afirmativo, ¿qué fármaco debe iniciarse? y ¿cuánto tiempo debe mantenerse? También se cuestionó si la administración precoz del tratamiento preventivo (de nuevas fracturas) afecta en la consolidación de la fractura de cadera y, en caso negativo, ¿cuándo administrar la primera dosis?

A continuación, en la **Tabla 1**, se describen las preguntas de investigación en formato PICO-D (Paciente, Intervención; Comparador o Control; *Outcomes* o variables de resultado; Diseño estudios).

Tabla 1. Preguntas de investigación en formato PICO-D

P	Paciente con fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reparada (quirúrgicamente o mediante fijación) o no y sin tratamiento farmacológico antiosteoporótico previo a la fractura de cadera.
I	Tratamiento farmacológico antiosteoporosis preventivo de nuevas fracturas (finalidad: prevención secundaria) con un único fármaco. Inicio precoz del tratamiento. Duración del tratamiento.
C	Placebo, no tratamiento u otro tratamiento farmacológico antiosteoporótico preventivo de nuevas fracturas. Inicio en otro momento más tardío. Interrupción del tratamiento.
O	Reparación ósea, calidad de vida relacionada con la salud, nueva fractura, mortalidad y efectos adversos. Se ha incluido la abreviatura EFF tras la descripción del estudio, cuando el estudio ha analizado alguno de los *outcomes* de eficacia/efectividad clínica. En el caso de seguridad, se ha añadido la abreviatura SAF. Cuando aparece EFF y SAF significa que el estudio aporta a esos dos aspectos de la evaluación. Se ha indicado también cuando el *outcome* en cuestión era la variable principal del estudio (PRI) o secundaria (SEC).
D	Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), estudios observacionales (OBS) con grupo control prospectivos o retrospectivos y metanálisis de ECA y/o estudios OBS con grupo control.

Criterios de selección de los estudios

Revisión sistemática sobre efectos deseados y no deseados

Población:

Criterios de inclusión: pacientes de ≥ 18 años de edad con antecedente de fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto (también denominada por fragilidad) intervenida quirúrgicamente o reparada o con indicación de cirugía de fractura de cadera/reparación que nunca ha recibido tratamiento farmacológico antiosteoporótico. En la práctica clínica habitual, estas fracturas se reparan en un porcentaje muy alto, ya sea mediante inserción de una prótesis total o parcial de cadera o fijación interna o externa. En muy pocos casos no se repara.

Existen tres tipos de fracturas de fémur proximal (o fracturas de cadera): las fracturas del cuello femoral, intertrocantéreas y subtrocantéreas.

Criterios de exclusión: personas con enfermedades metabólicas óseas como osteomalacia, osterogénesis imperfecta, osteoporosis inducida por corticoides y menos de 18 años de edad.

Intervención:

Criterios de inclusión: tratamiento farmacológico antiosteoporosis (finalidad: prevención secundaria) con fármacos autorizados, comercializados y financiados por el SNS español. Los fármacos incluidos según mecanismo de acción son: a) antirresortivos (reducen la tasa del recambio óseo): bisfosfonatos (risedronato, alendronato, ibandronato y zoledronato), moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM: raloxifeno y bazedoxifeno) y denosumab; y b) formadores de hueso (terapias anabólicas): teriparatida.

Inicio precoz del tratamiento farmacológico antiosteoporótico.

Duración del tratamiento farmacológico antiosteoporótico.

Se acepta la combinación con suplementos de calcio y/o vitamina D siempre y cuando sea con algún fármaco de los incluidos.

Criterios de exclusión: tratamientos farmacológicos antiosteoporóticos con fármacos no autorizados y/o no comercializados y/o no financiados por el SNS español (p. ej. lasofoxifeno del grupo SERM, minodronato del grupo bisfosfonatos, romosozumab) o retirados/suspendidos (calcitonina nasal, abaloparatida del grupo formadores óseos, ranelato de estroncio) o no recomendados (estrógeno y progestágeno y tibolona); la combinación de tratamientos farmacológicos antiosteoporóticos ya sea de forma simultánea o secuencial con dos o más fármacos; tratamientos no farmacológicos; fármacos en desarrollo (p. ej.: VK5211 del grupo SERM o el bimagrumab) o productos de medicina tradicional china (p. ej.: jintiange y epimedium); estudios que evalúan la eficacia y/o seguridad de la forma de administración o de las diferentes formas farmacéuticas, así como los estudios sobre genéricos, excepto que se modifique la pauta de administración substancialmente.

Comparador o control:

Criterios de inclusión: placebo, no tratamiento, tratamiento farmacológico antiosteoporótico y suplementos de calcio y vitamina D.

Inicio del tratamiento antiosteoporótico en otro momento más tardío.

Interrupción del tratamiento antiosteoporótico.

Criterios de exclusión: otros diferentes a los incluidos.

Variables de resultado (*outcomes*):

Criterios de inclusión: nueva fractura (de cualquier localización; en el caso de fracturas vertebrales, fracturas clínicas), mortalidad, calidad de vida relacionada con la salud, efectos adversos y, consolidación de la fractura (74).

Criterios de exclusión: densidad mineral ósea (DMO), dolor, actividades de la vida diaria, movilidad y funcionalidad.

Diseño:

Criterios de inclusión: ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), estudios observacionales con grupo control (OBS) prospectivos o retrospectivos y metanálisis de ECA y/o OBS.

Limitación temporal: a partir del 2018 debido al importante número de revisiones sistemáticas publicadas y a que el primer ECA publicado en esta población base para autorizar el zoledronato se publicó en 2007 (1). En el caso de las GPC, se retrocedió dos años más (a partir del 2016) para identificar potenciales revisiones sistemáticas relevantes no identificadas previamente. En la guía más actual, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) publicada en 2021 (44), se identificó únicamente ese mismo ECA.

Criterios de exclusión: otros diferentes a los incluidos (revisiones narrativas, estudios clínicos sin grupo comparador).

Información relevante relacionada

Además de los efectos deseados y no deseados de los tratamientos anti-OP, el presente OPBE-Preguntas clínicas tendrá en cuenta en su análisis también los resultados obtenidos de otras publicaciones sobre los valores y preferencias de los pacientes, el uso de recursos y la aceptabilidad de las intervenciones por las partes interesadas. En su búsqueda, se tuvieron en cuenta los mismos criterios de inclusión establecidos en la revisión sistemática

sobre los efectos deseados y los no deseados, en especial, aquellos dirigidos a los pacientes con el antecedente de fractura de cadera. Dos investigadoras participaron en la selección resolviéndose las dudas entre ellas.

Para la selección de las GPC, el proceso se estructuró en dos etapas, actuando la primera como filtro de calidad y poder, así, identificar las basadas en la evidencia. Una vez superado el filtro de calidad, los criterios de selección diferían según su uso: a) identificar revisiones sistemáticas potencialmente útiles para la revisión sistemática sobre los efectos deseados y no deseados y/o b) valorar si sus recomendaciones eran aplicables a nuestro contexto. En ambas etapas intervinieron dos investigadoras que resolvieron las dudas entre ellas.

Los criterios de inclusión de la primera etapa fueron los siguientes:

- responder a alguna de las preguntas clínicas objeto de interés de este OPBE,
- basarse en la evidencia entendido como haber detallado en métodos de forma clara y explícita cómo se identificaron los estudios que luego fueron utilizados para formular las recomendaciones,
- publicadas entre 2016 y 4 noviembre de 2021,
- en caso de estar publicada y actualizada dentro del periodo arriba indicado, se incluirá la de más reciente publicación, y
- no será motivo de exclusión no haber usado el método *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (75).

Una vez superado el filtro de calidad, los criterios de selección según su uso fueron los siguientes:

a) Identificar revisiones sistemáticas: para ser incluida, la guía debía explicitar de forma clara y precisa en el apartado de métodos las revisiones sistemáticas que fueron utilizadas para formular las recomendaciones. Y se excluyeron aquellas que requerían ir al texto que acompaña a cada pregunta/recomendación para identificar las revisiones sistemáticas en las que se basa.

b) Valorar la aplicabilidad de las recomendaciones de la guía en nuestro contexto: para ser incluida, cada recomendación de la guía debía indicar de forma explícita el nivel de evidencia y el grado de recomendación que la sustentaba.

Proceso de elegibilidad de los estudios

Revisión sistemática sobre efectos deseados y no deseados

Se preparó una base de datos en Excel con las referencias derivadas de los resultados de la búsqueda y dos investigadores de manera independientemente confrontaron las referencias de los estudios con los criterios de inclusión, obteniendo una copia en texto completo de todas las referencias consideradas relevantes. A partir de estos documentos uno de los investigadores decidió la inclusión final de los estudios, registrando los motivos de exclusión de estudios e implicando a un segundo investigador para consensuar desacuerdos. Todo el proceso de elegibilidad se describe en un diagrama de flujo PRISMA (76,77).

Información relevante relacionada

Dos investigadoras participaron en la selección aplicando los criterios de inclusión descritos en el apartado anterior, resolviéndose las dudas entre ellas.

2.2. Estrategia de búsqueda

Revisión sistemática sobre efectos deseados y no deseados

Se diseñó una estrategia de búsqueda ejecutada durante el mes de junio de 2021 para identificar estudios en bases de datos bibliográficas MEDLINE (acceso mediante PubMed) y Epistemonikos (http://www.epistemonikos.org) sin límite de idioma, pero filtrando por el límite temporal de 2018 hasta junio 2021 por parte de un documentalista. La estrategia de búsqueda utilizó lenguaje natural correspondiente a la población y diseño en Epistemonikos, y a la población e intervenciones de interés establecidas en los criterios de elegibilidad además del diseño epidemiológico y su correspondiente del lenguaje controlado en MEDLINE. El **Anexo 2** muestra el algoritmo de búsqueda completo.

Para completar la identificación de revisiones sistemáticas de la evidencia científica, se buscaron guías de práctica clínica (GPC) en Tripdatabase-advanced Pro (20 octubre 2021) y UpToDate (4 noviembre 2021) por parte de una de las autoras, utilizando lenguaje natural relativo a la población con límite temporal (entre 2016 y 4 noviembre de 2021). Se realizó una búsqueda por citas de las publicaciones incluidas.

Información relevante relacionada

Se diseñó una búsqueda en MEDLINE estableciéndose como límite temporal enero de 2018 a julio 2021 para identificar publicaciones sobre los valores y preferencias de los desenlaces de interés por parte de los pacientes, el uso de recursos y la aceptabilidad de las intervenciones por las partes interesadas, información relevante para la toma de decisiones adicional a la obtenida sobre los efectos deseados y no deseados derivados de la revisión sistemática y la valoración de la calidad de la evidencia y el balance de efectos. El **Anexo 2** muestra el algoritmo de búsqueda completo.

La búsqueda de GPC realizada en el marco de la revisión sistemática fue útil también para valorar si las recomendaciones de las guías incluidas son aplicables a nuestro contexto.

Información sobre el problema de salud y características técnicas de la tecnología a estudio

La información que consta en la introducción sobre estimaciones de incidencia, morbimortalidad y costes de las fracturas osteoporóticas se ha obtenido en base a una revisión de la literatura científica en MEDLINE (PubMed) así como de bases de datos propias. En relación con los síntomas y el curso natural de la enfermedad se realizó una consulta en la literatura científica y de libros de texto monográficos y se contó con la aportación del conocimiento de profesionales asistenciales expertos en el tema.

La información sobre el tratamiento farmacológico provino, principalmente, de una búsqueda general en Internet con el fin de identificar las guías de práctica de referencia de nuestro entorno. Así mismo, se han considerado las fichas técnicas de los distintos fármacos disponibles en el Centro de Información online de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a fecha de cierre del presente OPBE-Preguntas Clínicas, por ser el documento oficial aprobado que resume las características técnicas de los fármacos. En cuanto al precio informado es el que consta en el catálogo de productos farmacéuticos del Servei Català de la Salut (CatSalut), consultado en febrero 2022. El precio informado corresponde al resultado de la siguiente fórmula (Precio informado= PVP+4% IVA – descuento según el RD8/2010 (precio de facturación). Para los medicamentos de dispensación en oficina de farmacia el precio es uniforme para todo el Estado español y se actualizan una vez al mes a partir del Nomenclátor (78). Otros medicamentos podrían variar dependiendo de diferentes factores. De los medicamentos incluidos en la OPBE, solo el ácido zoledrónico no es de oficina de farmacia. Sin embargo, la magnitud de la variación que puede existir entre comunidades se estima como no muy importante.

Estudios en marcha

Se consultó la base de datos ClinicalTrials.gov el 17 de diciembre de 2021 con la finalidad de identificar estudios de intervención y observacionales en marcha y, a la vez, identificar si alguno de los registrados ya dispone de resultados publicados en revistas científicas y que no han sido identificados en las fuentes consultadas en la búsqueda sistemática.Sin límite temporal.

Para identificar revisiones sistemáticas en marcha se consultó la base de datos Prospero (International prospective register of systematic reviews). Límite temporal: septiembre 2019 a diciembre 2021. Se ha revisado su estado a 23 de febrero de 2022.

2.3. Síntesis de la evidencia

Revisión sistemática sobre efectos deseados y no deseados

Se obtuvo información relevante de cada uno de los estudios tanto descriptiva, como toda aquella relacionada con el riesgo de sesgo y los estimadores del efecto relacionados con los desenlaces de interés. Se utilizó una plantilla Excel para la extracción de datos a partir de la cual se construyeron las tablas de evidencia. Se han elaborado cuatro tablas de evidencia descriptivas: 1) características de los estudios (primer autor y año, país realización del estudio, diseño del estudio, seguimiento, intervención (número de pacientes), comparador (número de pacientes), duración de la intervención/comparador, población de pacientes y características basales y, cirugía realizada), 2) criterios de inclusión y de exclusión, 3) características de la intervención y 4) matriz de variables de resultado indicando la variable de resultado principal. En el apartado de resultados clínicos se refleja si fue una variable principal (VAR PRI) o secundaria (VAR SEC).

Los estimadores del efecto derivados de los desenlaces dicotómicos se han expresado en términos de riesgo relativo (RR) u *odds ratio* (OR), mientras que para los desenlaces continuos se expresan en términos de diferencias de medias (DM). Los estimadores de efecto derivados de desenlaces medidos como tiempo al evento se expresan en términos de *hazard ratios* (HR). Otros datos son presentados como número, % o media ± desviación estándar (DE). Los resultados descritos corresponden a los resultados de los estudios incluidos sin realizar ningún reanálisis.

La síntesis de la evidencia se ha realizado mediante un análisis cualitativo de los estudios recuperados. La síntesis de la evidencia de la OPBE-Preguntas clínicas se ha estructurado en tres niveles: el primero a nivel de pregunta clínica a la que se responde; el segundo, a nivel de dominio, efectividad clínica y seguridad; el tercero a nivel del diseño describiéndose primero los resultados derivados de ECA seguidos de los observacionales prospectivos y después los retrospectivos y, por último, a nivel del principio activo de la interveción, empezando por los fármacos antirresortivos y finalizando por los formadores de hueso.

La descripción de las características de los estudios incluidos y su calidad se describe primero a nivel de cada estudio, ordenados según el fármaco anti-OP administrado y año de la publicación, describiendo primero los más antiguos.

Información relevante relacionada

Se obtuvo información relevante de cada uno de los estudios y se generó un resumen ejecutivo que se consideró en la discusión de la revisión sistemática.

En el caso de las GPC, la extracción de datos se ha llevado a cabo mediante una plantilla Excel en la que se han incluido para cada guía las RS utilizadas para la elaboración de la guía y sus recomendaciones y grado de recomendación facilitándose, así, la identificación de RS duplicadas y valoración de la aplicabilidad en nuestro contexto.

Las recomendaciones formuladas en las GPC en las que se explicita el grado de recomendación que las sustenta se han clasificado según la población a la que va dirigida el fármaco preventivo anti-OP que recomiendan

separándose entre las que se establece el fármaco de las que se trata sobre su duración/interrupción o tratamiento secuencial en caso de administrarse otro diferente. En la discusión y conclusiones se tendrán en cuenta solo aquellas que hagan referencia a la población de interés (fractura de cadera) y fármacos incluidos.

Información características técnicas de la tecnología a estudio

A partir de las fichas técnicas de los medicamentos, se han extraido datos relativos a la indicación terapéutica, presentaciones, posología y forma de administración, duración del tratamiento, así como requerimientos ante insuficiencia renal, hepática o edad avanzada y consejos de administración. Tambien se han incluido contraindicaciones, advertencias, precauciones e interacciones, reacciones adversas y alertas de seguridad. Se ha incluido, también, la fecha de primera comercialización, precio según el catálogo de productos farmacéuticos del Servei Català de la Salut, coste/día y coste/tratamiento anual. Para los medicamentos de dispensación en oficina de farmacia el precio es uniforme para todo el Estado español y se actualiza una vez al mes a partir del Nomenclátor (78). Otros medicamentos podrían variar dependiendo de diferentes factores. De los medicamentos incluidos en la OPBE, solo el ácido zoledrónico no es de oficina de farmacia. Sin embargo, la magnitud de la variación que puede existir entre comunidades se estima como no muy importante.

En este punto cabe destacar que la indicación recogida en la ficha técnica de cada uno de los medicamentos es resultado de la valoración global, por parte de las autoridades reguladoras, de la evidencia disponible del fármaco en el momento de su aprobación o en sucesivas revisiones, solicitadas por el laboratorio titular de la autorización de comercialización. El redactado de la indicación de la ficha técnica debe describir la población a la que va dirigida el tratamiento y que corresponde a aquella para la que la relación beneficio-riesgo se considera favorable. Esta población acostumbra a coincidir con la población para la cual se dispone de evidencia proveniente de ensayos clínicos. Aun así, a menudo la evidencia se extrapola a poblaciones más amplias, después de una valoración detallada por parte de las agencias reguladoras. En el caso de los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, la evidencia disponible proviene principalmente de estudios en mujeres postmenopáusicas. Aun así, para alguno de los fármacos, la indicación no se limita a mujeres, o se detalla el tipo de resultados que se han obtenido (reducción de fracturas). La disparidad de redactados en las indicaciones de las fichas técnicas son fruto, principalmente, del momento en que han sido aprobados, de las circustancias inherentes a cada uno de los procesos de solicitud de autorización del medicamento y de las solicitudes de modificación que hayan presentado posteriormente los laboratorios titulares de la autorización de comercialización. En este sentido, para la elaboración de las tablas del **Anexo 1**, se ha incluido el redactado de la indicación tal y como consta en la ficha técnica.

2.4. Valoración de la calidad de la evidencia

Revisión sistemática sobre efectos deseados y no deseados

Se evaluó el riesgo de sesgo de todos los estudios incluidos. Para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA se tuvo como referencia la herramienta RoB2 (79) y en el caso de los estudios observacionales con grupo control (OBS) se utilizaron los dominios propuestos por la herramienta ROBINS-I (80). La calidad de las revisiones sistemáticas con metanálisis de ECA o mixtas (ECA y OBS) se valoró con la herramienta AMSTAR-2 (81). Los resultados del riesgo de sesgo de los estudios se presentan en gráficas (82).

La valoración de la calidad fue llevada a cabo por una de las investigadoras, resolviéndose las dudas con el equipo autor en la revisión del OPBE.

Información relevante relacionada

No se valoró el riesgo de sesgo de los estudios incluidos sobre los valores y preferencias de los desenlaces de interés por parte de los pacientes, el uso de recursos y la aceptabilidad de las intervenciones por las partes interesadas.

La calidad de las GPC identificadas se valoró a partir de los criterios de inclusión que actuaron de filtro. El criterio de inclusión inicial requería que la guía se basase en la evidencia entendido como haber detallado en métodos de forma clara y explícita cómo se identificaron los estudios que luego fueron utilizados para formular las recomendaciones. Y después, se requería para ser incluida que cada recomendación de la guía indicase de forma explícita el nivel de evidencia y el grado de recomendación que la sustentaba. Dos investigadoras llevaron a cabo dicha valoración.

3. Resultados

3.1. Descripción de la evidencia disponible

3.1.1. Resultados de búsqueda

Revisión sistemática sobre efectos deseados y no deseados

Se identificaron un total de 684 registros a través de la búsqueda sistemática en las bases de datos consultadas. Específicamente, se recuperaron 593 referencias en Pubmed y 91 en Epistemonikos. Asimismo, se recuperaron 12 referencias adicionales a través de una búsqueda de GPC basadas en la evidencia (**Anexo 3**) y 58 a partir de la búsqueda manual de citas, sumando un total de 745 registros tras la eliminación de los duplicados. Tras la revisión por título y resumen, se seleccionaron 151 para su revisión a texto completo de los cuales 115 finalmente fueron descartados al no cumplir con los criterios de inclusión (**Anexo 4**). Los motivos de exclusión fueron no ajustarse al diseño del estudio (n=4), población (n=81), intervención (n=22), comparador (n=3) o variables de estudio/*outcome* (n=2), ser duplicados (n=2) y no acceder a la publicación (n=1).

Finalmente, 30 publicaciones cumplieron con los criterios de inclusión, incorporándolos, así, en el análisis y en la síntesis de la evidencia. Estas 30 publicaciones hacen referencia a 23 estudios primarios (1,2,83–103) y un metanálisis (MA) mixto que combina cuatro estudios (1,83,99,101) de los 23 primarios incluidos (104).

Aunque la mayoría de estudios se informan en una única publicación (n=22), el ECA de Lyles KW 2007 tiene seis publicaciones (protocolo (105), ECA (1), 3 análisis post hoc preplaneados [inicio de la primera administración del fármaco (106), calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (107), consolidación de la fractura (108)] y 1 análisis de subgrupos ([hombres vs. mujeres] también preplaneado (109)) y, el ECA de Flodin 2014 tiene 2 publicaciones (una es el ECA de Flodin L 2014 (85) sobre reducción de la pérdida de DMO después de una fractura de cadera y la otra reporta el efecto del risedronato en la CVRS entre otras variables de estudio (110)).

Según el diseño, se han incluido:

a) 11 ECA (1,2,85,89,92,95–99,103);

b) 5 estudios OBS prospectivos (83,86,93,100,101);

c) 7 estudios OBS retrospectivos (84,87,88,90–92,94).

A continuación, se presenta el diagrama PRISMA del proceso de cribado y elegibilidad de la revisión sistemática (**Figura 1**).

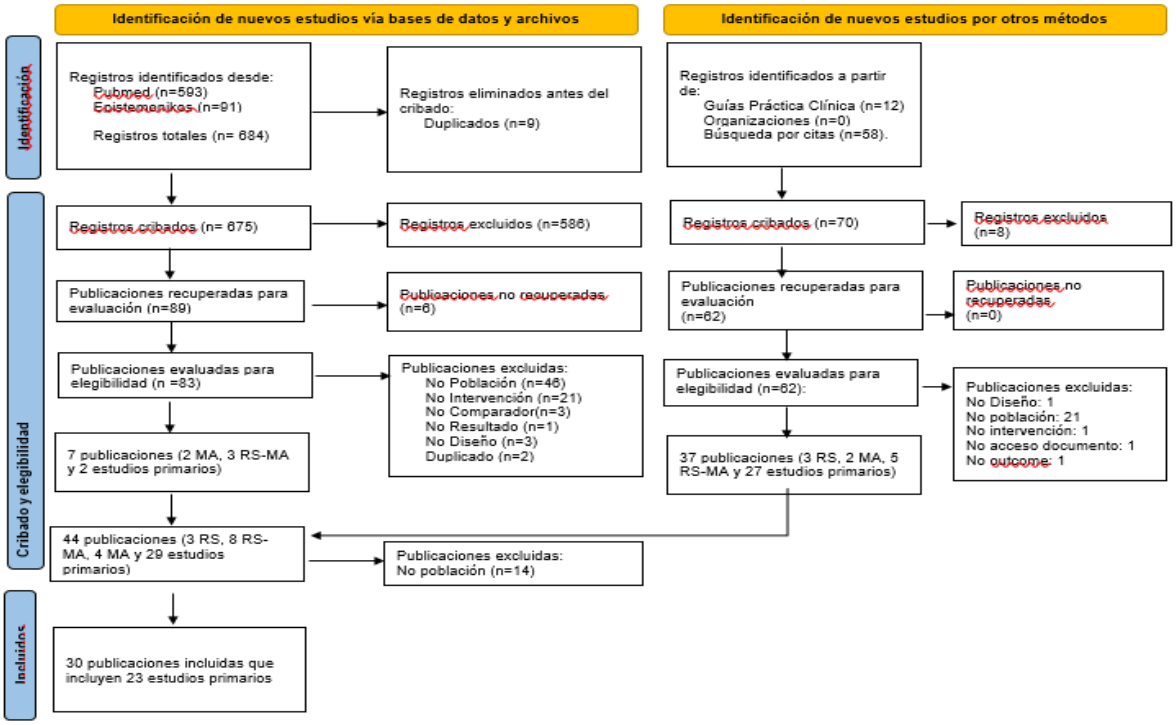
Información relevante relacionada

- Se identificaron 27 registros sobre valores y preferencias de los desenlaces de interés por parte de los pacientes y/o aceptabilidad de las técnicas por las partes interesadas. De los 27 registros, 4 superaron la fase de cribado por título y resumen por parte de dos investigadores (uno realizó la tarea y el otro la supervisó). Los estudios incluidos trataban sobre las preferencias de los pacientes para el tratamiento de la OP (111), las barreras en la identificación y tratamiento de pacientes con fractura osteoporótica según opinión de médicos de familia y cirujanos ortopédicos (112), consideraciones con respecto al no inicio del tratamiento con bisfosfonatos según opinión de pacientes (iniciados y no iniciados) y médicos generales (113) y las opiniones de los profesionales de la salud sobre la atención eficaz para la prevención de fractura secundaria tras fractura de cadera (114).

- Se identificaron 52 registros sobre uso de recursos. De los 52 registros, 2 superaron la fase de cribado por título y resumen por parte de dos investigadores (uno realizó la tarea y el otro la supervisó). Tras la lectura a texto completo, quedaron excluidos por población.

- Se identificaron un total de 16 GPC (44,115–129) tras la aplicación de los criterios de inclusión. De las 16 GPC, 6 se consideraron útiles para identificar revisiones sistemáticas (incluídas en el proceso de elegibilidad de la revisión sistemática sobre los efectos deseados y no deseados) (116,123,125,127–129) y otras 6 guías útiles para valorar si sus recomendaciones son aplicables a nuestro contexto (44,116,118,119,122,125).

Ilustración 1. Diagrama PRISMA de la revisión sistemática



3.1.2. Descripción y calidad de los estudios incluidos

3.1.2.1. Pregunta 1 y relacionadas: ¿Debe prevenirse farmacológicamente la aparición de nuevas fracturas después de (reparar) una fractura de cadera de baja intensidad? ¿Afecta este tratamiento preventivo a otros desenlaces de interés? En caso afirmativo, ¿qué fármaco debe iniciarse? y ¿cuánto tiempo debe mantenerse?

Eficacia/efectividad clínica:

Estudios incluidos

Las variables de resultado para evaluar la efectividad clínica fueron prevenir la nueva fractura, reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud.

La búsqueda bibliográfica sistemática se limitó a ECA u OBS. Un total de 16 estudios primarios cumplieron con los criterios de elegibilidad. Un MA mixto combinaba cuatro de esos estudios primarios, dos ECA y dos OBS. De los estudios primarios, siete son ECA (1,85,89,95,96,99,103) y 9 OBS, 5 prospectivos (83,86,93,100,101) y 4 retrospectivos (84,88,90,91). Las principales características de los estudios incluidos se presentan en las **tablas A51-A54** en el **Anexo 5**.

La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante ROB2 y ROBINS-I en el caso de los ECA y estudios OBS, respectivamente. Se evaluó que todos los estudios OBS incluidos presentaban un riesgo moderado de sesgo. En

los ECA, el de Cecilia D 2009 (99) y el de Zhu K 2020 (96) se evaluaron como de riesgo moderado de sesgo. En los otros cinco ECA, el riesgo de sesgo fue bajo (1,85,89,95,103). La calidad del MA mixto se evaluó con AMSTAR-2 yse valoró como críticamente baja (104) (ver **figuras A61-A63** en el **Anexo 6).**

Los estudios incluidos se publicaron entre 2003 y 2021 y se originaron en China (n=4), Canadá (n=2), Suecia (n=2), Finlandia (n=1), España (n=1), EUA (n=1), Korea (n=1), Japón (n=1) y 3 fueron internacionales (214 centros de Europa, USA, Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda; 67 centros de 18 países; y 148 centros clínicos en 23 países). Diez estudios informaron sobre eficacia/efectividad clínica y seguridad (EFF y SAF) y, 6 solo sobre eficacia/efectividad clínica (EFF).

Características del paciente

a) Los siete **ECA** incluidos proporcionaron resultados para 5.365 pacientes con fractura de cadera tratados con anti-OP. Los tamaños de muestra variaron de 26 a 3.886 pacientes.

En el ECA de Lyles KW 2007 (1), se incluyeron 1965 pacientes con fractura de cadera por trauma mínimo que recibieron cirugía de osteosíntesos o prótesis, tratados con zoledronato iv. Estos pacientes se compararon con 1062 pacientes que recibieron una infusión de placebo. La edad media de los pacientes (76% mujeres) fue de 75 años en el grupo zoledronato (≥85 años: 13,0%) y de 75 años en el grupo control (≥85 años:14,3%). EFF y SAF.

En el ECA de Cecilia D 2009 (99), se incluyeron 114 pacientes con fractura de cadera reparada con cirugía, tratados con aledronato oral. Estos pacientes se compararon con 125 que recibieron suplemento de calcio y vitamina D. La edad media de los pacientes (80% mujeres) era de 81 años. EFF y SAF.

En el ECA de Adami S 2012 (103), se incluyeron 38.886 mujeres del estudio FREEDOM (Cummings SR 2009) que habían recibido al menos una dosis del densomab y habían experimentado una fractura no vertebral (incluye la de cadera, pero no desagrega resultados según localización) reparadas quirúgicamente. Estas mujeres se compararon con 3.876 que recibieron placebo. La edad de los sujetos osciló entre 60-90 años. EFF y SAF.

En el ECA de Flodin L 2014 sobre DMO (85) y en su publicación sobre la CVRS (110), se incluyeron 54 pacientes con fractura de cadera reparada mediante cirugía, tratados con risedronato oral (n=28) o risedronato oral más suplemento proteínico (n=26). Estos pacientes se compararon con 25 sin tratamiento. La edad media de los pacientes (56 mujeres) fue de 79 años. EFF y SAF.

En el ECA de Bhandari M 2016 (89), se incluyeron 78 pacientes con fractura unilateral de cuello femoral reparada con fijación interna, tratados con teriparatida subcutánea. Estos pacientes se compararon con 81 que recibieron placebo mediante un dispositivo de inyección de pluma idéntico. La edad media de los pacientes (alrededor de 75% mujeres) fue de 70 años. EFF y SAF.

En el ECA de Gong L 2020 (95), se incluyeron 120 mujeres con fractura de cadera reparada mediante una artoplastia total de cadera, tratadas con raloxifeno oral. Estas pacientes se compararon con 120 que recibieron placebo oral. La edad media de las mujeres fue de 63 años. EFF y SAF.

En el ECA de Zhu K 2021 (96), se incluyeron 49 mujeres con fractura de cuello femoral osteoporótica reparada con artroplastia total de cadera (ATC) o HA, tratadas con zoledronato iv. más suplementos de calcio y vitamina D orales. Estas pacientes se compararon con 75 mujeres que recibieron exclusivamente los suplementos de calcio y vitamina D. La edad media de las pacientes fue de 74 años en el grupo zoledronato iv. y de 73 años en el grupo control. EFF y SAF.

b) El análisis de los **5 estudios OBS prospectivos** (83,86,93,100,101) incluyó a 8392 pacientes con fractura de cadera reparada (mediante cirugía en dos estudios y sin especificar como en los tres restantes), tratados con tratamiento antiosteoporótico (tratamiento anti-OP). Estos pacientes fueron comparados con 80237 pacientes que no fueron expuestos a tratamiento anti-OP. El porcentaje de mujeres osciló entre el 65-79% en cuatro de los estudios, siendo del 100% en el restante (83). La edad de los participantes fue avanzada, con medias de 78 años y en algunos estudios los participantes de 80 o más años representaban entre el 24-43%. EFF y SAF (83); EFF (86,93,100,101).

c) Los **4 estudios OBS retrospectivos** (84,88,90,91) proporcionaron resultados para 7106 pacientes con fractura de cadera reparada (mediante cirugía con fijación interna con o sin ATC en dos estudios tratados

y sin especificar como en los otros dos) y tratamiento anti-OP. Estos pacientes se compararon con 23054 pacientes que no fueron expuestos a tratamiento anti-OP. El porcentaje de mujeres osciló entre el 67-89%. La edad media de los pacientes osciló entre 76,4-82 años y en un estudio el 44% de los sujetos era mayor de 80 años. En dos estudios había diferencias estadísticamente significativas en las medias de edad entre grupos (88,91). EFF y SAF (90,91); EFF (84,88).

Intervención y comparadores

a) De los **siete ECA** incluidos, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de los fármacos anti-OP administrados, 6 son con antirresortivos (4 bisfosfonatos [1 alendronato (99), 1 risedronato (85) y 2 zoledronato (1,96), 1 con raloxifeno (SERM) (95) y el otro denosumab (103) y uno con el formador de hueso (teriparatida) (89). Los comparadores fueron: placebo en cuatro y no tratamiento en tres. En seis de los siete ECA se trató a todos los participantes con suplementos de calcio y vitamina D.

A continuación, se presenta la descripción más detalla de la intervención y comparador de los ECA, uno a uno:

ANTIRRESORTIVOS

Alendronato

En el ECA de Cecilia D 2009 (99), se administraron 70mg/semana de alendronato más un suplemento de calcio y vitamina D diario, durante un año. El tratamiento se inició tan pronto como el paciente era capaz de mantener una posición erguida sentado o de pie, generalmente de 2 a 4 días después de la reparación quirúrgica de fractura y siempre antes del alta. El comparador fue suplemento de calcio y vitamina D. Todos los participantes recibieron calcio (500 mg/día) y vitamina D_3 (400 IU/día). EFF y SAF.

Risedronato

En el ECA de Flodin L 2014 (85) y el reporte de resultados de CVRS (110), se administraron 35mg/semana de risedronato, durante 12 meses (grupo B) o risedronato oral (35mg/semana) durante 12 meses más un suplemento nutricional de 200 ml dos veces al día (un total 600 kcal con 40 g de proteína), durante los primeros seis meses después de la fractura (grupo BN). El comparador fue no recibir ni risedronato ni suplemento proteico (grupo C). El tratamiento farmacológico y la suplementación nutricional comenzaron después de la cirugía, tan pronto como los pacientes se estabilizaron desde el punto de vista cardiovascular, pudieron ingerir alimentos por vía oral y pudieron sentarse en posición vertical durante 1 hora después de tomar sus comprimidos. Todos los participantes recibieron calcio (1000 mg) y vitamina D_3 (800 UI) al día durante 12 meses. EFF y SAF.

Zoledronato

En el ECA de Lyles KW 2007 (1), se administró una infusión iv. de 15 minutos de 5mg de zoledronato, en cualquier momento entre 14 días después de recibir el suplemento de calcio y vitamina D y hasta los 90 días después de la reparación quirúrgica por fractura de cadera de baja intensidad. A partir de la dosis inicial, se administraron infusiones cada 12 meses, durante un máximo de 3 años o hasta que 211 pacientes experimentaran una nueva fractura clínica. La duración total del estudio fue de 60 meses, ya que 231 pacientes presentaron fracturas clínicas confirmadas durante el seguimiento. El comparador fue una infusión de placebo. Más del 99% de los participantes en ambos grupos recibieron, en la visita de selección, una dosis de carga de 75000-125000 UI de vitamina D2 o 50000 a 75000 UI de vitamina D3 IM o por vía oral para ayudar a corregir la deficiencia de vitamina D. Posteriormente, los participantes comenzaron el tratamiento por via oral con 800-1200 UI de vitamina D y calcio elemental (1000 a 1500 mg al día en una dosis dividida). EFF y SAF.

En el ECA de Zhu K 2021 (96), se administró una única infusión intravenosa de 15 minutos de 5mg de zoledronato dos días antes de la cirugía (artroplastia total de cadera [ATC] o hemiatroplastia [HA]). El comparador fue no tratamiento. Todos los participantes recibieron 0,5 µg/día de calcitriol y 1000 mg/día de carbonato cálcico vía oral, iniciando 2 días antes de la cirugía (ATC o HA) y durante un año. El tratamiento duró un año. EFF y SAF.

Raloxifeno

En el ECA de Gong L 2022 (95), se administró raloxifeno oral en una dosis de 60mg/día (grupo TG) al menos durante 2 años después de la cirugía. El comparador fue placebo oral por la noche (grupo TC). El raloxifeno se administró de 2 a 3 semanas después de la ATC dependiendo de la recuperación del paciente. No se informa sobre administración de suplementos de calcio y/o vitamina D a los participantes del estudio. EFF y SAF.

Denosumab

En el ECA de Adami S 2012 (103), se administró denosumab, una dosis de 60 mg subcutánea cada seis meses durante tres años (no se informa sobre el momento del inicio del tratamiento). El comparador fue el placebo. Todos los participantes recibieron suplementos diarios de calcio y vitamina D. EFF y SAF.

OSTEOFORMADORES

Teriparatida

En el ECA de Bhandari M 2016 (89), se administró una inyección subcutánea de 20 µg/día de teriparatida dentro de los 14 días posteriores a la fijación interna. La duración del tratamiento fue de 6 meses, con un periodo de observación de 6 meses siendo la exposición media al fármaco de 167 días (rango: 1-196). El comparador fue placebo administrado con dispositivos de inyección de pluma idénticos al grupo experimental, dentro de los 14 días posteriores a la fijación interna, siendo la exposición media al placebo de 168 días (rango: 4-213 días). Todos los pacientes recibieron suplementos diarios de calcio (1000 mg/día) y vitamina D (4000 UI/día). EFF y SAF.

b) En cuanto a los cinco **estudios OBS** prospectivos incluidos, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de los fármacos anti-OP administrados, 3 estudios incluyen diferentes fármacos anti-OP pero no desagregan sus resultados según principio activo (86,93,100) y los otros 2 analizan la exposición a bisfosfonatos orales (risedronato (83) y bisfosfonatos orales como grupo [alendronato el más frecuente, seguido de risedronato y etidronato] (101)). Los comparadores fueron: no exposición al tratamiento anti-OP, excepto uno en el que fue el fármaco activo en combinación con suplementos de calcio y vitamina D. En tres estudios los sujetos no recibían suplementos; en otro, como se ha dicho antes, se incluyó en el control, y en el otro estudio, este tipo de suplemento se consideró el tratamiento anti-OP al que fue expuesto el grupo de intervención.

A continuación, se presenta la descripción más detallada de la intervención y comparador de los estudios OBS prospectivos, uno a uno:

TRATAMIENTO ANTI-OP

El estudio OBS prospectivo de Cree MW 2003 (93) analizó la exposición a tratamiento anti-OP (tratamiento hormonal sustitutivo (THS), bisfosfonatos excepto risedronato, calcitonina, raloxifeno y suplementos de vitamina D_3) después de una fractura de cadera. El artículo no informa sobre la pauta administrada, pero informa que podía incluir más de uno de los tratamientos anti-OP antes enumerados. De hecho, once pacientes mujeres estaban recibiendo más de uno, siete recibieron hormonas y bisfosfonatos, tres recibieron bisfosfonatos y calcitonina, y una los tres medicamentos. Entre los 63 pacientes que comenzaron el tratamiento farmacológico anti-OP después de la fractura, los bisfosfonatos fueron los más comúnmente prescritos (61), a veces en combinación con hormonas (dos mujeres). Tres de los pacientes que tomaban los bisfosfonatos recibieron calcitonina en algún momento durante el período posterior a la fractura). De estos 81 pacientes, 63 no habían recibido tratamiento anti-OP antes de la fractura y 30 tuvieron la primera prescripción dentro de los 6 meses posteriores a la fractura. 50/81 pacientes seguían teniendo prescripciones más de 1,5 años después de la fractura, siendo el tiempo máximo de alrededor de 2,5 años después de la fractura. El comparador fue no haber estado expuesto al tratamiento anti-OP. EFF.

El estudio OBS prospectivo de Nurmi-Luthje I 2009 (100), analizó la exposición al tratamiento anti-OP (THS, bisfosfonatos, calcitonina, SERM y teriparatida) iniciado después de la fractura de cadera. Se consideró la exposición a suplementos de calcio y vitamina D (en pautas de 500–1000 mg de calcio y 400–800 UI vitamina D), a alguno de los fármacos antiosteoporóticos o a suplementos de calcio-vitamina D junto con fármacos antiosteoporóticos. La duración media de los tratamientos de calcio+vitamina D fue de 22 meses (iniciado después de la fractura de cadera y para el tratamiento anti-OP 25 meses. EFF.

El estudio OBS prospectivo de Shen SH 2014 (86) analizó la exposición a tratamiento anti-OP (calcio/vitamina D, bisfosfonatos, THS, SERM y calcitonina) después de la cirugía por fractura de cadera. El artículo no informó sobre las pautas de tratamiento ni la duración. La duración máxima del seguimiento de los pacientes fue de 7 años. El comparador fue no estar expuesto al tratamiento anti-OP. EFF.

ANTIRRESORTIVOS: BISFOSFONATOS ORALES

El estudio OBS prospectivo de Osaki M 2012 (83) analizó la exposición al risedronato oral, en una dosis de 2,5mg/dia en la primera visita después del alta hospitalaria. Se informa una alta tasa de cumplimiento del tratamiento con risedronato (90 % o más durante todo el estudio en la mayoría de los pacientes; seguimiento: 36 meses). El comparador fue no recibir risedronato. No se informó la administración de suplementos de calcio y vitamina D en los participantes. EFF y SAF.

En el estudio OBS prospectivo de Beaupre LA 2011 (101), se siguieron los usuarios de bisfosfonatos orales después de una fractura de cadera. El 68% recibieron 70 mg/semana alendronato oral, 21% 35 mg/semana risedronato y 11% etidronato (no se informa pauta). Un año después de la fractura de cadera, 101 (46%) sujetos recibieron terapia con bisfosfonatos, y el 97% de todos los tratamientos comenzaron en el primer año posterior a la fractura. Cuatro sujetos (2%) comenzaron el tratamiento con bisfosfonatos entre 1 y 2 años después de la fractura de cadera, mientras que dos sujetos adicionales (1%) comenzaron 3 años después de la fractura de cadera. El 64% de los que comenzaron el tratamiento con bisfosfonatos en el primer año tras fractura de cadera persistió con el tratamiento durante todos los años de seguimiento (3 años). Todos los pacientes que tomaban bisfosfonatos informaron altos niveles de adherencia, excepto uno que informa más del 90% de adherencia a la píldora. El comparador fue no recibir bisfosfonatos orales después de una fractura de cadera. No se informó de la administración de suplementos de calcio y vitamina D en los participantes. EFF.

c) En relación con los cuatro **estudios OBS retrospectivos** incluidos, uno analiza diferentes fármacos anti-OP, pero no desagregan sus resultados según principio activo (88); otros dos analizan los bisfosfonatos orales como grupo (84,91), en este último estudio el alendronato es el bisfosfonato oral más frecuente y, el cuarto estudio, la teriparatida (90). Los comparadores fueron: no cumplidores con el tratamiento anti-OP o sin tratamiento. En cuanto a los suplementos de calcio y vitamina D, dos estudios los incluyeron en la exposición y los otros dos, no.

A continuación, la descripción más detallada de la intervención y comparador de los estudios OBS prospectivos, uno a uno:

TRATAMIENTO ANTI-OP

En el estudio OBS retrospectivo de Bawa HS 2015 (88), se analizó la exposición a tratamiento anti-OP de las personas que habían sufrido una fractura por fragilidad. Para considerar a los pacientes en el grupo de tratamiento, se requirió que tuvieran un índice de posesión de medicamentos anti-OP mínimo del 80 % durante 6 meses (no se informó ni el principio activo ni la pauta ni cuando se inició). El grupo de control o sin tratamiento incluía a aquellas personas que habían recibido tratamiento o no cumplían con el índice de posesión de medicamentos anti-OP mínimo del 80 % durante seis meses. EFF.

ANTIRRESORTIVOS: BISFOSFONATOS ORALES

En el estudio OBS retrospectivo de Nordstrom P 2017 (91) se analizó un grupo de casos tratados con bisfosfonatos (89,3% alendronato) después de la fractura de cadera. El tiempo medio entre fractura de cadera y el inicio de la terapia fue 331 días (rango, 1-2770 días) siendo el tiempo medio entre la primera y la última dosis dispensada de 1,55 años. El grupo control incluyó los pacientes que no recibieron tratamiento con bisfosfonatos. No se informó del consumo de suplementos de calcio y vitamina D en los participantes. EFF y SAF.

En el estudio OBS retrospectivo de Lee YK 2013 (84), se analizó la cohorte de usuarios de bisfosfonatos orales cumplidores (aquellos con un índice de posesión de medicamentos [IPM]de >80 % durante 1 año después de la fractura de cadera. Se incluyeron varios regímenes (por ejemplo, diario, semanal, mensual, trimestral y anual, con suplementos de calcio y vitamina D). El artículo no informaba sobre el inicio del tratamiento ni su duración. El seguimiento medio fue de 43,7 meses (rango: 12-111 meses). El comparador fueron los no usuarios de bisfosfonatos orales (pacientes con una IPM > 80 % durante 1 año, cuando presentaban una segunda fractura de cadera dentro de los 6 meses posteriores a la primera fractura de cadera). EFF.

OSTEOFORMADORES: TERIPARATIDA

En el estudio OBS retrospectivo de Huang TW 2016 (90), los pacientes habían recibido teriparatida (PTH 1-34 recombinante) en una dosis de 20 µg/día por vía subcutánea (grupo 2) a partir del día de la cirugía durante 18 meses y sin haber recibido tratamiento anti-OP antes de la fractura de cadera. Los comparadores fueron no recibir teriparatida (grupo 1) después de la cirugía (tampoco habían recibido tratamiento anti-OP antes de la fractura) o recibir teriparatida después de haber recibido alendronato antes de la fractura (tratamiento secuencial) (grupo 3). Los tres grupos recibieron 600 mg de calcio y 800 internacionales de vitamina D_3 por día. EFF y SAF.

Seguimiento

a) En los siete **ECA** incluidos, el seguimiento máximo fue de 1 año post-cirugía (85,89,96,99), 1,9 años (mediana) (1) y 2 años después de la ATC (95). En Adami S 2012, no se informa del seguimiento, aunque la duración del tratamiento fue de 3 años (103).

b) En los cinco **estudios OBS prospectivos** incluidos, el seguimiento máximo fue de 3 años (83), 3 años (media: 33,1±10 meses) (101), 4 años (100), y se acumularon 6.937 meses-persona (578 años-persona) de tiempo de seguimiento (101), 5 años (93) y 7 años (86).

c) En los cuatro **estudios OBS retrospectivos** incluidos, el seguimiento máximo fue de 1 año (90), 2,98 años (rango, 0,02-8) (91), 3 años (88), y 43,7 meses (media) (12-111 meses) (84).

Seguridad

Estudios incluidos

Las variables de resultado para evaluar la seguridad fueron la presencia de efectos adversos del tratamiento antiosteoporótico.

Los criterios de inclusión del estudio para evaluar la seguridad no difirieron de los utilizados para evaluar la efectividad clínica. No obstante, los estudios incluidos en la dimensión de seguridad no fueron exactamente los mismos que en la dimensión efectividad clínica al no informar algunas de ambas dimensiones: seis solo efectividad clínica (4 estudios OBS prospectivos (86,93,100,101), y 2 retrospectivos (84,88)); y, cuatro solo seguridad (2 ECA (97,98) y 2 estudios OBS retrospectivos (92,94)).

Un total de 14 estudios primarios cumplieron con los criterios de elegibilidad y un MA mixto combinando tres de esos estudios primarios (dos ECA y un estudio OBS) para la dimensión de seguridad. Los estudios primarios fueron: nueve ECA (1,85,89,95–99,103) un estudio OBS prospectivo (83) y cuatro estudios OBS retrospectivos (90–92,94).

Las principales características de los estudios incluidos se presentan en las **tablas A5.1-A5.4** en el **Anexo 5**.

Se valoró que todos los estudios OBS incluidos presentaban un riesgo moderado de sesgo. En los ECA, el de Kinov P 2006 (97) se evaluó como de alto riesgo de sesgo, los de Moroni 2007 A 2007 (98), Cecilia D 2009 (99) y Zhu K 2020 (96) como de moderado riesgo de sesgo y los otros cinco de bajo riesgo Lyles KW 2007 (1), Adami S 2012 (103), Flodin L 2014 (85), Bhandari M 2016 (89), y Gong L 2020 (95). La calidad del MA mixto se evaluó con AMSTAR-2 y valoró como críticamente baja (104). (ver **figuras A6.1-A6.3** en el **Anexo 6).**

Los estudios incluidos se publicaron entre 2006 y 2021 y se originaron en China (n=3), Korea (n=2), Suecia (n=2), España (n=1), Italia (n=1), Bulgaria (n=1), Japón (n=1) y 3 fueron internacionales (214 centros de Europa, EUA, Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda; 67 centros de 18 países; y 148 centros clínicos en 23 países).

Características del paciente

a) Los nueve **ECA** incluidos para analizar la dimensión seguridad proporcionaron resultados para 5374 pacientes con fractura de cadera tratados con tratamiento anti-OP. Los tamaños de muestra variaron de 8 a 3886 pacientes.

A continuación, se describen las características de los pacientes de los ECA que informan solo sobre seguridad. Los que responden a seguridad y efectividad clínica (1,85,89,95,96,99,103) se han descrito en el apartato anterior sobre eficacia/efectividad clínica.

El ECA de Kinov P 2006 (97), incluyó 12 pacientes con indicación de ATC por diagnóstico de artrosis (n=8/7), osteonecrosis (n=8/7) y fractura de cadera (n=1/2) tratados con risedronato oral. Estos pacientes se compararon con 12 pacientes que no recibieron tratamiento. La edad media de los pacientes (16 mujeres) fue de 58,3 años en el grupo risedronato y de 56 en el grupo control. SAF.

El ECA de Moroni A 2007 (98), incluyó a 8 mujeres con fractura de cadera que se intervinieron dentro de las 48 horas posteriores a la fractura con fijación externa tratadas con alendronato oral. Se compararon con 8 mujeres que no recibieron tratamiento. La edad media del grupo tratado con alendronato fue de 83 años y de 86 el grupo no tratado. SAF.

b) Solo uno de los **estudios OBS prospectivos** incluidos aportó a la dimensión seguridad (83). Este estudio incluyó a 73 mujeres con fractura de cadera unilateral osteoporótica reparada con osteosíntesis, tratadas con risedronato oral. Se compararon con 356 mujeres que no recibieron risedronato. La edad media del grupo risedronato era 80 años y la del grupo no tratado de 82. SAF.

c) Los cuatro **estudios OBS retrospectivos** incluidos (90–92,94) proporcionaron resultados para 5973 pacientes con fractura de cadera reparadas mediante cirugía/fijación interna, tratados con tratamiento anti-OP. Estos se compararon con 15762 pacientes que no fueron expuestos a tratamiento anti-OP o recibieron placebo. El porcentaje de mujeres osciló entre 62- 93%. La edad media de las participantes osciló entre los 79 y los 80 años. En uno de los estudios, el 44% era mayor de 80 años (91).

Intervención y comparadores

a) Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de los fármacos anti-OP administrados en los nueve **ECA** incluidos, 8 son antirresortivos (4 bisfosfonatos [2 alendronato (98,99), 2 risedronato (85,97) y 2 zoledronato (1,96)], 1 raxolifeno (SERM) (95) y el otro denosumab (103) y el otro osteoformador, teriparatida (89).

La descripción de la intervención y comparadores de los ECA que aportan además de resultados de efectividad clínica sobre seguridad, está en el apartado anterior de efectividad. Esto aplica a los ECA de Lyles KW 2007 (1), Cecilia D 2009 (99), Adami S 2012 (103), Flodin L 2014 (85), Bhandari M 2016 (89), Gong L 2020 (95), Zhu K 2021 (96); al estudio OBS prospectivo de Osaki M 2012 (83) y a los estudios OBS retrospectivos de Nordstrom P 2017 (91) y Huang TRW 2016 (90).

ANTIRRESORTIVOS: BISFOSFONATOS

Alendronato

El ECA de Moroni A 2007 (98) administró alendronato oral en una dosis de 70mg/semana (grupo A) empezando la primera semana después de la cirugía durante tres meses después de la operación. El comparador fue no recibir tratamiento (grupo B). No se informa de la administración de suplementos de calcio y vitamina D a los participantes. SAF.

Risedronato

El ECA de Kinov P 2006 (97) administró risedronato oral en una dosis de 35mg/semana desde el dia 20 después de la cirugía durante 6 meses. El comparador fue no recibir risedronato. No se informa de la administración de suplementos de calcio y vitamina D a los participantes. SAF.

b) En relación con el único estudio OBS prospectivo incluido que analizó la seguridad Osaki M 2021 (83), administró risedronato oral, en una dosis de 2,5mg/día en la primera visita después del alta hospitalaria. Se informa una alta tasa de cumplimiento del tratamiento con risedronato (90 % o más durante todo el estudio en la mayoría de los pacientes; seguimiento: 36 meses). El comparador fue no recibir risedronato. No se informó la administración de suplementos de calcio y vitamina D en los participantes. EFF y SAF.

c) En relación con los cuatro **estudios OBS retrospectivos** incluidos, dos analizan los bisfosfonatos orales o iv. (Lim EJ 2019) (94) o solo orales como grupo (alendronato el más frecuente (Nordstrom P 2017) (91) y los otros dos, la teriparatida (90,92):

ANTIRRESORTIVOS: BISFOSFONATOS ORALES Y/O IV.

En el estudio OBS retrospectivo incluido de Lim EJ 2019 (94), se administró tratamiento con bisfosfonatos orales o vía intravenosa (iv.) (orales (n=24): 12 alendronato, 11 risedronato, 1 ibandronato; iv. (n=5): 4 ibandronato y 1 zoledronato) (grupo BP) durante 38,6 meses de promedio (rango: 4-156 meses). El tratamiento con bisfosfonatos podía ser actual o previo, pero de una duración mínima de 3 meses previo a la cirugía (no se informó de la pauta ni del inicio del tratamiento en el artículo). El comparador fueron pacientes nunca tratados con bisfosfonatos o tratados durante menos de 3 meses (grupo BP-naive). No se informó sobre la administración de suplementos de calcio y/o vitamina D. SAF.

Nordstrom P 2017 (91), descrito en apartado efectividad clínica.

OSTEOFORMADORES: TERIPARATIDA

En el estudio OBS retrospectivo de Kim SJ 2019 (92), se administró teriparatida, en una inyección subcutánea diaria de 20µg postoperatoriamente durante la estancia en el hospital, y después auto-administrada por el paciente durante 2 meses. El comparador fue cirugía sola. Se prescribieron suplementos diarios de calcio (1000 mg) y vitamina D (400-800 UI) en ambos grupos. SAF.

Huang TW 2016 (90), descrito en apartado efectividad clínica.

Seguimiento

a) En los **ECA**, el seguimiento fue de 3 meses después de la cirugía (98), 6 meses (97), 12 meses (85,89,96,99), 1,9 años (mediana) (1) y 2 años después de la ATC (95). En Adami S 2012, no se informa del seguimiento, aunque la duración del tratamiento fue de 3 años (103).

b) En el **estudio OBS prospectivo** incluido, el seguimiento fue de 3 años en Osaki M 2021 (83).

c) En los **estudios OBS retrospectivos** incluidos, el seguimiento fue de mínimo 10 meses (promedio: 1,6 años; rango: 0,8-3,0) (92), 12 meses (90,94) y 2,98 años (rango, 0,02-8) (91).

3.1.2.2. Pregunta 2 y relacionadas ¿Afecta la administración precoz del tratamiento farmacológico preventivo (de nuevas fracturas) en la consolidación de la fractura de cadera? ¿en otros desenlaces de interés (outcomes)? En caso negativo, ¿cuándo administrar la primera dosis?

Efectividad clínica:

Estudios incluidos

Las variables de resultado para evaluar la efectividad clínica fueron la consolidación de la fractura de cadera, la no aparición de nueva fractura, la reducción de la mortalidad y la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud.

Los criterios de inclusión del estudio para evaluar esta segunda pregunta clínica no difirieron de los utilizados para evaluar la primera a excepción que debían analizar, también, el efecto de los tratamientos anti-OP en la consolidación de la fractura de cadera.

La búsqueda bibliográfica sistemática se limitó a ECA u OBS. Un total de 10 estudios primarios cumplieron con los criterios de elegibilidad. Seis ECA (1,2,89,98,102,103) y 4 OBS retrospectivos (87,90,92,94). Todos estos

estudios excepto tres (2 ECA (2,92) y un estudio OBS retrospectivo (87) estaban entre los incluidos en la pregunta clínica 1.

Las principales características de los estudios incluidos se presentan en las **tablas A5.1-A5.4** en el **Anexo 5**.

La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante ROB2 y ROBINS I en el caso de los ECA y OBS, respectivamente. Se valoró que todos los OBS incluidos (n=4) presentaban un riesgo moderado de sesgo (87,90,92,94). En los ECA, Kim TY 2012 (102) y Moroni A 2007 (98) se evaluó como de moderado riesgo de sesgo. En los otros cuatro ECA, el riesgo de sesgo fue bajo (1,2,89,103) (ver **figuras A6.1-A6.3** en el **Anexo 6).**

Los estudios incluidos se publicaron entre 2007 y 2019 y se originaron en Korea (n=4), China (n=1), Tailandia (n=1), Italia (n=1) y 3 fueron internacionales (214 centros de Europa, EUA, Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda; 67 centros de 18 países; y 148 centros clínicos en 23 países).

Características del paciente

a) Los seis **ECA** incluidos proporcionaron resultados para 5220 pacientes con fractura de cadera tratados con anti-OP. Los tamaños de muestra variaron de 12 a 3886 pacientes.

El ECA de Kim TY 2012 (102) incluyó a pacientes (65% mujeres) con fractura de fémur intertrocantérea estable o inestable con una edad media de 75 años tratados después de la cirugía con risedronato oral iniciado a la semana (grupo A) comparados con otro grupo de 26 pacientes tratados con risedronato oral iniciado al mes (grupo B) y con otro grupo de 25 pacientes tratados con risedronato iniciado a los tres meses (grupo C). EFF y SAF.

El ECA de Unnanuntana A 2017 (2) trató a pacientes (80% mujeres) con fractura de cuello femoral osteoporótica con una edad media de 77 años con risedronato oral precoz (iniciado dos semanas después de la cirugía, n=49) vs. risedronato oral iniciado a las 12 semanas (n=51). EFF y SAF.

Lyles KW 2007 (1), Adami S 2012 (103) y Bhandari M 2016 (89) descritos en apartado eficacia/efectividad clínica de la pregunta 1.

Moroni A 2007 (98) descrito en apartado seguridad de la pregunta 1.

Enfatizar aquí dos análisis post hoc planificados del ECA Lyles: a) examinar si el momento de la primera infusión del zoledronato después de la reparación de la fractura de cadera influye en la eficacia antifractura y el beneficio en la mortalidad observado (106) y b) examinar el riesgo de retraso en la consolidación de fracturas de cadera en pacientes tratados con zoledronato en comparación con placebo. Los pacientes fueron categorizados según el tiempo entre su reparación de la fractura de cadera y la primera infusión: dentro de dos semanas, >2-4 semanas, >4-6 semanas, y >6 semanas (108).

b) De los cuatro **estudios OBS retrospectivos** incluidos, el de Cho YJ 2015 (87) trató a pacientes (232 mujeres) que recibieron cirugía tras una fractura de cadera intertrocantérea osteoporótica de 77 años de edad media con bisfosfonatos orales o iv. precozmente (1 semana después de la cirugía, grupo A n=89 [56 orales y 42 iv.]) vs. bisfosfonatos orales o iv. al mes (grupo B n=89 [75 orales y 15 iv.]) vs. bisfosfonatos orales o iv. a los tres meses después de la cirugía (grupo C n=93 [68 orales y 28 iv.]) EFF y SAF.

Huang TW 2016 (90) descrito en el apartado de eficacia/efectividad clínica de la pregunta 1.

Kim SJ 2019 (92) y Lim EJ 2019 (94) descritos en el apartado de seguridad de la pregunta 1.

Intervención y comparadores

a) En los seis **ECA** incluidos, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de los fármacos anti-OP administrados, 5 son antirresortivos (4 bisfosfonatos [2 risedronato (2,102), 1 alendronato (98), y 1 zoledronato (1)]) y el otro formador de hueso, teriparatida (89).

El ECA de Kim TY 2012 (102) incluyó a pacientes (65% mujeres) con fractura de fémur intertrocantérea estable o inestable con una edad media de 75 años tratados después de la cirugía con risedronato oral iniciado a la semana

(grupo A) comparados con otro grupo de 26 pacientes tratado con risedronato oral iniciado al mes (grupo B) y con otro grupo de 25 pacientes tratado con risedronato iniciado a los tres meses (grupo C). EFF y SAF.

El ECA de Unnanuntana A 2017 (2) trató a pacientes (80% mujeres) con fractura de cuello femoral osteoporótica con una edad media de 77 años con risedronato oral precoz (iniciado dos semanas después de la cirugía, n=49) vs. risedronato oral iniciado a las 12 semanas (n=51). EFF y SAF.

Lyles KW 2007 (1) y Bhandari M 2016 (89) descritos en apartado eficacia/efectividad clínica de la pregunta 1.

Moroni A 2007 (98) descrito en apartado seguridad de la pregunta 1.

b) En relación con el tipo de tratamiento anti-OP administrado en los cuatro **estudios OBS** incluidos, 2 son antirresortivos (bisfosfonatos como grupo (87,94)) y 2 osteoformadores (teriparatida (90,92)).

El estudio OBS retrospectivo de Cho YJ 2015 (87) trató a pacientes (232 mujeres) que recibieron cirugía tras una fractura de cadera intertrocantérea osteoporótica de 77 años de edad media con bisfosfonatos orales o iv. precozmente (1 semana después de la cirugía, grupo A n=89 [56 orales y 42 iv.]) vs. bisfosfonatos orales o iv. al mes (grupo B n= 89 [75 orales y 15 iv.]) vs. bisfosfonatos orales o iv. a los tres meses después de la cirugía (grupo C n=93 [68 orales y 28 iv.]). EFF y SAF.

Huang TW 2016 (90) descrito en el apartado de eficacia/efectividad clínica de la pregunta 1.

Kim SJ 2019 (92) y Lim EJ 2019 (94) descritos en el apartado de seguridad de la pregunta 1.

Seguimiento

a) En los seis **ECA** incluidos, el seguimiento fue de 3 meses después de la cirugía (98), 12 meses (2,89,102) y 1,9 años (mediana) (1). En Adami S 2012, no se informa del seguimiento, aunque la duración del tratamiento fue de 3 años (103).

b) En los cuatro **estudios OBS retrospectivos** incluidos, el seguimiento fue de mínimo 10 meses (promedio: 1,6 años; rango: 0,8-3,0) (92), 12 meses (90,94) y 68,4 meses (6,4-123,0) (87).

Seguridad

Estudios incluidos

Las variables de resultado para evaluar la seguridad fueron los efectos adversos del tratamiento antiosteoporótico.

Los criterios de inclusión del estudio para evaluar la seguridad no difirieron de los utilizados para evaluar la efectividad clínica. No obstante, los estudios incluidos en la dimensión de seguridad no fueron exactamente los mismos de la dimensión efectividad clínica, ya que no todos informaron sobre ambas dimensiones. Los siguientes estudios solo informaron la dimensión efectividad de la pregunta clínica 2: (1,89,90,92,94,98,103).

Un total de 3 estudios primarios cumplieron con los criterios de elegibilidad para la dimensión de seguridad. Los estudios primarios fueron: dos ECA (102) (riesgo de sesgo moderado) (2) (riesgo de sesgo bajo) y el otro fue un estudio OBS retrospectivo (87) (riesgo de sesgo moderado).

Ver descripción de las características de los pacientes, de la intervención y comparador, seguimiento y calidad de los estudios Kim TY 2012 (102), Unnanuntana A, 2017 (2), ambos ECA, y del estudio OBS retrospectivo de Cho YJ 2015 (87) en el apartado de eficacia/efectividad clínica de la pregunta 2.

Las principales características de los estudios incluidos se presentan en las **tablas A5.1-A5.4** en el **Anexo 5** y calidad en las **figuras A6.1-A6.3** en el **Anexo 6).**

3.2. Resultados clínicos

3.2.1. Pregunta 1 y relacionadas: ¿Debe prevenirse farmacológicamente la aparición de nuevas fracturas después de (reparar) una fractura de cadera de baja intensidad? ¿Afecta este tratamiento preventivo a otros desenlaces de interés? En caso afirmativo, ¿qué fármaco debe iniciarse? y ¿cuánto tiempo debe mantenerse?

Efectividad clínica

Nueva fractura

Una de las variables de resultado para evaluar la efectividad clínica fue la nueva fractura.

Los resultados sobre este *outcome* se presentan acorde a las particularidades de localización identificadas en los estudios incluidos. En la categoría de nuevas fracturas se incluyen los resultados relativos a nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales, excluyendo de este último grupo las nuevas fracturas de cadera que se describen aparte. También en categoría aparte, las fracturas clínicas, ya que para confirmarse requieren ajustarse a una definción establecida a priori.

Nueva fractura

En el ECA de Zhu K 2021 (96), la posibilidad de fracturarse de nuevo era una variable de resutado de seguridad. No se produjo ninguna nueva fractura en el grupo de zoledronato en el subsiguiente período (6 meses), pero se produjo una fractura del cuello femoral en el lado sano de un paciente en el grupo de control (no tratamiento) a los 7 meses después de la operación para reparar la fractura de cadera durante el período de tratamiento, aunque la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa (p>0,05). En este ECA se administró el zoledronato en una dosis de 5 mg iv./anual dos días antes de la operación (ATC o HA) en una única dosis en 100 ml de solución infundida durante al menos 15 minutos. El comparador fue no tratamiento. Todos los participantes recibieron 0,5 µg/día calcitriol y 1000 mg/día carbonato cálcico vía oral, 2 días antes de la operación (ATC o HA) durante un año. El tratamiento duró un año.

En el análisis post hoc del ECA FREEDOM (Cummings SR 2009), publicados en Adami S 2012 (103), entre los sujetos que tenían una fractura no vertebral durante el estudio, cinco (2%) en el grupo denosumab y veinte (5%) en el grupo de placebo tuvieron una complicación asociada con la fractura o su manejo (p 0,009). El tipo de complicación y las tasas fueron consistentes con los tipos de fracturas vistas en la práctica clínica y ocurrieron con incidencias similares en los grupos de denosumab y placebo. De estos veinticinco casos con complicaciones, ninguno tuvo más de un evento de fractura no vertebral durante el estudio (es decir, no hay resultados sobre re-fractura como complicación). En algunos pacientes, el denosumab se había administrado el mismo día de la fractura de cadera, siendo la duración del tratamiento de tres años. VAR SEG.

Nuevas fracturas del estudio OBS prospectivo de Cree MW 2003 (93): ambos, los pacientes tratados con fármacos anti-OP y los no tratados tuvieron tasas iguales de nuevas fracturas de Colles (2%). Sobre nuevas fracturas de cadera: ver descripción en apartado de segunda fractura de cadera.

En el estudio longitudinal prospectivo de Beaupre LA 2011 (101), diecinueve sujetos (9%) experimentaron nuevas fracturas; dos de estos individuos sufrieron múltiples fracturas dentro de los 3 años de su fractura de cadera para un total de 21 fracturas adicionales. Cuatro fracturas ocurrieron dentro de los 6 meses de la fractura de cadera, seis fracturas ocurrieron entre 6 y 12 meses, ocho entre 12 y 24 meses y tres después de 24 meses de la fractura de

cadera inicial. Diez de las fracturas involucraron el esqueleto axial o la pelvis (costillas [2], columna [4] o pelvis [4]), seis involucraron la extremidad superior (húmero [2], muñeca [1] y dedos [3]) mientras que las cinco restantes fueron fracturas de extremidades inferiores (tibia [1] y contralateral cadera [4]). De los que tenían fracturas adicionales, diez (53%) no reciben tratamiento con bisfosfonatos orales (alendronato el más común), cuatro (21%) iniciaron tratamiento con bisfosfonatos orales después de la segunda fractura, y cinco (26%) estaban en tratamiento con bisfosfonatos orales durante 3 a 24 meses antes de la nueva fractura. Solo una persona murió después de la segunda fractura. Nuevas fracturas: 10/101 expuestos a los bisfosfonatos orales; 11/108 no expuestos (OR 0,97; IC 95% 0,39-2,39), reducción relativa del 3% de nueva fractura en el grupo expuesto a bisfosfonatos orales, pero sin significación estadística. VAR SEC.

En el estudio de cohortes retrospectivo con grupo control de Bawa HS 2014 (88), las tasas de nuevas fracturas a los tres años de la fractura de cadera para los pacientes en el grupo sin tratamiento anti-OP fueron 12,6%. En el grupo de tratamiento anti-OP, las tasas de nuevas fracturas dentro de los tres años de la fractura de cadera fueron del 9,5% (p 0,006). VAR PRI.

Los pacientes tratados con terapia anti-OP tuvieron una reducción del riesgo del 27,7% de nueva fractura después de una fractura de cadera (OR no ajustada 0,723; IC 95% 0,574-0,911; p<0,001). Las OR ajustadas calculadas por regresión múltiple para controlar las diferencias en edad y sexo entre el grupo de la terapia anti-OP y el grupo sin tratamiento mostraron que el grupo de terapia anti-OP tuvo una disminución significativa de riesgo de nueva fractura del 34% en relación con el grupo sin tratamiento después de una fractura de cadera (OR ajustada 0,662; IC 95% 0,525-0,836).

El análisis por subgrupos de edad mostró que todos los grupos de edad tuvieron una reducción del riesgo de nueva fractura cuando recibieron tratamiento anti-OP después de la fractura de cadera comparados con los que no lo recibieron (OR 0,66; IC 95% 0,53-0,84; p<0,01). En el grupo de ≥80 años, aunque se observó una reducción del riesgo, ésta no alcanza significación estadística (OR 0,81 IC 95% 0,61-1,07). Sí se alcanzó la significación estadística en el grupo de 50-64 años y 65-79 años (OR 0,27; IC 95% 0,08-0,86; p<0,05; OR 0,51; IC 95% 0,33-0,79; p<0,01, respectivamente.

El número necesario a tratar (NNT) para prevenir una nueva fractura por fragilidad fue de veintiséis después de una fractura de cadera (IC 95% 17-51). Cabe recordar que en el estudio OBS retrospectivo de Bawa HS 2014 (88), se requirió que todos los pacientes tuvieran un índice de posesión de medicamentos anti-OP mínimo del 80 % durante 6 meses (no se informó ni el principio activo ni la pauta ni cuándo se inició). El grupo de control o sin tratamiento incluía a aquellas personas que habían sufrido una fractura por fragilidad y no cumplían con el índice mínimo de posesión de medicamentos anti-OP del 80 % durante seis meses.

En el estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva de base nacional de Nordstrom P 2017 (91) se encontraron los siguientes resultados en relación con el riesgo de nuevas fracturas:

En el total de la cohorte, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos, los usuarios que después iban a recibir bisfosfonatos, mostraron riesgos de fractura de cadera de más del doble (OR multivariable ajustado 2,62 (IC 95% 2,33-2,95) comparado con el grupo control (nunca bisfosfonatos). Tras el inicio del tratamiento con bisfosfonatos (el más común, el alendronato), el riesgo de nueva fractura mayor en extremidades o columna, excepto las localizadas en la cadera, se redujo significativamente (HR 0,99; IC 95% 0,90-1,09; p<0,001 por heterogeneidad) en comparación con el período antes del inicio de la terapia con bisfosfonatos (control). VAR SEC.

En el subgrupo de pacientes de más de 80 años: antes de la iniciación de terapia con bisfosfonatos, los riesgos de nuevas fracturas mayores en extremidades o columna, excepto localizadas en la cadera, fueron más del doble en este grupo (OR multivariante 2,35; IC 95% 1,98-2,78; p <0,001). Tras el inicio del tratamiento con bisfosfonatos, el riesgo de nueva fractura de cualquier localización, excepto las localizadas en la cadera, disminuyó (HR multivariable 0,90; IC 95% 0,78-1,04; p<0,001 por heterogeneidad) en comparación con el periodo antes del inicio de la terapia con bisfosfonatos (control). VAR SEC.

En el estudio de cohortes retrospectivo de Huang TW 2016 (90), se compararon tres grupos: el grupo 1 (sin tratamiento anti-OP, ni antes ni después de la fractura de cadera), el grupo 2 (teriparatida subcutánea después de la cirugía por fractura de cadera) y el grupo 3 (alendronato antes de la fractura de cadera y teriparatida después de la cirugía por la fractura de cadera). Los resultados según localización de las nuevas fracturas fueron los siguientes:

15 pacientes en el Grupo 1, 5 pacientes en el Grupo 2 y 6 del Grupo 3 presentaron una nueva fractura localizada en la columna vertebral (vértebras) (18%, 11% y 10%, respectivamente p 0,312); diferencias, pero no estadísticamente significativas entre grupos. VAR SEC.

6 pacientes en el Grupo 1, 3 pacientes en el Grupo 2 y 3 del Grupo 3 presentaron una nueva fractura localizada en la muñeca (18%, 11% y 10%, respectivamente p 0,875); diferencias, pero no estadísticamente significativas entre grupos. VAR SEC.

Nuevas fracturas de cadera

A los 24 meses y según método de Kaplar-Meier, en el ECA de Lyles KW 2007 (1), las tasas de nuevas fracturas de cadera fueron 2,0% (23/1065 grupo zoledronato iv.) y 3,5% (33/1062 grupo placebo). El HR 0,70 (IC 95% 0,41-1,19; p 0,18) indica una reducción relativa del riesgo del 30% con zoledronato, pero no significativa. En este ECA se administró el bisfosfonato zoledronato en una dosis de 5 mg por infusión iv. durante 15 minutos, en cualquier momento entre 14 días después de recibir el suplemento de calcio y vitamina D y los 90 días después de la reparación quirúrgica por fractura de cadera de baja intensidad. A partir de la dosis inicial, cada 12 meses durante un máximo de 3 años o hasta que 211 pacientes experimentaran una nueva fractura clínica. La duración total del estudio fue de 60 meses ya que 231 pacientes presentaron fracturas clínicas confirmadas durante el seguimiento. El comparador fue una infusión de placebo. VAR SEC.

En el ECA de Cecilia D 2009 (99), 1,3% de los pacientes sufrió una refractura precoz (antes de los 6 meses). Dos pacientes de cada grupo sufrieron fracturas de cadera contralaterales (1,6%) durante el estudio (2/120 en el grupo alendronato + suplementos de calcio y vitamina D [Ca-Vit D] y 2/119 en el grupo Ca-Vit D). Los grupos de tratamiento no diferían significativamente en términos de efectos adversos (refractura): OR 1,01; IC 95% 0,14-7,28. En este ECA, los tratamientos se administraron durante un año y se iniciaron tan pronto como el paciente era capaz de mantener una posición erguida sentado o de pie, generalmente de 2 a 4 días después de la reparación quirúrgica de fractura y siempre antes del alta. VAR SEC.

En el estudio longitudinal prospectivo de Beaupre LA 2011 (101), se observó nueva fractura de cadera en 3/101 (2,9%) pacientes expuestos a bisfosfonatos orales (alendronato el más común) en comparación con 1/108 (0,92%) en los no expuestos (OR 3,28; IC 95% 0,34-32,01). No se observó una diferencia significativa entre el grupo expuesto a los bisfosfonatos orales y los no expuestos en la reducción relativa de una nueva fractura de cadera. VAR SEC.

En los resultados del análisis de eficacia del estudio observacional prospectivo de cohortes emparejadas de Osaki M 2012 (83), la fractura de cadera del lado no afectado ocurrió en 5 pacientes del grupo risedronato oral y 32 pacientes del grupo control (no tratamiento). Las estimaciones de Kaplan-Meier a los 36 meses mostraron una incidencia de fracturas del 4,3% en el grupo de risedronato y 13,1% en el grupo control (p 0,010, prueba de rango logarítmico). La Hazard Ratio (HR) obtenida por análisis univariado fue de 0,310 (IC 95% 0,121–0,796), lo que indica una disminución del 69% en el riesgo de fractura de cadera del lado no afectado en el grupo de risedronato. También se realizó un análisis multivariado utilizando la edad, el índice de masa corporal (IMC) y factores demográficos con diferencias intergrupales significativas como variables explicativas, y la HR ajustada fue de 0,218 (IC 95% 0,074–0,639), lo que también indica un riesgo de fractura de cadera del lado no afectado significativamente menor en el grupo de risedronato (p 0,006). VAR PRI.

En los análisis de seguridad de ese mismo estudio (83), la fractura de cadera ocurrió en 34 pacientes (7,6%) del grupo de control, mostrando mayor incidencia que en el grupo de risedronato (tres pacientes, 1,6%). OR 0,20; IC 95% 0,64-0,66 (p 0,002). VAR PRI.

En el MA mixto de Peng J 2016 (104), que combinó estadísticamente los cuatro estudios descritos anteriormente (2 ECA (99) (1) y 2 prospectivos (101) (83)) se incluyeron 3088 pacientes para comparar las incidencias de segunda fractura de cadera entre el grupo de bisfosfonatos orales e iv. (alendronato, risedronato, etidronato y zoledronato) y 1054 pacientes en el grupo de control (suplementos de calcio y vitamina D, placebo o no tratamiento/no exposición). La prueba de heterogeneidad mostró que no hubo heterogeneidad estadística (χ^2 4,63, gl 3, p 0,20, I^2 35%). Los datos agrupados por el modelo de efectos fijos reveló una diferencia significativa en la incidencia de segunda fractura de cadera a favor del grupo de bisfosfonatos vs. el grupo de control (Diferencia de medias [DM]: 0,60; IC 95% 0,39 a 0,93; p 0,02). VAR PRI.

En el estudio prospectivo de Cree MW 2003 (93), después de su fractura de cadera, 25 pacientes (7%) reingresaron en urgencias en el periodo de estudio con otra fractura (17 de cadera, 7 de Colles y 1 con ambas fracturas). Ambos, los pacientes tratados y los no tratados tuvieron tasas similares de nuevas fracturas de cadera (6% y 4%, respectivamente; OR 1,33; IC 95% 0,46-3,84) y de fractura de Colles (2%). Dieciocho pacientes (72%), incluido el paciente con ambas fracturas, fueron del grupo no expuesto al tratamiento anti-OP (incluía horomonas, bisfosfonatos excepto risedronato, calcitonina, raloxifeno y suplementos de vitamina D). El tratamiento anti-OP, en uno de los pacientes puede haber comenzado como consecuencia de la segunda fractura porque tanto la fractura como el inicio del tratamiento se produjeron en la misma semana. En este estudio de cohortes de base poblacional de Cree MW 2003 entre los 63 pacientes que comenzaron el tratamiento farmacológico anti-OP después de la fractura, los bisfosfonatos fueron los más comúnmente prescritos (en 61 de 63), a veces en combinación con hormonas (dos mujeres). Tres de los pacientes que tomaban los bisfosfonatos probaron la calcitonina en algún momento durante el período posterior a la fractura). De estos 81 pacientes, 63 no habían recibido tratamiento anti-OP antes de la fractura y 30 recibieron su primera receta dentro de los 6 meses posteriores a la fractura. 50/81 pacientes seguían recibiendo recetas más de 1,5 años después de la fractura, siendo el tiempo máximo de alrededor de 2,5 años después de la fractura. El comparador fue no haber estado expuesto al tratamiento anti-OP.

Usando un modelo de regresión logística, en el estudio prospetivo longitudinal de casos y controles anidado en una cohorte de base poblacional a nivel nacional de Shen SH 2014 (86), la terapia con bisfosfonatos en pacientes después de cirugía por una primera fractura de cadera tuvo una asociación de riesgo negativa (protección) significativa con el desarrollo de una segunda fractura de cadera (20,8% frente a 32,3%, p 0,023) frente a los no tratados con bisfosfonatos; OR ajustada 2,24; IC 95% 1,38-2,90 y OR no ajustada 1,94; IC 95 % 1,09-2,29); con un HR ajustado de 2,24 y un valor de p 0,017 a los 7 años de seguimiento después de la cirugía por la primera fractura de cadera. En este estudio, no se observó que otros tratamientos anti-OP como los suplementos de calcio y vitamina D, la terapia hormnal sustitutoria, SERM o calcitonina tuvieran un papel en la prevención de nuevas fracturas de cadera. Recordar que en este estudio de Shen SH 2014 (86), se analizó la exposición a tratamiento anti-OP (calcio/vitamina D, bisfosfonatos, THS, SERM y calcitonina) después de la cirugía. El artículo no informó sobre la pauta ni la duración exacta del tratamiento, aunque se asume que duró el mismo tiempo que el seguimiento que fue de 7 años. El comparador fue no estar expuesto al tratamiento anti-OP. VAR PRI.

En el estudio de cohortes retrospectivo con grupo control de Lee YK 2013 (84), un total de 71 pacientes (8,6%) sufrieron una segunda fractura de cadera a los 30,0 meses de media (desviación estándar [DE] 24,6 meses, rango: 1-90 meses) después de la fractura de cadera inicial. La incidencia acumulada de segunda fractura de cadera fue del 5,1 % (42/826) a los 2 años y el 8,6% (71/826) a los 8 años. La mayoría de las segundas fracturas de cadera (59,2%, 42/71) ocurrieron dentro de los primeros 24 meses después de la primera fractura de cadera. La incidencia de la segunda fractura de cadera fue del 4,2% (12/283) en pacientes adherentes al tratamiento con los bisfosfonatos orales más suplementos de calcio y vitamina D y 10,9% (59/543) en los no tratados (p 0,001) en los análisis univariados. En los análisis de regresión de Cox, los usuarios cumplidores con los bisfosfonatos orales mostraron un efecto protector de la aparición de segunda fractura de cadera (HR 0,490; IC 95%, 0,258–0,929; p 0,029), indicando una reducción relativa del riesgo del 50% significativa con el tratamiento anti-OP). VAR PRI.

En el estudio de cohortes retrospectivo de Huang TW 2016 (90), 6 pacientes en el grupo 1 (sin tratamiento anti-OP, ni antes ni después de la fractura de cadera), 2 pacientes en el grupo 2 (teriparatida subcutánea después de la cirugía por fractura de cadera y 1 del Grupo 3 (alendronato antes de la fractura de cadera y teriparatida después de la cirugía por la fractura de cadera) presentaron una nueva fractura de cadera (7%, 4% y 2%, respectivamente p 0,307). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre grupos. VAR SEC.

En el estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva de base nacional de Nordstrom P 2017 (91), se encontraron los siguientes resultados:

En el total de la cohorte, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos (el más común, el alendronato), los usuarios que después iban a recibir bisfosfonatos, mostraron riesgos de fractura de cadera de más del doble (OR multivariable 2,63 (IC95% 2,13-3,24) comparado con el grupo control (nunca bisfosfonatos). Los pacientes a los que se les prescribió tratamiento con bisfosfonatos (el más común, el alendronato) tuvieron un riesgo de fractura de cadera más bajo (HR multivariable ajustado, 0,76; IC 95 % 0,65-0,90) en comparación con los controles (sin prescripción de bisfosfonatos).

En el subrupo de pacientes de más de 80 años: antes de la iniciación de la terapia con bisfosfonatos, los riesgos de nuevas fracturas de cadera fueron más del doble en este grupo (OR multivariante 2,50; IC 95% 1,88-3,33; p <0,001); tras el inicio del tratamiento con bisfosfonatos (el más común, el alendronato), el riesgo de nueva fractura

de cadera disminuyó (HR multivariable, 0,79; IC 95% 0,62-0,99) en comparación con antes del inicio de la terapia con bisfosfonatos (control).

Teniendo en cuenta la duración del tratamiento con bisfosfonatos y excluyendo los participantes que se murieron durante los primeros 3 años después del inicio de la terapia con bisfosfonatos (n=5057), el uso de bisfosfonatos se asoció con una disminución del riesgo de nueva fractura de cadera (HR 0,74; IC 95% 0,60-0,92) también en esta cohorte en modelos completamente ajustados. Esta cohorte incluyó a 1293 individuos para quienes entre la primera y la última prescripción de bisfosfonatos había menos de 90 días; en un análisis completamente ajustado, estos individuos no tuvieron un menor riesgo de fractura de cadera que el resto de la cohorte (HR 0,94; IC 95% 0,59-1,50). Por el contrario, entre las personas a las que se les prescribió bisfosfonatos al menos durante 90 días (n=3609), esta terapia tuvo un efecto significativo de reducción del riesgo de nueva fractura de cadera (HR 0,69; IC 95% 0,54-0,87) en comparación con el resto de la cohorte. VAR PRI.

Nueva fractura clínica

En el ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1), a los 24 meses, las tasas de cualquier nueva fractura clínica fueron del 8,6% (92 fracturas/1065 pacientes) en el grupo de zoledronato y del 13,9% (139/1062) en el grupo de placebo según el método de Kaplan-Meier, una reducción absoluta del riesgo del 5,3% y una reducción relativa del riesgo del 35 % con zoledronato (HR 0,65; IC 95% 0,50-0,84; p 0,001). Entre los pacientes que sufrieron una fractura, el tiempo medio hasta la nueva fractura clínica fue de 39,8 meses en el grupo de zoledronato y 36,4 meses en el grupo placebo. La reducción del riesgo fue muy similar en la intención de tratar y por protocolo. En este ECA se administró el bisfosfonato zoledronato en una dosis de 5 mg por infusión iv. durante 15 minutos, en cualquier momento entre 14 días después de recibir el suplemento de calcio y vitamina D y los 90 días después de la reparación quirúrgica por fractura de cadera de baja intensidad. A partir de la dosis inicial, cada 12 meses durante un máximo de 3 años o hasta que 211 pacientes experimentaran una nueva fractura clínica. La duración total del estudio fue de 60 meses, ya que 231 pacientes presentaron fracturas clínicas confirmadas durante el seguimiento. El comparador fue una infusión de placebo. VAR PRI.

Las tasas de una nueva fractura vertebral clínica[1] fueron 1,7% (21/1065) en el grupo de zoledronato y 3,8% (39/1062) en el grupo de placebo (HR 0,54; IC 95% 0,32-0,23; p 0,02), reducción relativa del riesgo del 46% con zoledronato. VAR SEC.

Las tasas de una nueva fractura no vertebral fueron 7,6% (79/1065) en el grupo de zoledronatodronato y 10,7% (107/1062) en el grupo de placebo (HR 0,73; IC 95% 0,55-0,98; p 0,03), reducción relativa del riesgo del 27% con zoledronato. VAR SEC.

En un análisis post hoc, se observó una divergencia significativa en las curvas de supervivencia libre de fracturas entre los dos grupos (zoledronato vs. placebo) para todas las fracturas clínicas a los 12 meses (p 0,02 por la prueba de log-ranks). VAR PRI.

Se observó un bajo número de nuevas fracturas clínicas en los hombres, en el análisis de subgrupos hombres vs. mujeres preplaneado en el ECA HORIZON-RFT (1) publicados por Boonen S 2011 (109). Se produjeron nuevas fracturas clínicas en 36 participantes (7,1%) (16 en el grupo de zoledronato y 20 en el grupo de placebo; p 0,64), las diferencias entre los grupos de tratamiento no fueron significativas.

A los 24 meses, el número de primeros eventos de fractura clínica fue mayor en las mujeres que participaron en el ECA HORIZON-RFT que en los hombres en ambos grupos de tratamiento. En las mujeres, las tasas de nuevas fracturas clínicas fueron del 15,6% (119/802) en el grupo de placebo y 8,9% (76/817) en el grupo de zoledronato (HR 0,61; IC 95% 0,45–0,81; p<0,001), reducción significativa del riesgo del 39%. En los hombres, las tasas de nuevas fracturas clínicas fueron del 8,7% (20/260) en el grupo de placebo y 7,5% (16/248) en el grupo de

[1] El diagnóstico de nueva fractura vertebral clínicamente evidente requería lo siguiente: (1) aparición aguda o empeoramiento del dolor de espalda registrado en el comité del estudio, y (2) radiografías de la columna vertebral obtenidas durante la atención clínica de rutina mostrando uno o más grados de pérdida de altura vertebral por la técnica semicuantitativa de Genant en comparación con radiografías basales. Para los hombres, se usaron los criterios de Genant modificados para mejorar la especificidad para la fractura vertebral. Si no había radiografías de referencia, una fractura incidente se definió como una o más vértebras con deformidad grado 2 o mayor. Si se utilizan otras modalidades además de la radiografía simple para diagnosticar la fractura vertebral, una fractura incidental se definió como una deformidad significativa en una vértebra con una deformidad no superior al grado 1 al inicio del estudio.

zoledronato (HR 0,85, IC 95% 0,44-1,65; p 0,64), reducción no significativa del riesgo del 15%. VAR PRI- análisis de subgrupos.

Mortalidad

Una de las variables de resultado para evaluar la efectividad clínica fue la reducción de la mortalidad.

En el ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1), a los 24 meses, en el análisis de seguridad, un total de 242 de 2111 pacientes (11,5%) fallecieron durante el estudio, de los cuales 101 de 1054 (9,6%) estaban en el grupo de zoledronato y 141 de 1057 (13,3%) estaban en el grupo de placebo (HR 0,72; IC 95 % 0,56-0,93; p 0,01) y, por tanto, una reducción del 28 % en las muertes por cualquier causa en el grupo de zoledronato. Un paciente en cada grupo de estudio falleció sin haber recibido el tratamiento asignado. El comité de adjudicación determinó que 11 muertes (1,0%) fueron por enfermedad cardiovascular y 7 muertes (0,7%) fueron por accidente cerebrovascular en el grupo de zoledronato, en comparación con 18 muertes (1,7%) y 7 muertes (0,7%), respectivamente, en el grupo placebo. En este ECA se administró el bisfosfonato zoledronato en una dosis de 5mg por infusión iv. durante 15 minutos, en cualquier momento entre 14 días después de recibir el suplemento de calcio y vitamina D y los 90 días después de la reparación quirúrgica por fractura de cadera de baja intensidad. A partir de la dosis inicial, cada 12 meses durante un máximo de 3 años o hasta que 211 pacientes experimentaran una nueva fractura clínica. La duración total del estudio fue de 60 meses, ya que 231 pacientes presentaron fracturas clínicas confirmadas durante el seguimiento. El comparador fue una infusión de placebo. VAR PRI.

En el análisis de subgrupos hombres vs. mujeres preplaneado en el ECA HORIZON-RFT (1) publicados por Boonen S 2011 (109), las tasas de mortalidad fueron del 25,5% (51/261) para los hombres en el grupo de placebo y 22 % (32/244) en el grupo de zoledronato (HR 0,71; IC 95% 0,46–1,31). El ajuste por factores de confusión no influyó en ninguna de las diferencias entre grupos en los hombres. En comparación, las tasas de mortalidad fueron del 15,6% (90/796) para las mujeres en el grupo de placebo y del 11,9% (69/810) y en el grupo de zoledronato (HR 0,74; IC 95% 0,54-1,02). Los hombres en el HORIZON-RFT eran significativamente más jóvenes que las mujeres (p<0,001), pero tenían un mayor riesgo de mortalidad (p<0,001). Las tasas de mortalidad acumuladas a los 24 meses obtenidas usando estimaciones de Kaplan-Meier fueron más altas en hombres que en mujeres en el mismo estudio.

En el ECA de Cecilia D 2009 (99), veintiocho pacientes (11,7%) fallecieron durante el estudio (13/120 en el grupo alendronato más Ca-Vit D y 15/119 en el grupo Ca-Vit D; OR 0,86; IC 95% 0,39-1,89, a favor del alendronato más Ca-Vit), D pero sin significación estadística. De los pacientes, el 2,9% falleció antes de los 6 meses (mortalidad precoz). En este ECA, los tratamientos se administraron durante un año y se iniciaron tan pronto como el paciente era capaz de mantener una posición erguida sentado o de pie, generalmente de 2 a 4 días después de la reparación quirúrgica de fractura y siempre antes del alta. VAR SEC.

En el estudio longitudinal prospectivo de Beaupre LA 2011 (101), de las 24 (11%) muertes que ocurrieron durante el estudio, dos ocurrieron dentro de los 6 meses posteriores a la fractura de cadera, siete muertes ocurrieron entre los 6 y 12 meses, nueve muertes ocurrieron entre 12 y 24 meses y seis muertes ocurrieron entre 24 y 36 meses de la fractura de cadera. Siete pacientes (7%) que fueron tratados con un bisfosfonato (alendronato el más común) murieron durante el periodo de seguimiento en comparación con 17 (16%) que no los usaron (HR no ajustada 0,94; IC 95% 0,90-0,98; p 0,006). En los modelos multivariados de riesgos proporcionales de Cox, el tratamiento con bisfosfonatos se asoció de forma independiente y significativa con una reducción de la mortalidad por todas las causas (8% de reducción relativa por mes de exposición, HR ajustado 0,92; IC 95%: 0,88-0,97; p 0,001). Expresado de otra manera, cada año de tratamiento con bisfosfonatos se asoció con una reducción relativa del 63 % en el riesgo de muerte (HR ajustado 0,37; IC 95%: 0,28-0,51; p 0,001). VAR PRI.

En los resultados del análisis de seguridad del estudio observacional prospectivo de cohortes emparejadas de Osaki M 2012 (83), los casos de muertes fueron más frecuentes en el grupo control (siete pacientes, 1,6%) que en el grupo risedronato (un paciente, 0,5%) (OR: 0,34; IC 95% 0,04-2,80; p 0,448); las diferencias no fueron estadísticamente significativas. VAR PRI.

En el MA mixto de Peng J 2016 (104), que combinó estadísticamente los cuatro estudios descritos anteriormente (2 ECA (99) (1) y 2 prospectivos (101) (83), se involucraron 1447 pacientes para comparar las incidencias de mortalidad entre el grupo de bisfosfonatos orales e iv. (alendronato, risedronato, etidronato y zoledronato iv.) y 1641 pacientes en el grupo de control (suplementos de calcio y vitamina D, placebo o no tratamiento/no exposición). La prueba de heterogeneidad indicó que no había heterogeneidad estadística (χ^2 2,24, gl 3, p 0,52, I^2

0%). Se adoptó un modelo de efectos fijos y los datos analíticos mostraron que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de bisfosfonatos y grupo de control (diferencia de medias: 0,66; IC 95% 0,52-0,85; p 0,001), a favor del grupo de bisfosfonatos. VAR PRI.

En el ECA de Bhandari M 2016 (89), se produjeron dos muertes en el grupo de teriparatida durante el período de tratamiento (neumonía, hematoma subdural), y una muerte ocurrió en el grupo de placebo durante el período de observación (infarto de miocardio) (OR 2,13; IC 95% 0,19-23,99). Según la valoración del Comité de Adjudicación Central, estas tres muertes no estaban relacionados con el fármaco del estudio o la fractura de cadera original. En este ECA, se administró teriparatida en una inyección subcutánea de 20 µg/día dentro de los 14 días de la fijación interna durante 6 meses y periodos de observación de 6 meses, siendo la exposición media al fármaco de 167 días (rango: 1-196). El comparador fue placebo administrado con dispositivos de inyección de pluma idénticos al grupo experimental, dentro de los 14 días posteriores a la fijación interna, siendo la exposición media al placebo de 168 días (rango: 4-213 días). Todos los pacientes recibieron calcio suplementario (1000 mg/día) y vitamina D (4000 UI/día).

En el estudio prospectivo de Cree MW 2003 (93), después de su fractura de cadera, el tratamiento anti-OP (incluía THS, bisfosfonatos excepto risedronato, calcitonina, raloxifeno y suplementos de vitamina D) se asocia con una reducción del riesgo de mortalidad a los tres meses (OR 0,007; IC 95% 0,00-1,21), al año (OR 0,25 IC 95% 0,06-1,12; p 0,071) y a largo plazo (OR 0,34 IC 95% 0,17-0,70 p 0,05), en comparación con el grupo no expuesto al tratamiento anti-OP. La reducción del riesgo de mortalidad a largo plazo en el grupo expuesto al tratamiento anti-OP es estadísticamente significativa. En este estudio de cohortes de base poblacional de Cree MW 2003 entre los 63 pacientes que comenzaron el tratamiento farmacológico anti-OP después de la fractura, los bisfosfonatos fueron los más comúnmente prescritos (61), a veces en combinación con hormonas (dos mujeres). Tres de los pacientes que tomaban los bisfosfonatos probaron la calcitonina en algún momento durante el período posterior a la fractura. De estos 81 pacientes, 63 no habían recibido tratamiento anti-OP antes de la fractura y 30 recibieron su primera receta dentro de los 6 meses posteriores a la fractura. 50/81 pacientes seguían recibiendo recetas más de 1,5 años después de la fractura, siendo el tiempo máximo de alrededor de 2,5 años después de la fractura. El comparador fue no haber estado expuesto al tratamiento anti-OP.

En el estudio de cohortes prospectivo con grupo control de Nurmi-Luthje I 2009 (100), no se registró exceso de mortalidad entre las mujeres que tomaban tratamiento anti-OP (THS, bisfosfonatos, calcitonina, SERM y teriparatida) concomitantemente a los suplementos de calcio y vitamina D después de la cirugía, es decir, su uso se asoció positivamente con la supervivencia, mientras que el exceso de mortalidad entre las mujeres no expuestas al tratamiento (ni tratamiento anti-OP ni suplementos) fue del 31%, 38% y 37% a 1, 2 y 3 años, respectivamente. Las cifras correspondientes en hombres no expuestos fueron 13%, 14% y 16%. A los 3 años observamos una reducción del 43% de muertes entre las mujeres en el grupo tratamiento concomitante de tratamiento anti-OP y suplementos de calcio y vitamina D, en comparación con el grupo no tratado. En hombres y mujeres que tomaron solo tratamiento anti-OP (sin los suplementos de calcio ni de vitamina D), no hubo un exceso de mortalidad durante los tres primeros años. Sin embargo, el número de pacientes fue pequeño (n=17). En ambos sexos, se observó una reducción del 36% de las muertes a los tres años. Recordar que los tratamientos se iniciaron después de la fractura de cadera, siendo la duración de los anti-OP de 25 meses (media) y de los suplementos de calcio y vitamina D de 22 meses (media). VAR PRI.

En el estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva de base nacional de Nordstrom P 2017 (91), se encontraron los siguientes resultados. En la cohorte total, el uso de bisfosfonatos (el más común alendronato) se asoció con una disminución del riesgo de muerte (HR 0,62; IC 95% 0,58-0,66) durante el seguimiento. Esta asociación disminuyó en fuerza después del ajuste para todas las covariables (HR 0,79; IC 95%, 0,73-0,85) y se atenuó aún más después de excluir aquellos que fallecieron dentro de los primeros 2 años (n=3912) de seguimiento (HR 0,86; IC 95% 0,77-0,97). VAR SEC.

En el estudio de cohortes retrospectivo de Huang TW 2016 (90), se compararon tres grupos, el grupo 1 (sin tratamiento anti-OP, ni antes ni después de la fractura de cadera), el grupo 2 (teriparatida subcutánea después de la cirugía por fractura de cadera y el grupo 3 (alendronato antes de la fractura de cadera y teriparatida después de la cirugía por la fractura de cadera). La mortalidad se redujo notablemente en los grupos tratados con teriparatida después de la fractura de cadera: dieciséis pacientes en el grupo 1, 2 pacientes en el grupo 2 y 3 en el grupo 3 (19%, 4% y 5%, respectivamente p<0,001). Los fallecimientos durante el período de seguimiento fueron debidos a razones ajenas a la cirugía.

Resultado compuesto: muerte o nueva fractura posterior al alta

Dos de las variables de resultado para evaluar la efectividad clínica fueron la aparición de una nueva fractura y la mortalidad.

En el estudio longitudinal prospectivo de Beaupre LA 2011 (101), cuarenta y dos (20%) pacientes presentaron la variable de resultado compuesta de muerte (n=23) o nueva fractura (n=19). De nuevo, los expuestos a bisfosfonato oral tenían menos probabilidades de presentar un acontecimiento de la variable compuesta (15 [15%] frente a 27 [26%]), HR no ajustada 0,95; IC 95% 0,92-0,98; p0,001). Usando el mismo modelo multivariante que para mortalidad sola, el uso de bisfosfonato también se asoció de forma independiente a una reducción de la incidencia de la variable compuesta mortalidad o nueva fractura (6% reducción relativa por mes de exposición, HR ajustado 0,94, IC 95% 0,91- 0,97; p<0,001).

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

Una de las variables de resultado para evaluar la efectividad clínica fue la CVRS.

CVRS general

En el análisis de post hoc sobre calidad de vida relacionada con la salud preplaneado en el ECA HORIZON-RFT (1) publicados por Adachi JD 2011 (107), se utilizaron el EuroQol 5D VAS (salud percibida global autoinformada) y las puntuaciones de utilidad del EQ-5D (perfil de salud autoinformado), ambos parte del EQ-5D[2]. En este ECA, se administró el bisfosfonato zoledronato en una dosis de 5mg por infusión iv. durante 15 minutos, en cualquier momento entre 14 días después de recibir el suplemento de calcio y vitamina D y los 90 días después de la reparación quirúrgica por fractura de cadera de baja intensidad. A partir de la dosis inicial, cada 12 meses durante un máximo de 3 años o hasta que 211 pacientes experimentaran una nueva fractura clínica. La duración total del estudio fue de 60 meses, ya que 231 pacientes presentaron fracturas clínicas confirmadas durante el seguimiento. El comparador fue una infusión de placebo.

La comparación entre tratamientos del cambio en la salud percibida global autoevaluada con el EQ-5D VAS entre la puntuación basal y la del mes 24, reveló una diferencia estadísticamente significativa (Δ) en el grupo de zoledronato para todos los pacientes (zoledronato=9,26±0,76; placebo=6,17±0,77; Δ=+3,08; IC 95% 1,09-5,08; p 0,0024), en el subgrupo de pacientes que experimentaron nuevas fracturas clínicas (zoledronato=10,55±2,80; placebo=3,54±2,18; Δ=7,01; IC 95% 0,92 -13,09; p 0,0244) y nuevas fracturas vertebrales clínicas (zoledronato=10,92±3,74; placebo=−1,89±2,48; Δ=+12,81; IC 95% 4,34-21,27; p 0,0042) y pacientes que no experimentaron nuevas fracturas clínicas (zoledronato= 9,02±0,79; placebo=6,80±0,83; Δ=+2,23; IC 95% 0,11,4,34; p 0,0395). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de la salud percibida global autoevaluada con el EQ-5D VAS entre el grupo zoledronato en comparación con placebo en el mes 12 y el mes 36.

Las mediciones de salud percibida global autoevaluada con el EQ-5D VAS para nueva fractura de cadera no alcanzaron significación estadística en el grupo tratado con zoledronato en comparación con placebo en el mes 24 (Δ=+7,05; IC 95%−7,15-21,25; p 0,3151) ni a la vista final del estudio (Δ=+10,91; IC 95% −2,95-24,77; p 0,1197).

Al final del estudio, la salud percibida global autoevaluada con EQ-5D VAS (media ± DE) en todos los pacientes fue significativamente mejor para el grupo de zoledronato en comparación con placebo (zoledronato=7,67± 0,56; placebo=5,42±0,56; Δ=+2,25; IC 95% 0,74 -3,75; p 0,0034). Esta mejor salud global autoevaluada con EQ-5D VAS en el grupo de zoledronato fue también percibida en los subgrupos de pacientes que experimentaron nuevas fracturas clínicas (zoledronato=5,19±2,25; placebo=−0,72± 1,82; Δ=+5,91; IC 95% 0,77-11,04; p 0,0243), nuevas fracturas no vertebrales (zoledronato=5,03±2,48; placebo=−1,07±2,16; Δ=+6,10; IC 95% 0,30-11,89; p 0,0393),

[2] El EuroQol (EQ) es un instrumento fiable y válido para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes ancianos con fractura de cuello femoral. El EQ-5D consta de dos partes, una descripción autoinformada utilizando una clasificación de cinco dimensiones (perfil de salud—perfil EQ-5D) y una salud percibida global utilizando una escala analógica visual (VAS) o termómetro (salud percibida: EQ-5D VAS) (peor salud posible = 0; salud perfecta = 100). El perfil EQ-5D describe el estado de salud en términos de cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, desempeño de las actividades habituales, dolor o malestar y ansiedad o depresión. Cada una de las cinco dimensiones del perfil EQ-5D se divide en tres niveles de dificultad: "sin problema", "algún problema" o "extremo problema". Con base en estos puntajes de cinco dimensiones, se deriva un puntaje de utilidad de salud, que es la utilidad EQ-5D. La utilidad EQ-5D varía de −0,594 (correspondiente al peor estado de salud) a 1 (correspondiente al estado de salud perfecto).

y nuevas fracturas vertebrales clínicas (zoledronato=8,86±4,91; placebo=−1,69±3,42; Δ=+10,55; IC 95% 0,21-20,89; p 0,0456).

Sin embargo, en pacientes que no experimentaron nuevas fracturas clínicas, las mediciones de salud percibida global autoevaluada con EQ-5D VAS al final de la visita de estudio, aunque clínicamente mayor para el grupo zoledronato versus grupo placebo (Δ=+1,48; IC 95%=−0,09-3,04; p 0,0642), no alcanzó significación estadística.

Aunque la diferencia de tratamiento en las puntuaciones de utilidad de salud con EQ-5D no fue estadísticamente significativa al final del estudio, más pacientes en el grupo placebo consistentemente tenían dificultad extrema con la movilidad (17 [1,74%] para zoledronato frente a 21 [2,13%] para placebo; p 0,6238), autocuidado (48 [4,92%] para zoledronato frente a 66 [6,69%] para placebo; p 0,1013), y actividades habituales (100 [10,28%] para zoledronato vs. 127 [12,91%] para placebo; p=0,0775).

El ECA de Flodin L 2014 (85) y la publicación donde reportan sus resultados (110) analizó la CVRS con el índi*ce* EQ-5D[3]:

El índice EQ-5D disminuyó de 0,85 (DE 0,21) al inicio (basal) a 0,77 (DE 0,23) a los 6 meses y a 0,74 (DE 0,23) a los 12 meses para todos los pacientes.

El análisis intergrupo no mostró diferencias (a los 6 meses: grupo B [risedronato con suplementos de calcio y vitamina D durante 12 meses] 0,76 (DE 0,20), grupo BN [risedronato con suplementos de calcio y vitamina D durante 12 meses con suplemento proteico durante 6 meses] 0,75 (DE 0,32), y grupo C [suplementos de calcio y vitamina D durante 12 meses] 0,78 (DE 0,19); p=0,57; ni a los 12 meses: grupo B 0,70 (DE 0,25), grupo BN 0,76 (DE 0,22), y grupo C 0,75 (DE 0,24); p=0,60).

El análisis intragrupo entre 0 y 12 meses mostró una disminución significativa en el índice EQ-5D para los grupos C y B (basal: 0,88 (DE 0,12) a 0,75 (DE 0,03) a los 12 meses p 0,03 y basal: 0,84 (DE 0,25) a 0,70 (DE 0,01) a los 12 meses p 0,01, respectivamente), pero no para el grupo BN (basal: 0,84 (DE 0,22) a 0,76 (DE 0,22) a los 12 meses, p 0,22).

En el ECA de Gong L 2020 (95), entre las variables de resultado estudiadas estaba la CVRS con el cuestionario Women's QoL, versión modificada[4]:

No hubo diferencias significativas en las puntuaciones del cuestionario Women's QoL entre los grupos antes de la cirugía (grupo raloxifeno (TG): 16,8±4,6 vs. grupo placebo (TC): 16,5±4,2; p 0,5983). Sin embargo, las puntuaciones de calidad de vida de las mujeres en el grupo de tratamiento fueron significativamente mejores en todos los puntos temporales post-ATC (todos p<0,05): a los 6 meses post-ATC: TG: 21,2±4,5 vs. TC: 19,8±4,4; p 0,0156); a los 12 meses post-ATC: TG: 25,8±4,0 vs. TC: 23,6±4,2; p<0,0001); a los 24 meses post-ATC: TG: 29,0±4,5 vs. TC: 26,3±4,7; p<0,0001). Esta puntuación en el grupo de tratamiento aumentó en un 7,1 % (p 0,0156), 9,3 % (p<0,0001) y 10,3 % (p<0,0001) a los 6, 12 y 24 meses después de la operación, respectivamente, en comparación con el grupo de control. En este ECA, se administró raloxifeno oral en una dosis de 60mg/día por la noche (grupo TG) al menos durante 2 años después de la cirugía con una alta adherencia (índice de posesión de medicación >90%), o al menos haber cumplimentado 22 prescripciones en los 2 años posteriores al inicio del tratamiento. El comparador fue placebo oral por la noche (grupo TC). El raloxifeno se administró 2 a 3 semanas después de la ATC dependiendo de la recuperación del paciente. No se informó sobre administración de suplementos de calcio y/o vitamina D a los participantes del estudio.

En el estudio de cohortes retrospectivo de Huang TW 2016 (90), se compararon tres grupos, el grupo 1 (sin tratamiento anti-OP, ni antes ni después de la fractura de cadera), el grupo 2 (teriparatida subcutánea después de la cirugía por fractura de cadera y el grupo 3 (alendronato antes de la fractura de cadera y teriparatida después de la cirugía por la fractura de cadera). Entre las variables de estudio analizadas la CVRS con la encuesta de salud de

[3] El sistema descriptivo EQ-5D convertido a un único índice resumen para cada paciente (EQ-5Dindex). Un índice EQ-5D de 0,00 indicó el peor estado de salud posible y un valor de 1,00 el mejor.

[4] Para capturar ocho componentes de la salud de la mujer, incluidos el estado de ánimo depresivo, los síntomas somáticos, la memoria y la concentración, los síntomas vasomotores, la ansiedad o los miedos, la función sexual, los problemas del sueño y los síntomas menstruales. Cada ítem se calificó en una escala de cuatro puntos: "sí, definitivamente", "sí, a veces", "no, no mucho" y "no, nada", y se redujo a una escala binaria; es decir, 1 y 2 (codificados 0) frente a 3 y 4 (codificados 1) para puntuar. Una puntuación más alta representa una mejor calidad de vida.

forma abreviada (SF) de 12 ítems (SF-12)[5]: resumen de 12 componentes físicos (SF-12 PCS) y resumen de 12 componentes mentales (SF-12 MCS).

Las puntuaciones del componente físico del SF-12 PCS fueron peores (más bajas) en el grupo 1 que en el grupo 2 y grupo 3 (media: 19, 28 y 29, respectivamente; p 0,002) a los tres meses y a los 6 meses (media: 28, 37 y 38, respectivamente; p 0,008) a los tres y seis meses después de la operación. Sin embargo, la prueba post hoc de Scheffe no mostró diferencias entre los grupos 2 y 3. Las puntuaciones del componente físico del SF-12 PCS de los 3 grupos no difirieron a los 9 y 12 meses (p 0,56 y p 0,79, respectivamente). Con respecto al componente mental del SF-12 MCS, no hubo diferencias significativas entre los grupos. Del mismo modo, puntuaciones más bajas en SF-12 PCS persistieron en los 3 grupos durante todo el período de estudio. Con respecto al SF-12 MCS, no hubo diferencias significativas en cualquier grupo (intragrupo) entre cada punto de tiempo (postoperatorio 3, 6, 9 y 12 meses) y prelesión.

CVRS específica

En el ECA de Gong L 2020 (95), se utilizó el índice de osteoartritis de las universidades Western Ontario McMaster (WOMAC) como medida de autoinforme para evaluar la calidad de vida[6].

No hubo diferencias significativas en el dolor autoinformado con el índice WOMAC (grupo de raloxifeno (TG) 37,2±11,6 vs. grupo control (TC) 38,5±12,5; p 0,4045) ni en la función con el índice WOMAC (TG 80,2±18,5 vs. TC 82,1±20,0; p 0,4456) entre los grupos antes de la cirugía. El dolor WOMAC y la función WOMAC en el grupo de tratamiento fueron significativamente mejores en todos los puntos temporales post-cirugía de ATC (todos p<0,05). En el dolor WOMAC, a los 6 meses post-ATC: 120 pacientes TG: 20,6±10,0 vs. 120 pacientes TC: 24,6±9,8; p 0,0020); a los 12 meses post-ATC: 120 pacientes TG: 10,5±6,7 vs. 120 pacientes TC: 15,6±7,4; p<0,0001); a los 24 meses post-ATC: 120 pacientes TG: 7,5±6,2 vs. 120 pacientes TC: 12,6±7,0; p<0,0001). Esta puntuación disminuyó en el TG un 19,4% (p 0,002), 48,6% (p<0,0001), y 68,0% (p<0,0001) a los 6 meses, 12 meses y 24 meses postoperatoriamente, respectivamente, en comparación con el TC. En la función WOMAC, a los 6 meses post-ATC: 120 pacientes TG: 60,5±12,2 vs. 120 pacientes TC: 68,2±14,0; p<0,0001); a los 12 meses post-ATC: 120 pacientes TG: 32,0±10,0 vs. 120 pacientes TC: 40,5±12,2; p<0,0001); a los 24 meses post-ATC: 120 pacientes TG: 24,0±10,0 vs. 120 pacientes TC: 30,5±12,2; p<0,0001. Esta puntuación en el grupo de tratamiento disminuyó en un 12,7 % (p<0,0001), 26,6 % (p<0,0001) y 27,1 % (p<0,0001) en 6 meses, 12 meses y 24 meses después de la operación, respectivamente, en comparación con la del grupo control. En este ECA, se administró raloxifeno oral en una dosis de 60mg/día por la noche (grupo TG) al menos durante 2 años después de la cirugía con una alta adherencia (índice de posesión de medicación >90%), o al menos haber cumplimentado 22 prescripciones en los 2 años posteriores al inicio del tratamiento. El comparador fue placebo oral por la noche (grupo TC). El raloxifeno se administró 2 a 3 semanas después de la ATC dependiendo de la recuperación del paciente. No se informó sobre administración de suplementos de calcio y/o vitamina D a los participantes del estudio.

Seguridad

Efectos adversos

Como variables de resultado para evaluar la seguridad y los efectos adversos.

El ECA de Kinov P 2006 (97) comparó el tratamiento con risedronato oral con no tratamiento. El risedronato fue generalmente bien tolerado. Hubo una incidencia de diarrea que llevó al abandono después del tercer mes (sin más datos ni tablas en el artículo). El tratamiento se administró durante 6 meses, iniciándose a partir del dia 20 después de la cirugía.

En el ECA de Flodin L 2014 (85) y en la publicación donde reporta más resultados (110), se compararon tres grupos: risedronato oral/12 meses (grupo B), risedronato/12 meses + suplemento proteínas/primeros 6 meses (grupo BN) vs. sin risedronato ni suplemento protéico (grupo C). Tres pacientes en el grupo control (grupo C) y dos en el el grupo B informaron molestias gastrointestinales (ya sea estreñimiento o diarrea). Se realizó una

[5] Cada subescala se califica de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas representan mejores funciones.
[6] El índice de osteoartritis WOMAC es un cuestionario específico de la enfermedad confiable y válido para evaluar los resultados de la ATC, se utilizó para medir el dolor y la función de la cadera. Dos dominios reflejan la función articular y el dolor. Una puntuación más baja representa una mejor recuperación.

reducción de dosis para un paciente con hipercalcemia en el grupo C. El tratamiento farmacológico y la suplementación nutricional comenzaron tan pronto como los pacientes se estabilizaron desde el punto de vista cardiovascular, pudieron ingerir alimentos por vía oral y pudieron sentarse en posición vertical durante 1 hora después de tomar sus comprimidos.

En el ECA de Moroni A 2007 (98), en el grupo tratado con alendronato durante tres meses e iniciado empezando la primera semana después de la cirugía (grupo A), no se produjo ninguna reacción adversa al fármaco. No se informa ningún efecto adverso en el grupo no tratamiento.

En el ECA de Cecilia D 2009 (99), 22 pacientes en total sufrieron otras complicaciones (excluidas las nuevas fracturas y mortalidad descritas en el apartado de eficacia/efectividad clínica) (9,2%) durante el estudio (10/119 Ca-Vit D y 12/120 en el grupo alendronato + Ca-Vit D) (OR 0,83; IC 95% 0,34-1,99). A los 6 meses, dos pacientes en el grupo alendronato mostraron leves síntomas gástricos, que desaparecieron después de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. 20 pacientes fueron discontinuados debido a una violación del protocolo: ocho pacientes en el grupo Ca-Vit D y tres en el grupo alendronato por gammapatía monoclonal; cuatro pacientes por insuficiencia renal crónica (dos en grupo Ca-Vit D y dos en el grupo alendronato), cuatro por enfermedades de la tiroides (una con hipotiroidismo y otra con hipertiroidismo en el grupo alendronato y dos pacientes con hipertiroidismo en el grupo Ca-Vit D) y un paciente por sarcoidosis (grupo alendronato). No hubo diferencias significativas entre los grupos a nivel de abandonos, cumplimiento ni efectos adversos. Todas las complicaciones (incluyendo refractura y mortalidad): 54 pacientes en total sufrieron alguna complicación (22,6%) durante el estudio (25/119 Ca-Vit D y 29/120 en el grupo Alendronato + Ca-Vit D) (OR 0,83; IC 95% 0,45-1,53). En este ECA, los tratamientos se administraron durante un año y se iniciaron tan pronto como el paciente era capaz de mantener una posición erguida sentado o de pie, generalmente de 2 a 4 días después de la reparación quirúrgica de fractura y siempre antes del alta.

En el ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1), se informaron eventos adversos en 867 pacientes (82,3%) en el grupo de zoledronato y en 852 pacientes (80,6%) en el grupo placebo (p 0,34). Se produjeron eventos adversos graves con una frecuencia similar en los dos grupos (38,3 % en el grupo de zoledronato y 41,2% en el grupo placebo; p 0,18). Más pacientes en el grupo de zoledronato que en el grupo de placebo informaron pirexia (8,7% vs. 3,1% p<0,001), mialgia (4,9% frente a 2,7% p<0,001), dolor óseo (3,2% 1,0%) o dolor musculoesquelético (3,1% frente a 1,2%). Más pacientes en el grupo de placebo (11,4%) informaron haberse caído que en el grupo de zoledronato (9,7%). La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar en los dos grupos. Un total de 24 pacientes en el grupo de zoledronato (2,3%) y 39 pacientes en el grupo de placebo (3,7%) tuvo un grave evento adverso de arritmia; estos eventos fueron confirmados por adjudicación en 19 pacientes en el grupo de zoledronato (1,8%) y 28 pacientes en el grupo placebo (2,6%). Se produjo fibrilación auricular en 12 pacientes en el grupo de zoledronato (1,1%) y en 14 pacientes del grupo placebo (1,3%). La incidencia de reacciones adversas renales fue similar en los dos grupos de estudio, incluyendo eventos entre pacientes con una línea de base aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml por minuto. Aunque no se realizó ningún esfuerzo específico de búsqueda de casos, no fueron reportados o confirmados casos de osteonecrosis de la mandíbula por parte de comité después de una búsqueda en la base de datos. Tres pacientes en el grupo de zoledronato (0,3%) y ningún paciente en el grupo placebo tuvo hipocalcemia. Cuatro pacientes en el grupo de zoledronato (0,4%) y un paciente en el grupo placebo (0,1%) tuvo eventos oculares que fueron considerados posible o probablemente relacionados con un fármaco del estudio según una revisión de expertos. En este ECA se administró el bisfosfonato zoledronato en una dosis de 5mg por infusión iv. durante 15 minutos, en cualquier momento entre 14 días después de recibir el suplemento de calcio y vitamina D y los 90 días después de la reparación quirúrgica por fractura de cadera de baja intensidad. A partir de la dosis inicial, cada 12 meses durante un máximo de 3 años o hasta que 211 pacientes experimentaran una nueva fractura clínica. La duración total del estudio fue de 60 meses, ya que 231 pacientes presentaron fracturas clínicas confirmadas durante el seguimiento. El comparador fue una infusión de placebo.

En el análisis de subgrupos hombres vs. mujeres preplaneado en el ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) publicados por Boonen S 2011 (109), se obtuvieron los siguientes resultados:

En los hombres, el perfil de seguridad de zoledronato fue comparable al del placebo (algun evento adverso: 80,5% en placebo vs. 82,8% en grupo zoledronatoe (p 0,57); algun evento adverso grave: 46,0% en placebo vs. 42,6% en grupo zoledronatoe (p 0,47); discontinuación del seguimiento por efecto adverso: 1,9% en placebo vs. 3,2% en grupo zoledronatoe (p 0,41), sin diferencias significativas en la función cardiovascular o renal a largo plazo.

En los hombres, la mialgia y la pirexia, ambos síntomas comunes posteriores a la dosis dentro de los 3 días posteriores a la infusión de zoledronato fueron significativamente más altos en los hombres tratados con

zoledronato que en los hombres tratados con placebo (p 0,03, p <0,001, respectivamente). La incidencia de arritmia cardíaca y la mortalidad en los participantes tratados con zoledronato fue significativamente menor (p 0,047 p 0,05, respectivamente) que en el grupo de placebo.

En el ECA de Zhu K 2021 (96), después de recibir el zoledronato, se notificó fiebre en 8 pacientes (16,7%), síntomas gripales en 2 pacientes (4,2%) y mialgia en un paciente (2,1%). Pacientes con eventos adversos (EA) en el grupo zoledronato fueron tratados con 60 mg por vía oral de loxoprofeno tres veces al día hasta que los síntomas se aliviaron dentro de 1 a 2 días. En general, el zoledronato fue bien tolerado y no se encontró un EA grave. No se observó ningún EA en el grupo de control. La aparición de EA en el grupo de zoledronato fue significativamente mayor que la del grupo de control (p <0,001). En este ECA, se administró el bisfosfonato zoledronato en una dosis de 5mg iv./anual dos días antes de la operación (ATC o HA) en una única dosis en 100ml de solución infundida durante al menos 15 minutos. El comparador fue no tratamiento. Todos los participantes recibieron 0,5 µg/día calcitriol y 1000 mg/día carbonato cálcico vía oral, 2 días antes de la operación (ATC o HA) durante un año. El tratamiento duró un año.

En el ECA de Gong L 2020 (95), ningún paciente mostró infección periprotésica y signos radiológicos de aflojamiento de componentes u osteólisis periprotésica dentro del primer año postoperatorio. No hubo diferencias significativas en eventos cardíacos (5 vs. 4, p 0,7340), accidente cerebrovascular (2 vs. 1, p 0,5612), tromboembolismo venoso (0 vs. 1, p 0,3163) y cáncer ginecológico (1 vs. 0, p 0,3163) entre grupos (placebo oral vs. raloxifeno oral), excepto cáncer de mama (4 vs. 0, p 0,0437),

Eventos adversos asociados con trastornos gastrointestinales, como artralgia, enfermedad similar a la gripe con síntomas de fatiga, fiebre, escalofríos, malestar y mialgia, no estaban presentes en ambos grupos durante el periodo de estudio (p 0,001). En este ECA de Gong L 2020, se administró raloxifeno oral en una dosis de 60mg/día por la noche (grupo TG) al menos durante 2 años después de la cirugía con una alta adherencia (índice de posesión de medicación >90%), o al menos haber cumplimentado 22 prescripciones en los 2 años posteriores al inicio del tratamiento. El comparador fue placebo oral por la noche (grupo TC). El raloxifeno se administró 2 a 3 semanas después de la ATC dependiendo de la recuperación del paciente. No se informó sobre administración de suplementos de calcio y/o vitamina D a los participantes del estudio.

En el análisis post hoc del ECA FREEDOM (Cummings SR 2009) publicados en Adami S 2012 (103), entre los sujetos que tenían una fractura no vertebral durante el estudio, cinco (2%) en el grupo denosumab y veinte (5%) en el grupo de placebo tuvieron una complicación asociada con la fractura o su manejo (p 0,009). El tipo de complicación y las tasas fueron consistentes con los tipos de fracturas vistas en la práctica clínica y ocurrieron con incidencias similares en los grupos de denosumab y placebo. Se documentaron complicaciones de infección en dos sujetos (<1%) en el grupo de denosumab y cuatro sujetos (1%) en el grupo placebo. Un sujeto en el grupo de denosumab que sufrió una fractura de muñeca tenía una infección por Staphylococcus aureus asociado con una placa de osteosíntesis expuesta que había sido requerido para tratar la cicatrización tardía después de seis meses; otro con una fractura rotuliana tuvo celulitis superficial que duró seis días. Los cuatro sujetos con infección en el grupo placebo incluidos uno (con fractura de fémur) que tenía neumonía, otro (con una fractura femoral) que tenía una infección de la herida quirúrgica, uno (con una fractura de muñeca) que tenía una infección cutánea estafilocócica, y uno (con una fractura radial) que tenía una infección de tejidos blandos alrededor de los pasadores de fijación externo. En algunos pacientes, el denosumab se había administrado el mismo día de la fractura de cadera, siendo la duración del tratamiento de tres años.

En el ECA de Bhandari M 2016 (89), la frecuencia de los pacientes que informan eventos adversos[7] fue del 49 % [40 de 81] en el grupo de placebo versus 45 % [35 de 78] en el grupo de teriparatida (p 0,634) durante el período de tratamiento de 6 meses. La frecuencia de los pacientes que informan eventos adversos graves fue del 9% [7 de 81] en el grupo placebo versus 4% [3 de 78] en el grupo teriparatida (p 0,329) durante el periodo de tratamiento de 6 meses. No hubo diferencias entre los grupos en la proporción de pacientes que reportaron eventos adversos, con el número de pacientes disponibles. Durante el período de tratamiento, tres pacientes en el grupo de placebo y cuatro en el de teriparatida interrumpieron su participación en el estudio debido a eventos adversos (trastorno gastrointestinal, letargo y eritema multiforme en el grupo placebo; astenia, neumonía, hematoma subdural y fluctuación de glucosa en sangre en el grupo de teriparatida, pero ninguno estaba relacionado con el fármaco según los investigadores). A los 12 meses o en el momento de las últimas radiografías disponibles, el Comité Central de Adjudicación determinó que el 14% (10 de 71) de los pacientes tratados con placebo y el 23 % (16 de 69) tratados

[7] Evento adverso = un evento que ocurrió por primera vez o empeoró durante el período de tratamiento después de la aleatorización o un evento que ocurrió por primera vez o empeoró durante el período de observación; los pacientes pueden haber informado más de un evento.

con teriparatida tuvieron complicaciones relacionadas con la curación de la fractura, incluido el acortamiento del cuello femoral (seis con placebo, 14 con teriparatida), no unión (tres con placebo) (ver EFF pregunta 2), mala unión (una con placebo) (ver EFF pregunta 2), implante rotura o falla (uno con teriparatide), y migración del tornillo (dos en cada grupo). La necrosis avascular de la cabeza femoral fue observada en tres pacientes tratados con placebo y cinco tratados con teriparatida. En este ECA, se administró teriparatida en una inyección subcutánea de 20 µg/día dentro de los 14 días de la fijación interna durante 6 meses y periodos de observación de 6 meses siendo la exposición media al fármaco de 167 días (rango: 1-196). El comparador fue placebo administrado con dispositivos de inyección de pluma idénticos al grupo experimental, dentro de los 14 días posteriores a la fijación interna, siendo la exposición media al placebo de 168 días (rango: 4-213 días). Todos los pacientes recibieron calcio suplementario (1000 mg/día) y vitamina D (4000 UI/día).

En el estudio observacional prospectivo de cohortes emparejadas de Osaki M 2012 (83), los eventos adversos ocurrieron en 38 pacientes (20,7%, 48 eventos) del grupo risedronato y 94 pacientes (21,1%, 108 eventos) del grupo de control (no tratamiento). Estos hechos fueron graves en 21 pacientes (11,4%, 26 eventos) del grupo de risedronato y 78 pacientes (17,5%, 88 eventos) del grupo control. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. El evento adverso más frecuente en el grupo de risedronato fue trastornos gastrointestinales (13 eventos, 7,1%) y tales trastornos trastornos fueron significativamente (p<0,001) más frecuentes que en el grupo control (tres eventos, 0,7%).

En el MA mixto de Peng J 2016 (104), que combinó estadísticamente tres estudios descritos anteriormente (2 ECA Cecilia D 2009 (99), ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) y un prospectivo (83).

Otras complicaciones, que se refieren a las complicaciones excluidas la segunda fractura de cadera y muerte, incluyeron: evento renal, mialgia, síntomas gripales, dolor de cabeza, artralgia, pirexia, evento cardiovascular o cerebrovascular, síntomas gástricos, fractura de otros sitios, etc. Tres estudios comparon estas otras complicaciones entre grupos (bisfosfonatos: 1346 pacientes y controles: 1533 pacientes). La prueba de heterogeneidad indicó que no hubo heterogeneidad estadística ($\chi2$ 1,14, gl 2, p 0,57, I2 = 0%). Las otras complicaciones fueron significativamente diferentes entre el grupo de bisfosfonatos y el grupo de control (diferencia de medias: 1,3; IC 95% 1,10-1,54; p 0,002), más frecuentes en el grupo control.

Todas las complicaciones (incluye nueva fractura y mortalidad). Tres estudios compararon todas las complicaciones entre grupos (bisfosfonatos: 1346 pacientes y controles 1533 pacientes). La prueba de heterogeneidad indicó que no hubo heterogeneidad estadística ($\chi2$ 2,49, gl 2, p 0,29, I2 20%). Los datos agrupados mediante un modelo de efectos fijos no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (diferencia de medias: 1,02; IC 95% 0,84-1,22; p 0,87).

En el estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva de base nacional de Nordstrom P 2017 (91), se encontraron los siguientes resultados en relación con los efectos adversos:

Después de la fecha índice[8], 42 (0,7%) personas que recibieron bisfosfonatos y 118 (0,8%) en el resto de la cohorte fueron diagnosticados de insuficiencia renal (HR ajustado multivariable, 0,81; IC 95% 0,49-1,34), entre esos 20.964 individuos sin tal diagnóstico previamente. Esta asociación fue similar en individuos mayores de 80 años (HR ajustado multivariable, 1,04; IC 95% 0,39-2,79).

Un total de 232 fracturas femorales subtrocantéricas y diafisarias ocurrieron después de la fecha índice: 72 (1,2%) de estas fracturas ocurrieron en los que recibieron bisfosfonatos y 160 (1,0%) en el resto de la cohorte (HR, 1,32; IC 95% 0,83-2,09).

Durante el seguimiento, ocurrieron 4288 caídas con lesiones que no resultaron en fractura. Antes del inicio de la terapia con bisfosfonatos, los pacientes que más tarde recibieron bisfosfonatos tenían un riesgo ligeramente mayor de tales caídas (OR ajustada multivariable, 1,15; IC 95% 1,01-1,31) en comparación con el resto de la cohorte. Después del inicio de la terapia con bisfosfonatos, se produjeron 774 (12,7%) caídas lesivas entre los que recibieron bisfosfonatos, y 1975 (13,2%) caídas de ese tipo ocurrieron en el resto de la cohorte (multivariable HR ajustada 0,95; IC 95% 0,86-1,05).

[8] La fecha índice era la fecha de la primera dosis administrada de estos medicamentos. Para el resto de la cohorte, la fecha índice se asignó de acuerdo con el número de días después de la fractura de cadera hasta la primera dosis de bisfosfonatos en los individuos emparejados.

En el estudio OBS retrospectivo de Lim EJ 2019 (94), se administró tratamiento con bisfosfonatos orales o iv. (grupo BP) y se comparó con pacientes nunca tratados con bisfosfonatos o tratados durante menos de 3 meses (grupo BP-naive). No había informes de complicaciones (por ejemplo, infecciones, neurovascular lesiones u osteonecrosis de la cabeza femoral).

En el estudio OBS retrospectivo de Kim SJ 2019 (92), se administró teriparatida, en una inyección subcutánea diaria de 20µg postoperatoriamente durante la estancia en el hospital, y después auto-administrada por el paciente durante 2 meses. El comparador fue cirugía sola. La frecuencia de los pacientes que informaron complicaciones postoperatorias se redujeron notablemente en los grupos tratados con teriparatida (6/52, 11% teriparatida vs. 17/60 28% control, p 0,028). Las complicaciones postoperatorias observadas fueron: migración lateral del tornillo (teriparatida 1, placebo 2) que requiere una intervención adicional, colapso varo con tornillo deslizante (teriparatida 0, placebo 2), infección de herida profunda (teriparatida 0, placebo 1), infección de herida superficial (teriparatida 1, placebo 2), mala unión (teriparatida 3, placebo 8) (ver EFF pregunta 2), recorte superior del tirafondo (teriparatida 1, placebo 2), falta de unión (teriparatida 0, placebo 0) (ver EFF pregunta 2) y necrosis avascular de la cabeza femoral (teriparatida 0, placebo 0). No se identificaron otras complicaciones médicas o anomalías de electrolitos séricos con el uso de teriparatida.

En el estudio de cohortes retrospectivo de Huang TW 2016 (90), se compararon tres grupos, el grupo 1 (sin tratamiento anti-OP, ni antes ni después de la fractura de cadera), el grupo 2 (teriparatida subcutánea después de la cirugía por fractura de cadera y el grupo 3 (alendronato antes de la fractura de cadera y teriparatida después de la cirugía por la fractura de cadera). Con respecto a los análisis radiológicos, hubo importantes diferencias en el colapso general en varo (5 grados± 2 grados vs. 2±1 vs. 2±1, p<0,001). La prueba post hoc de Scheffe mostró diferencias entre los grupos 1 y 2 y entre los grupos 1 y 3 (p<0,001 y p<0,001, respectivamente). Sin embargo, no hay diferencias significativas entre los grupos 2 y 3 (p 0,99). El deslizamiento del tornillo tirafondo y el acortamiento de la femoral fueron también significativamente diferentes entre los 3 grupos (p<0,001 y p<0,001, respectivamente). La prueba post hoc de Scheffe mostró diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que recibieron teriparatida. Sin embargo, no se pudo encontrar significación estadística entre los pacientes sin y con fármacos antirresortivos antes del tratamiento con teriparatida (p 0,98 y p 0,94, respectivamente). No hubo diferencia significativa en la tasa de infeccion de heridas superficiales, infección de herida profunda, neumonía, infección tracto urinario, unión retrasada (ver EFF pregunta 2), falta de unión (ver EFF pregunta 2), falla del implante o posteriores fracturas entre los grupos. Resultados a nivel del implant cut-out, ocurrió en 12 caderas (p<0,001). Once de ellos eran pacientes en grupo 1, 9 caderas fueron tratadas con HA bipolar y 2 con ATC. Un paciente en el grupo 2 tuvo el retraso lag screw cut out de la cabeza femoral en una caída que ocurrió 7 semanas después de la cirugía, y se sometió a una HA bipolar. Sin embargo, al comparar el cut-out of lag screw entre los 3 grupos, hubo diferencias entre los individuos de los grupos 1 y 2, y entre los de los grupos 1 y 3. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos 2 y 3.

3.2.2. Pregunta 2 y relacionadas: ¿Afecta la administración precoz del tratamiento farmacológico preventivo (de nuevas fracturas) en la consolidación de la fractura de cadera? ¿en otros desenlaces de interés (*outcomes*)? En caso negativo, ¿cuándo administrar la primera dosis?

Efectividad clínica

Consolidación de la fractura de cadera

Una de las variables de resultado para evaluar la efectividad clínica fue la consolidación de la fractura de cadera.

Los resultados sobre este *outcome* se han agrupado teniendo en cuenta las particularidades identificadas en los estudios incluidos y el gradiente desde el evento deseado, la unión ósea hasta la falta de unión ósea pasando por los retrasos en la consolidación ósea. En relación con la unión ósea, se han agrupado según los criterios incluidos en su definición, ya que en algunos casos eran exclusivamente radiológicos y en otros además de los radiológicos

se incluían de funcionalidad y/o dolor. Se han mantenido aparte, aquellos en los que la definición de unión ósea no permitía clasificarlos en alguno de los dos grupos anteriores. Esta misma clasificación se ha respetado para describir los resultados sobre el retraso en la consolidación de la fractura de cadera. Después, se han descrito los de mala unión y los de falta de unión.

Unión ósea

EN SU DEFINICIÓN, SE INCLUYE EXCLUSIVAMENTE CRITERIOS RADIOLÓGICOS (UNIÓN ÓSEA RADIOLÓGICA).

En el ECA de Moroni A 2007 (98), todas las fracturas de cadera sanaron y no hubo pérdida de reducción, seudoartrosis o unión retrasada (sin resultados numéricos). No hubo diferencias en los resultados clínicos como la reparación radiográfica de la fractura[9] o pérdida de fijación entre los dos grupos (alendronato oral vs. no tratamiento). El alendronato fue administrado durante tres meses, empezando la primera semana después de la cirugía. VAR PRI.

EN SU DEFINICIÓN, SE COMBINAN CRITERIOS RADIOLÓGICOS Y CLÍNICOS, ENTRE OTROS.

En el ECA de Bhandari M 2016 (89), no hubo diferencias entre los grupos (teriparatida vs. placebo) en la proporción de pacientes que cumplieron con los cuatro componentes definidos a priori como "éxito en la curación de la fractura de cadera" a los 12 meses[10] según el comité de adjudicación (58% [46 de 79] con placebo versus 59% [46 de 78] con teriparatida (OR 1,03; IC 90%, 0,58-1,85; p 0,527) o el informe del investigador (57% [46 de 81] con placebo versus 59% [46 de 78] con teriparatida (OR 1,09; IC 90% 0,61-1,95; p 0,453). En este ECA, se administró teriparatida en una inyección subcutánea de 20 µg/día dentro de los 14 días de la fijación interna durante 6 meses y periodos de observación de 6 meses siendo la exposición media al fármaco de 167 días (rango: 1-196). El comparador fue placebo administrado con dispositivos de inyección de pluma idénticos al grupo experimental, dentro de los 14 días posteriores a la fijación interna siendo la exposición media al placebo de 168 días (rango: 4-213 días). Todos los pacientes recibieron calcio suplementario (1000 mg/día) y vitamina D (4000 UI/día). VAR SEC.

El estudio OBS retrospectivo de Cho YJ 2015 (87) comparó tres grupos: bisfosfonatos orales o iv. administrados precozmente, una semana después de la cirugía para reparar la fractura de cadera (grupo A), bisfosfonatos orales o iv. al mes de la cirugía (grupo B) y bisfosfonatos orales o iv. a los tres meses después de la cirugía (grupo C). Las tasas de unión ósea[11] de la fractura de cadera fueron similares en los tres grupos. VAR PRI.

Retraso en la consolidación de la fractura de cadera

EN SU DEFINICIÓN, SE INCLUYE EXCLUSIVAMENTE CRITERIOS RADIOLÓGICOS (CONSOLIDACIÓN RADIOLÓGICA).

El ECA de Kim TY 2012 (102) comparó risedronato oral iniciado a la semana después de la cirugía reparadora de la fractura de cadera (grupo A) con risedronato oral iniciado al mes de la cirugía (grupo B) y con risedronato oral iniciado a los tres meses de la cirugía (grupo C). Se administró durante un año. El tiempo medio de consolidación radiográfica de la fractura[12] después de la operación en los grupos A, B y C fue de 10,7 semanas (DE 4,4), 12,9 semanas (DE 6,2) y 12,3 semanas (DE 7,1), respectivamente (p 0,420). Todas las fracturas del grupo A se habían curado ("healed=unido") a las 20 semanas después de la cirugía, mientras que las fracturas sin complicaciones en los grupos B y C habían cicatrizado a las 24 semanas. Las fracturas del grupo A mostraron una tendencia a cicatrizar antes, pero esto no fue estadísticamente significativo en comparación con los otros dos grupos. A las 24

[9] La unión radiográfica se definió como la presencia de trabéculas que unen el sitio de la fractura o un callo perióstico evidente en la línea de fractura.
[10] Variable compuesta: si se cumplían los siguientes cuatro componentes: (1) sin cirugía de revisión; (2) evidencia radiográfica de curación; (3) curación funcional medida por la velocidad de la marcha; y (4) control del dolor. Un paciente tenía evidencia de curación exitosa si los cuatro componentes se cumplían en la visita de seguimiento a los 12 meses. Los datos insuficientes para la evaluación de cualquier componente se consideran fallas en la consolidación de la fractura.
[11] Se consideró unión ósea como la aparición de un callo a través de la línea de fractura en radiografías sagitales y coronales tomadas en las semanas 4, 8, 12 y 16 posteriores a la operación, sin evidencia de: i) aflojamiento de la prótesis, ii) desenfoque de la línea de fractura, y iii) dolor durante el movimiento de la cadera.
[12] La cicatrización radiológica se definió como un puente en el sitio de la fractura por un callo o una continuidad cortical que involucraba al menos dos cortezas en la cadera usando vistas anteroposteriores (AP) y lateral del fémur.

semanas de la cirugía, todas las fracturas se habían consolidado, excepto seis que tenían pérdida de fijación y requirieron cirugía de revisión (ver también *outcome*: efectos adversos). VAR PRI.

En el estudio OBS retrospectivo de Lim EJ 2019 (94), se administró tratamiento con bisfosfonatos orales o iv. (grupo BP) y se comparó con pacientes nunca tratados con bisfosfonatos o tratados durante menos de 3 meses (grupo BP-naive).

La consolidación[13] de la fractura de cadera en las radiografías tomadas 3 meses después de la cirugía se verificó en el 72,4% de los pacientes (21/29) del grupo BP y 90,1% de los pacientes (91/101) en el grupo BP-naive (p 0,028). De los ocho pacientes restantes en el grupo BP, se confirmaron las uniones de fractura en seis pacientes en 6 meses postcirugía. De los 10 pacientes restantes en el grupo BP-naive, las uniones de fractura fueron confirmadas en siete pacientes a los 6 meses de la cirugía. La unión radiográfica de la fractura de cadera al año de la cirugía (grupo BP 93,1% [27/29] frente al grupo BP-naive 97,0% [98/101], p 0,310) no fueron significativamente diferentes entre los grupos. En el grupo BP, se produjo la rotura de un tirafondo en un paciente y falta de unión (ver falta de unión, más adelante) en otro paciente, que fue tratado mediante artroplastia. La falta de unión con un tornillo de tracción se produjo en un paciente y el corte inminente ocurrió en dos pacientes en el grupo BP-naive, ambos tratados con artroplastia. El análisis de regresión logística multivariable reveló que un historial de administración de BP se asoció con mayor riesgo de unión radiológica retrasada a los 3 meses después de reparar quirúrgicamente la fractura de cadera al controlar la edad, la estabilidad de la fractura, la adecuación de reducción y la DMO (OR ajustada 4,02; IC 95% 1,33-12,14; p 0,014). VAR SEC.

En el ECA de Bhandari M 2016 (89), no hubo diferencias en la cicatrización radiográfica de la fractura de cadera entre los grupos de teriparatida y placebo a las 10 semanas, 6 meses y 12 meses, en los pacientes disponibles. En las radiografías disponibles, el 75% (61 de 81) de los pacientes tratados con placebo y el 73% (57 de 78) tratados con teriparatida tenían evidencia radiográfica de curación de fracturas a los 12 meses (OR 0,89; IC 90% 0,46-1,72; p 0,692); por tanto, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la proporción de pacientes que lograron una curación radiográfica de la fractura a los 12 meses. Doce pacientes en cada grupo no tenían evidencia radiográfica de curación al finalizar el estudio o discontinuación precoz, y el resto de pacientes no tenían datos radiológicos. En casi todos los pacientes, no hubo formación de callo en el sitio de la fractura durante o después de la consolidación de fractura. En este ECA, se administró teriparatida en una inyección subcutánea de 20 µg/día dentro de los 14 días de la fijación interna durante 6 meses y periodos de observación de 6 meses siendo la exposición media al fármaco de 167 días (rango: 1-196). El comparador fue placebo administrado con dispositivos de inyección de pluma idénticos al grupo experimental, dentro de los 14 días posteriores a la fijación interna siendo la exposición media al placebo de 168 días (rango: 4-213 días). Todos los pacientes recibieron calcio suplementario (1000 mg/día) y vitamina D (4000 UI/día). VAR SEC.

En el estudio OBS retrospectivo de Kim SJ 2019 (92), se administró teriparatida, en una inyección subcutánea diaria de 20µg postoperatoriamente durante la estancia en el hospital, y después auto-administrada por el paciente durante 2 meses. El comparador fue cirugía sola. El tiempo medio hasta la unión radiográfica[14] después de la operación fue de 14,8 semanas (DE 7,1) y de 12,1 semanas (DE 6,4) en el grupo placebo y teriparatida, respectivamente (p 0,002). Algunas fracturas de cadera estaban curadas radiográficamente en el primer y segundo examen (a las 4 y 8 semanas). Sin embargo, hubo una diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a la curación de fracturas radiográficas a las 12-16 semanas después de la cirugía (semana 12, 96% grupo teriparatida vs. 78% grupo control, p 0,006), (semana 16, 100% grupo teriparatida vs. 88,0% grupo control, p0 ,011). Dos fracturas en 4 partes del hueso tomaron varios meses para curar completamente incluso en el grupo de tratamiento. VAR PRI.

EN SU DEFINICIÓN, SE COMBINAN CRITERIOS RADIOLÓGICOS Y CLÍNICOS, ENTRE OTROS

En el ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1), la incidencia global de la unión retrasada[15] de la fractura de cadera fue de 34 (3,2%) en grupo de zoledronato y 29 (2,7%) en el grupo de placebo (OR 1,17; IC 95% 0,72-1,90; p 0,61). No se observaron diferencias en la consolidación tardía de los huesos fracturados entre los dos grupos de

[13] La unión radiológica se definió como la continuidad cortical o la formación de un callo puente en el sitio de la fractura, de al menos dos cortezas usando vistas anteroposterior y lateral del fémur proximal sin aflojamiento del implante.
[14] La unión radiológica se definió como un puente en el sitio de la fractura por un callo o una continuidad cortical que involucra al menos tres cortezas en la cadera usando radiografías AP y laterales del fémur.
[15] La demora en la unión se definió como un dolor persistente o una incapacidad de soportar peso más evidencia radiográfica de cualquiera de los siguientes aspectos: una falta de callo puente sobre al menos dos cortezas, una línea de fractura persistente, la aparición de una nueva línea de fractura que hubiera sido previamente inaparente, o desplazamiento de una fractura previamente alineada.

estudio. En el grupo zoledronato, el 62,2% de los casos de retraso en la curación se produjo en las fracturas del cuello femoral en comparación con el 54,8% para el grupo de placebo.

En este ECA, se administró el bisfosfonato zoledronato en una dosis de 5mg por infusión iv. durante 15 minutos, en cualquier momento entre 14 días después de recibir el suplemento de calcio y vitamina D y los 90 días después de la reparación quirúrgica por fractura de cadera de baja intensidad. A partir de la dosis inicial, cada 12 meses durante un máximo de 3 años o hasta que 211 pacientes experimentaran una nueva fractura clínica. La duración total del estudio fue de 60 meses, ya que 231 pacientes presentaron fracturas clínicas confirmadas durante el seguimiento. El comparador fue una infusión de placebo.

Los modelos de regresión logística no revelaron ninguna asociación entre zoledronato y el retraso en la cicatrización incluso después de ajustar por otros factores de riesgo (OR, 1,21; IC 95 %, 0,74–1,99; p=0,44). No hubo interacción por el momento de la infusión, y las tasas de no unión fueron similares incluso cuando zoledronato se administró dentro de las 2 semanas posteriores a la reparación de la fractura de cadera. En dichos modelos de regresión logística, solo el uso de AINE (definido como el uso de cualquier AINE, excepto los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 después de la aleatorización) se asoció significativamente con el retraso en la consolidación de la fractura de cadera (OR 2,55; IC 95% 1,49-4,39; p<0,001). El número de pacientes con AINE concomitante fue similar entre los grupos de zoledronato y placebo. Además, no hubo diferencia en la tasa de consolidación tardía de fracturas entre los grupos de zoledronato y placebo en los usuarios de AINE (4,66% frente a 4,87%; OR 0,95; IC 95% 0,53-1,72; p 0,88) o no usuarios de AINE (2,50% frente a 1,24%; OR 2,04; IC 95 % 0,84-5,42; p 0,12). VAR SEC.

En el análisis de post hoc sobre asociación entre retraso en la consolidación de una fractura de cadera e inicio del tratamiento con zoledronato después de la cirugía reparadora, preplaneado en el ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) publicado por Colon-Emeric CS 2011 (108), los pacientes de ambos grupos se distribuyeron en subgrupos según tiempo entre la reparación de la fractura de cadera y el inicio de la infusión (zoledronato o infusión de placebo): ≤2 semanas, >2-4 semanas, >4-8 semanas y >6 semanas. El zoledronato tuvo una incidencia similar de curación retardada[16] de fractura de cadera en comparación con el placebo cuando el fármaco se administró temprano (dentro de 2 semanas; zoledronato: 1,8% (1/56); placebo: 8,7% (1/46) (OR 0,19; IC 95% 0,01-1,35; p 0,10), entre 2 y 4 semanas (zoledronato: 3,1% (8/191); placebo: 4,0% (7/176) (OR 0,78; IC 95% 0,25-2,40; p 0,67), entre 4 y 6 semanas (zoledronato: 5,2% (12/231); placebo: 3,0% (8/271) (OR 1,80; IC 95% 0,73-4,67; p>0,20) y después de 6 semanas (zoledronato: 3,1% (18/575); placebo: 2,1% (12/564) (OR 1,48; IC 95% 0,72-3,20; p>0,20) de la reparación quirúrgica. Los modelos de regresión logística no revelaron asociación entre el momento de la infusión de zoledronato y el retraso en la consolidación de la fractura (OR 1,20; IC 95%, 0,74-1,95; p 0,44), incluso después de ajustar por otros factores de riesgo (uso de AINE, artritis reumatoide (sí/no), diabetes activa (sí/no), raza, edad, región geográfica (NorteAmérica, América del Sur, Europa Occidental, Europa del Este) y el IMC basal (<19, 19–25,>25kg/m^2). VAR SEC.

El estudio OBS retrospectivo de Cho YJ 2015 (87), comparó tres grupos: bisfosfonatos orales o iv. administrados precozmente, una semana después de la cirugía para reparar la fractura de cadera (grupo A), bisfosfonatos orales o iv. al mes de la cirugía (grupo B) y bisfosfonatos orales o iv. a los tres meses después de la cirugía (grupo C). La duración hasta la unión[17] de la fractura de cadera en los grupos A, B y C fue a las 4 semanas de la cirugía en 6 casos (5,9%), 8 (9,0%), y 4 (4,3%) (mayor tasa de precocidad en la unión ósea en el grupo B frente a los grupos A y C); a las 8 semanas, en 27 (26,5%), 22 (24,7%) y 24 (25,8%) (disminución de la tasa de comparación del grupo B en compración con los grupos A y C); 12 semanas en 47 (46,1%), 41 (46,1%) y 45 (48,4%); 16 semanas en 18 (17,6%), 15 (16,9%) y 15 (16,1%); 20 semanas en 3 (2,9%), 1 (1,1%) y 5 (5,4%); y 24 semanas en 1 (1,0%), 2 (2,2%) y 0 (0,0%) (el grupo B exhibió una mayor tasa de curación tardía en comparación con la de los grupos A y C). Para los tres grupos, la unión ocurrió más comúnmente 12 semanas después de la cirugía (46,1%, 46,1% y 48,4%, respectivamente). No hubo diferencias significativas entre los grupos (p 0,883). La duración media de la consolidación ósea fue 12,4, 11,9 y 12,3 semanas después de la cirugía para los grupos A, B, y C (p 0,883),

[16] Consolidación tardía de la fractura de cadera como uno o más síntomas clínicos (dolor, incapacidad para caminar y trastorno de la marcha = dolor, apoyo caminar y marcha) al menos 6 semanas después de la reparación quirúrgica más cualquiera de los siguientes hallazgos radiológicos: a) Persistencia de la fractura línea sin cambios desde la radiografía inicial; b) Aparición de una línea de fractura no vista inicialmente en la radiografía en una fractura identificada por resonancia magnética, tomografía computarizada o gammagrafía ósea; c) Desplazamiento de una fractura no compatible con el tipo de fijación interna; d) Falta de formación de callo o consolidación de la fractura en al menos dos corticales.

[17] Se definió unión ósea como la aparición de un callo a través de la línea de fractura en radiografías sagitales y coronales tomadas en las semanas 4, 8, 12 y 16 posteriores a la operación, sin evidencia de: i) aflojamiento de la prótesis, ii) desenfoque de la línea de fractura, y iii) dolor durante el movimiento de la cadera.

respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas con base en el momento de la administración de los bisfosfonatos. VAR PRI.

EN SU DEFINICIÓN, NO SE REFLEJA DE FORMA CLARA SI SON CRITERIOS RADIOLÓGICOS Y/O CLÍNICOS

En el análisis post hoc del ECA FREEDOM (Cummings SR 2009), publicado en Adami S 2012 (103), se documentó un retraso[18] en la curación de la fractura de cadera de dos sujetos en el grupo denosumab (3886 pacientes) y cinco sujetos en el grupo placebo (3876 pacientes). En un seguimiento posterior de estos sujetos, se documentó que no había falta de unión en ningún sujeto en el grupo de denosumab y un sujeto en el grupo placebo. En el grupo de denosumab, uno de los dos pacientes con retraso en la curación de fracturas experimentó fractura (de la muñeca, tratada con cirugía) siete semanas después de la administración de denosumab y el otro (una fractura del pie, tratado con cirugía), a las dieciséis semanas después de la administración de denosumab. En el grupo placebo, se documentó la curación de las fracturas para fracturas que ocurrieron trece semanas (pie, sin cirugía), quince semanas (húmero, cirugía), diecisiete semanas (clavícula, sin cirugía), dieciocho semanas (pelvis, sin cirugía) y diecinueve semanas (pelvis, sin cirugía) después de la administración de placebo. La seudoartrosis en el grupo placebo fue documentada en un mayor seguimiento de la fractura humeral. En algunos pacientes, el denosumab se había administrado el mismo día de la fractura de cadera siendo la duración del tratamiento de tres años. VAR SEC.

En el estudio de cohortes retrospectivo de Huang TW 2016 (90), se compararon tres grupos, el grupo 1 (sin tratamiento anti-OP, ni antes ni después de la fractura de cadera), el grupo 2 (teriparatida subcutánea después de la cirugía por fractura de cadera y el grupo 3 (alendronato antes de la fractura de cadera y teriparatida después de la cirugía por la fractura de cadera). El tiempo medio de consolidación[19] en los grupos 1, 2 y 3 fue de 13,6, 12,3 y 10,6 semanas, respectivamente (p 0,002), significativamente más corto en los grupos de pacientes tratados con teriparatida. Prueba post hoc de Scheffe reveló que existieron diferencias entre los grupos 1 y 2, entre grupos 1 y 3, y entre los grupos 2 y 3 (p<0,001, p<0,001 y p 0,03, respectivamente). VAR SEC.

Mala unión

En el estudio OBS retrospectivo de Kim SJ 2019 (92), se administró teriparatida, en una inyección subcutánea diaria de 20µg postoperatoriamente durante la estancia en el hospital, y después auto-administrada por el paciente durante 2 meses. El comparador fue cirugía sola. Se observaron 3 casos de mala unión[20] en el grupo teriparatida y 8 en el grupo placebo (OR 0,40; IC 95% 0,10-1,59). VAR PRI

En el ECA de Bhandari M 2016 (89), a los 12 meses o en el momento de las últimas radiografías disponibles, el Comité Central de Adjudicación determinó que el 14% (10 de 71) de los pacientes tratados con placebo y el 23 % (16 de 69) tratados con teriparatida tuvieron complicaciones relacionadas con la curación de la fractura, incluido el acortamiento del cuello femoral (6 con placebo, 14 con teriparatida), no unión (tres con placebo), mala unión (una con placebo), implante rotura o falla (uno con teriparatide), y migración del tornillo (dos en cada grupo). En este ECA, se administró teriparatida en una inyección subcutánea de 20 µg/día dentro de los 14 días de la fijación interna durante 6 meses y periodos de observación de 6 meses siendo la exposición media al fármaco de 167 días (rango: 1-196). El comparador fue placebo administrado con dispositivos de inyección de pluma idénticos al grupo experimental, dentro de los 14 días posteriores a la fijación interna siendo la exposición media al placebo de 168 días (rango: 4-213 días). Todos los pacientes recibieron calcio suplementario (1000 mg/día) y vitamina D (4000 UI/día). VAR SEC.

Falta de unión

En el análisis post hoc del ECA FREEDOM (Cummings SR 2009), publicado en Adami S 2012 (103), se documentó un retraso en la curación (ver apartado anterior sobre retraso consolidación) de dos sujetos en el grupo denosumab (3886 pacientes) y cinco sujetos en el grupo placebo (3876 pacientes). En un seguimiento posterior de estos sujetos, se documentó que no había falta de unión en ningún sujeto en el grupo de denosumab y un sujeto en

[18] Cicatrización retardada se definió prospectivamente como una falta de curación de la fractura seis meses después de una fractura no vertebral.
[19] La unión retrasada se definió como la ausencia de signos de consolidación de la fractura durante 24 semanas.
[20] La consolidación viciosa (mala unión) se definió como colpaso varo de más de 15 grados después de la comparación con el lado opuesto.

el grupo placebo. En algunos pacientes, el denosumab se había administrado el mismo díaa de la fractura de cadera siendo la duración del tratamiento de tres años. VAR SEC.

El estudio OBS retrospectivo de Cho YJ 2015 (87) comparó tres grupos: bisfosfonatos orales o iv. administrados precozmente, una semana después de la cirugía para reparar la fractura de cadera (grupo A), bisfosfonatos orales o iv. al mes de la cirugía (grupo B) y bisfosfonatos orales o iv. a los tres meses después de la cirugía (grupo C). No hubo casos de falta de unión. VAR PRI.

En el estudio de cohortes retrospectivo de Huang TW 2016 (90), se compararon tres grupos, el grupo 1 (sin tratamiento anti-OP, ni antes ni después de la fractura de cadera), el grupo 2 (teriparatida subcutánea después de la cirugía por fractura de cadera y el grupo 3 (alendronato antes de la fractura de cadera y teriparatida después de la cirugía por la fractura de cadera). No hubo diferencia significativa en la tasa de infección de heridas superficiales, infección de herida profunda, neumonía, infección tracto urinario, unión retrasada, falta de unión, falla del implante[21] o fracturas posteriores entre los grupos. VAR SEC.

En el ECA de Bhandari M 2016 (89), tres casos de falta de unión en el grupo placebo, 0 teriparatida. En este ECA, se administró teriparatida en una inyección subcutánea de 20 µg/día dentro de los 14 días de la fijación interna durante 6 meses y periodos de observación de 6 meses siendo la exposición media al fármaco de 167 días (rango: 1-196). VAR SEC.

En el estudio OBS retrospectivo de Kim SJ 2019 (92), se administró teriparatida, en una inyección subcutánea diaria de 20µg postoperatoriamente durante la estancia en el hospital, y después auto-administrada por el paciente durante 2 meses. El comparador fue cirugía sola. No se observaron casos de falta de unión en ninguno de los dos grupos (teriparatida y placebo). VAR PRI.

Nueva fractura

Una de las variables de resultado para evaluar la efectividad clínica fue la nueva fractura.

Los resultados sobre este *outcome* se presentan acorde a las particularidades de localización identificadas en los estudios incluidos. En la categoría de nuevas fracturas, se han identificado estudios centrados en nuevas fracturas de cadera y otros en nuevas fracturas clínicas que requieren ajustarse a una definción establecida a priori antes de confirmase como nueva fractura.

Nueva fractura de cadera

En el análisis de post hoc para examinar si el momento de la primera infusión del zoledronato después de la reparación de la fractura de cadera influye en la eficacia antifractura y el beneficio en la mortalidad observada, preplaneado en el ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) publicado por Eriksen EF 2009 (106), los pacientes de ambos grupos se distribuyeron en subgrupos de inicio ≤6 semanas vs. >6 semanas; en periodos de dos semanas y en periodos de dos semanas excluyendo los que iniciaron ≤2 semanas después de la cirugía. Los resultados para análisis de subgrupo incluyendo solo los infundidos >2 semanas después de la reparación de la fractura de cadera: HR 0,52; IC 95% 0,28-0,95; p 0,0305 (calculado mediante la prueba de rango logarítmico), es decir, hubo una reducción del 48% en la aparición de una nueva fractura de cadera (vs. placebo). VAR PRI.

Nueva fractura clínica

En el análisis de post hoc para examinar si el momento de la primera infusión del zoledronato después de la reparación de la fractura de cadera influye en la eficacia antifractura (VAR PRI) y el beneficio en la mortalidad observado, preplaneado en el ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) publicado por Eriksen EF 2009 (106), los pacientes de ambos grupos se distribuyeron en subgrupos de inicio ≤6 semanas vs. >6 semanas; en periodos de dos semanas y en periodos de dos semanas excluyendo los que iniciaron ≤2 semanas después de la cirugía.

Los resultados de análisis de subgrupos según infusión ≤ 6 semanas y > 6 semanas: las nuevas fracturas clínicas se redujeron en un 33% (p<0,05) en pacientes que recibieron la primera dosis 6 semanas después de la fractura de cadera (vs. placebo) en comparación con el 37 % (p<0,05) en pacientes que recibieron dosis >6 semanas (vs.

[21] La falta de unión fue definida como la ausencia de unión ósea 36 semanas después de la operación.

placebo). En consecuencia, beneficios similares en la reducción del riesgo de nuevas fracturas clínicas independientemente del momento de la primera infusión.

Resultados según periodos de dos semanas: la magnitud de la reducción del riesgo para todas las nuevas fracturas clínicas, variable principal, ya era máxima después de 2 semanas. Sin embargo, debido al pequeño tamaño muestral en los subgrupos de 2 semanas, todos los límites del IC del 95% incluyen el 1, con la excepción del subgrupo de 4 a 6 semanas (el más grande). De manera similar, no hubo una variación constante de la eficacia antifractura según el momento de la infusión para pacientes con fracturas clínicas no vertebrales, de cadera o vertebrales, aunque los IC del 95 % fueron amplios. Los IC fueron consistentemente más anchos para todas las fracturas en el grupo de 2 semanas con el límite inferior cruzando 1. Excepto para el pequeño subgrupo de ≤2 semanas, los datos sugieren una reducción consistente en las fracturas clínicas independientemente del momento de la infusión.

Resultados de subgrupo incluyendo solo los que recibieron la infusion >2 semanas: para la variable principal fractura clínica (HR 0,59; IC 95% 0,45-0,78; p 0,0002), reducción del riesgo del 41% (calculado mediante la prueba de rango logarítmico); para las nuevas fracturas no vertebrales (HR 0,66; IC 95% 0,48-0,90: p 0,0077), reducción del riesgo del 44%); para las nuevas fracturas vertebrales clínicas (HR 0,47; IC 95% 0,27-0,84; p 0,0084), reducción del riesgo del 53%. Cuando los puntos de tiempo > 2 semanas después de la reparación de la fractura se usaron solo para pruebas estadísticas, se mostró reducciones de riesgo relativo significativas y generalmente más grandes. Por lo tanto, la exclusión del grupo de 2 semanas dio como resultado la conservación de una eficacia antifractura significativa para todos los subgrupos de nuevas fracturas y una reducción significativa de la mortalidad.

Las nuevas fracturas clínicas (en global) exhibieron reducción máxima en pacientes dosificados a las 2–4 semanas, pero sin mostrar ninguna clara tendencia dependiente del tiempo. Además, las reducciones en nuevas fracturas clínicas vertebrales, no vertebrales y de cadera no mostró ninguna tendencia significativa dependiente del tiempo durante el período de dosificación de 90 días del estudio. Esto habla en contra del atrapamiento significativo de bisfosfonato en el sitio de la fractura. Solo pacientes dosificados 2 semanas después de la cirugía mostraron ausencia de reducción clínica de la nueva fractura en comparación con el resto del grupo. La discrepancia puede deberse a diferencias en el riesgo inicial de este grupo en comparación con los pacientes dosificados en puntos de tiempo posteriores.

Mortalidad

Una de las variables de resultado para evaluar la efectividad clínica fue la mortalidad.

El ECA de Unnanuntana A 2017 (2) trató con risedronato oral precoz (iniciado dos semanas después de la cirugía, n=49) vs. risedronato oral iniciado a las 12 semanas (n=51), ambos grupos durante un año. Un paciente en el grupo de la semana 2 murió a los 9 meses de la cirugía debido a una infección pulmonar activa (1/49 vs. 0/51 a la semana 12). VAR SEC.

En el análisis de post hoc para examinar si el momento de la primera infusión del zoledronato después de la reparación de la fractura de cadera influye en la eficacia antifractura y el beneficio en la mortalidad (VAR SEC) observado, preplaneado en el ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) publicado por Eriksen EF 2009 (106), los pacientes de ambos grupos se distribuyeron en subgrupos de inicio ≤6 semanas vs. >6 semanas; en periodos de dos semanas y en periodos de dos semanas excluyendo los que iniciaron ≤2 semanas después de la cirugía.

Los resultados sobre mortalidad por todas las causas según subgrupos de 2 semanas: el grupo a ≤2 semanas no mostró reducción en el riesgo de muerte, mientras que los otros períodos de tiempo de infusión sí lo hicieron, aunque los IC del 95 % cruzaron el 1 para todos menos un punto de tiempo (>12 semas). La tendencia aparente hacia una mayor reducción de la mortalidad cuando la primera infusión se administró a intervalos más largos después de la reparación de la fractura de cadera fue no significativa (p 0,31). Se realizó una revisión de las características basales de los pacientes del grupo ≤2 semanas en comparación con el resto de la población de pacientes. Pacientes dosificados <2 semanas eran mayores y exhibieron unas características basales de más alta prevalencia de hipertensión arterial, enfermedad de las arterias coronarias, diabetes, fibrilación auricular y accidente cerebrovascular. Estos pacientes también tenían más probabilidades de haber venido de un entorno institucional antes de la hospitalización por fractura de cadera y regresar a una institución después de una fractura en comparación con los subgrupos dosificados después de las primeras 2 semanas.

En los resultados de subgrupo incluyendo solo los que recibieron la infusion >2 semanas, hubo una reducción significativa de 30% de la mortalidad (HR 0,70; IC 95% 0,54-0,92; p 0,0095). Por lo tanto, la exclusión del grupo de 2 semanas dio como resultado una reducción significativa de la mortalidad.

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

Una de las variables de resultado para evaluar la efectividad clínica fue la CVRS.

CVRS general

El ECA de Unnanuntana A 2017 (2) trató con risedronato oral precoz (iniciado dos semanas después de la cirugía) vs. risedronato oral iniciado a las 12 semanas, ambos grupos durante un año. A los 3 meses de seguimiento, la funcionalidad medida con el EQ-VAS[22] mostró una mejora significativa en ambos grupos (intragrupo) (en el grupo semana 2: 61,0 ± 15,3 basal vs. 75,5 ± 15,9 a los 3 meses; cambio entre basal y 3 meses: 14,5 ± 16,0, p<0,001; en el grupo semana 12: 63,1 ± 15,9 basal vs. 78,8 ± 13,9 a los 3 meses; cambio entre basal y 3 meses: 15,7 ± 16,5, p<0,001). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio en las puntuaciones de funcionalidad medida con el EQ-VAS entre los grupos en los seguimientos de 3 meses (vs. basal, p 0,732) ni al 1 año (vs. basal, p 0,067).

Al evaluar los resultados funcionales un año después de la operación, encontramos que en el grupo de la semana 12 mejoró significativamente de los registrados a los tres meses (p<0,007). En el grupo de la semana 2, la mejora no fue significativa entre las puntuaciones registradas a los 3 meses y 1 año (p 0,099). VAR PRI.

CVRS específica

Sin estudios

Seguridad

Efectos adversos

El ECA de Kim TY 2012 (102) comparó risedronato oral iniciado a la semana después de la cirugía reparadora de la fractura de cadera (grupo A), risedronato oral iniciado al mes de la cirugía (grupo B) y risedronato oral iniciado a los tres meses de la cirugía (grupo C). Se administró durante un año. La incidencia de complicaciones (p 0,386) fue similar en los tres grupos. Un total de seis pacientes tuvieron una pérdida de fijación y se sometieron a cirugía de revisión (2/3/1) mediante una HA bipolar pero no hubo diferencia estadística (p 0,550) para esta complicación entre los grupos. Tampoco para el desplazamiento excesivo[23] (0/2/4) (p 0,103). VAR SEC.

El ECA de Unnanuntana A 2017 (2) trató con risedronato oral precoz (iniciado dos semanas después de la cirugía) vs. risedronato oral iniciado a las 12 semanas, ambos grupos durante un año. Dos pacientes en el grupo de la semana 2 se quejaron de mialgia, y uno tenía síntomas similares a los de la gripe, mientras que ningún paciente en la semana 12 reportó estos síntomas. Otros efectos adversos: náuseas/vómitos, un caso en cada grupo; estreñimiento, un caso en grupo semana 12; diarrea, un caso en grupo semana 2; calambre muscular, un caso en grupo semana 12; hipoacusia, trombosis venosa profunda e ictus isquémico, un caso de cada uno en el grupo semana 2. La tasa global de eventos adversos fue mayor en el grupo de la semana 2 que en el grupo de la semana 12, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (16,3 vs. 5,9%, respectivamente; p 0,095). Los pacientes en cualquiera de los grupos no discontinuaron cualquier medicamento del estudio o suplementos debido a estas reacciones adversas. VAR SEC.

El estudio OBS retrospectivo de Cho YJ 2015 (87) comparó tres grupos: bisfosfonatos orales o iv. administrados precozmente, una semana después de la cirugía para reparar la fractura de cadera (grupo A), bisfosfonatos orales o iv. al mes de la cirugía (grupo B) y bisfosfonatos orales o iv. a los tres meses después de la cirugía (grupo C). No hubo casos con reoperación por complicaciones como no unión (ver EFF, pregunta 2), infección y aflojamiento

[22] El EQ-VAS (uno de los componentes del EuroQol-5D (EQ-5D), que es una escala autoevaluada. Se pidió a los pacientes que calificaran su estado de salud en una escala análoga visual que oscilaba entre 0 y 100. La puntuación superior de la escala (100) representa el mejor estado de salud imaginable, mientras que la inferior (0) representa el peor estado imaginable. EuroQol es un instrumento fiable y válido para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes ancianos con fractura de cuello femoral

[23] Definido por medialización femoral > 30%, y cirugía de revisión.

de prótesis. A pesar de que se detectó desplazamiento del tornillo tirafondo en 3, 5 y 7 casos para los grupos A, B y C, respectivamente, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p>0,472). VAR SEC.

3.3. Información relevante relacionada

Evaluaciones económicas

No se identificaron evaluaciones económicas ajustadas a la PICO. Ante esta situación se han incorporado los precios de los tratamientos anti-OP incluidos en el presente OPBE con la idea de poder apoyar la toma de decisiones.

A modo de resumen, el coste anual para el grupo de los bisfosfonatos oscila entre 19,50€ (zoledronato) y 233,60€ (alendronato más vitamina D). A continuación, en cuanto a coste bajo estaría el raloxifeno (269,06€), bazedoxifeno (414,93€), denosumab (417,34€) y, por último, la teriparatida (3287,09€).

Valores y preferencias de los desenlaces de interés por parte de los pacientes y/o aceptabilidad de las técnicas por las partes interesadas

Preferencias de los pacientes para el tratamiento de la OP

Los objetivos del estudio de Cornnelissen D 2020 (111) fueron identificar las características del paciente que influyen en las preferencias de los pacientes para el tratamiento de la OP y explorar la existencia de perfiles de preferencias de los pacientes para fármacos anti-OP e investigar cómo las características del paciente pueden influir en los perfiles de tratamiento.

Se utilizaron los datos de los pacientes holandeses que participaron en el experimento de elección discreta europeo (n= 188). Los pacientes con o en riesgo de osteoporosis a los que se les proponía medicación o cambios en el estilo de vida fueron reclutados en las consultas externas de osteoporosis o reumatología. En un cuestionario en papel, se les pidió a los pacientes que hicieran una serie de elecciones hipotéticas entre dos alternativas de medicamentos no etiquetados que variaban según varios atributos de interés (y una opción de no tratamiento). Los tres atributos fueron (I) la eficacia del tratamiento, (II) los efectos secundarios y (III) el modo y la frecuencia, fijados en un período preespecificado del número de combinaciones, de administración. Los cuestionarios en papel contenían 16 tareas de elección. Además, se incluyeron varias preguntas sobre las características de los pacientes. Se reclutaron datos sociodemográficos (edad, sexo, nivel de escolaridad, tamaño del hogar, ingreso mensual neto del hogar), médicos (osteoporosis autoinformada, usando medicación anti-OP, úlcera y/o problemas gastrointestinales (GI) y, otras características (índice de masa corporal (IMC), bienestar percibido (medido con una escala VAS), problemas para tomar medicamentos por vía oral, miedo a las agujas). Se utilizaron varios métodos estadísticos para explorar la heterogeneidad en las preferencias de los pacientes, como se describe a continuación. En primer lugar, se utilizó un modelo logit mixto que permite medir la heterogeneidad dentro de toda la muestra. Este modelo permite que los parámetros del modelo (preferencias) varíen en la población. En segundo lugar, para comprender las posibles fuentes de heterogeneidad en las preferencias, se realizaron análisis de subgrupos que incluyeron las siguientes covariables que se consideraron durante la fase de diseño del estudio como potencialmente relevante para el futuro análisis de subgrupo: género (masculino vs. femenino), edad (< 65 años de edad vs. ≥ 65 años), haber sufrido una fractura previa (sufrió una fractura vs. no sufrió una fractura), y miedo a las agujas. En tercer lugar, se utilizó un modelo de clase latente (LCM) para identificar perfiles de preferencia de los pacientes. Un LCM relaciona un conjunto de datos observados (las preferencias informadas por los pacientes) a un conjunto de datos no observados (latentes), y que dan como resultado una clasificación de pacientes en clases latentes, en base a sus respuestas durante el experimento de elección discreta.

Se utilizaron datos de 188 pacientes. Los pacientes eran en su mayoría mujeres (78%), con una edad media de 66 años (DE 11, rango 23–88 años). El setenta por ciento de los pacientes tenían osteoporosis, y el 49% utilizaba actualmente medicación contra la osteoporosis. Treinta y ocho por ciento de los pacientes sufrieron una fractura previa y el 79% padecía problemas gastrointestinales. El nivel educativo del 60% de los pacientes era de formación profesional media o más alto. La mayoría de los pacientes tenían un hogar con una sola pareja (67%) y un ingreso

neto promedio entre 1500 y 2500 € mensual (42%). Casi la mitad de los pacientes (49%) tenían sobrepeso u obesidad. Más de 1 de cada 4 pacientes calificó su bienestar percibido relativamente pobre, con una puntuación VAS de <50. Finalmente, el 21% de los pacientes informaron tener miedo a las agujas y el 93% de los pacientes informaron de algunos problemas para tomar la medicación oralmente.

En general, los pacientes preferían problemas de la piel y síntomas similares a los de la gripe sobre problemas gastrointestinales. Además, las opciones de tratamiento con mayor frecuencia fueron menos favorecidas que las mismas opciones de tratamiento con una menor frecuencia de dosificación. Los pacientes prefirieron el tratamiento subcutáneo cada 6 meses y tabletas orales mensuales más que otras formas de administración.

En el análisis de subgrupos, los efectos secundarios fueron el atributo cuya importancia relativa tuvo el rango más pequeño (rango 28-68%), eficacia (rango 28–68%), y el modo de administración mostró rangos más amplios (rango 8-37%). Dentro de los subgrupos, solo se observaron algunas diferencias significativas dentro de los tres análisis de subgrupos. En primer lugar, los pacientes que han sufrido una fractura previa valoran más la eficacia que los pacientes que no han sufrido una fractura previa. En segundo lugar, los pacientes mayores y los pacientes con miedo a las agujas desfavorecen la opción de tratamiento con medicación intravenosa y prefieren más la tableta oral mensual. Además, para estos pacientes, el modo de administración fue el atributo más importante y los efectos secundarios el atributo menos importante. Para todos los demás atributos, no se observaron otras diferencias significativas (incluido en género).

Se identificaron tres clases de pacientes, un paciente no pudo clasificarse y, por lo tanto, se excluyó, lo que resultó en una muestra de 187 pacientes. Alrededor del 65% de los pacientes fueron asignados a clase latente 1, 21% a clase latente 2 y 14% a clase latente 3. La eficacia se consideró igualmente importante para clase latente 1 y 2, y no alcanzó significación estadística en clase latente 3. Los problemas gastrointestinales fueron el efecto secundario más desagradable en clases latentes 1 y 2, y problemas de piel los efectos secundarios más disgustados en la clase latente 3. En clase 1, inyecciones subcutáneas cada 6 meses y comprimidos mensualmentey administración intravenosa anual del medicamento fueron el modo de administración más preferido. En la clase latente 2, las inyecciones subcutáneas cada 6 meses fueron las preferidas como modo de administración. En clase latente 3, tabletas orales mensual y semanalmente fueron las preferidas, mientras que las inyecciones subcutáneas cada

6 meses fueron un modo de administración que no gustó a los pacientes. Finalmente, para cada modo de administración, la opción con la frecuencia de dosificación más baja se vio favorecida en todas las clases latentes.

Este estudio tiene algunas limitaciones potenciales. Primero, hubo datos faltantes, principalmente en relación con las características de los pacientes, especialmente para los parámetros sociodemográficos. Dado que la recopilación de datos se realizó de forma anónima, no se pudo aclarar respuestas inconsistentes o complementar los datos faltantes. En segundo lugar, el bajo tamaño de la muestra para algunas de las características podrían ser potencialmente una limitación. En tercer lugar, los cuestionarios sobre características de los pacientes y condiciones médicas fueron autocompletados por los pacientes y no se pudo verificar, por ejemplo, en registros médicos. Cuarto, no se recogieron todos los datos sociodemográficos y clínicos relevantes.

En conclusión, este estudio reveló patrones en las preferencias de los pacientes para el tratamiento de la osteoporosis que no puede estar relacionado con características sociodemográficas o clínicas específicas. Esto implica la existencia de causas subyacentes en la determinación de las preferencias que fueron no observadas y que influyen en la no adherencia.

Aun reconociendo la complejidad de este asunto y la necesidad de más investigación, la importancia de mejorar la adherencia a la terapia insta a que se ofrezca a los pacientes una actitud más activa en la elección del tratamiento, adaptado a sus preferencias, temores y creencias, independientemente de sus características, o actual protocolo de tratamiento. Participación activa de los pacientes, por ejemplo, mediante el uso de una ayuda para la toma de decisiones, podría conducir a una mejor terapia adherencia.

Barreras en la identificación y tratamiento de pacientes con fractura osteoporótica según opinión de médicos de familia y cirujanos ortopédicos

El objetivo del estudio de Simonelli 2002 (112) fue comprender mejor las barreras entre cirujanos ortopédicos y médicos de atención primaria en la identificación y tratar la posible osteoporosis en pacientes hospitalizados con una fractura por fragilidad ocurrida espontáneamente o de una caída no mayor que la altura de pie.

Se envió una encuesta de 1 página y 7 preguntas a 35 cirujanos ortopédicos y 75 médicos de atención primaria atendiendo en una organización en marzo de 2001. Las encuestas devueltas se recopilaron hasta 30 días desde el envío. Los médicos de atención primaria eran médicos de familia acreditados y médicos de medicina interna. Todos los ortopedistas eran cirujanos del sistema hospitalario. Las respuestas fueron anónimas y se codificaron con colores para tener respuestas separadas de los cirujanos ortopédicos y médicos de atención primaria.

Se devolvieron 31 encuestas: 23 (31%) de médicos de atención primaria y 8 (23%) de cirujanos ortopédicos. Los encuestados estuvieron de acuerdo en que la responsabilidad para la atención post-fractura de las necesidades nutricionales, incluyendo calcio y vitamina D, recaen en el proveedor de la atención primaria. Cuando se le preguntó acerca de las barreras para recomendar la prueba de DMO con DEXA, 9 médicos de atención primaria (39%) pensaron que este tipo de prueba no era necesaria para el tratamiento, y 4 médicos de atención primaria (17%) pensaron que era una barrera causada por la fragilidad del paciente. Los médicos de atención primaria indicaron que los posibles efectos adversos de la medicación (n=14 [61%]) y el costo de la terapia (n=13 [57%]) fueron los principales factores limitantes del tratamiento. Cuando se les pidió que identificasen la barrera más importante en el tratamiento, 14 médicos (61%) indicaron que el costo era el mayor impedimento. Veinte médicos de atención primaria (91%) informaron que probablemente tratarían más a un paciente con osteoporosis si se dispusiese de medicación con reducción comprobada del riesgo de fractura. Los médicos de atención primaria indicaron que era más probable que traten a adultos que viven de forma independiente (n=12 [52%]) y mujeres en comparación con hombres (n=15 [65%]). Todos los cirujanos ortopédicos (n=8) estaban dispuestos a que todos los pacientes fueran evaluados en consulta con una enfermera. Los encuestados de atención primaria eran menos propensos a estar de acuerdo con derivación a una enfermera (n=5 [22%]). Ambos, médicos de atención primaria (n=16 [70%]) y cirujanos ortopédicos (n=4 [50%]) estuvieron de acuerdo en que es necesario aumentar la educación en la atención primaria sobre el manejo de la osteoporosis en pacientes hospitalizados con fractura de bajo impacto.

Conclusiones: Los cirujanos ortopédicos fueron consistentes en su opinión de que la atención post-fractura de la osteoporosis debe quedar en manos del médico de atención primaria. Los médicos de atención primaria están de acuerdo, pero informan que el costo y los posibles efectos adversos de la medicación son las principales barreras para esta atención. A pesar de las terapias para pacientes de alto riesgo post-fractura mostrando relativa seguridad y eficacia comprobada en la reducción de futuras fracturas, los disuasivos de esta atención se centran en el costo y los potenciales efectos adversos. Se necesita más educación para promover un estándar de atención para el paciente post-fractura que es dirigido a la prevención de una fractura posterior.

Consideraciones con respecto al no inicio del tratamiento con bisfosfonatos según opinión de pacientes (iniciados y no iniciados) y médicos generales

La adherencia al tratamiento de la osteoporosis es crucial para los buenos efectos del tratamiento. Sin embargo, se ha demostrado que la adherencia es mala y una parte sustancial de los pacientes ni siquiera inician el tratamiento. En el estudio de Swart 2018 (113) se tuvo como objetivo obtener información sobre las consideraciones de los pacientes con osteoporosis y los médicos generales (GP) con respecto al no inicio de tratamiento con bisfosfonatos.

Se reclutaron pacientes con osteoporosis y médicos de cabecera del Estudio de Osteoporosis SALT y un servicio de enlace de fractura transmural, ambos llevados a cabo en los Países Bajos. Utilizando cuestionarios, se identificaron a los no iniciadores y los iniciadores del tratamiento con bisfosfonatos. Se realizaron entrevistas semiestructuradas para obtener una descripción detallada de todas las consideraciones hasta que se alcanzó la saturación de los datos. Se pidió a los iniciadores que reflexionaran sobre las consideraciones presentadas por los no iniciadores. Las entrevistas se codificaron abiertamente y los códigos se clasificaron en temas principales y subtemas utilizando un enfoque inductivo.

Se entrevistó a 16 personas que no habían iniciado el tratamiento con bisfosfonatos, 10 que lo habían iniciado y 13 médicos de cabecera. Identificamos tres temas principales: asesoramiento médico insuficiente, actitudes hacia el uso de medicamentos, incluidas las preocupaciones sobre los efectos secundarios, y conciencia de la enfermedad. Tanto desde la perspectiva de los pacientes como de los médicos de atención primaria, la información insuficiente o ambigua del médico de atención primaria influyó en la decisión de los no iniciadores de no iniciar el tratamiento con bisfosfonatos. Por el contrario, los principiantes estaban debidamente informados o recopilaban información ellos mismos. La aversión de los pacientes a la medicación, el miedo a los efectos secundarios y una percepción de bajo riesgo también contribuyeron a no iniciar la medicación, mientras que los que iniciaban eran conscientes de su riesgo de fractura y estaban seguros del resultado del tratamiento. Varios médicos también

expresaron su preocupación por el tratamiento de la osteoporosis y sus efectos secundarios. Algunos médicos de atención primaria parecían tener una comprensión limitada de las pautas de osteoporosis y las indicaciones para el tratamiento.

Conclusiones: muchas de las razones que se encontraron para no iniciar el tratamiento con bisfosfonatos estaban relacionadas con que los pacientes o los propios médicos, no estaban suficientemente informados. Se demostró que las actitudes de los médicos de familia desempeñan un papel en la decisión de los pacientes de no iniciar el tratamiento. Es necesario desarrollar intervenciones dirigidas a los médicos de cabecera y a la educación de los pacientes.

Las opiniones de los profesionales de la salud sobre la atención eficaz para la prevención de fractura secundaria tras fractura de cadera

Los pacientes con fractura de cadera tienen un alto riesgo de fracturas osteoporóticas posteriores. Si bien se recomiendan los servicios de prevención de fracturas, existe variación en la prestación y no hay consenso sobre los mejores modelos de atención. En el estudio de Drew S 2016 (114), el objetivo fue identificar las opiniones de los profesionales de la salud sobre la atención eficaz para la prevención de fractura secundaria tras fractura de cadera.

Se realizaron cuarenta y tres entrevistas semiestructuradas con profesionales de la salud involucrados en la prevención de fracturas en 11 hospitales en una región inglesa. Las entrevistas exploraron puntos de vista sobre cuatro componentes de la atención: (I) búsqueda de casos, (II) evaluación de la osteoporosis, (III) inicio del tratamiento y (IV) seguimiento y coordinación. Las entrevistas fueron grabadas en audio, transcritas, anonimizadas y codificadas usando Software.

Se discutieron varios enfoques para la búsqueda de casos: Evaluación de la osteoporosis: no hubo consenso sobre quién debería realizarla. La ubicación del escáner de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) influyó en la probabilidad de que los pacientes recibieran una exploración. Inicio del tratamiento: se consideró que era mejor hacerlo en pacientes hospitalizados en lugar de solicitar el inicio en el período post-alta/pacientes ambulatorios. Seguimiento (adherencia): la adherencia fue una preocupación importante, y los participantes pensaban que la atención especializada podría realizar más seguimiento. Coordinación de la atención: los participantes recomendaron el uso de coordinadores específicos y métodos de comunicación formales e informales. Se identificó una brecha entre la atención primaria y secundaria y se sugirieron estrategias para abordarla.

Conclusiones. Se identificaron varias formas de organizar servicios eficaces de prevención de fracturas después de una fractura de cadera. Se espera que esto ayude a los profesionales a identificar brechas en la atención y proporcione información sobre cómo desarrollar servicios.

Guías de Práctica Clinica

- Se identificaron un total de 16 GPC (44,115–129) tras la aplicación de los criterios de inclusión.

De las 16 GPC, 6 se consideraron útiles para identificar revisiones sistemáticas (incluídas en el proceso de elegibilidad de la revisión sistemática sobre los efectos deseados y no deseados) (116,123,125,127–129), y otras 6 guías útiles para valorar si sus recomendaciones son aplicables a nuestro contexto (44,116,118,119,122,125).

En estas 6 guías últimas, se incluían 47 recomendaciones que aplicaban a los fármacos incluidos en el presente OPBE-Preguntas Clínicas (**Anexo 3**). De éstas, en 28 la acción recomendada incluyía la población a la que iba dirigida y el fármaco, y las otras 20 trataban sobre la duración/interrupción o tratamiento secuencial. Del primer grupo, la gran mayoria de recomendaciones van dirigidas a población con osteoporosis probada o grave o riesgo alto de fractura (n=18) y solo tres van dirigidas a la población de interés, la población afectada de fractura de cadera. El resto de recomendaciones van dirigidas exclusivamente a población con fractura vertebral (n=3) o población con fractura vertebral y/u osteoporosis probada (n=3). Las otras 20 recomendaciones tratan sobre la duración o particularidades relativas a interrupción o tratamientos secuenciales. Excepto 4 que no incluyen la población a la que van dirigidas (se entiende que acorde a las recomendaciones sobre población indicada en la correspondiente recomendación), el resto no contemplan la población de interés, personas con el antecedente de fractura de cadera.

De las tres recomendaciones dirigidas a la población de interés de esta OPBE: aplicarían para ser considerades en nuestro contexto solo las dos siguientes, ya que el raloxifeno se excluyó del análisis por estar retirado/suspendido. Ambas tienen el máximo grado:

Población con fractura de cadera:

[SIGN, 2021] (44) Se recomienda ácido zoledrónico para prevenir nuevas fracturas en mujeres posmenopáusicas con fractura de cadera que no pueden o no quieren recibir tratamientos orales para la osteoporosis, sin realizar mediciones de DMO si se considera que son inapropiadas o poco prácticas. / Fuerte (el grupo de desarrollo de la guía confía en que, para la gran mayoría de las personas, la intervención (o intervenciones) harán más bien que mal).

Población con fractura de cadera y/o fractura vertebral:

[RACGP & OA, 2017] (118) Se recomienda el tratamiento con teriparatida para reducir el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con osteoporosis que han sufrido una nueva fractura mientras recibían terapia antirresortiva o en quienes la terapia antirresortiva está contraindicada. /A (nivel de evidencia excelente)

3.4. Estudios en marcha

Se han identificado siete ECA, tres en fase de reclutamiento, tres completados y uno retirado. De los completados, solo uno dispone de resultados publicados en revistas de *peer review* (se ha incluido). Excepto uno, todos analizan el efecto en la consolidación de la fractura de cadera, ya sea con teriparatida (n=4) o con zoledronato (n=1).

En cuanto a las revisiones sistemáticas, se han identificado cinco, cuatro en curso y una completada, aunque sin resultados publicados. Dos de estas también centradas en la consolidación de las fracturas de cadera (uno con bisfosfonatos y otro con teriparatida).

En las **tablas A7.1 y A7.2** del **Anexo 7** se describen sus principales características.

4. Discusión

4.1. Cuestiones metodológicas

Criterios de selección

La población de estudio incluyó a personas con el antecedente personal de haber sufrido una fractura de cadera osteoporótica o por fragilidad, es decir por un traumatismo de bajo impacto, que es aquel que se produce tras una caída desde la propia altura o inferior a este. Estas fracturas están relacionadas, por lo tanto, con una situación en la que los huesos son más frágiles y ofrecen una menor resistencia a los impactos. Además, estos pacientes no debían haber estado expuestos al tratamiento farmacológico antiosteoporótico antes de sufrir la fractura de cadera y ésta debía haber sido reparada o tener indicación de reparación.

La definición clara y precisa de la población de estudio y el cumplimiento estricto de los criterios de inclusión en el proceso de selección de estudios hace pensar que el riesgo de potenciales pérdidas de información debido al criterio de selección de estudios a nivel de la población debería ser bajo. En la decisión de establecer estos criterios ha sido básico poder contar con la visión de un experto clínico en el grupo de trabajo autor. De hecho, la identificación de dicha población de estudio en los registros identificados en las bases de datos, así como en las publicaciones que han superado la fase de cribado por título y en la bibliografía a medida que se iban incluyendo los estudios primarios ha requerido un examen minucioso descartando estudios con otros tipos de poblaciones diferentes al de interés como son:

- población con osteoporosis sin antecedente de fractura de cadera (prevención primaria),
- población con y sin antecedente de fractura de cadera (prevención primaria y secundaria),
- población con antecedente de fractura, pero de localizaciones diferentes a la de cadera como las fracturas vertebrales o
- población en la que el antecedente es la fractura no vertebral sin desagregar si entre esas localizaciones hay casos de fractura de cadera.

También ha sido determinante para excluir aquellas poblaciones tratadas con fármacos anti-OP antes de la fractura o que la causa de la fractura de cadera no fuese debido a trauma mínimo (fracturas patológicas o fracturas traumáticas). La ausencia de restricción por género y edad de los participantes entre los criterios de inclusión a nivel de población ha garantizado, al menos a priori, poder aproximarse a la población diana a la cual se quiere generalizar los resultados de la población de estudio.

Aunque los criterios de inclusión a nivel de población han guiado el proceso de selección de los estudios, la realidad es que la intervención administrada debía ajustarse a unos determinados parámetros, lo que ha comportado dejar fuera, de forma expresa, aquellos fármacos no autorizados y/o no comercializados y/o no financiados por el SNS español, además de otros retirados/suspendidos o no recomendados. Entre los profesionales que han colaborado en el desarrollo de este OPBE se encuentran miembros de la Gerencia del Medicamento del CatSalut. Para evitar pérdidas potenciales en la selección de estudios se decidió incluir aquellos que analizaron fármacos anti-OP como principios activos por separado como los que consideraban a los bisfosfonatos o los fármacos anti-OP como grupo. Así mismo se aceptó la combinación de cualquier fármaco anti-OP con calcio o vitamina D para ajustarse lo mejor posible a la práctica clínica habitual. Intencionadamente no se han establecido criterios restrictivos a priori sobre la duración ni la pauta del tratamiento anti-OP, entendiendo que la limitación de los resultados incluidos sobre este aspecto vendría impuesta por lo establecido en la ficha técnica. Para capturar el máximo número de estudios que analizaban un posible efecto no deseado del tratamiento anti-OP precoz en la

consolidación de la fractura de cadera se han considerado tanto los estudios enfocados a este objetivo como aquellos en los que no era el objetivo primario.

Para evitar pérdidas de información, no se impusieron condicionantes en la selección de los comparadores, aparte de la existencia de un grupo control. La inclusión del comparador con placebo o no tratamiento facilitaba la respuesta a si la población de estudio se veía favorecida o no por el tratamiento anti-OP.

Los desenlaces de interés escogidos para valorar el efecto del tratamiento anti-OP posterior a una fractura de cadera fueron la evitación de nuevas fracturas y la reducción de la mortalidad. Se descartaron los estudios centrados únicamente en el análisis de los cambios de DMO al considerar como relevante la aparición de nueva fractura, y los que medían el dolor y la funcionalidad, al estar ambos incluidos en las escalas de CVRS. Referente al potencial efecto no deseado en la consolidación (o su retraso) de la fractura de cadera por parte del tratamiento anti-OP se decidió no establecer condicionantes para impedir pérdidas de información. En este sentido, se acordó explicitar lo que cada estudio definiera en relación con esta medida de resultado para posibilitar un mejor análisis de la información contenida en los estudios incluidos.

En cuanto a los desenlaces de interés incluidos, se entendió que era conveniente no perder información sobre los efectos adversos derivados del tratamiento anti-OP atendiendo a que buena parte de los afectados por la fractura de cadera eran de edad avanzada y, por ende, con comorbilidades como insuficiencia renal y/o hepática. En consecuencia, se extrajo toda la información sobre perfil de seguridad de los estudios incluidos.

Los criterios de inclusión de los estudios para evaluar la seguridad no difirieron de los utilizados para evaluar la eficacia/efectividad clínica. Esto aplicó a las dos preguntas clínicas que responde el presente OPBE.

Por lo que corresponde al diseño de los estudios incluidos, la única restricción acordada fue la de no contemplar estudios sin grupo control, entendiendo que ese diseño no permitía valorar la eficacia/efectividad clínica y la seguridad del tratamiento anti-OP en pacientes con fractura de cadera, que era lo que requería responder el encargo. Aunque no se excluyeron a priori las revisiones sistemáticas, la realidad es que fueron minuciosamente revisadas con la finalidad de no perder estudios primarios que se ajustasen a la PICO-D y finalmente solo se incluyó una, puesto que realizó metanálisis de cuatro de los estudios primarios incluidos.

Criterios de búsqueda y límites en la selección de artículos

Los criterios de búsqueda se ajustaron a las particularidades de las bases de datos bibliográficos consultadas: lenguaje natural correspondiente a la población y diseño del estudio en Epistemonikos y a la población e intervenciones de interés establecidas en los criterios de elegibilidad además del diseño epidemiológico y su correspondiente del lenguaje controlado en MEDLINE. Se consideró que esas dos fuentes de información eran suficientes para capturar las revisiones sistemáticas, así como los estudios primarios ajustables a la PICO-D de interés. En lo que respecta a las GPC, lenguaje natural relativo a la población en Tripdatabase-advanced Pro y UpToDate. También en este caso, se consideró que eran las fuentes más adecuadas para identificar las guías más relevantes y de calidad y poder, así, identificar revisiones sistemáticas y recomendaciones sobre prácticas a valorar su aplicabilidad en nuestro contexto. Los resultados derivados de su consulta estimaron como acertada esta estrategia, especialmente para las revisiones sistemáticas, ya que muy pocas de las recomendaciones identificadas trataban sobre la población de pacientes con fractura de cadera.

No se estableció límite por idioma.

En cuanto a los límites en la selección de estudios, se estableció el límite inferior en enero del 2018 debido al importante número de revisiones sistemáticas publicadas y a que el primer ECA publicado en esta población base para autorizar el zoledronato se publicó en 2007 (1). En el caso de las GPC, se retrocedió dos años más (a partir del 2016) para identificar potenciales revisiones sistemáticas relevantes no identificadas previamente. En la guía más actual, del SIGN publicada en 2021 (44), se identificó únicamente ese mismo ECA.

Como se mencionó al principio de la discusión, en este OPBE-Preguntas clínicas sobre el tratamiento anti-OP en pacientes con fractura de cadera, se llevó a cabo un examen minucioso de las referencias de los estudios incluidos con la finalidad de identificar estudios no identificados en fases previas con la intención de minimizar el posible riesgo de pérdida de información. Ese examen también se llevó a cabo en aquellas revisiones sistemáticas que

lograron superar la fase de cribado, pero no la de elegibilidad a texto completo, permitiendo en algunos casos confirmar los estudios primarios incluidos y/o identificar otros no detectados en la revisión de la búsqueda.

Síntesis empleada en la revisión sistemática

La síntesis de la evidencia se ha realizado mediante un análisis cualitativo de los estudios incluidos que ha comportado llevar a cabo una descripción comparativa de las características de los estudios incluidos, tanto a nivel de participantes, criterios de inclusión y de exclusión, intervención y comparador como desenlaces de interés haciendo hincapié en las posibles diferencias de definición y medida de un mismo *outcome* entre los estudios incluidos (valoración de la heterogeneidad clínica). Esa información se ha descrito narrativamente e incluido en tablas de evidencia que facilitan el conocimiento intra-estudio y la comparación entre estudios. Los resultados clínicos se han descrito de forma narrativa en el texto del OPBE, no en las tablas.

Una vez establecido el vínculo entre estudio primario incluido y pregunta clínica a la que daba respuesta, ha sido importante determinar a qué dimensión respondían (seguridad y/o eficacia/efectividad clínica) para evitar malas interpretaciones en cuanto al volumen real de datos disponibles para cada dimensión y pregunta clínica, ya que se ha objetivado que no todos los estudios incluidos daban respuesta a ambas dimensiones y a ambas preguntas a pesar de tener los mismos criterios de inclusión.

A partir de aquí, la síntesis se ha enfocado al tipo de producto del encargo, un OPBE-Preguntas clínicas, estructurándose en dos partes, una por cada pregunta clínica. A su vez, cada pregunta clínica se ha dividido en dos apartados, uno sobre eficacia/efectividad clínica y otro sobre seguridad. En cada uno de estos cuatro apartados se ha realizado una síntesis narrativa de los resultados agregando las características clave de los estudios incluidos/apartado. La descripción individual a nivel de características del estudio se realiza una vez y se ubica en el primer apartado al que aplica. En el resto de apartados donde aplica, se hace mención sobre dónde encontrar la descripción detallada a nivel de estudio.

Valorar la calidad de la evidencia utilizada

Tras valorar las dimensiones que configuraban la herramienta Rob-2 específica para ECA, el riesgo de sesgo global de los 11 ECA incluidos fue bajo en seis, moderado en cuatro y alto en uno.

En el grupo de estudios observacionales, la valoración global del riesgo de sesgo tras analizar las siete dimensiones que configuran la herramienta Robins-I fue moderado, tanto en los prospectivos como los retrospectivos.

La evidencia utilizada para responder las preguntas clínicas del presente OPBE, incluye tanto ECA de bajo/moderado riesgo de sesgo como estudios OBS prospectivos/retrospectivos de moderado riesgo de sesgo.

Se ha incluido el único MA identificado en población con fractura de cadera tratado con tratamiento farmacológico anti-OP a pesar que la valoración de la calidad con AMSTAR-2 fue críticamente baja. La razón de su inclusión fue que combinaba estadísticamente cuatro de los 23 estudios primarios incluidos en el presente OPBE-Preguntas Clínicas (2 ECA Cecilia D 2009 (99) y ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) y, 2 estudios OBS prospectivos de Beaupre LA 2011 (101) y de Osaki M 2012 (83) y que la heterogeneidad estadística entre los estudios fue nula (entre 4 estudios para mortalidad y entre 3 para efectos adversos excluidas la refractura de cadera y la mortalidad) y moderada-baja (entre 4 estudios para nueva fractura de cadera y entre 3 para todas las complicaciones, incluidas refractura de cadera y mortalidad).

Síntesis cuantitativa

No se ha realizado una síntesis cuantitativa. Se ha considerado que la heterogeneidad clínica entre los estudios incluidos desestimaba su realización.

Análisis de aspectos económicos, organizativos, ético-legales-sociales

No se ha realizado un análisis de aspectos económicos, organizativos ni ético-legales-sociales per se. Aun así, se realizó una búsqueda no sistemática de publicaciones sobre los valores y las preferencias de los desenlaces de interés por parte de los pacientes, el uso de recursos y la aceptabilidad de las intervenciones por las partes interesadas con la finalidad de identificar algún aspecto que apoyara la respuesta a las preguntas clínicas planteadas. El hecho de no ser sistemática implica una posible pérdida de información, aunque la realidad es que la búsqueda en Medline (2018-julio 2021) identificó pocos estudios y de éstos, muy pocos superaron la fase de elegibilidad a texto completo, con lo cual se asume que hay poca literatura publicada centrada en estos aspectos en pacientes con el antecedente de fractura de cadera. Otra cosa muy diferente es sobre osteoporosis, prevención primaria, o fractura vertebral tras realizar el cribado de los resultados derivados de la búsqueda.

Para atenuar la falta de identificación de evaluaciones económicas en pacientes con fractura de cadera en la búsqueda realizada se ha considerado de interés añadir en las tablas descriptivas de los fármacos incluidos, el PVP según el catálogo de productos farmacéuticos del Servei Català de la Salut, así como su coste/día y coste tratamiento anual. Se valora esta información como relevante en la toma de decisión ante igualdad de balance beneficio-riesgo. Para los medicamentos de dispensación en oficina de farmacia el precio es uniforme para todo el Estado español y se actualizan una vez al mes a partir del Nomenclátor (78). Otros medicamentós podrían variar dependiendo de diferentes factores. De los medicamentos incluidos en la OPBE, solo el ácido zoledrónico no es de oficina de farmacia. Sin embargo, la magnitud de la variación que puede existir entre comunidades se estima como no muy importante.

4.2. Discusión de resultados de seguridad/efectividad

A continuación, el análisis de si los resultados obtenidos sirven para responder a las preguntas de investigación sobre eficacia/efectividad y seguridad:

Pregunta 1 y relacionadas: ¿Debe prevenirse farmacológicamente la aparición de nuevas fracturas después de (reparar) una fractura de cadera de baja intensidad? ¿Afecta este tratamiento preventivo a otros desenlaces de interés? En caso afirmativo, ¿qué fármaco debe iniciarse? y ¿cuánto tiempo debe mantenerse?

De los siete estudios que analizaban el riesgo de aparición de **nuevas fracturas** (excluida las nuevas fracturas de cadera) tras la reparación quirúrgica de la fractura de cadera osteoporótica, en uno no se presentó este evento (ECA Adami S 2012 (103)) y en el otro el % de nuevas fracturas de Colles fue el mismo en el grupo tratamiento que en el control (OBS Ps Cree MW 2003 (93)). En los otros cinco estudios, las diferencias favorecieron al grupo tratado con fármacos anti-OP en la reducción del riesgo de nueva fractura en comparación con no tratar o dar placebo. En tres de estos cinco estudios las diferencias no alcanzaban significación estadística (ECA Zhu K 2021 (96), OBS P Beaupre LA 2011 (101), OBS R Huang TW 2016 (90)) y en los otros dos, sí (OBS Rs: Bawa HS 2014 (88) y Nordstrom P 2017 (91). En estos, la reducción del riesgo de nueva fractura clínica se mantuvo tras ajustes por edad y sexo, en todas las edades y en los subgrupos de 50-64 años y 65-79 años; también en en mayores de 80 años. Si tenemos en cuenta las características de estos cinco estudios, se observó heterogeneidad a nivel diseño (ECA, OBS Ps y Rs), principio activo administrado (bisfosfonatos, bisfosfonatos orales, zoledronato, teriparatida y diferentes tratamientos anti-OP), así como en la duración del tratamiento (6 meses-3 años) y su momento de inicio (tras la fractura, dos días antes cirugía o días después de la cirugía). En cambio, existió mayor homogeneidad en cuanto a la población de estudio, que fue mixta, pero con porcentajes muy altos de mujeres (65-82%) y de edad avanzada con medias alrededor de los 75 años.

De los 9 estudios que analizaban el riesgo de sufrir una **nueva fractura de cadera**, en dos hubo diferencias a favor de no tratar, aunque sin alcanzar significación estadística (OBS Ps: Beaupre LA 2011 (101) y Cree MW 2003

(93)), y en otro no hubo diferencias (Cecilia D 2009) (99). En los otros seis estudios, las diferencias favorecieron al grupo de tratamiento. En dos de los seis estudios, las diferencias a favor del tratamiento anti-OP no fueron estadísticamente significativas (ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) y OBS R Huang TW 2016 (90)) pero en los otros cuatro, sí (OBS Ps Osaki M 2012 (83), OBS P Shen SH 2014 (86), OBS R Lee YK 2013 (84) y OBS R Nordstrom P 2017 (91)). Estas reducciones de riesgo de nueva fractura de cadera se mantuvieron tras ajustes multivariantes en esos cuatro estudios. En el estudio de Nordstrom se mantuvieron también en los análisis de subgrupos de pacientes de más de 80 años y cuando el tiempo entre la primera y última dosis de tratamiento anti-OP fue de 90 días (OBS R Nordstrom P 2017 (91)). Estos resultados de reducción de riesgo de nueva fractura de cadera se corroboraron en el MA mixto que incluyó a 4 de los estudios primarios incluidos (MA mixto Peng J 2016) (104). Analizando sus características, en cinco estudios se administraron bisfosfonatos, uno en particular (zoledronato (ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1)) o risedronato (OBS P Osaki M 2012 (83)) o pudiendo ser alguno del grupo como por ejemplo alendronato, risedronato o etidronato) (OBS P Shen SH 2014 (86), OBS R Lee YK 2013 (84) y OBS R Nordstrom P 2017 (91)); en el otro, se administró teriparatida (OBS R Huang TW 2016 (90)). La duración de los tratamientos varió entre los estudios, oscilando entre 12 meses y 36 meses; en cuanto a su inicio algunos lo hicieron después de la cirugía, otros en la primera visita tras el alta de la cirugía o entre el día 14 y 90 después de la cirugía. Hubo diferencias en sus diseños, pero homogeneidad en las características de sus poblaciones de estudio, mixtas en todos los estudios excepto en uno realizado exclusivamente en mujeres (OBS P Osaki M 2012 (83)), con porcentajes de participación femenina entre 67-82%. En cuanto a las edades de los participantes, las medias rondaban los 75 años, y en algunos de los estudios los porcentajes de mayores de 80 años oscilaban entre 13-44%.

En cuanto al riesgo de padecer una **nueva fractura clínica** tras el antecedente de fractura de cadera, fue analizado en un único estudio (ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1)) que fue un ECA y administró zoledronato o placebo entre el día 14 y el día 90 después de la cirugía reparadora durante tres años en una población mixta donde el 75% eran mujeres con una media de edad de 75 años, siendo el 13% de 85 años o más. Los pacientes tratados con zoledronato presentaron una reducción del riesgo de cualquier nueva fractura clínica, siendo las diferencias con el grupo placebo significativas a los 24 meses (también a los 12 meses), tanto para la nueva fractura vertebral clínica como la no vertebral. También se observó una reducción significativa del riesgo de nueva fractura clínica a los 24 meses en las mujeres tratadas con zoledronato. Las diferencias a favor del zoledronato en la reducción del riesgo de nuevas fracturas clínicas no alcanzaron significación estadística en los hombres a los 24 meses (109).

De los 9 estudios que analizaban el riesgo de **mortalidad** de la fractura de cadera osteoporótica reparada, en ocho el tratamiento con fármacos anti-OP se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad. En determinados análisis las diferencias a favor del tratamiento anti-OP no fueron significativas, pero en otros sí. En estas últimas, la reducción del riesgo de muerte por cualquier causa tras tratamiento anti-OP (OBS R Nordstrom P 2017 (91), OBS P Beaupre LA 2011 (101)) se observó a los 24 meses (ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1)), 36 meses (OBS R Nurmi-Luthje I 2009 (100)) y a largo plazo tanto en hombres como en mujeres (OBS P Cree MW 2003 (93)) en comparación con los participantes que recibieron placebo o no tratamiento (no exposición). Estos resultados de reducción de riesgo de mortalidad tras la reparación de una fractura de cadera se corroboraron en el MA mixto que incluyó a 4 de los estudios primarios incluidos (MA mixto Peng J 2016) (104). Teniendo en cuenta las características de estos estudios, en cuatro se administraron bisfosfonatos, uno en particular (alendronato (ECA Cecilia D 2009 (99)), zoledronato (ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1)) o risedronato (OBS P Osaki M 2012 (83)) o pudiendo ser alguno del grupo como, por ejemplo, los orales alendronato, risedronato o etidronato) (OBS P Beaupre LA 2011 (101)); en otros, alguno de los tratamientos anti-OP (OBS P, Cree MW 2003 (93); OBS R Nurmi-Luthje I 2009 (100)), y en un único estudio, la teriparatida (OBS R Huang TW 2016 (90)). La duración del tratamiento varió entre los estudios, oscilando entre 12 meses y 36 meses; en cuanto a su inicio, algunos lo hicieron tras la fractura, después de la cirugía, otros en la primera visita tras el alta de la cirugía o entre el día 14 y 90 después de la cirugía. Hubo diferencias en sus diseños, pero homogeneidad en las características de las poblaciones estudiadas, mixtas en todos los estudios excepto en uno realizado exclusivamente en mujeres (OBS P Osaki M 2012 (83)), con porcentajes de participación femenina entre 65-82%. En cuanto a las edades de los participantes, las medias rondaban los 78-82 años, y en algunos de los estudios los porcentajes de mayores de 80 años oscilaban entre 13-44%. El desenlace de interés compuesto (**mortalidad o nueva fractura**) estudiado en un único estudio mostró un riesgo significativamente menor el grupo tratado con bisfosfonatos en comparación con los no expuestos (OBS P Beaupre LA 2011 (101)).

Hay cuatro estudios que analizaron **la CVRS**, los cuatro utilizaban instrumentos genéricos (ECA Flodin L 2014 (85), ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) - Adachi JD 2011 (107) y, OBS R Huang TW 2016 (90)) pero uno de ellos además la valoró con un instrumento específico (ECA Gong L 2020 (95)). En cuanto a la CVRS global, en dos estudios no hubo diferencias entre el grupo tratado con fármacos anti-OP y el grupo control o

placebo. En los otros dos, la CVRS mejoró entre la situación basal y los 24 meses en todos los pacientes tratados con tratamiento anti-OP, también en los subgrupos que presentaron nuevas fracturas clínicas, nuevas fracturas vertebrales clínicas y pacientes que no experimentaron nuevas fracturas clínicas, siendo las diferencias con el grupo control estadísticamente significativas. La mejoría se mantuvo hasta el final del estudio (3 años) en los grupos anteriores y también en los pacientes que habían sufrido una nueva fractura no vertebral. No así en los pacientes que sufrieron una nueva fractura de cadera en los que a pesar de la mejoría en la CVRS global en el grupo tratado con zoledronato no se alcanzó la significación estadística. Tampoco en los pacientes que no experimentaron nuevas fracturas clínicas (ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) - Adachi JD 2011 (107)). Destacar que esas mejoras en la CVRS fueron medidas con instrumentos genéricos diferentes (EQ-5D VAS, Women's QoL y SF-12). En cuanto al SF-12, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el componente físico a los 3 y 6 meses entre los tratados con fármacos anti-OP en comparación con los no tratados. Estas diferencias no se mantuvieron a los 9 y 12 meses. No hubo diferencias entre grupos en el componente mental del SF-12. Con el WOMAC (cuestionario específico de artrosis de cadera y rodilla confiable y válido para evaluar los resultados de la ATC), mejoró el dolor y la función a los 6, 12 y 24 meses del grupo tratado, en ese caso con raloxifeno (ECA Gong L 2020 (95)). En cuanto a los fármacos analizados en estos cuatro estudios, dos analizan bisfosfonatos, zoledronato (ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) - Adachi JD 2011 (107)) o risedronato (ECA de Flodin L 2014 (85)), y los otros dos, uno teriparatida (OBS R Huang TW 2016 (90)) y el otro raloxifeno (ECA Gong L 2020) (95). La duración del tratamiento varió entre los estudios, oscilando entre 12 meses y 36 meses; en cuanto a su inicio algunos lo hicieron después de la cirugía, otros 2-3 semanas después de la cirugía y otro, entre el día 14 y 90 después de la cirugía. Hubo diferencias en sus diseños, pero homogeneidad en las características de sus poblaciones de estudio, mixtas en todos los estudios excepto en uno realizado exclusivamente en mujeres (ECA Gong L 2020 (95)), con porcentajes de participación femenina entre 65-82%. En cuanto a las edades de los participantes, las medias rondaban los 63-82 años, y en uno de los estudios el porcentaje de 85 o más años fue del 13%.

De los estudios que reportaron resultados sobre la **seguridad** de los tratamientos anti-OP administrados en pacientes con fractura de cadera, la mayoría no detectaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (tratamiento anti-OP vs. control con no tratamiento o placebo) ya fuese en eventos adversos o eventos adversos graves (incluidos los cardiovasculares y los renales). En otros, las diferencias en contra del tratamiento anti-OP fueron en la mayor frecuencia de trastornos gastrointestinales, fiebre, síntomas gripales, mialgia, dolor óseo). En el estudio sobre raloxifeno, éste resultó ser protector de cáncer de mama. En el MA mixto de Peng (104), las diferencias entre grupos (bisfosfonatos vs. placebo) no resultaron ser estadísticamente significativas para todas las complicaciones (incluyendo la mortalidad y la refractura). Al eliminarlas, resultó favorable para el grupo control (estadísticamente significativo). En relación con las características de los fármacos analizados en estos estudios, seis fueron sobre los bisfosfonatos (risedronato [OBS P Osaki M 2012 (83)], zoledronato [ECAs: Zhu K 2021 (96) ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1)], alendronato [ECA Moroni A 2007 (98)] o como grupo (OBSs Rs: Lim EJ 2019 (94) y Nordstrom P 2017 (91)). Los otros administraron denosumab (ECA Adami S 2012 (103)), raloxifeno (ECA Gong L 2020 (95)) y teriparatida (OBS Rs: Kim SJ 2019 (92) y Huang TW 2016 (90) y, ECA Bhandari M 2016 (89)). La duración del tratamiento varió entre los estudios, oscilando entre 2 meses y 36 meses; en cuanto a su inicio algunos lo hicieron el mismo día de la fractura, antes de la cirugía, otros 2-3 semanas después de la cirugía y otro, entre el día 14 y 90 después de la cirugía. Hubo diferencias en sus diseños, pero homogeneidad en las características de sus poblaciones de estudio, mixtas en todos los estudios excepto en tres realizado exclusivamente en mujeres (ECA Moroni A 2007 (98), OBS P Osaki M 2012 (83) y ECA Gong L 2020 (95)), con porcentajes de participación femenina entre 65-93%. En cuanto a las edades de los participantes, las medias rondaban los 50-84 años, y en uno de los estudios el porcentaje de 80 o más años fue del 44%.

Pregunta 2 y relacionadas: ¿Afecta la administración precoz del tratamiento farmacológico preventivo (de nuevas fracturas) en la consolidación de la fractura de cadera? ¿en otros desenlaces de interés (outcomes)? En caso negativo, ¿cuándo administrar la primera dosis?

De los estudios que analizaron el efecto del inicio del tratamiento anti-OP en pacientes con fractura de cadera y el riesgo de consolidación ósea tardía de dicha fractura tras su reparación quirúrgica, hay que decir que algunos se

basaron en criterios exclusivamente radiológicos (reparación radiográfica de la fractura) y otros se basaron en el cumplimiento de componentes radiológicos, de funcionalidad y/o dolor, entre otros, denotando la falta de criterios universales en la definición, lo que conlleva dificultades en la comparación de resultados. No obstante, a pesar de las diferencias en la definición entre estudios, los resultados informados sobre unión ósea indicaban que no hay diferencias significativas entre grupos, ya sea tratamiento anti-OP comparado con placebo (alendronato iniciado en la primera semana después de la cirugía en el ECA Moroni A 2007 (98) o teriparatida administrada a los 14 días de la cirugía reparadora en el ECA Bhandari M 2016 (89) o tratamiento anti-OP iniciado precozmente comparado con el mismo tratamiento anti-OP iniciado más tardíamente (bisfosfonatos a la semana después de la intervención vs. al mes vs. a los 3 meses en OBS R Cho YJ 2015 (87). Las características de los participantes de estos tres estudios eran principalmente mujeres (73-100%) con medias de edad entre 77-84 años, habiendo recibido los tratamientos anti-OP entre 3 meses y 24 meses.

Hay otro grupo de estudios que analizaron, también, la consolidación de la fractura de cadera reparada pero que se focalizaron en analizar si hay un retraso en dicha consolidación como consecuencia de haber iniciado el tratamiento anti-OP demasiado precozmente, tras la fractura de cadera o tras la cirugía reparadora, por ejemplo. Entre estos, de nuevo, unos definían el retraso exclusivamente con criterios radiológicos y otros más "globales", requerían el cumplimiento de criterios relacionados con la CVRS como la funcionalidad y/o el dolor. No obstante, en otros pocos estudios, aunque definían el retraso no hacían mención explícita sobre si incluyeron unos u otros criterios por lo que se han tratado aparte.

Entre los que analizaban el retraso en la cicatrización radiológica de la fractura de cadera después de cirugía e inicio de tratamiento anti-OP, tres estudios no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos al año de la cirugía fractura. En uno de ellos (OBS R Lim EJ 2019 (94)), aunque a los 3 meses de la cirugía la cicatrización era peor en el grupo tratado con bisfosfonatos antes de la cirugía en comparación con el no expuesto, esta diferencia había desaparecido al año de la cirugía. En el otro estudio la cicatrización, aunque más precoz en el grupo de risedronato iniciado a la semana de la cirugía, las diferencias no eran significativas con los otros dos grupos en los que la primera dosis se había realizado al mes o a los tres meses (ECA de Kim TY (102)). El tercer estudio con teriparatida administrada a los 14 días de la cirugía, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la cicatrización radiológica con el grupo placebo en ninguno de los puntos de seguimiento, 10 semanas, 6 meses y 12 meses (ECA Bhandari M 2016 (89)). En cambio, en otro estudio con teriparatida (iniciada durante la estancia hospitalaria), los pacientes tratados con este osteoformador consiguieron en menos tiempo la unión radiográfica, siendo mayor a las 12-16 semanas que en el grupo placebo (OBS R (92)). En cuanto a las características de los participantes en estos estudios, fueron mayoritariamente mujeres (55-93%) de edad avanzada (media 75-81 años). La duración de los tratamientos osciló entre 2 meses y 3 años.

En el grupo de estudios que definieron el retraso incluyendo tanto criterios radiológicos como clínicos, iban en el mismo sentido que la mayoría de los que utilizaron exclusivamente los radiológicos, ya que no encontraron diferencias en la cicatrización tardía de la fractura de cadera reparada y el inicio del tratamiento anti-OP. Uno de ellos, fue el ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) (zoledronato vs. placebo, administrados entre los días 14 y 90 de la cirugía, durante 3 años) y su publicación específica sobre este outcome Colon-Emeric CS 2011 (108) y el otro estudio fue observacional retrospectivo sobre la administración de bisfosfonatos (orales e iv.) a la semana, al mes o a los tres meses durante 24 meses (OBS R Cho YJ 2015 (87)). Aunque los tratados con zoledronato cicatrizaron más tarde, las diferencias no fueron estadísticamente significativas con los que recibieron placebo. Estos resultados se mantuvieron tras aplicar modelos de regresión logística. Al analizar por diferentes subgrupos entre los 14 y 90 días después de la cirugía, la incidencia de curación retardada de la fractura de cadera fue similar entre grupos (zoledronato vs. placebo) cuando el fármaco se administró precozmente (dentro de las dos semanas), entre las 2 y 4 semanas, entre 4 y 6 semanas y después de 6 semanas. También se mantuvieron tras ajustes del modelo por factores de riesgo como uso de AINE, artritis reumatoide, diabetes, edad, raza, IMC y región geográfica. Los participantes de estos dos estudios fueron mixtos, aunque el porcentaje de mujeres osciló entre 75-81% y las edades medias 75-77, aunque hubo porcentajes del 13% de 85 o más años (ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1)).

En los dos estudios donde los criterios, aunque definidos, no quedó claro si eran de un tipo u otro, hubo más casos de retraso en la consolidación de la fractura de cadera en el grupo placebo que en el grupo tratamiento anti-OP (denosumab administrado en algunos casos el mismo día de la fractura en Adami) (ECA Adami S 2012 (103)) (1 vs. 5); en el otro estudio, la consolidación con teriparatida iniciada después de la cirugía fue más rápida que en el grupo con placebo (diferencias estadísticamente significativas) (OBS R Huang TW 2016 (90)). En estos dos estudios los participantes mayoritariamente eran mujeres (67-100%) con edades entre 60-90 años. La duración de los tratamientos osciló entre 18 meses y 3 años.

En relación con la mala unión y falta de unión de la fractura de cadera reparada decir que en algunos estudios no se han observado estos eventos (bisfosfonatos a la semana, al mes o a los tres meses después de la cirugía en OBS R Cho YJ 2015 (87); teriparatida durante la estancia hospitalaria en OBS R Kim SJ 2019) (92). En los que se han producido, no se han visto diferencias estadísticamente significativas entre grupos (tratados con anti-OP vs. placebo) (mala unión y falta de unión: teriparatida durante la estancia hospitalaria en OBS R Kim SJ 2019 (92) y después de cirugía en OBS R Huang TW 2016 (90), respectivamente) o todos los casos (pocos) se han presentado en los grupos placebo (mala unión: teriparatida a los 14 días de la cirugía en ECA Bhandari M 2016 (89); falta de unión: denosumab en ECA Adami S 2012 (103) y teriparatida en ECA Bhandari M 2016) (89). Las características de estos participantes eran mujeres en su mayoría (62-81%) con edades oscilando entre 50-95 años. Sobre la duración de los tratamientos anti-OP, oscilando entre 2 mses-3 años.

El posible efecto del inicio precoz del tratamiento anti-OP en los pacientes con fractura de cadera reparada quirúrgicamente en otros desenlaces clave como nuevas fracturas, mortalidad o CVRS además de en la cicatrización ósea ha sido estudiado, aunque en pocos estudios y, en consecuencia, para unos pocos de los tratamientos anti-OP incluidos en el presente OPBE-Preguntas clínicas. En realidad, hay resultados sobre su efecto en la aparición de nueva fractura de cadera y nueva fractura clínica exclusivamente sobre el zoledronato en el ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1) y su publicación particular sobre este outcome en Eriksen (106). Sobre mortalidad, en el ECA de Lyles KW 2007 (1) y en el ECA de Unnanuntana A 2017 (2) sobre risedronato administrado a las 2 semanas después de la cirugía en comparación con la administración a las 12 semanas. Sobre CVRS, exclusivamente en el ECA de Unnanuntana A 2017 (2) con un instrumento genérico (funcionalidad). Ambos estudios incluyeron mayoritariamente mujeres (75-80% de la población del estudio) y pacientes de edad avanzada media 75-77 años. La duración del tratamiento anti-OP osciló entre 12 meses y 3 años.

En relación con el riesgo de sufrir una nueva fractura de cadera, el ECA de Lyles KW 2007 (1) encontró diferencias estadísticamente significativas en la reducción del riesgo a favor del grupo tratado con zoledronato para aquellos que recibieron su primera infusión más de dos semanas después de la cirugía (vs. placebo).

En cuanto al riesgo de presentar nuevas fracturas clínicas, en este mismo ECA (1), las diferencias estadísticamente significativas de reducción de riesgo se encontraron tanto en los infundidos antes o a las seis semanas como después de las seis semanas (vs. placebo) pero la reducción del riesgo fue mayor cuando la infusió se realizó antes de las seis semanas. Para los infundidos con zoledronato más allá de las dos semanas después de la cirugía las diferencias entre grupos en la reducción del riesgo se encontraron tanto en la nueva fractura clínica como la nueva fractura no vertebral como la nueva fractura vertebral cínica. También cuando la primera dosis se iniciaba entre las 2-4 semanas, se observó una reducción del riesgo de nuevas fracturas clínicas (global).

La reducción del riesgo de mortalidad fue estadísticamente significativa a favor del grupo tratado con zoledronato, siempre que el inicio de la infusión se realizase después de las dos semanas de la cirugía. A las dos semanas o antes, aunque favorecía también al grupo tratado con zoledronato, las diferencias entre grupos (vs. placebo) no alcanzaban significación estadística (ECA HORIZON-RFT de Lyles KW 2007 (1)). En el ECA de Unnanuntana A 2017 ((2), el único caso de muerte se observó en grupo tratado con risedronato a las dos semanas (vs. 12 semanas).

No se observó ningún efecto en la CVRS general (especialmente, funcionalidad), entre el grupo tratado con risedronato dos semanas después de la cirugía vs. 12 semanas, ni a los 3 meses ni al año (ECA de Unnanuntana A 2017) (2).

En cuanto a la seguridad, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los que el tratamiento anti-OP fue administrado precozmente después de la intervención quirúrgica o más tarde. Todos administraron bisfosfonatos, dos el risedronato (a la semana, al mes o a los tres meses en ECA Kim TY (102); a las 2 semanas vs. 12 semanas en ECA Unnanuntana A 2017) (2) y el tercero como grupo (a la semana vs. al mes o a los tres meses en OBS R Cho YJ 2015 (87). La población incluida fueron mayoritariamente mujeres (55-81%) con medias de edad de 75-77 años. La duración del tratamiento fue de 12-24 meses.

Valoración de las limitaciones en la calidad de la evidencia disponible

En relación con la población, las muestras de algunos de los estudios incluidos eran pequeñas ya de inicio, algunas otras al final del seguimiento del estudio. En algunos estudios, la muestra fue calculada para variables principales como la DMO, pero no para otros desenlaces entre los cuales algunos de interés del presente OPBE-Preguntas

clínicas, o en su cálculo se utilizaron valores de estudios de referencias que después al finalizar el estudio se comprobaron diferentes. Entre otras posibles causas de estos pequeños tamaños muestrales, está la dificultad de reclutamiento debido a las características de la población de estudio (de edad avanzada, con comorbilidades, etc.), así como por determinadas características de las intervenciones a investigar (pautas diarias, subcutáneas, etc.) que generan, de entrada, un menor interés en la población elegible. Esta dificultad ha obligado a cerrar algún estudio antes de lo previsto, convirtiendo sus análisis en exploratorios. En otros estudios, se entiende que, para eludir posibles problemas de reclutamiento, la población incluida es más joven de lo habitual para los casos afectados de fractura de cadera osteoporótica. No obstante, la inclusión de estudios observacionales en el análisis ha permitido la entrada de resultados derivados de grandes registros poblacionales que a pesar de tener algunas limitaciones per se, contribuyen de forma notable en la evidencia utilizada para responder a las preguntas de este OPBE.

En algunos estudios, los pacientes antes de la fractura de cadera vivían de forma independiente, era ambulantes y no presentaban disfunción cognitiva. En cuanto al género de los participantes, aunque mixto en la mayoría de estudios, hombres y mujeres, la potencia establecida era para el total de la muestra y no para subgrupos, lo que dificulta la detectección de posibles resultados estadísticamente significativos en los análisis de subgrupos. También cuando se llevan a cabo diferentes medidas en el tiempo.

En lo que respecta a la intervención y el comparador, en algunos estudios se ha analizado un único principio activo, pero en otros, como un todo sin desagregar según fármaco. Ambas estrategias tienen aspectos a favor y en contra. Excepto en los estudios donde se analizaban diferentes momentos de inicio de la administración, en el resto el comparador era placebo o no tratamiento, acompañado en la gran mayoría de estudios de suplementos de calcio y vitamina D para todos los participantes.

En algunos estudios, la duración del tratamiento con fármacos anti-OP fue corto, de unos tres meses. En otros estudios, donde ha sido más largo, de unos 12 meses, en ocasiones se ha producido una falta de cumplimiento del tratamiento asignado. Es decir, se ha observado una adherencia baja o subóptima, tanto al tratamiento farmacológico anti-OP como a los suplementos de calcio y vitamina D o a suplementos nutricionales cuando se han indicado. No obstante, en otros estudios la adherencia al tratamiento anti-OP ha sido alta, entre posibles razones, el hecho de que la fractura de cadera fuese un hecho reciente o al hecho de recibir apoyo institucional o familiar. La buena tolerancia, en general, seguro que ha sido un elemento facilitador de ese cumplimiento óptimo. Ha habido variabilidad en cuanto al inicio del tratamiento anti-OP, aunque esa información ha sido reportada por la gran mayoría de estudios, observándose que se realizó después de la reparación de la fractura, que en los casos de cadera suele ser unos pocos días después.

En los estudios que detallaban aspectos relativos a la cirugía reparadora indicaban que el tipo de implante se realizaba en base a la decisión del cirujano. En otros, especialmente en los observacionales, los cuestionarios no preguntaban sobre el tipo de reparación quirúrgica para la fractura de cadera, lo que no permitió analizar si eran ATC de cadera o fijaciones, siendo las primeras más favorecedoras de la consolidación de la fractura. En otros estudios, se indicaba la falta de sistemas de clasificación validados sobre la calidad de la reparación ósea de la fractura de cadera, pudiendo eso limitar las comparaciones, aunque en algunos estudios el hecho de ser siempre el mismo cirujano el que interviniese a ambas ramas del estudio, siendo además ciego al grupo de tratamiento, fue una vía de minimizar esta falta. En este sentido, algunos estudios multicéntricos reportaban como limitación que podrían haberse introducido algunas diferencias en el manejo perioperatorio en estos casos. En alguno, el criterio de inclusión del estudio era la ATC incluyendo otras indicaciones más allá de la fractura de cadera osteoporótica.

En cuanto a los desenlaces de interés, la ausencia de una definición aceptada universalmente sobre el retraso en la consolidación de la fractura de cadera, idealmente combinando clínica como dolor más criterios radiológicos, y tiempo adecuado de seguimiento para el remodelado periprotésico, fue una limitación manifestada en algunos estudios que conllevó a variaciones sobre su medición. Se han incluido las definiciones particulares en la presentación de resultados para minimizar esas variaciones y facilitar la comparación.

En algunos estudios, la confirmación de la nueva fractura se realizó exclusivamente por criterios clínicos como presencia del dolor, en lugar de añadir en la confirmación criterios radiológicos, lo que puede haber subestimado la prevalencia de nuevas fracturas vertebrales.

Disponer de ECA y, por tanto, estudios con asignación aleatoria al grupo de tratamiento, cegamiento y sin diferencias basales entre los participantes son garantías de comparabilidad. No obstante, algunos de los ECA han sido abiertos y, por tanto, sin cegamiento. En otros, solo ha estado cegado el paciente, pero también en otros ha habido triple ciego o doble ciego.

En general, los estudios OBS, tanto prospectivos como retrospectivos, en los que el origen de los datos han sido los registros, una de las limitaciones habitual es la falta de información sobre alguno de los desenlaces de interés, covariantes o el registro exclusivo de las prescripciones de los tratamientos farmacológicos anti-OP financiados con fondos públicos, dejando sin registrar los que asume el propio paciente. No obstante, según los propios artículos y comprobaciones realizadas por sus autores han sido pocos los datos faltantes, con lo que se da validez a su información, lo que además les confiere validez externa a los resultados derivados.

En los ECA, los análisis se han realizado por intención de tratar.

En general, los seguimientos fueron cortos, especialmente en los ECA. De nuevo, la corta expectativa de vida de esta población de pacientes fue un hándicap difícil de resolver. El hecho de que los seguimientos hayan sido cortos limitó la posibilidad de detectar determinadas asociaciones que requieren más tiempo. También es cierto que en algunos estudios el seguimiento ha sido más largo pero la duración del tratamiento corta.

En algunos de los estudios que recibieron financiación por la industria se explicitó que no intervinieron en los análisis y que, si lo hicieron, hubo un comité independiente a posteriori.

Identificación de los factores de confusión

Aunque se han recogido los más comunes y presentes en casi todos los estudios incluidos como la edad, el género, la DMO, el IMC, tipo de fractura (estable o inestable) e intervención reparadora realizada (ATC o HA, fijación interna o externa), es posible que otras incluidas en los estudios, así como otras de desconocidas tengan influencia en la fractura y la mortalidad. El tratamiento previo con fármacos anti-OP se ha considerado, pero como criterio de inclusión del presente OPBE-Preguntas clínicas y no como posible factor de confusión.

A nivel de género, la mayoría de estudios eran mixtos, aunque del total, un porcentaje muy alto eran mujeres. Solo en un estudio se han publicado resultados de subgrupos. En alguno, solo dirigido hacia mujeres.

El rango de edad de los participantes ha sido estrecho en la mayoría de estudios y aunque en algunos se han excluido los más mayores, en bastantes el grupo de 80 o más años era relevante y en algunos de estos, se han realizado estudios específicos para estos colectivos.

En la gran mayoría de estudios no había diferencias basales en las covariables entre los grupos de participantes y, en los que lo han informado, entre los que han completado el estudio y los que lo han abandonado antes de tiempo.

Análisis de posibles diferencias entre marcas comerciales y modelos/generaciones de tecnología

La posología y forma de administración de los fármacos anti-OP de estudios incluidos en el OPBE-Preguntas clínicas coincidió con lo descrito en la ficha técnica (ver tablas A1.1-A1.5 del Anexo 1), excepto en un estudio realizado en Japón en el cual la dosis de risedronato autorizada era la de la mitad de la autorizada hoy en día en España (1 comprimido por vía oral de 5 mg/día).

Lagunas de conocimiento

El número de estudios incluidos sobre pacientes con fractura de cadera ha sido limitado, aunque todos ellos incluían exclusivamente este tipo de población. Aunque limitado el número, se han identificado ECA. Se ha considerado necesario incluir otros diseños siempre con grupo control para ampliar la base de la evidencia en la toma de decisión. El riesgo de sesgo en global ha sido bajo/moderado. Se han identificado estudios en marcha, tanto ECA como revisiones sistemáticas.

Se ha identificado la necesidad de establecer criterios para definir la consolidación tardía que permita comparaciones adecuadas entre estudios. Algunos de los ECA y revisiones en marcha están centrados en este resultado.

La población de los participantes era mixta en casi todos los estudios, pero la realidad es que el porcentaje de hombres no superaba el 20-30%.

No se han identificado evaluaciones económicas centradas en el manejo post-fractura de cadera en nuestro contexto.

Aplicabilidad de los resultados

En cuanto a la aplicabilidad de los resutados del presente OPBE:

Pacientes con fractura de cadera intervenida ya sea por cirugía (ATC o HA, pero primaria) o por fijación (interna o externa) que no han recibido tratamiento anti-OP antes de la fractura, ya sean hombres o mujeres y de cualquier edad, incluso edades muy avanzadas.

No se han identificado estudios sobre el bazedoxifeno y personas con fractura de cadera.

No generalizable a:

- pacientes con tratamiento farmacológico anti-OP previo a cirugía
- pacientes con fractura de cadera no intervenidos quirúrgicamente
- pacientes con osteoporosis sin fractura de cadera
- pacientes con fractura vertebral o fractura no vertebral en los que no se pueda saber si han tenido o no fractura de cadera

4.3. Discusión de las consideraciones de implementación

Hay considerables diferencias en el precio anual de los tratamientos anti-OP disponibles y entre los más económicos, se dispone de diferentes formas de administración, lo que debería facilitar su prescripción por parte del profesional y adherencia por parte del paciente.

En relación a los valores y preferencias por parte de los pacientes y/o aceptabilidad de los tratamientos anti-OP por las partes interesadas, cabe destacar los siguientes resultados, que se consideran útiles en la fase de implementación de las conclusiones del presente OPBE-Preguntas clínicas:

- En cuanto a las preferencias de los pacientes Cornnelissen D 2020 (111):

- Aquellos que han sufrido una fractura previa, según los resultados del estudio, valoraban más la eficacia del tratamiento que los efectos adversos y modo de administración.
- Para los pacientes mayores de 65 años y los pacientes con miedo a las agujas desfavorecían la opción de tratamiento intravenoso y preferían los comprimidos orales mensuales, siendo el atributo más importante el modo de administración y el menos importante los efectos adversos.
- No se encontraron diferencias significativas entre géneros en cuanto a preferencias. Tampoco reveló patrones en las preferencias de los pacientes para el tratamiento de la OP relacionados con las características sociodemográficas o clínicas específicas implicando a causas subyacentes para las preferencias que fueron no observadas y que influyen en la no adherencia.

- En relación al estudio de Swart MA 2018 (113) sobre consideraciones con respecto al no inicio del tratamiento con bisfosfonatos según opinión de pacientes (iniciados y no iniciados) y médicos generales se desprende:

- muchas de las razones que se encontraron para no iniciar el tratamiento con bisfosfonatos estaban relacionadas con que los pacientes o los propios médicos no estaban suficientemente informados.

- Se demostró que las actitudes de los médicos de familia desempeñaban un papel en la decisión de los pacientes de no iniciar el tratamiento.

- En cuanto a las barreras en el tratamiento de pacientes con fractura osteoporótica según opinión de médicos de familia y cirujanos ortopédicos (Simonelli 2002) (112):

- los médicos de atención primaria indicaron que los posibles efectos adversos de la medicación (61%) y el coste de la terapia (57%) fueron los principales factores limitantes del tratamiento. Cuando se les pidió que identificasen la barrera más importante en el tratamiento, el 61% indicó que el coste era el mayor impedimento.

- El 91% de los médicos de atención primaria informaron que probablemente tratarían más a un paciente con osteoporosis si se dispusiese de medicación con reducción comprobada del riesgo de fractura. Los médicos de atención primaria indicaron que era más probable que traten a adultos que viven de forma independiente (52%) y mujeres en comparación con hombres (65%).

- Las opiniones de los profesionales de la salud sobre la atención eficaz para la prevención secundaria de fractura tras fractura de cadera fueron estudiadas por Drew S 2016 (114) a través de entrevistas centradas en la prevención de fracturas y se identificaron varias formas de organizar servicios eficaces de prevención de fracturas después de una fractura de cadera:

- Entre estas, se consideró que era mejor iniciar el tratamiento en pacientes hospitalizados en lugar de solicitar el inicio en el período post-alta/pacientes ambulatorios;

- la adherencia era una preocupación importante, y los participantes pensaban que la atención especializada podría realizar más seguimiento;

- se identificó una brecha entre la atención primaria y secundaria y se sugirieron estrategias para abordarla.

5. Conclusiones

Conclusiones sobre eficacia/efectividad clínica y seguridad

¿Debe prevenirse farmacológicamente la aparición de nuevas fracturas después de (reparar) una fractura de cadera de baja intensidad? ¿Afecta este tratamiento preventivo a otros desenlaces de interés? En caso afirmativo, ¿qué fármaco debe iniciarse? y ¿cuánto tiempo debe mantenerse?

Sobre si **debería o no prevenirse farmacológicamente la aparición de nuevas fracturas** después de una fractura de cadera por traumatismos de baja intensidad, la tendencia del conjunto heterogéneo de estudios incluidos en la OPBE-Preguntas clínicas indica que sí, que se debe hacer tratamiento preventivo en los pacientes con fractura de cadera aunque no en el 100% de los casos (quedarían excluidos, por ejemplo, pacientes en estados terminales o esperanza de vida corta de menos de un año, ya que la reducción del riesgo de nueva fractura no es inmediato y pacientes no deambulantes). En la decisión, es necesario que los clínicos responsables valoren una serie de factores (advertencias y precauciones ante insuficiencia renal, insuficiencia hepática, interacciones alimentarias y farmacológicas entre otros aspectos) y que las decisiones sean compartidas con pacientes o con los cuidadores, teniendo en cuenta el alto porcentaje de personas con alteraciones cognitivas en este rango de edad.

A la hora de **seleccionar el fármaco anti-OP de inicio** en un paciente con fractura de cadera (reparada o no) para prevenir nuevas fracturas (prevención secundaria) nos encontramos con la dificultad (limitación) de que hay poca evidencia exclusiva de esta población (particularmente del denosumab, raloxifeno y teriparatida) y, por tanto, la confianza/certeza en las conclusiones (recomendaciones) derivadas de ésta seria baja.

En estas circunstancias, se ha considerado necesario contextualizar, es decir, ampliar el foco de la población de estudio teniendo en cuenta que sus características (criterios de inclusión) encajan con las definiciones de “fractura osteoporótica”, “osteoporosis establecida” o "población de alto riesgo de fractura". Este encuadre permite incorporar en las conclusiones del presente OPBE el mayor cuerpo de evidencia disponible sobre fracturas osteoporóticas y prevención secundaria en la reducción del riesgo de fractura vertebral, aunque según el fármaco, también en reducción del riesgo de fractura de cadera y no vertebral. Por otra parte, excepto los SERM (no indicados en hombres ni en mujeres en edad fértil por su mecanismo de acción estrogénico), el resto de fármacos anti-OP incluidos en el OPBE no tienen limitación en su indicación en la práctica clínica según género. No hay que perder de vista que dicha evidencia es la que avala las indicaciones aprobadas y orienta las GPC y las decisiones clínicas.

Por ser el grupo de fármacos que disponen de más estudios y buenos resultados en todos los desenlaces analizados, se considera que los bisfosfonatos (antirresortivos) son el grupo con mayor evidencia científica en este contexto clínico y, por consiguiente, el tratamiento aceptado como el mejor para el tratamiento inicial de un paciente con fractura de cadera. Las características de la población a la que hace referencia esta OPBE (edad avanzada o muy avanzada, comorbilidades, polimedicación, problemas de adherencia) favorecerían un mejor posicionamiento del zoledronato (una dosis iv./año) respecto a los bisfosfonatos orales además de ser el más barato de todos los fármacos anti-OP disponibles (19,50€/año/paciente) ha demostrado también un efecto en la reducción del riesgo en la mortalidad.

Como tratamiento de segunda línea, se situaría el denosumab (antirresortivo), cuando por eventualidades en el paciente no es posible el empleo de los bisfosfonatos (primera línea). El denosumab solo tiene un estudio que pueda considerarse en esta situación clínica concreta en este OPBE, pero tiene mucha evidencia en la prevención

secundaria de fractura, tanto vertebral, como no vertebral como de cadera. Cuando se instaura tratamiento después de una fractura de cadera es básicamente para prevenir cualquiera de estas fracturas (especialmente la cadera contralateral). El coste del tratamiento anual es de 417,34€/paciente.

No se recomienda el uso del raloxifeno ni el bazedoxifeno (antirresortivos del grupo SERM).

La teriparatida tiene evidencia indirecta de su efecto sobre cadera, pero no tiene, en ficha técnica, esta indicación (prevención de fractura de cadera). En práctica clínica la teriparatida suele utilizarse en personas con múltiples fracturas vertebrales prevalentes o DMO muy baja. En contra, su coste elevado (3.287,09€/año/paciente), lo que aún debería hacer más excepcional su indicación en contexto clínico que hace referencia esta OPBE, en la que hay opciones mejor posicionadas.

Los **suplementos de calcio y vitamina D** se han administrado a todos los participantes en la gran mayoría de estudios. En este sentido, se sugiere que se valoren los niveles de vitamina D particulares de los pacientes con la fractura de cadera y se actúe en consecuencia. En cuanto al calcio, se aconseja una ingesta adecuada a través de la dieta o por suplementos.

En cuanto a la **duración del tratamiento** con fármacos anti-OP, ha sido también heterogénea entre los estudios incluidos, pero considerada suficiente para determinar resultados sobre eficacia/efectividad y seguridad en la población de estudio de esta OPBE. No obstante, se considera que debería ser el profesional responsable que atiende al paciente con fractura de cadera el que debería establecer la pauta en base a las recomendaciones recogidas en las GPC, procedentes de amplios estudios basados en población con osteroporosis y alto riesgo de fractura o con fracturas prevalentes, así como en la información recogida en la ficha técnica particular de cada fármaco.

¿Afecta la administración precoz del tratamiento farmacológico preventivo (de nuevas fracturas) en la consolidación de la fractura de cadera? ¿en otros desenlaces de interés (outcomes)? En caso negativo, ¿cuándo administrar la primera dosis?

Los resultados del conjunto de estudios heterogéneos analizados para responder a esta pregunta muestran consistencia en que el inicio precoz del tratamiento anti-OP en los pacientes con fractura de cadera osteoporótica reparada no conduce a un retraso en su cicatrización (tanto sea valorada por criterios radiológicos como radiológicos y clínicos) ya sea cuando se compara con placebo o cuando se compara el mismo fármaco anti-OP en diferentes momentos en el tiempo después de la cirugía reparadora. Además de no demostrar un mayor riesgo de consolidación tardía de las fracturas de cadera entre los tratados con fármacos anti-OP, los ECA (solo dos) (1) (2) que han analizado su efecto en un incremento de riesgo de padecer una nueva fractura (de cadera y fractura clínica) y/o de morirse por cualquier causa, han encontrado un efecto protector mayor cuando el inicio del zoledronato ha sido a partir de las dos semanas de la cirugía. También entre 2-4 semanas. Este efecto positivo no se ha observado en la CVRS que ha sido similar entre grupos. A nivel de seguridad, tampoco se ha encontrado un mayor riesgo de complicaciones (eventos adversos) en los tratados en fases precoces en comparación con los que recibieron el tratamiento anti-OP más tarde. La población de estudio ha sido mixta, aunque mayoritariamente mujeres y de edades avanzadas, lo que hace posible su generalización a hombres mayores, aunque no se han realizado análisis de subgrupo sobre consolidación ósea tardía en los estudios incluidos. Aunque hay estudios sobre casi todos los tratamientos anti-OP incluidos, la mayoría son con bisfosfonatos, aunque también hay algunos con teriparatida. En consecuencia, se considera que el balance beneficio-riesgo favorecería a que el inicio del tratamiento anti-OP en pacientes con fractura de cadera sea lo más pronto posible después de la cirugía, ya que el condicionante de un incremento del riesgo derivado de un inicio precoz en la consolidación ósea o en su retraso no se sustenta tras la revisión realizada en este OPBE en pacientes con fractura de cadera.

No hay evidencia suficiente para establecer con certeza este “mejor momento”, por lo que la recomendación general antes mencionada sigue siendo vigente, iniciar el tratamiento anti-OP con bisfosfonatos (primera línea) lo más pronto posible al no afectar negativamente la cicatrización de la fractura de cadera reciente y permitir

“empezar” a reducir el riesgo de nuevas fracturas ya que el efecto no es inmediato. En el caso del zoledronato, este mejor momento podría ser durante el ingreso hospitalario para reparar la fractura de cadera.

Conclusiones sobre implementación

La importancia de mejorar la adherencia a la terapia anti-OP (posología y duración) ofreciendo a los pacientes una actitud más activa en la elección del tratamiento, adaptado a sus preferencias, temores y creencias, independientemente de sus características, o actual protocolo de tratamiento.

Una participación activa de los pacientes, por ejemplo, mediante el uso de una ayuda para la toma de decisiones, podría conducir a una mejor adherencia al tratamiento.

Se necesita más educación para promover un estándar de atención para el paciente post-fractura que evite comportamientos disuasivos centrados en el coste y los potenciales efectos adversos de terapias de relativa seguridad y eficacia comprobada.

6. Bibliografía

1. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. N Engl J Med. 2007;357(18):1799–809.

2. Unnanuntana A, Laohaprasitiporn P, Jarusriwanna A. Effect of bisphosphonate initiation at week 2 versus week 12 on short-term functional recovery after femoral neck fracture: a randomized controlled trial. Arch Osteoporos. 2017;12(1):27.

3. World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. Geneva (Switzerland): WHO; 1994. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142

4. Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. Arch Osteoporos. 2020;15(1):59.

5. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. Bone. 2008;42(3):467–75.

6. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin (Barc). 2001;116(3):86–8.

7. Alonso-Bouzon C, Duque G. Osteoporosis senil: una actualización. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2011;46(4):223–9.

8. Pagès-Castellà A, Carbonell-Abella C, Avilés FF, Alzamora M, Baena-Díez JM, Laguna DM, et al. Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study. BMC Musculoskelet Disord. 2012;13(1):79.

9. Peris Bernal P. Osteoporosis del varon. ¿Cómo diagnosticarla y tratarla? Rev Española Reumatol. 2001;28(3):135–42.

10. Cerdà D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Surís X, Guañabens N. Identificación de las características clínicas y alteraciones analíticas asociadas a la fractura vertebral en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. Med Clin (Barc). 2012;139(14):626-30.

11. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAXTM and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008;19(4):385–97.

12. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. Umbrales de FRAX® para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. Med Clínica 2015;144(1):1–8.

13. Thorin MH, Wihlborg A, Åkesson K, Gerdhem P. Smoking, smoking cessation, and fracture risk in elderly women followed for 10 years. Osteoporos Int. 2016;27(1):249-55.

14. Berg KM, Kunins H V., Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, et al. Association Between Alcohol Consumption and Both Osteoporotic Fracture and Bone Density. Am J Med. 2008;121(5):406-18.

15. Peris P, Guañabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martinez de Osaba MJ, Hernandez MV, Muñoz-Gomez J. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. Br J Rheumatol. 1995;34(10):936-41.

16. Fitzgerald T, Davies H, Howdle PD, Everett SM, Jennings JS. Prevalence of osteoporosis in Leeds coeliac cohort [póster]. Gut. 2011 Apr 1;60(Suppl 1):A91.

17. Guañabens N, Olmos JM, Hernández JL, Cerdà D, Hidalgo Calleja C, Martinez López JA, et al. Vertebral fractures are increased in rheumatoid arthritis despite recent therapeutic advances: a case-control study. Osteoporos Int. 2021;3(7):1333–42.

18. Hamilton EJ, Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Risk and associates of incident hip fracture in type 1 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. Diabetes Res Clin Pract. 2017;134:153–60.

19. ClinicalTrials.gov. NCT04085419. Osteoporosis in Primary Hyperparathyroidism. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2019. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04085419

20. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, Bone Mineral, and Fracture Risk—A Meta-Analysis. Thyroid. 2003;13(6):585–93.

21. Hu K, Adachi JD. Glucocorticoid induced osteoporosis. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019;14(4):259–66.

22. Pineda-Moncusí M, Garcia-Giralt N, Diez-Perez A, Servitja S, Tusquets I, Prieto-Alhambra D, et al. Increased Fracture Risk in Women Treated With Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen: Beneficial Effect of Bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2020;35(2):291–7.

23. Petty SJ, Wilding H, Wark JD. Osteoporosis Associated with Epilepsy and the Use of Anti-Epileptics—a Review. Curr Osteoporos Rep. 2016;14(2):54–65.

24. Kendler DL, Marin F, Geusens P, Lespessailles E, Lopez-Romero P, Body JJ, et al. Psychotropic medications and proton pump inhibitors and the risk of fractures in the teriparatide vs. risedronate "vero" clinical trial. Osteoporos Int. 2019. Epub 2019 Oct 22.

25. Kendler DL, Marin F, Geusens P, López-Romero P, Lespessailles E, Body J-J, et al. Psychotropic medications and proton pump inhibitors and the risk of fractures in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial. Bone. 2020;130:115113.

26. Avenell A, Mak JC, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(4):CD000227.

27. Berry SD, Miller RR. Falls: Epidemiology, Pathophysiology, and Relationship to Fracture. Curr Osteoporos Rep. 2008;6(4):149.

28. Murray IR, Howie CR, Biant LC. Severe weather warnings predict fracture epidemics. Injury. 2011;42(7):687–90.

29. Mackey DC. High-Trauma Fractures and Low Bone Mineral Density in Older Women and Men. JAMA. 2007;298(20):2381.

30. Nellans KW, Kowalski E, Chung KC. The Epidemiology of Distal Radius Fractures. Hand Clin. 2012;28(2):113–25.

31. Pueyo-Sánchez MJ, Larrosa M, Suris X, Casado E, Auleda J, Fusté J, et al. Secular trend in the incidence of hip fracture in Catalonia, Spain, 2003-2014. Age Ageing. 2016;46(2):324–8.

32. Center JR, Bliuc D, Nguyen T V., Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. J Am Med Assoc. 2007;297(4):387–94.

33. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. Osteoporos Int. 2017 Jul 1. doi: 10.1007/s00198-022-06473-0

34. Cancio JM, Vela E, Santaeugènia S, Clèries M, Inzitari M, Ruiz D. Influence of demographic and clinical characteristics of elderly patients with a hip fracture on mortality: A retrospective, total cohort study in North-East Spain. Bone. 2018;117:123-9.

35. Lems WF, Paccou J, Zhang J, Fuggle NR, Chandran M, Harvey NC, et al; International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group. Vertebral fracture: epidemiology, impact and use of DXA vertebral fracture assessment in fracture liaison services. Osteoporos Int. 2021;32(3):399-411.

36. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA. 2001;285(3):320–3.

37. Launonen AP, Lepola V, Saranko A, Flinkkilä T, Laitinen M, Mattila VM. Epidemiology of proximal humerus fractures. Arch Osteoporos. 2015;10:209.

38. Prieto-Alhambra D, Avilés FF, Judge A, Van Staa T, Nogués X, Arden NK, et al. Burden of pelvis fracture: a population-based study of incidence, hospitalisation and mortality. Osteoporos Int. 2012;23(12):2797–803.

39. Cancio JM, Vela E, Santaeugènia S, Clèries M, Inzitari M, Ruiz D. Long-term Impact of Hip Fracture on the Use of Healthcare Resources: a Population-Based Study. J Am Med Dir Assoc. 2019 Apr 1;20(4):456–61.

40. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis— 2020 Update Executive Summary. Endocr Pract. 2020;26(5):564–70.

41. Kanis JA, McCloskey E V., 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.

42. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017;12(1):43.

43. Sociedad Española de Reumatología (SER). Recomendaciones SER sobre osteoporosis. Madrid: SER; 2015. Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf

44. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. A national clinical guidelines. Edinburgh (Scotland/United Kingdom); 2021. Disponible en: https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-osteoporosis-and-the-prevention-of-fragility-fractures

45. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1623–30.

46. Yang L, Kang N, Yang JC, Su QJ, Liu YZ, Guan L, et al. Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(6):2640–68.

47. Wu CH, Hung WC, Chang IL, Tsai TT, Chang YF, McCloskey EV, et al. Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: Systemic review and meta-analysis. Bone reports. 2020;13:100729.

48. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MMS, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess (Rockv). 2020;24(29):1–314.

49. Kasai H, Mori Y, Ose A, Shiraki M, Tanigawara Y. Prediction of Fracture Risk From Early-Stage Bone Markers in Patients With Osteoporosis Treated With Once-Yearly Administered Zoledronic Acid. J Clin Pharmacol. 2021;61(5):606-13.

50. Guañabens N, Filella X, Monegal A, Gómez-Vaquero C, Bonet M, Buquet D, et al; LabOscat Study Group. Reference intervals for bone turnover markers in Spanish premenopausal women. Clin Chem Lab Med. 2016;54(2):293-303.

51. Akesson K, Mitchell P. Capture the Fracture. Nyon (Switzerland): International Osteoporosis Foundation; 2022. Disponible en: https://www.osteoporosis.foundation/capture-the-fracture

52. Naranjo A, Ojeda S, Giner M, Balcells-Oliver M, Canals L, Cancio JM, et al. Best Practice Framework of Fracture Liaison Services in Spain and their coordination with Primary Care. Arch Osteoporos. 2020;15(1):63.

53. Álvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. Bone. 2008 Feb;42(2):278–85.

54. Mazzucchelli R, Pérez Fernández E, Crespí Villarías N, Tejedor Alonso MÁ, Sáez López P, García-Vadillo A. East-west gradient in hip fracture incidence in Spain: how much can we explain by following the pattern of risk factors? Arch Osteoporos. 2019;14(1):115.

55. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos. 2021;16(1):82.

56. Tan S, Tan W, Jaipaul J, Chan S, Sathappan S. Clinical outcomes and hospital length of stay in 2,756 elderly patients with hip fractures: a comparison of surgical and non-surgical management. Singapore Med J. 2017;58(5):253–7.

57. Frenkel Rutenberg T, Assaly A, Vitenberg M, Shemesh S, Burg A, Haviv B, et al. Outcome of non-surgical treatment of proximal femur fractures in the fragile elderly population. Injury. 2019;50(7):1347–52.

58. Pincus, D Ravi, B Wasserstein, D Huang, A Paterson J. Association between wait time and 30-day mortality in adults undergoing hip fracture surgery. JAMA. 2017;318(20):1994-2003.

59. Smektala R, Endres HG, Dasch B, Maier C, Trampisch HJ, Bonnaire F et al. The effect of time-to-surgery on outcome in elderly patients with proximal femoral fractures. BMC Musculoskelet Disord. 2008;

60. Khalid S, Reyes C, Ernst M, Delmestri A, Toth E, Libanati C, et al. One- and 2-year incidence of osteoporotic fracture: a multi-cohort observational study using routinely collected real-world data. Osteoporos Int. 2022;33(1):123–37.

61. Shin YH, Shin WC KJ. Effect of osteoporosis medication on fracture healing: An evidence based review. J Bone Metab. 2020;27(1):15–26.

62. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017;12(1):43.

63. González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmosa JM, Nogués X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3a. versión actualizada 2014). Rev Clin Esp. 2015;215(9):515–26.

64. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do

65. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html

66. Fardellone P, Lello S, Cano A, de Sá Moreira E, Watanabe de Oliveira R, Julian GS, et al. Real-world Adherence and Persistence with Bisphosphonate Therapy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. Clin Ther. 2019;41(8):1576–88.

67. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2007;22(10):1479–91.

68. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2014;29(1):1–23.

69. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). PROLIA® (DENOSUMAB): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2019. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/prolia-denosumab-posible-riesgo-de-fracturas-vertebrales-multiples-tras-la-suspension-del-tratamiento/

70. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. El correcto cumplimiento del tratamiento para la osteoporosis: aún nos queda mucho por hacer. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. 2016;8:3–4.

71. Llop Margalef C, Guinovart Moncunill MC, Basco Gironés A, Paredes González-Albo S. Cumplimiento y permanencia de los tratamientos para la osteoporosis en pacientes con fractura de cadera. Aten Primaria. 2020;52(9):659–60.

72. Consumo de medicamentos en recetas médicas dispensadas en oficinas de farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud según clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC). Año 2021 datos mensuales y anuales. Madrid: Ministerio de Sanidad Farmacia; 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/ConsumoRecetasATC/ATC_2021.htm

73. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimientoto en Salud, Unidad de Asesoramiento

74. en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 20162016. Disponible en: https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/gal/Publicaciones/Docs/avalia-t/PDF-2496-ga.pdf

75. Haywood KL, Griffin XL, Achten J, Costa ML. Developing a core outcome set for hip fracture trials. Bone Joint J. 2014;96-B(8):1016-23.

76. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924–6.

77. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372(71):n71.

78. Ciapponi A. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para reportar revisiones sistemáticas. Evidencia, Actual en la práctica ambulatoria. 2021;24(3):e002139.

79. Agencia Española de Medicaments y Productos Sanitarios (AEMPS). Nomenclátor de prescripción. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2022 [Consultado 1 Jul 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/nomenclator.html

80. Sterne J. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:l4898.

81. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:4–10.

82. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:4008.

83. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. Res Synth Methods. 2021;12(1):55–61.

84. Osaki M, Tatsuki K, Hashikawa T, Norimatsu T, Chiba K, Motokawa S, et al. Beneficial effect of risedronate for preventing recurrent hip fracture in the elderly Japanese women. Osteoporos Int. 2012;23(2):695–703.

85. Lee Y-K, Ha Y-C, Yoon B-H, Koo K-H. Incidence of second hip fracture and compliant use of bisphosphonate. Osteoporos Int. 2013;24(7):2099–104.

86. Flodin L, Sääf M, Cederholm T, Al-Ani AN, Ackermann PW, Samnegård E, et al. Additive effects of nutritional supplementation, together with bisphosphonates, on bone mineral density after hip fracture: A 12-month randomized controlled study. Clin Interv Aging. 2014;9:1043–50.

87. Shen SH, Huang KC, Tsai YH, Yang TY, Lee MS, Ueng SWN, et al. Risk Analysis for Second Hip Fracture in Patients After Hip Fracture Surgery: A Nationwide Population-Based Study. J Am Med Dir Assoc. 2014;15(10):725–31.

88. Cho YJ, Chun YS, Rhyu KH, Kang JS, Jung GY, Lee JH. Does the time of postoperative bisphosphonate administration affect the bone union in osteoporotic intertrochanteric fracture of femur? Hip Pelvis. 2015;27(4):258.

89. Bawa HS, Weick J, Dirschl DR. Anti-Osteoporotic Therapy After Fragility Fracture Lowers Rate of Subsequent Fracture. J Bone Jt Surg. 2015 Oct 7;97(19):1555–62.

90. Bhandari M, Jin L, See K, Burge R, Gilchrist N, Witvrouw R, et al. Does Teriparatide Improve Femoral Neck Fracture Healing: Results From A Randomized Placebo-controlled Trial. Clin Orthop Relat Res. 2016;474(5):1234–44.

91. Huang T-W, Chuang P-Y, Lin S-J, Lee C-Y, Huang K-C, Shih H-N, et al. Teriparatide improves fracture healing and early functional recovery in treatment of osteoporotic intertrochanteric fractures. Medicine (Baltimore). 2016;95(19):e3626.

92. Nordström P, Toots A, Gustafson Y, Thorngren K-G, Hommel A, Nordström A. Bisphosphonate Use After Hip Fracture in Older Adults: A Nationwide Retrospective Cohort Study. J Am Med Dir Assoc. 2017;18(6):515–21.

93. Kim S-J, Park H-S, Lee D-W, Lee J-W. Short-term daily teriparatide improve postoperative functional outcome and fracture healing in unstable intertrochanteric fractures. Injury. 2019;50(7):1364–70.

94. Cree MW, Juby AG, Carriere KC. Mortality and morbidity associated with osteoporosis drug treatment following hip fracture. Osteoporos Int. 2003;14(9):722–7.

95. Lim EJ, Kim J-T, Kim C-H, Kim JW, Chang JS, Yoon PW. Effect of preoperative bisphosphonate treatment on fracture healing after internal fixation treatment of intertrochanteric femoral fractures. Hip Pelvis. 2019;31(2):75.

96. Gong L, Zhang Y-Y, Yang N, Qian H-J, Zhang L-K, Tan M-S. Raloxifene Prevents Early Periprosthetic Bone Loss for Postmenopausal Women after Uncemented Total Hip Arthroplasty: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. Orthop Surg. 2020;12(4):1074–83.

97. Zhu K, Zhang J, Zhang C, Zhao Z, Gao J, Li X, et al. Therapeutic efficacy of zoledronic acid combined with calcitriol in elderly patients receiving total hip arthroplasty or hemiarthroplasty for osteoporotic femoral neck fracture. Osteoporos Int. 2020; Epub 2020 Sep 28.

98. Kinov P, Tivchev P, Doukova P, Leithner A. Effect of risedronate on bone metabolism after total hip arthroplasty: A prospective randomised study. Acta Orthop Belg. 2006;72(1):44–50.

99. Moroni A, Faldini C, Hoang-Kim A, Pegreffi F, Giannini S. Alendronate Improves Screw Fixation in Osteoporotic Bone. J Bone Jt Surg. 2007;89(1):96–101.

100. Cecilia D, Jódar E, Fernández C, Resines C, Hawkins F. Effect of alendronate in elderly patients after low trauma hip fracture repair. Osteoporos Int. 2009;20(6):903–10.

101. Nurmi-Lüthje I, Lüthje P, Kaukonen J-P, Kataja M, Kuurne S, Naboulsi H, et al. Post-Fracture Prescribed Calcium and Vitamin D Supplements Alone or, in Females, with Concomitant Anti-Osteoporotic Drugs is Associated with Lower Mortality in Elderly Hip Fracture Patients. Drugs Aging. 2009;26(5):409–21.

102. Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, Maksymowych WP, Bell NR, Juby AG, et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. Osteoporos Int. 2011;22(3):983–91.

103. Kim T-Y, Ha Y-C, Kang B-J, Lee Y-K, Koo K-H. Does early administration of bisphosphonate affect fracture healing in patients with intertrochanteric fractures? J Bone Joint Surg Br. 2012;94-B(7):956–60.

104. Adami S, Libanati C, Boonen S, Cummings SR, Ho P-R, Wang A, et al. Denosumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis Does Not Interfere with Fracture-Healing. J Bone Jt Surg. 2012;94(23):2113–9.

105. Peng J, Liu Y, Chen L, Peng K, Zhao X, Zhang D, et al. Bisphosphonates can prevent recurrent hip fracture and reduce the mortality in osteoporotic patient with hip fracture: a meta-analysis. Pakistan J Med Sci. 1969;32(2):499–504.

106. Colón-Emeric CS, Caminis J, Suh TT, Pieper CF, Janning C, Magaziner J, et al. The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair. Curr Med Res Opin. 2004;20(6):903–10.

107. Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. J Bone Miner Res. 2009;24(7):1308–13.

108. Adachi JD, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Boonen S, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid results in better health-related quality of life following hip fracture: the HORIZON–Recurrent Fracture Trial. Osteoporos Int. 2011;22(9):2539–49.

109. Colón-Emeric CS, Lyles KW, Su G, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, et al. Clinical Risk Factors for Recurrent Fracture after Hip Fracture: A Prospective Study. Calcif Tissue Int. 2011;88(5):425–31.

110. Boonen S, Orwoll E, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Adachi JD, Bucci-Rechtweg C, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid in Older Men Compared with Women with Recent Hip Fracture. J Am Geriatr Soc. 2011;59(11):2084–90.

111. Flodin L, Cederholm T, Saäf M, Samnegård E, Ekström W, Al-Ani AN, et al. Effects of protein-rich nutritional supplementation and bisphosphonates on body composition, handgrip strength and health-related quality of life after hip fracture: A 12-month randomized controlled study Public health, nutrition and epidemiology. BMC Geriatr. 2015;15(1):1–10.

112. Cornelissen D, Boonen A, Bours S, Evers S, Dirksen C, Hiligsmann M. Understanding patients' preferences for osteoporosis treatment: the impact of patients' characteristics on subgroups and latent classes. Osteoporos Int. 2020;31(1):85–96.

113. Simonelli C, Killeen K, Mehle S, Swanson L. Barriers to osteoporosis identification and treatment among primary care physicians and orthopedic surgeons. Mayo Clin Proc. 2002;77(4):334–8.

114. Swart KMA, Van Vilsteren M, Van Hout W, Draak E, Van Der Zwaard BC, Van Der Horst HE, et al. Factors related to intentional non-initiation of bisphosphonate treatment in patients with a high fracture risk in primary care: A qualitative study. BMC Fam Pract. 2018;19(1):1–9.

115. Drew S, Judge A, Cooper C, Javaid MK, Farmer A, Gooberman-Hill R. Secondary prevention of fractures after hip fracture: a qualitative study of effective service delivery. Osteoporos Int. 2016;27(5):1719–27.

116. The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2021;28(9):973–97.

117. Sociedad Española de Reumatología (SER). Recomendaciones SER sobre osteoporosis. Madrid: SER; 2018. Disponible en:

118. https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf

119. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osteoporosis. Assessing the risk of fragility fracture (Clinical guideline CG146). London (United Kingdom): NICE; 2017.

120. The Royal Australian College of General Practitioners and Osteoporosis Australia. Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age. 2nd ed. East Melbourne: RACGP; 2017. 1–98 p. Disponible en: https://www.racgp.org.au/getattachment/2261965f-112a-47e3-b7f9-cecb9dc4fe9f/Osteoporosis-prevention-diagnosis-and-management-in-postmenopausal-women-and-men-over-50-years-of-age.aspx

121. Hirsch C. In postmenopausal women with osteoporosis, romosozumab followed by alendronate reduced fractures vs alendronate alone. Ann Intern Med. 2018 Jan 16;168(2):JC3.

122. Anagnostis P, Paschou SA, Mintziori G, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. Maturitas. 2017;101:23–30.

123. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2016 Jan;31(1):16–35.

124. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. Endocr Pract. 2020;26:1–46.

125. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body J-J, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Oct 26;dgaa756.

126. National Health Service (NHS). Osteoporosis guidelines for primary care. London (United Kingdom): NHS; 2019.

127. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):587–94.

128. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Raloxifene and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (Technology appraisal guidance TA161). London (United Kingdom): NICE; October 2008. Last updated 2018.

129. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. London (United Kingdom): NOGG; 2021. Disponible en: https://www.nogg.org.uk/full-guideline

130. Agency for Care Effectiveness (ACE). Osteoporosis. Identification and management in primary care. Singapore: ACE; 2018. Disponible en: https://www.ace-hta.gov.sg/healthcare-professionals/ace-clinical-guidances-(acgs)/details/osteoporosis-identification-and-management-in-primary-care

131. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019;30(1):3–44.

132. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica FOSAMAX Semanal 70 mg comprimido. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2006 Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63955/FT_63955.html

133. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha tecnica fosavance 70 mg/2.800 UI comprimidos. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2015. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05310002/FT_05310002.html

134. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Bonviva 150 mg comprimidos recubiertos con película. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2013. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/03265003/FT_03265003.pdf

135. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Actonel 5 mg. Comprimidos recubiertos con película. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63208/FT_63208.html

136. Ficha técnica de Actonel® semanal (ácido risendrónico). Theramex Ireland Limited. Dublin (Irlanda). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad; 2003. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65167/FT_65167.html

137. Ficha técnica de Actonel® diario (ácido risendrónico). Theramex Ireland Limited. Dublin (Irlanda). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad; 2008. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69696/FT_69696.html

138. Ficha técnica de Actonel® diario comprimidos gastroresistentes (ácido risendrónico). Theramex Ireland Limited. Dublin (Irlanda). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad; 2017. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81940/FT_81940.html

139. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del Maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. Notas Informativas. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2009. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2009/ni_2009-10_bisfosfonatos/

140. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Bifosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur. Acciones informativas. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2011. Disponible en:https://www.aemps.gob.es/eu/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_04-2011.htm

141. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Aclasta 5 mg solución para perfusión. Amsterdam (The Netherlands): EMA; 2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/aclasta-epar-summary-public_es.pdf

142. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Prolia 60 mg solución inyectable en jeringa precargada. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10618003/FT_10618003.html

143. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Denosumab (Prolia®, XGEVA®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. Acciones Informativas. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2014. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_13-2014-denosumab/

144. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). PROLIA® (DENOSUMAB): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2019. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/prolia-denosumab-posible-riesgo-de-fracturas-vertebrales-multiples-tras-la-suspension-del-tratamiento/

145. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de CONBRIZA 20 mg comprimidos recubiertos con película. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2014. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09511001/FT_09511001.html

146. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Evista 60 mg comprimidos recubiertos con película. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2008. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98073002/FT_98073002.html

7. Anexos

Anexo 1. Tablas descriptivas de los tratamientos Anti-OP

Tabla 2. Tabla A1.1. Bisfosfonatos orales

Fármaco	Alendronato	Ibandronato	Risedronato
Condiciones de prescripción		Sujeto a prescripción médica con receta	
Indicación terapéutica según ficha técnica	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.	Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura. Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, y la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida, para reducir el riesgo de fracturas de cadera. Tratamiento de la osteoporosis asociada al tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides a dosis ≥7,5 mg/día en mujeres postmenopáusicas. Tratamiento de la osteoporosis en hombres con riesgo elevado de fracturas.
Presentaciones	Comprimidos 70 mg (130) Comprimidos 70 mg y 70 µg o 140 µg de colecalciferol (vitamina D3) (131)	Comprimidos recubiertos con película 150 mg (132)	Comprimidos recubiertos con película 5 mg (133), 35 mg (134) y 75 mg (135) Comprimidos gastroresistentes 35 mg (136)
Posología y forma de administración	1 comprimido por vía oral (70 mg) /semana	1 comprimido por vía oral (150 mg) /mes	1 comprimido por vía oral de 5 mg/día 1 comprimido por vía oral de 35 mg/semana 1 comprimido gastroresistente por vía oral de 35 mg/semana 2 comprimidos por vía oral de 75 mg durante 2 días consecutivos al mes
Duración del tratamiento	No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y los riesgos de manera individualizada, principalmente tras ≥ 5 años de uso		

Fármaco	Alendronato	Ibandronato	Risedronato
Insuficiencia renal	TFG > 35 mL/min: no es necesario ajustar la dosis	TFG ≥ 30 mL/min: no es necesario ajustar la dosis	
Insuficiencia hepática	No es necesario ajustar la dosis		
Edad avanzada	No es necesario ajustar la dosis		
Consejos de administración	Se debe administrar 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día. El paciente no debe tumbarse hasta 1h después de la toma. No se debe tomar antes de levantarse ni al acostarse. En el caso de la presentación de risedronato en comprimidos gastroresistentes, no es necesario el ayuno. El comprimido se debe tragar entero con agua con bajo contenido mineral (180-240 ml), en posición sentada o de pie. No se debe utilizar agua con alta concentración de calcio. Los comprimidos no deben masticarse por riesgo de úlceras bucofaríngeas.		
Contraindicaciones	- Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes - IR grave - Hipocalcemia - Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico - Imposibilidad de mantener la posición erguida ya sea sentado o en bipedestación > 30-60 min - Embarazo y lactancia		
Advertencias y precauciones	- Los alimentos, bebidas y medicamentos que contienen cationes polivalentes (calcio, magnesio, hierro y aluminio) interfieren con la absorción de los bisfosfonatos - Precaución en pacientes con trastornos activos del aparato digestivo, historia reciente de enfermedad gastrointestinal grave o cirugía digestiva. En pacientes con esófago de Barrett se debe considerar el beneficio-riesgo de forma individual - Antes de iniciar el tratamiento se deben tratar de manera adecuada los trastornos del metabolismo óseo y mineral, con aporte suficiente de calcio y vitamina D. En pacientes con estas alteraciones, debe monitorizarse el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento - Debido al riesgo de osteonecrosis mandibular, se deberá retrasar el inicio del tratamiento o la administración de la siguiente dosis en pacientes con lesiones de tejidos blandos en la boca sin cicatrizar. En pacientes con factores de riesgo de osteonecrosis mandibular, se recomienda la realización de un examen dental. Deben evitarse las intervenciones quirúrgicas dentales invasivas durante el tratamiento - Debido al riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo, se debe tener precaución en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción o infecciones de oído crónicas - Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en muslo, cadera o ingle y en estos casos se debe valorar si existe fractura femoral incompleta		

Fármaco	Alendronato	Ibandronato	Risedronato
Interacciones	- Alimentos, bebidas (incluida el agua mineral), suplementos de calcio, antiácidos y otros medicamentos que contengan cationes polivalentes (como calcio, magnesio, hierro y aluminio) que puedan interferir en la absorción - Precaución con uso de ácido acetilsalicílico y otros AINE		
Reacciones adversas	- Dolor musculoesquelético (frecuente, en ocasiones intenso) - Efectos adversos gastrointestinales como dolor abdominal, dispepsia, esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico (frecuentes o poco frecuentes, raramente graves) - Efectos adversos oculares como uveítis, escleritis o epiescleritis (poco frecuentes, algunas potencialmente graves) - Reacciones cutáneas leves como prurito, erupción o eritema (frecuentes o poco frecuentes) - Fracturas atípicas de fémur (raras) - Osteonecrosis mandibular y del conducto auditivo externo (raras o muy raras) - Respuesta de fase aguda (cuadro agudo y transitorio de fiebre y mialgias) (poco frecuentes) - Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas graves, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (raras o muy raras)		
Alertas de seguridad	Bisfosfonatos y osteonecrosis de maxilar: recomendaciones para prevención (25 de septiembre de 2009) (137) Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur (15 de abril de 2011) (138)		
Fecha primera comercialización	Alendronato Comprimidos 70 mg: 2001 Alendronato Comprimidos 70 mg y 70 µg o 140 µg de colecalciferol (vitamina D3): 2005	Ibandronato Comprimidos recubiertos con película 150 mg: 2005	Risedronato Comprimidos 5 mg: 2000 Risedronato Comprimidos 35 mg: 2001 Risedronato Comprimidos gastroresistentes 35 mg: 2017 Risedronato Comprimidos 75 mg: 2008
Precio*	Ácido alendrónico 70 mg, 4 comprimidos: 9,99 € Ácido alendrónico – colecalciferol 70 mg/2.800 UI, 4 comprimidos: 17,92 € Ácido alendrónico – colecalciferol 70 mg/5.600 UI, 4 comprimidos: 17,92 €	Ácido ibandróico 150 mg, 1 comprimido: 13 € Ácido ibandróico 150 mg, 3 comprimidos: 39 €	Risedronato 5 mg, 28 comprimidos: 19,84 € Risedronato 35 mg, 4 comprimidos: 19,84 € Risedronato 35 mg, 4 comprimidos gastroresistentes: 19,84 € Risedronato 75 mg, 2 comprimidos: 21,26 €

Fármaco	Alendronato	Ibandronato	Risedronato
Coste/día	Alendronato semanal 70 mg: 0,36 € Alendronato – colecalciferol semanal 70 mg/2.800 UI: 0,64 € Alendronato – colecalciferol semanal 70 mg/5.600 UI: 0,64 €	Ibandronato mensual 150 mg: 0,43 €	Risedronato diario 5 mg: 0,71 € Risedronato semanal 35 mg: 0,71 € Risedronato mensual 75 mg: 0,71 €
Coste tratamiento anual	Alendronato semanal 70 mg: 130,23 € Alendronato – colecalciferol semanal 70 mg/2.800 UI: 233,60 € Alendronato – colecalciferol semanal 70 mg/5.600 UI: 233,60 €	Ibandronato mensual 150 mg: 158,1 7 €	Risedronato diario 5 mg: 258,63 € Risedronato semanal 35 mg: 258,63 € Risedronato mensual 75 mg: 258,63 €

AINE: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos; **IH:** insuficiencia hepática; **IR:** insuficiencia renal; **TFG:** tasa de filtrado glomerular.

Reacciones adversas: muy frecuentes ≥ 1/10, frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10, poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100, raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000, muy raras < 1/10.000.

¶El ácido alendrónico se comercializó por primera vez en España en 1996 en forma de comprimidos diarios que actualmente ya no están disponibles.

*Precio según el catálogo de productos farmacéuticos del Servei Català de la Salut (CatSalut), consultado en febrero 2022. El precio corresponde al PVP+ 4%IVA menos el descuento según el RD8/2010 (precio de facturación)

Tabla 3. Tabla A1.2. Ácido zoledrónico (bisfosfonato iv.)

Fármaco	Ácido Zoledrónico
Condiciones de prescripción	Uso hospitalario, con receta
Indicación terapéutica según ficha técnica	Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres adultos con riesgo elevado de fractura. Tratamiento de la osteoporosis asociada al tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides en mujeres postmenopáusicas y en hombres adultos con riesgo elevado de fractura. Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget en adultos.

Fármaco	Ácido Zoledrónico
Presentaciones	5 mg/100 mL solución para perfusión (139)
Posología y forma de administración	Perfusión intravenosa única, 5 mg una vez al año
Duración del tratamiento	No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y los riesgos de manera individualizada, principalmente tras ≥ 5 años de uso.
Insuficiencia renal	TFG ≥ 35 mL/min: no es necesario ajustar la dosis
Insuficiencia hepática	No es necesario ajustar la dosis
Edad avanzada	No es necesario ajustar la dosis
Consejos de administración	Perfusión lenta (mínimo 15 minutos) mediante sistema de perfusión con toma de aire a velocidad constante
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a ácido zoledrónico u otros bisfosfonatos o a los excipientes. Hipocalcemia. Aclaramiento de creatinina < 35 mL/min. Embarazo y lactancia.
Advertencias y precauciones	- Existe riesgo de insuficiencia renal en pacientes con disfunción renal preexistente u otros factores de riesgo (edad avanzada, uso de fármacos nefrotóxicos, diuréticos o deshidratación). Se debe determinar el aclaramiento de creatinina y considerar la monitorización de creatinina sérica en pacientes de riesgo. Se debe hidratar adecuadamente a los pacientes antes de la administración, especialmente a los de edad avanzada y aquellos que reciben diuréticos. No se debe exceder la dosis de 5 mg en cada administración. - Antes de iniciar el tratamiento, se debe tratar de manera adecuada los trastornos del metabolismo óseo y mineral, con aporte suficiente de calcio y vitamina D. - Debido al riesgo de osteonecrosis mandibular, se deberá retrasar el inicio del tratamiento o la administración de la siguiente dosis en pacientes con lesiones de tejidos blandos en la boca sin cicatrizar. En pacientes con factores de riesgo de osteonecrosis mandibular, se recomienda la realización de un examen dental. Deben evitarse las intervenciones quirúrgicas dentales invasivas durante el tratamiento. - Debido al riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo, se debe tener precaución en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción o infecciones de oído crónicas - Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en muslo, cadera o ingle y en estos casos se debe valorar si existe fractura femoral incompleta

Fármaco	Ácido Zoledrónico
	- Durante los 3 días posteriores a la administración, pueden aparecer reacciones de fase aguda. En ocasiones, pueden ser graves o prolongadas en el tiempo. En este caso, pueden reducirse con la administración de paracetamol o ibuprofeno poco después de la administración de ácido zoledrónico. Es aconsejable posponer el tratamiento si el paciente está clínicamente inestable debido a una afectación médica aguda. - No se debe administrar a pacientes que reciben otros medicamentos que contienen ácido zoledrónico como principio activo para indicaciones oncológicas o cualquier otro bisfosfonato.
Interacciones	- No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos - Precaución cuando se administra conjuntamente con otros medicamentos que pueden afectar la función renal
Reacciones adversas	- Síntomas postinfusión: fiebre, síntomas pesudogripales, cefalea, fatiga, síntomas musculoesqueléticos (dolor, rigidez), eventos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), hiperemia ocular (de intensidad leve a moderada, frecuentes o muy frecuentes) - Hipocalcemia asintomática (frecuente) - Fibrilación auricular (frecuente) - Disminución del apetito, insomnio, letargia, parestesia, somnolencia, temblores, síncope, disgeusia, vértigo, palpitaciones, hipertensión, rubor, tos, disnea, sequedad de boca, reacciones cutáneas (erupción, hiperhidrosis, prurito, eritema) (poco frecuentes) - Incremento transitorio de la creatinina sérica (rara) - Hipofosfatemia, uveítis, episcleritis, iritis (raras) - Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (raras) - Osteonecrosis del conducto auditivo externo (muy rara) - Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos raros de broncoespasmos, urticaria y angiodema y casos muy raros de shock/reacción anafiláctica, alteración de la función renal, escleritis, paroftalmia, hipotensión, osteonecrosis mandibular (frecuencia desconocida)
Alertas de seguridad	Bisfosfonatos y osteonecrosis de maxilar: recomendaciones para prevención (25 de septiembre de 2009) (137) Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur (15 de abril de 2011) (138)
Fecha primera comercialización	2005
Precio*	Ácido zoledrónico 5 mg, 1 vial 100 mL solución para perfusión: 19,50 €
Coste/día	0,05 €

Fármaco	Ácido Zoledrónico
Coste tratamiento anual	19,50 €

IH: insuficiencia hepática; **IR:** insuficiencia renal; **TFG:** tasa de filtrado glomerular.

Reacciones adversas: muy frecuentes ≥ 1/10, frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10, poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100, raras ≥ 1/10.000 a <1/1.000, muy raras < 1/10.000.

* Precio según el catálogo de productos farmacéuticos del Servei Català de la Salut (CatSalut), consultado en febrero 2022. El precio corresponde al PVP+4%IVA menos el descuento según el RD8/2010 (precio de facturación)

Tabla 4. Tabla A1.3. Denosumab

Fármaco	Denosumab
Condiciones de prescripción	Sujeto a prescripción médica con receta
Indicación terapéutica según ficha técnica	Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fractura. En mujeres postmenopáusicas, reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fractura. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fractura.
Presentaciones	60 mg solución inyectable en jeringa precargada (140)
Posología y forma de administración	Única inyección subcutánea de 60 mg cada 6 meses
Duración del tratamiento	No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con denosumab para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de denosumab para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso
Insuficiencia renal	No es necesario ajustar la dosis. No se dispone de datos sobre pacientes en tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides e IR grave.
Insuficiencia hepática	No hay datos de eficacia y seguridad en pacientes con IH.
Edad avanzada	No es necesario ajustar la dosis

Fármaco	Denosumab
Consejos de administración	Vía subcutánea en muslo, abdomen o parte superior del brazo.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes. Hipocalcemia.
Advertencias y precauciones	- Antes de iniciar el tratamiento, se debe tratar de manera adecuada los trastornos del metabolismo óseo y mineral, con aporte suficiente de calcio y vitamina D. En pacientes con estas alteraciones y con predisposición a hipocalcemia, debe monitorizarse el calcio antes de cada dosis y dentro de las 2 semanas siguientes tras la administración de la dosis inicial. El tratamiento concomitante con glucocorticoides es un factor de riesgo adicional de hipocalcemia - Los pacientes con IR grave o diálisis presentan un mayor riesgo de hipocalcemia. El riesgo de desarrollar hipocalcemia y elevaciones de hormona paratiroidea asociadas aumenta a medida que aumenta el grado de IR. En estos pacientes, es especialmente importante la ingesta adecuada de calcio y vitamina D - En caso de presentar signos o síntomas de celulitis (infecciones cutáneas), se recomienda a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata - Debido al riesgo de osteonecrosis mandibular, se deberá retrasar el inicio del tratamiento o la administración de la siguiente dosis en pacientes con lesiones de tejidos blandos en la boca sin cicatrizar. En pacientes con factores de riesgo de osteonecrosis mandibular, se recomienda la realización de un examen dental. Deben evitarse las intervenciones quirúrgicas dentales invasivas durante el tratamiento - Debido al riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo, se debe tener precaución en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción o infecciones de oído crónicas - Debido al riesgo de fracturas atípicas de fémur, se debe advertir a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en muslo, cadera o ingle y, en estos casos, se debe valorar si existe fractura femoral incompleta - El tratamiento a largo plazo puede aumentar el riego de aparición de osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur - No se debe administrar a pacientes que reciben otros medicamentos que contengan denosumab (para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos) - No se recomienda en mujeres embarazadas ni en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos - La decisión de lactancia se debe tomar teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia y del tratamiento con denosumab
Interacciones	- No se han descrito interacciones para denosumab
Reacciones adversas	- Dolor musculoesquelético (muy frecuente) - Infecciones, trastornos gastrointestinales, reacciones cutáneas (erupción, eczema, alopecia) (frecuentes) - Diverticulitis, celulitis, infección del oído, erupción linquenoide medicamentosa (poco frecuentes) - Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia), hipocalcemia, osteonecrosis mandibular, fracturas atípicas de fémur (raras)

Fármaco	Denosumab
	- Vasculitis por hipersensibilidad (muy rara) - Osteonecrosis del conducto auditivo externo (frecuencia desconocida) - Se han notificado casos de fracturas vertebrales múltiples en pacientes con fractura previa tras la suspensión del tratamiento con denosumab durante el período de post-comercialización (véase la alerta de seguridad del 5 de mayo de 2019). Se recomienda utilizar otro fármaco antirresortivo tras la suspensión de denosumab, aunque la evidencia es limitada
Alertas de seguridad	Denosumab: riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia (3 de septiembre de 2014) (141) Posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tres la suspensión del tratamiento (5 de mayo de 2019) (142)
Fecha primera comercialización	2010
Precio*	Denosumab 60 mg solución inyectable en jeringa precargada 1 mL: 208,67 €
Coste/día	1,14 €
Coste tratamiento anual	417,34 €

IR: insuficiencia renal; **IH:** insuficiencia hepática.

Reacciones adversas: muy frecuentes ≥ 1/10, frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10, poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100, raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000, muy raras < 1/10.000.

* Precio según el catálogo de productos farmacéuticos del Servei Català de la Salut (CatSalut), consultado en febrero 2022. El precio corresponde al PVP+4%IVA menos el descuento según el RD8/2010 (precio de facturación)

Tabla 5. Tabla A1.4. Bazedoxifeno y raloxifeno

Fármaco	Bazedoxifeno	Raloxifeno
Condiciones de prescripción	Sujeto a prescripción médica con receta	
Indicación terapéutica según ficha técnica	Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales, pero no se ha establecido su eficacia en las fracturas de cadera	Tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales, pero no se ha establecido su eficacia en las fracturas de cadera
Presentaciones	Comprimidos recubiertos con película 20 mg	Comprimidos recubiertos con película 60 mg

Fármaco	Bazedoxifeno	Raloxifeno
Posología y forma de administración	1 comprimido de 20 mg/día por vía oral (143)	1 comprimido de 60 mg/día por vía oral (144)
Duración del tratamiento	No limitada según ficha técnica	
Insuficiencia renal	TFG 30 - 89 mL/min/1,73 m^2 (IR leve-moderada): no es necesario ajustar la dosis TFG ≤ 29 mL/min/1,73 m^2 (IR grave): no se recomienda	TFG 30 - 89 mL/min/1,73 m^2 (IR leve-moderada): se recomienda utilizar con precaución TFG ≤ 29 mL/min/1,73 m^2 (IR grave): no se recomienda
Insuficiencia hepática	No se recomienda	
Edad avanzada	No es necesario ajustar la dosis	
Consejos de administración	Se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comida	
Contraindicaciones	- Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes - Mujeres en edad fértil - Presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa de retina) - Sangrado uterino inexplicado - Signos o síntomas de cáncer de endometrio - Embarazo y lactancia	
Advertencias y precauciones	- No se recomienda su uso en mujeres con riesgo incrementado de accidentes tromboembólicos venosos - Se recomienda administrar suplementos de calcio y vitamina D en mujeres con dieta baja en calcio - Precaución en pacientes con hipertrigliceridemia conocida - No se ha estudiado la seguridad en pacientes con cáncer de mama. En estas pacientes, deben administrarse una vez finalizado el tratamiento del cáncer de mama, incluida la terapia coadyuvante - No se recomida la co-administración con estrógenos sistémicos	
Interacciones	- El uso concomitante de sustancias inductoras de las UGT como rifampicina, fenobarbital, carbamzepina y fenitoína puede reducir las concentraciones sistémicas de bazedoxifeno	- Monitorizar el tiempo de protrombina si se administra simultáneamente con warfarina u otros derivados cumarínicos.

Fármaco	Bazedoxifeno	Raloxifeno
	- Bazedoxifeno puede aumentar ligeramente las concentraciones de globulinas transportadoras de hormonas, incluyendo CBG, SHBG y TBG	- No debe administrarse simultáneamente con colestiramina ni otras resinas de intercambio iónico, ya que reducen significativamente la absorción y el ciclo enterohepático del raloxifeno - Raloxifeno puede aumentar ligeramente las concentraciones de globulinas transportadoras de hormonas, incluyendo CBG, SHBG y TBG
Reacciones adversas	- Sofocos, síndrome gripal, edema periférico, calambres y espasmos musculares (muy frecuentes o frecuentes). - Episodios tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa de la retina, tromboflebitis venosa superficial (poco frecuentes) - Reacciones de hipersensibilidad, reacciones cutáneas, somnolencia, sequedad de boca, elevación de triglicéridos en sangre, elevación de alanina aminotransferasa, elevación de aspartato aminotransferasa (frecuentes para bazedoxifeno). - Trombocitopenia, síntomas gastrointestinales, aumento de presión sanguínea, cefalea, erupción, síndromes leves relacionados con la mama, enfermedad tromboembólica arterial (muy raras para raloxifeno).	
Alertas de seguridad	No	
Fecha primera comercialización	2009	1998
Precio*	Bazedoxifeno 20 mg, 28 comprimidos: 31,83 €	Raloxifeno 60 mg, 28 comprimidos: 20,64 €
Coste/día	1,14 €	0,74€
Coste tratamiento anual	414,93 €	269,06 €

CBG: globulina de unión a corticoesteroides; **IH:** insuficiencia hepática; **IR:** insuficiencia renal; **SHBG:** globulina de unión a hormonas sexuales; **TBG:** globulina de unión a tiroxina; **TFG:** tasa de filtrado glomerular; **UGT**: uridina difosfato glucuronosiltransferasa.

Reacciones adversas: muy frecuentes ≥ 1/10, frecuentes ≥ 1/100 a <1/10, poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100, raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000, muy raras < 1/10.000.

* Precio según el catálogo de productos farmacéuticos del Servei Català de la Salut (CatSalut), consultado en febrero 2022. El precio corresponde al PVP+4%IVA menos el descuento según el RD8/2010 (precio de facturación)

Tabla 6. Tabla A1.5. Teriparatida

Fármaco	Teriparatida
Condiciones de prescripción	Sujeto a prescripción médica con receta
Indicación terapéutica según ficha técnica	Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera. Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.
Presentaciones	20 µg/80 µl solución inyectable en pluma precargada
Posología y forma de administración	20 µg por vía subcutánea 1 vez/día
Duración del tratamiento	Máximo 24 meses
Insuficiencia renal	TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m^2 (leve o normal): no es necesario ajustar la dosis. TFG 30 - 59 mL/min/1,73 m^2 (moderada): uso con precaución. TFG ≤ 29 mL/min/1,73 m^2 (grave): no se recomienda.
Insuficiencia hepática	Precaución en pacientes con IH (no se disponen de datos).
Edad avanzada	No es necesario ajuste de dosis.
Consejos de administración	Inyección subcutánea en muslo o abdomen. Desechar la primera dosis antes de usar la pluma por primera vez. Los pacientes deben estar entrenados en el uso de una técnica de inyección adecuada.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes Hipercalcemia preexistente IR grave Enfermedades metabólicas óseas (incluyendo paratiroidismo y enfermedad de Paget de hueso)

Fármaco	Teriparatida
	Osteoporosis diferente a la osteoporosis primaria o inducida por corticoesteroides Elevaciones inexplicadas de fosfatasa alcalina Pacientes que hayan recibido anteriormente radicación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento Embarazo y lactancia
Advertencias y precauciones	Se han observado elevaciones transitorias del calcio sérico que se normalizan pasadas 24 h. Si se toman muestras para medir el calcio sérico, deben hacerse al menos 16 h después de la última inyección Precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente Hipotensión ortostática transitoria con las primeras dosis Precaución en IR moderada Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces Estudios en ratas indicaron un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. No se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses
Interacciones	Precaución en pacientes que toman digitálicos por incremento transitorio de calcio sérico
Reacciones adversas	Dolor en extremidades (muy frecuente) Anemia, disnea, náuseas, vómitos, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico, aumento sudoración, hipercolesterolemia, depresión, calambres musculares, mareo, cefalea, ciática, síncope, vértigo, fatiga, dolor torácico, acontecimientos leves y transitorios en lugar de inyección (dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, purito y ligero sangrado), palpitaciones, hipotensión (frecuentes) Enfisema, hemorroides, hipercalcemia > 2,76 mmol/L, hiperuricemia, mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda, incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis, eritema en lugar de inyección, taquicardia, aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de fosfatasa alcalina, taquicardia (poco frecuentes) Anafilaxia, hipercalcemia > 3,25 mmol/L, IR, posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección (disnea aguda, edema orofacial, urticaria generalizada, dolor torácico y edema, principalmente periférico) (raras)
Alertas de seguridad	No
Fecha primera comercialización	2003

Fármaco	Teriparatida
Precio*	Teriparatida 20 µg/80 µl solución inyectable en 1 pluma precargada, 28 dosis: 317,27 € Teriparatida 20 µg/80 µl solución inyectable en 1 pluma precargada EFG, 28 dosis: 252,16 €
Coste/día	9 €
Coste tratamiento anual	3.287,09 €

EFG: Especialidad Farmacéutica Genérica; **IH:** insuficiencia hepática; **IR:** insuficiencia renal; **TFG:** tasa de filtrado glomerular.

Reacciones adversas: muy frecuentes ≥1/10, frecuentes ≥1/100 a <1/10, poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100, raras ≥1/10.000 a <1/1.000, muy raras <1/10.000.

* Precio según el catálogo de productos farmacéuticos del Servei Català de la Salut (CatSalut), consultado en febrero 2022. El precio corresponde al PVP+4%IVA menos el descuento según el RD8/2010 (precio de facturación).

§ Coste por día calculado en función del precio de la presentación EFG de teriparatida.

Anexo 2. Estrategia de búsquedas

Tabla 7. Tabla A2.1. Búsqueda en Medline/Pubmed (enero de 2018 a junio 2021)

MEDLINE	#1	"Osteoporosis"[Mesh]
PubMed	#2	"Fractures, Bone"[Mesh]
	#3	"Femoral Fractures"[Mesh]
	#4	osteopor*[ti]
	#5	osteopenia[ti]
	#6	osteopaenia[ti]
	#7	fracture*[tiab]
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
	#9	"Denosumab"[Mesh]
	#10	"Diphosphonates"[Mesh]
	#11	"Estrogen Replacement Therapy"[Mesh]
	#12	"Raloxifene Hydrochloride"[Mesh]
	#13	bisphosphonate*[tiab]
	#14	alendronate*[ti]
	#15	risedronate*[ti]
	#16	etidronate*[ti]
	#17	ibandronate*[ti]
	#18	pamidronate*[ti]
	#19	zoledronatoedronic acid[ti]
	#20	denosumab[ti]
	#21	raloxifene*[ti]
	#22	selective estrogen receptor modulator*[ti]
	#23	SERM[ti]
	#24	SERMS[ti]
	#25	strontium[ti]
	#26	tibolone[ti]
	#27	estrogen*[ti]
	#28	estradiol*[ti]
	#29	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
	#30	#8 AND #29
	#31	systematic[sb]
	#32	#30 AND #31
	#33	#32 NOT #30

	#34 (“clinical trials as topic”[mesh: noexp] OR “randomized controlled trial”[pt] OR “controlled clinical trial”[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (“animals”[Mesh] NOT “humans”[Mesh]) #35 #33 AND #34 #36 #33 NOT #35 #37 discontinu*[ti] #38 continu*[ti] #39 stop*[ti] #40 monitor*[ti] #41 extension[ti] #42 duration[ti] #43 #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 #44 #36 AND #43 #45 #32 OR #35 OR #44 Registros: 593

Tabla 8. Tabla A2.2. Búsqueda sobre valores y preferencias de los desenlaces de interés por parte de los pacientes, el uso de recursos y la aceptabilidad de las intervenciones En Medline/Pubmed desde 2018 a Julio 2021

Pubmed					
Search	**Actions**	**Details**	**Query**	**Results**	**Time**
#14			Search: (((osteopor*[ti] OR osteopenia[ti] OR osteopaenia[ti] OR fracture*[tiab]) OR ("Osteoporosis"[Mesh] OR "Fractures, Bone"[Mesh] OR "Femoral Fractures"[Mesh]) AND (2018:2021[pdat])) AND ((Denosumab[Mesh] OR Diphosphonates[Mesh] OR "Estrogen Replacement Therapy"[Mesh] OR Raloxifene Hydrochloride[Mesh] AND (2018:2021[pdat])) OR (bisphosphonate*[tiab] OR alendronate*[ti] OR risedronate*[ti] OR etidronate*[ti] OR ibandronate*[ti] OR pamidronate*[ti] OR zoledronatoedronic acid[ti] OR denosumab[ti] OR raloxifene*[ti] OR selective estrogen receptor modulator*[ti] OR SERM[ti] OR SERMS[ti] OR strontium[ti] OR tibolone[ti] OR estrogen*[ti] OR estradiol*[ti] AND (2018:2021[pdat])) AND (2018:2021[pdat])) AND (2018:2021[pdat])) AND (Qualitative Research[MAJR] OR "Focus Groups"[MAJR] OR "Interviews as Topic"[MAJR] OR qualitative[ti] OR ethnograph*[tiab] OR grounded[ti] OR "focus group*"[ti] OR theoretical[tiab] OR theme*[ti] OR thematic[ti] OR meaning*[ti] OR perception*[ti] OR perspective*[ti] OR expectation*[ti] OR preference*[ti] OR value*[ti] OR acceptab*[ti] AND (2018:2021[pdat])) Filters: from 2018 - 2021 Sort by: Most Recent	Publicaciones potenciales sobre valores y preferencias de los desenlaces de interés por parte de los pacientes y/o aceptabilidad: 27	11:14:52
#13			Search: Qualitative Research[MAJR] OR "Focus Groups"[MAJR] OR "Interviews as Topic"[MAJR] OR qualitative[ti] OR ethnograph*[tiab] OR grounded[ti] OR "focus group*"[ti] OR theoretical[tiab] OR theme*[ti] OR thematic[ti] OR meaning*[ti] OR perception*[ti] OR perspective*[ti] OR expectation*[ti] OR preference*[ti] OR value*[ti] OR acceptab*[ti] Filters: from 2018 - 2021 Sort by: Most Recent	181,455	11:14:02
#11			Search: (((osteopor*[ti] OR osteopenia[ti] OR osteopaenia[ti] OR fracture*[tiab]) OR ("Osteoporosis"[Mesh] OR "Fractures, Bone"[Mesh] OR "Femoral Fractures"[Mesh]) AND (2018:2021[pdat])) AND ((Denosumab[Mesh] OR Diphosphonates[Mesh] OR "Estrogen Replacement Therapy"[Mesh] OR Raloxifene Hydrochloride[Mesh] AND (2018:2021[pdat])) OR (bisphosphonate*[tiab] OR alendronate*[ti] OR risedronate*[ti] OR etidronate*[ti] OR ibandronate*[ti] OR pamidronate*[ti] OR zoledronatoedronic acid[ti] OR denosumab[ti] OR raloxifene*[ti] OR selective estrogen receptor modulator*[ti] OR SERM[ti] OR SERMS[ti] OR strontium[ti] OR tibolone[ti] OR estrogen*[ti] OR estradiol*[ti] AND (2018:2021[pdat])) AND (2018:2021[pdat])) AND (2018:2021[pdat])) AND ("Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR cost effective*[tiab] OR cost utility[tiab] OR cost benefit[tiab] OR Incremental Cost Effectiveness[tiab] OR ICER[tiab] OR Quality Adjusted Life Year*[tiab] OR QALY[tiab] OR cost*[ti] AND (2018:2021[pdat])) Filters: from 2018 - 2021 Sort by: Most Recent	Publicaciones potenciales sobre uso de recursos: 52	11:12:36
#10			Search: "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR cost effective*[tiab] OR cost utility[tiab] OR cost benefit[tiab] OR Incremental Cost Effectiveness[tiab] OR ICER[tiab] OR Quality Adjusted Life Year*[tiab] OR QALY[tiab] OR cost*[ti] Filters: from 2018 - 2021 Sort by: Most Recent	59,798	11:12:17
#9			Search: ((osteopor*[ti] OR osteopenia[ti] OR osteopaenia[ti] OR fracture*[tiab]) OR ("Osteoporosis"[Mesh] OR "Fractures, Bone"[Mesh] OR "Femoral Fractures"[Mesh]) AND (2018:2021[pdat])) AND ((Denosumab[Mesh] OR Diphosphonates[Mesh] OR "Estrogen Replacement Therapy"[Mesh] OR Raloxifene Hydrochloride[Mesh] AND (2018:2021[pdat])) OR	2,318	11:11:52

Pubmed					
Search	**Actions**	**Details**	**Query**	**Results**	**Time**
			(bisphosphonate*[tiab] OR alendronate*[ti] OR risedronate*[ti] OR etidronate*[ti] OR ibandronate*[ti] OR pamidronate*[ti] OR zoledronatoedronic acid[ti] OR denosumab[ti] OR raloxifene*[ti] OR selective estrogen receptor modulator*[ti] OR SERM[ti] OR SERMS[ti] OR strontium[ti] OR tibolone[ti] OR estrogen*[ti] OR estradiol*[ti] AND (2018:2021[pdat])) AND (2018:2021[pdat])) Filters: from 2018 - 2021 Sort by: Most Recent		
#8			Search: (Denosumab[Mesh] OR Diphosphonates[Mesh] OR "Estrogen Replacement Therapy"[Mesh] OR Raloxifene Hydrochloride[Mesh] AND (2018:2021[pdat])) OR (bisphosphonate*[tiab] OR alendronate*[ti] OR risedronate*[ti] OR etidronate*[ti] OR ibandronate*[ti] OR pamidronate*[ti] OR zoledronatoedronic acid[ti] OR denosumab[ti] OR raloxifene*[ti] OR selective estrogen receptor modulator*[ti] OR SERM[ti] OR SERMS[ti] OR strontium[ti] OR tibolone[ti] OR estrogen*[ti] OR estradiol*[ti] AND (2018:2021[pdat])) Filters: from 2018 - 2021 Sort by: Most Recent	12,127	11:11:30
#7			Search: bisphosphonate*[tiab] OR alendronate*[ti] OR risedronate*[ti] OR etidronate*[ti] OR ibandronate*[ti] OR pamidronate*[ti] OR zoledronatoedronic acid[ti] OR denosumab[ti] OR raloxifene*[ti] OR selective estrogen receptor modulator*[ti] OR SERM[ti] OR SERMS[ti] OR strontium[ti] OR tibolone[ti] OR estrogen*[ti] OR estradiol*[ti] Filters: from 2018 - 2021 Sort by: Most Recent	10,981	11:10:28
#6			Search: Denosumab[Mesh] OR Diphosphonates[Mesh] OR "Estrogen Replacement Therapy"[Mesh] OR Raloxifene Hydrochloride[Mesh] Filters: from 2018 - 2021 Sort by: Most Recent	3,429	11:10:02
#4			Search: (osteopor*[ti] OR osteopenia[ti] OR osteopaenia[ti] OR fracture*[tiab]) OR ("Osteoporosis"[Mesh] OR "Fractures, Bone"[Mesh] OR "Femoral Fractures"[Mesh]) Filters: from 2018 - 2021 Sort by: Most Recent	58,235	11:05:36
#3			Search: (osteopor*[ti] OR osteopenia[ti] OR osteopaenia[ti] OR fracture*[tiab]) OR ("Osteoporosis"[Mesh] OR "Fractures, Bone"[Mesh] OR "Femoral Fractures"[Mesh]) Sort by: Most Recent	355,567	11:05:13
#2			Search: osteopor*[ti] OR osteopenia[ti] OR osteopaenia[ti] OR fracture*[tiab] Sort by: Most Recent	295,577	11:04:55
#1			Search: "Osteoporosis"[Mesh] OR "Fractures, Bone"[Mesh] OR "Femoral Fractures"[Mesh] Sort by: Most Recent	233,264	11:04:36

Anexo 3. Lista de GPC y recomendaciones consideradas

Recomendaciones sobre qué tratamiento anti-OP administrar según tipo de población

Cada una de las recomendaciones enumeradas a continuación especifican el nivel de evidencia que las sustenta y/o su grado de recomendación. La escala utilizada para establecer los niveles y grados puede variar según la GPC. Para más detalles se recomienda consultar cada una de las guías.

Población con fractura de cadera

[SIGN, 2021] (44) Se recomienda ácido zoledrónico para prevenir nuevas fracturas en mujeres posmenopáusicas con fractura de cadera que no pueden o no quieren recibir tratamientos orales para la osteoporosis, sin realizar mediciones de DMO si se considera que son inapropiadas o poco prácticas. / Fuerte

[RACGP & OA, 2017] (118) El ranelato de estroncio a una dosis de 2 g por día es una opción eficaz de segunda línea para reducir el riesgo de nuevas fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas con fracturas prevalentes. El ranelato de estroncio no debe utilizarse en pacientes con enfermedad cardiovascular previa o clínicamente activa o hipertensión no controlada y solo debe usarse cuando otros medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis no sean adecuados. /A

Población con fractura de cadera y/o fractura vertebal

[RACGP & OA, 2017] (118) Se recomienda el tratamiento con teriparatida para reducir el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con osteoporosis que han sufrido una nueva fractura mientras recibían terapia antirresortiva o en quienes la terapia antirresortiva está contraindicada. /A

Población con fractura vertebral

[SIGN, 2021] (44) En mujeres posmenopáusicas con al menos dos fracturas vertebrales moderadas o una severa de traumatismo leve, se recomienda la teriparatida sobre los bisfosfonatos orales para prevenir la fractura vertebral. / Fuerte

[SIGN, 2021] (44) En mujeres posmenopáusicas con al menos una fractura vertebral grave o dos fracturas vertebrales moderadas por traumatismo bajo, se recomienda el romosozumab sobre los bisfosfonatos orales para prevenir más fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. / Fuerte

[AACE, 2020] (122) El ibandronato o el raloxifeno pueden ser una terapia inicial apropiada en algunos casos para pacientes que requieren medicamentos con eficacia específica para la columna vertebral. Best evidence level 1 (alta)/ Grado B (fuerte)

Población con fractura vertebral y/u osteoporosis probada

[SIGN, 2021] (44) Se recomienda ácido alendrónico, risedronato, ácido zoledrónico para prevenir fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales y fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales preexistentes y / o osteoporosis probada por DXA. / Fuerte

[Shoback, 2020] (125) En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con riesgo muy alto de fractura, como aquellas con fracturas vertebrales graves o múltiples, recomendamos el tratamiento con teriparatida o abaloparatida durante un máximo de 2 años para la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales. Moderada calidad/Fuerte

[RACGP & OA, 2017] (118) Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) deben considerarse como una opción de tratamiento para las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis en las que las fracturas vertebrales se consideran el mayor riesgo de osteoporosis (sobre la base de una DMO de la columna baja y / o una fractura vertebral existente) y cuando otros agentes son mal tolerados. Los SERM pueden ser particularmente útiles en mujeres posmenopáusicas más jóvenes con riesgo de fractura vertebral y que tienen antecedentes familiares o previos de cáncer de mama. /A

Población con osteoporosis probada o grave o riesgo alto de fractura

[SIGN, 2021] (44) Se puede considerar el ácido ibandrónico oral (150 mg mensuales) para prevenir fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis comprobada por DXA. /Condicional

[SIGN, 2021] (44) Se puede considerar el ácido ibandrónico intravenoso (3 mg cada tres meses) para prevenir fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis comprobada por DXA que son intolerantes a la terapia oral o aquellos en quienes la adherencia a la terapia oral puede ser difícil. /Condicional

[SIGN, 2021] (44) El ranelato de estroncio se puede considerar para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes posmenopáusicos graves para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida cuando otros tratamientos están contraindicados. /Condicional

[SIGN, 2021] (44) El denosumab se recomienda para prevenir fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis comprobada por DXA para quienes los bisfosfonatos orales son inadecuados por contraindicación, intolerancia o incapacidad para cumplir con la especial instrucción de administración. / Fuerte

[SIGN, 2021] (44) Se recomienda la teriparatida (hormona paratiroidea 1-34) para prevenir fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave. / Fuerte

[SIGN, 2021] (44) El raloxifeno puede considerarse como una opción de tratamiento para la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas cuando otros tratamientos están contraindicados o no son adecuados / Condicional

[AACE, 2020] (122) Los agentes aprobados con eficacia para reducir las fracturas de cadera, no vertebrales y de columna, incluidos alendronato, denosumab, risedronato y zoledronato, son apropiados como terapia inicial para la mayoría de los pacientes osteoporóticos con alto riesgo de fractura. Best evidence level 1 (alta)/ Grado A (muy fuerte)

[AACE, 2020] (122) Se debe considerar abaloparatida, denosumab, romosozumab, teriparatida y zoledronato para pacientes que no pueden utilizar la terapia oral y como terapia inicial para pacientes con riesgo de fractura muy alto. Best evidence level 1 (alta)/ Grado A (muy fuerte)

[Shoback, 2020] (125) En mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas, recomendamos el tratamiento inicial con bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ácido zoledrónico e ibandronato) para reducir el riesgo de fracturas. Observación técnica: no se recomienda el ibandronato para reducir el riesgo de fracturas no vertebrales o de cadera. Alta calidad/Fuerte

[Shoback, 2020] (125) En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que tienen un alto riesgo de fracturas osteoporóticas, recomendamos utilizar denosumab como tratamiento inicial alternativo. Alta calidad/Fuerte

[Shoback, 2020] (125) El raloxifeno puede considerarse como una opción de tratamiento para la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas cuando otros tratamientos están contraindicados o no son adecuados / Condicional

[RACGP & OA, 2017] (118) Se recomienda la terapia con bisfosfonatos (alendronato, risedronato o ácido zoledrónico) para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con alto riesgo de fractura (aquellos con osteoporosis según criterios de DMO o un mínimo traumatismo previo). / A

[RACGP & OA, 2017] (118) El denosumab se recomienda para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de fractura por traumatismo mínimo. /A

[RACGP & OA, 2017] (118) El denosumab debe considerarse una alternativa a los bisfosfonatos para el tratamiento de hombres con mayor riesgo de fractura por traumatismo mínimo. /B

[RACGP & OA, 2017] (118) Se recomienda la terapia antirresortiva para reducir el riesgo de fracturas en personas mayores de 75 años con osteoporosis. /A

[RACGP & OA, 2017] (118) Se puede considerar la terapia anabólica con teriparatida para reducir el riesgo de fracturas vertebrales en personas mayores de 75 años con osteoporosis. /C

[ACP, Qaseem 2017] (119) El ACP recomienda que los médicos ofrezcan tratamiento farmacológico con alendronato, risedronato, ácido zoledrónico o denosumab para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis conocida. Calidad alta/ Recomendación fuerte

[ACP, Qaseem 2017] (119) La ACP recomienda que los médicos ofrezcan tratamiento farmacológico con bisfosfonatos para reducir el riesgo de fractura vertebral en hombres con osteoporosis clínicamente reconocida. Calidad baja/Recomendación débil

Recomendaciones sobre la duración del tratamiento anti-OP a administrar según tipo de población

Recomendaciones en las que no se especifica la población (ligadas a las recomendaciones donde se especifica la población diana)

[SIGN, 2021] (44) Dado que la interrupción de la teriparatida se asocia con la pérdida ósea, se debe considerar el tratamiento con un agente antirresortivo para mantener el aumento de la densidad ósea una vez finalizado el tratamiento con la teriparatida. /Condicional

[AACE,2020] (122) Limite el tratamiento con abaloparatida y teriparatida a 2 años y siga la terapia con abaloparatida o teriparatida con un bisfosfonato o denosumab. Best evidence level 1 (alta)/ Grado A (muy fuerte)

[AACE,2020] (122) En el caso de los bisfosfonatos orales, considere la posibilidad de un descanso de los bisfosfonatos después de 5 años de tratamiento si el riesgo de fractura ya no es alto (por ejemplo, cuando la puntuación T es superior a -2,5 o el paciente ha permanecido libre de fracturas), pero continúe el tratamiento hasta 5 años adicionales si el riesgo de fractura sigue siendo alto. Best Evidence Level 2 (moderada) /Grado B (fuerte)

[SER,2018] (116) Se recomienda reevaluar el riesgo de fractura tras cinco años de tratamiento con bisfosfonatos orales o tras tres años de tratamiento con ácido zoledrónico. No informado/ D

Población con fractura vertebral y/u osteoporosis probada

[Shoback, 2020] (125) En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con riesgo muy alto de fractura, como aquellas con fracturas vertebrales graves o múltiples, recomendamos el tratamiento con teriparatida o abaloparatida durante un máximo de 2 años para la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales. Moderada calidad/Fuerte

[RACGP & OA, 2017] (118) Reconsidere la necesidad de continuar el tratamiento con bisfosfonatos después de 5 a 10 años en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con osteoporosis que han respondido bien al tratamiento (puntuación T $\geq -2{,}5$ y sin fracturas recientes). Si la DMO permanece baja (puntaje T ≤ -2.5) y / o hay fracturas vertebrales incidentes, continúe el tratamiento. El tratamiento debe reiniciarse si hay evidencia de pérdida ósea, especialmente en la cadera, o si se mantiene una fractura por traumatismo mínimo adicional. / D

Población con osteoporosis probada o grave o riesgo alto de fractura

[SIGN, 2021] (44) Repetir las mediciones de DMO por DXA después de un intervalo de tres años se puede considerar para evaluar la respuesta al tratamiento en mujeres posmenopáusicas con ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido zoledrónico o denosumab. /Condicional

[SIGN, 2021] (44) El ácido alendrónico puede continuarse durante un máximo de 10 años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, especialmente aquellas que tienen un alto riesgo de fractura vertebral. / Condicional

[SIGN, 2021] (44) El risedronato puede continuarse hasta siete años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. / Condicional

[SIGN, 2021] (44) Se recomienda ácido zoledrónico (5 mg, por vía intravenosa) anualmente durante tres años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. El beneficio clínico del ácido zoledrónico anual en la prevención de fracturas más allá de los tres años es incierto. /Fuerte

[SIGN, 2021] (44) El ranelato de estroncio puede continuarse hasta 10 años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave cuando otros tratamientos no son adecuados. / Condicional

[SIGN, 2021] (44) El denosumab debe continuarse durante cinco años para el tratamiento de pacientes con osteoporosis y puede continuarse hasta por 10 años en pacientes con alto riesgo de fractura. /Fuerte y condicional

[Shoback, 2020] (125) En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que toman denosumab, la administración de denosumab no debe retrasarse ni interrumpirse sin un antirresortivo posterior (p. ej., bisfosfonato, terapia hormonal o modulador selectivo del receptor de estrógeno) u otra terapia administrada para prevenir un rebote en el recambio óseo y para disminuir el riesgo de pérdida rápida de densidad mineral ósea y un mayor riesgo de fractura. Sin calificar (declaración de buenas prácticas)

[Shoback, 2020] (125) En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que han completado un ciclo de teriparatida o abaloparatida, recomendamos el tratamiento con terapias antirresortivas para la osteoporosis para mantener las ganancias de densidad ósea. Baja calidad/Fuerte

[Shoback, 2020] (125) En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que están tomando bisfosfonatos, recomendamos que se reevalúe el riesgo de fractura después de 3 a 5 años, y las mujeres que permanecen en alto riesgo de fracturas deben continuar el tratamiento, mientras que aquellas que tienen un riesgo de fracturas bajo a moderado se las debe considerar para unas "vacaciones de bisfosfonatos". Baja calidad/Fuerte

[Shoback, 2020] (125) En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que están tomando denosumab, sugerimos que se reevalúe el riesgo de fractura después de 5 a 10 años y que las mujeres que siguen en alto riesgo de fracturas deben continuar con denosumab o ser tratadas con otras terapias para la osteoporosis. Muy baja/Condicional

[Shoback, 2020] (125) En mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea y alto riesgo de fracturas que están siendo tratadas por osteoporosis, sugerimos monitorear la densidad mineral ósea mediante absorciometría de rayos X de energía dual en la columna y la cadera cada 1 a 3 años para evaluar la respuesta al tratamiento. Observación técnica: La monitorización de los marcadores de recambio óseo (telopéptido de reticulación C-terminal en suero para la terapia antirresortiva o propéptido de procolágeno tipo N-terminal para la terapia anabólica ósea) es una forma alternativa de identificar la respuesta deficiente o la falta de adherencia a la terapia. Muy baja/Condicional

[Shoback, 2020] (125) En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que están tomando denosumab, sugerimos que se reevalúe el riesgo de fractura después de 5 a 10 años y que las mujeres que siguen en alto riesgo de fracturas deben continuar con denosumab o ser tratadas con otras terapias para la osteoporosis. Muy baja/Condicional

[SER,2018] (116) En pacientes con alto riesgo de fractura y tratamiento prolongado con bisfosfonatos (>5 años para los orales o >3 años para los iv.) se recomienda no suspender el tratamiento ya que el riesgo de fractura atípica

de fémur es muy bajo y los beneficios en reducción de fracturas superan en gran manera el riesgo de fractura atípica. No informado/ D

[ACP, Qaseem 2017] (119) La ACP recomienda que los médicos traten a las mujeres osteoporóticas con terapia farmacológica durante 5 años. Calidad baja/Recomendación débil

Anexo 4. Lista de publicaciones excluidas

Tabla 9. Tabla A4. Lista de publicaciones excluidas en fase de elegibilidad (nivel texto completo) con motivos de exclusión

Referencia	Motivo de exclusión
• Lei Shi, Nan Min, Fei Wang, Qing-Yun Xue, "Bisphosphonates for Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials", BioMed Research International, vol. 2019, Article ID 2594149, 10 pages, 2019. https://doi.org/10.1155/2019/2594149 • Lu K, Yin Y, Li C, Jin Y, Shan HQ. Efficacy of annual zoledronatoedronic acid in initial percutaneous kyphoplasty patients with osteoporotic vertebral compression fractures: a 3-year follow-up study. Osteoporos Int. 2021 Jul;32(7):1429-1439. doi: 10.1007/s00198-020-05816-z. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33462653. • Weiran Hu, Hongqiang Wang, Xinge Shi, Yuepeng Song, Guangquan Zhang, Shuai Xing, Kai Zhang, Yanzheng Gao, "Effect of Preoperative Zoledronatoedronic Acid Administration on Pain Intensity after Percutaneous Vertebroplasty for Osteoporotic Vertebral Compression Fractures", Pain Research and Management, vol. 2020, Article ID 8039671, 8 pages, 2020. https://doi.org/10.1155/2020/8039671 • Ikeda S, Nakamura E, Narusawa K, Fukuda F, Matsumoto H, Nakai K, Sakata T, Yoshioka T, Fujino Y, Sakai A; KOTU T-WRAP Study Investigators. Comparison of once-weekly teriparatide and alendronate against new osteoporotic vertebral fractures at week 12. J Bone Miner Metab. 2020 Jan;38(1):44-53. doi: 10.1007/s00774-019-01023-x. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31297652. • Zhang J, Zhang T, Xu X, Cai Q, Zhao D. Zoledronatoedronic acid combined with percutaneous kyphoplasty in the treatment of osteoporotic compression fracture in a single T12 or L1 vertebral body in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019 Jul;30(7):1475-1480. doi: 10.1007/s00198-019-04896-w. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30976888. • Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. Singapore Med J. 2019 Jul;60(7):364-378. doi: 10.11622/smedj.2019028. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30854568; PMCID: PMC6658653. • Soldozy S, Sarathy D, Skaff A, Montgomery SR Jr, Young S, Desai B, Sokolowski JD, Buchholz AL, Shaffrey ME, Syed HR. Pharmacologic considerations in patients with osteoporosis undergoing lumbar interbody fusion: A systematic review. Clin Neurol Neurosurg. 2020 Sep;196:106030. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106030. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32622110. • Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, Nigwekar SU, Leder BZ, Solomon DH. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1753-1765. doi: 10.1210/jc.2018-02236. PMID: 30535289; PMCID: PMC6447951. • Tan, Xiang BS1; Wen, Fei MS1; Yang, Wei MS1; Xie, Ji-Yong BS1; Ding, Liang-Liang MS2; Mo, Yu-Xia MS3 Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China), Menopause: August 2019 - Volume 26 - Issue 8 - p 929-939. doi: 10.1097/GME.0000000000001321 • Cummings SR, Lui LY, Eastell R, Allen IE. Association Between Drug Treatments for Patients With Osteoporosis and Overall Mortality Rates: A Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2019 Nov 1;179(11):1491-1500. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2779. PMID: 31424486; PMCID: PMC6704731. • Dömötör ZR, Vörhendi N, Hana´ k L, Hegyi P, Kiss S, Csiki E, Szakó L, Pa´rniczky A and Ero˝ ss B (2020) Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front. Endocrinol. 11:573976. doi: 10.3389/fendo.2020.573976 • Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. Int J Surg. 2019 Jun;66:1-11. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.03.004. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890377. • Kataoka Y, Luo Y, Chaimani A, Onishi A, Kimachi M, Tsujimoto Y, Murad MH, Li T, Cipriani A, Furukawa TA. Cumulative network meta-analyses, practice guidelines, and actual prescriptions for postmenopausal osteoporosis: a meta-epidemiological study. Arch Osteoporos. 2020 Feb 23;15(1):21. doi: 10.1007/s11657-020-0697-8. PMID: 32088774.	No población

Referencia	Motivo de exclusión
• Yang L, Kang N, Yang JC, Su QJ, Liu YZ, Guan L, Liu T, Meng XL, Wang Y, Hai Y. Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Mar;23(6):2640-2668. doi: 10.26355/eurrev_201903_17414. PMID: 30964193. • He B, Zhao JQ, Zhang MZ, Quan ZX. Zoledronatoedronic acid and fracture risk: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021 Feb;25(3):1564-1573. doi: 10.26355/eurrev_202102_24865. PMID: 33629326. • Fan G, Zhao Q, Lu P, Chen H, Tan W, Guo W, Liu C, Liu J. Comparison between teriparatide and bisphosphonates for improving bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020 Apr;99(15):e18964. doi: 10.1097/MD.0000000000018964. PMID: 32282692; PMCID: PMC7220409. • Wu J, Zhang Q, Yan G, Jin X. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2018 Aug 2;13(1):194. doi: 10.1186/s13018-018-0865-3. PMID: 30071889; PMCID: PMC6090940. • Wu XG, Zhang DY, Zhu BQ, Li AM. Efficacy of zoledronatoedronic acid with percutaneous kyphoplasty/vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Dec;24(23):12358-12367. doi: 10.26355/eurrev_202012_24030. PMID: 33336756. • Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, Ji L. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta- analysis. Bone. 2020 Jan;130:115121. doi: 10.1016/j.bone.2019.115121. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678488. • Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittoes N, Selby P, Davis S. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. Bone. 2020 Jan;130:115081. doi: 10.1016/j.bone.2019.115081. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31626995. • Hernandez AV, Pérez-López FR, Piscoya A, Pasupuleti V, Roman YM, Thota P, Herrera A. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Maturitas. 2019 Nov;129:12-22. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.08.003. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31547908. • FretesN, Vellios E, Sharma A, Ajiboye RM. Radiographic and functional outcomes of bisphosphonate use in lumbar fusion: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. Eur Spine J. 2020 Feb;29(2):272-281. doi: 10.1007/s00586-019-06090-2. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31385042. • Ouyang, Y., Chen, S., Wan, T., Zheng, G., & Sun, G. (2021). The effects of teriparatide and bisphosphonates on new fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine, 100(7), e24839. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024839 • Ferrieres L, Degboe Y, Laroche M, Constantin A, Ruyssen-Witrand A. No impact of anti-Rank ligand and PTH analogs on cardiovascular risk in postmenopausal osteoporosis: a systematic literature review and meta-analysis. Arch Osteoporos. 2020 Jan 3;15(1):10. doi: 10.1007/s11657-019-0672-4. PMID: 31897759. • Li K, Gong H, Xie R, Gu J, Wang S, Lin C, Yin J, Hou X, Zhang Q, Li L, Hao Y. Clinical efficacy of zoledronatoedronic acid combined with percutaneous kyphoplasty in the prevention and treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Apr 2;100(13):e25215. doi: 10.1097/MD.0000000000025215. PMID: 33787604; PMCID: PMC8021281. • Zeng, L. F., Pan, B. Q., Liang, G. H., Luo, M. H., Cao, Y., Guo, D., Chen, H. Y., Pan, J. K., Huang, H. T., Liu, Q., Guan, Z. T., Han, Y. H., Zhao, D., Zhao, J. L., Hou, S. R., Wu, M., Lin, J. T., Li, J. H., Liang, W. X., Ou, A. H., ... Liu, J. (2019). Does Routine Anti-Osteoporosis Medication Lower the Risk of Fractures in Male Subjects? An Updated Systematic Review With Meta-Analysis of Clinical Trials. Frontiers in pharmacology, 10, 882. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00882 • Tsai SHL, Chien RS, Lichter K, Alharthy R, Alvi MA, Goyal A, Bydon M, Fu TS, Lin TY. Teriparatide and bisphosphonate use in osteoporotic spinal fusion patients: a systematic review and meta-analysis. Arch Osteoporos. 2020 Oct 8;15(1):158. doi: 10.1007/s11657-020-00738-z. PMID: 33030619. • Wu CH, Hung WC, Chang IL, Tsai TT, Chang YF, McCloskey EV, Watts NB, McClung MR, Huang CF, Chen CH, Wu KL, Tsai KS, Chan DC, Chen JF, Tu ST, Hwang JS, Xia W, Matsumoto T, Chung YS, Cooper	

Referencia	Motivo de exclusión
C, Kanis JA, Yang RS, Chan WP. Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: Systemic review and meta-analysis. Bone Rep. 2020 Oct 27;13:100729. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100729. PMID: 33195764; PMCID: PMC7645632. • Fatima N, Massaad E, Hadzipasic M, Shankar GM, Shin JH. Assessment of the efficacy of teriparatide treatment for osteoporosis on lumbar fusion surgery outcomes: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev. 2021 Jun;44(3):1357-1370. doi: 10.1007/s10143-020-01359-3. Epub 2020 Jul 30. Erratum in: Neurosurg Rev. 2021 Nov 13;: PMID: 32728969. • Gonzalo Mariscal, Jorge H. Nuñez, Sanjay Bhatia, Carlos Barrios, and Pedro Domenech-Fernández.Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy.Apr 2020.29-36.http://doi.org/10.1089/mab.2019.0049 • Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM, Rawdin A, Wong R, Goka E, Gittoes N, Selby P. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2020 Jun;24(29):1-314. doi: 10.3310/hta24290. PMID: 32588816; PMCID: PMC7357239. • Yang, C., Le, G., Lu, C., Wei, R., Lan, W., Tang, J., & Zhan, X. (2020). Effects of teriparatide compared with risedronate in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine, 99(7), e19042. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000019042 • Body JJ, Marin F, Kendler DL, Zerbini CAF, López-Romero P, Möricke R, Casado E, Fahrleitner-Pammer A, Stepan JJ, Lespessailles E, Minisola S, Geusens P. Efficacy of teriparatide compared with risedronate on FRAX®-defined major osteoporotic fractures: results of the VERO clinical trial. Osteoporos Int. 2020 Oct;31(10):1935-1942. doi: 10.1007/s00198-020-05463-4. Epub 2020 May 30. PMID: 32474650; PMCID: PMC7497508. • Geusens P, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, López-Romero P, Marin F. Distribution of Prevalent and Incident Vertebral Fractures and Their Association with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women in the Teriparatide Versus Risedronate VERO Clinical Trial. Calcif Tissue Int. 2020 Jun;106(6):646-654. doi: 10.1007/s00223-020-00683-6. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32157334. • van de Laarschot DM, McKenna MJ, Abrahamsen B, Langdahl B, Cohen-Solal M, Guañabens N, Eastell R, Ralston SH, Zillikens MC. Medical Management of Patients After Atypical Femur Fractures: a Systematic Review and Recommendations From the European Calcified Tissue Society. J Clin Endocrinol Metab. 2020 May 1;105(5):1682–99. doi: 10.1210/clinem/dgz295. PMID: 31867670; PMCID: PMC7121199. • Ferrari S, Butler PW, Kendler DL, Miller PD, Roux C, Wang AT, Huang S, Wagman RB, Lewiecki EM. Further Nonvertebral Fracture Reduction Beyond 3 Years for Up to 10 Years of Denosumab Treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Aug 1;104(8):3450-3461. doi: 10.1210/jc.2019-00271. PMID: 31125092. • Zhou J, Liu B, Qin MZ, Liu JP. Fall Prevention and Anti-Osteoporosis in Osteopenia Patients of 80 Years of Age and Older: A Randomized Controlled Study. Orthop Surg. 2020 Jun;12(3):890-899. doi: 10.1111/os.12701. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32495521; PMCID: PMC7307256. • Minisola S, Marin F, Kendler DL, Geusens P, Zerbini CAF, Russo LA, Casado E, Fahrleitner-Pammer A, Stepan JJ, Lespessailles E, Moericke R, Bagur A, Lakatos P, López-Romero P, Body JJ. Serum 25-hydroxy-vitamin D and the risk of fractures in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial. Arch Osteoporos. 2019 Jan 18;14(1):10. doi: 10.1007/s11657-019-0561-x. PMID: 30659410. • Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shepshelovich D, Tsvetov G, Gafter-Gvili A. Risk for Infections During Treatment With Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020 May 1;105(5):dgz322. doi: 10.1210/clinem/dgz322. PMID: 31899506. • Shigenobu K, Hashimoto T, Kanayama M, Ohha H, Yamane S. The efficacy of osteoporotic treatment in patients with new spinal vertebral compression fracture pain, ADL, QOL, bone metabolism and fracture-healing - In comparison with weekly teriparatide with bisphosphonate. Bone Rep. 2019 Jul 25;11:100217. doi: 10.1016/j.bonr.2019.100217. PMID: 31440529; PMCID: PMC6700423. • Chen Y, Liu R, Hettinghouse A, Wang S, Liu G, Liu CJ. Clinical Application of Teriparatide in Fracture Prevention: A Systematic Review. JBJS Rev. 2019 Jan;7(1):e10. doi: 10.2106/JBJS.RVW.18.00052. PMID: 30694878. • Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Bastin S, Gamble GD. Effects of Zoledronatoedronate on Cancer, Cardiac Events, and Mortality in Osteopenic Older Women. J Bone Miner Res. 2020 Jan;35(1):20-27. doi: 10.1002/jbmr.3860. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31603996.	

Referencia	Motivo de exclusión
• Body JJ, Marin F, Kendler DL, Zerbini CAF, López-Romero P, Möricke R, Casado E, Fahrleitner-Pammer A, Stepan JJ, Lespessailles E, Minisola S, Geusens P. Efficacy of teriparatide compared with risedronate on FRAX®-defined major osteoporotic fractures: results of the VERO clinical trial. Osteoporos Int. 2020 Oct;31(10):1935-1942. doi: 10.1007/s00198-020-05463-4. Epub 2020 May 30. PMID: 32474650; PMCID: PMC7497508. • Kendler DL, Marin F, Geusens P, López-Romero P, Lespessailles E, Body JJ, Minisola S. Psychotropic medications and proton pump inhibitors and the risk of fractures in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial. Bone. 2020 Jan;130:115113. doi: 10.1016/j.bone.2019.115113. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31654779. • Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, Body JJ, Lespessailles E, Greenspan SL, Bagur A, Stepan JJ, Lakatos P, Casado E, Moericke R, López-Romero P, Fahrleitner-Pammer A. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. J Bone Miner Res. 2018 May;33(5):783-794. doi: 10.1002/jbmr.3384. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29329484. • Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, Roux C, Törring O, Valter I, Wang AT, Brown JP. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. J Bone Miner Res. 2018 Feb;33(2):190-198. doi: 10.1002/jbmr.3337. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29105841. • T. Lin, S.-G. Yan, X.-Z. Cai, Z.-M. Ying (2012). Bisphosphonates for periprosthetic bone loss after joint arthroplasty: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. , 23(6), 1823–1834. doi:10.1007/s00198-011-1797-5. • Bhandari M, Bajammal S, Guyatt GH, Griffith L, Busse JW, Schünemann H, Einhorn TA. Effect of bisphosphonates on periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty. A meta-analysis. J Bone Joint Surg Am. 2005 Feb;87(2):293-301. doi: 10.2106/JBJS.D.01772. PMID: 15687150. • Ren L, Wang W. Effect of risedronate on femoral periprosthetic bone loss following total hip replacement: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Apr;97(17):e0379. doi: 10.1097/MD.0000000000010379. PMID: 29702983; PMCID: PMC5944478. • Muren O, Akbarian E, Salemyr M, Bodén H, Eisler T, Stark A, Sköldenberg O. No effect of risedronate on femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty. A 4-year follow-up of 61 patients in a double-blind, randomized placebo-controlled trial. Acta Orthop. 2015;86(5):569-74. doi: 10.3109/17453674.2015.1041846. PMID: 25885280; PMCID: PMC4564779. • Scott DF, Woltz JN, Smith RR. Effect of zoledronatoedronic acid on reducing femoral bone mineral density loss following total hip arthroplasty: preliminary results of a prospective randomized trial. J Arthroplasty, 2013, 28: 671–675. • Huang, TW., Wang, CJ., Shih, HN. et al. Bone turnover and periprosthetic bone loss after cementless total hip arthroplasty can be restored by zoledronatoedronic acid: a prospective, randomized, open-label, controlled trial. BMC Musculoskelet Disord 18, 209 (2017). https://doi.org/10.1186/s12891-017-1577-2 • Lin TL, Wang SJ, Fong YC, Hsu CJ, Hsu HC, Tsai CH (2013) Discontinuation of alendronate and administration of bone-forming agents after surgical nailing may promote union of atypical femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. BMC Res Notes 6:11 • Hennigs T, Arabmotlagh M, Schwarz A, Zichner L. Dosisabhängige Prophylaxe des frühen periprothetischen Knochenschwundes durch Alendronat [Dose-dependent prevention of early periprosthetic bone loss by alendronate]. Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2002 Jan-Feb;140(1):42-7. German. doi: 10.1055/s-2002-22090. PMID: 11898063. • Petri K. Venesmaa; Heikki P. J. Kröger; Hannu J. A. Miettinen; Jukka S. Jurvelin; Olavi T. Suomalainen; Esko M. Alhava (2001). Alendronate Reduces Periprosthetic Bone Loss After Uncemented Primary Total Hip Arthroplasty: A Prospective Randomized Study. , 16(11), 2126–2131. doi:10.1359/jbmr.2001.16.11.2126. • Prieto-Alhambra, D.; Javaid, M. K.; Judge, A.; Murray, D.; Carr, A.; Cooper, C.; Arden, N. K. (2011). Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. BMJ, 343(dec06 1), d7222–d7222. doi:10.1136/bmj.d7222. • Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. Ann Intern Med 2014;161:711-23. • Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2016;31:16-35.	

Referencia	Motivo de exclusión
• Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res 2015;30:3-23. • Shane E, Burr D, Ebeling PR et al; American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2010;25:2267-94. • Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1623–1630. • Barrionuevo P, Gionfriddo MR, Castaneda-Guarderas A, et al. Women's values and preferences regarding osteoporosis treatments: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1631–1636. • Adler RA, et al. (2015) Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 31, No. 1, 16–35 • Adler RA, et al. (2016) CORRIGENDUM Managing Osteoporosis in Patients on Long- Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 31, No. 10, 19-10 • De Villiers TJ, et al. (2016) Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy, Climacteric, DOI: 10.1080/13697137.2016.1196047 • Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, McCloskey EV, Leslie WD (2017) Overview of fracture prediction tools. J Clin Densitom 20:360–367. • Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoledronatoi R, Reginster J-Y, 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) (2013) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 24:23–57 • Shin YH, Shin WC, Kim JW. Effect of Osteoporosis Medication on Fracture Healing: An Evidence Based Review. J Bone Metab. 2020;27(1):15-26. doi:10.11005/jbm.2020.27.1.15. • Molvik H, Khan W. Bisphosphonates and their influence on fracture healing: a systematic review. Osteoporos Int. 2015;26:1251-60. • Zhang D, Potty A, Vyas P, Lane J. The role of recombinant PTH in human fracture healing: a systematic review. J Orthop Trauma. 2014 Jan;28(1):57-62. doi: 10.1097/BOT.0b013e31828e13fe. PMID: 23454854. • Wen, F., Du, H., Ding, L., Hu, J., Huang, Z., Huang, H., Li, K., Mo, Y., & Kuang, A. (2020). Clinical efficacy and safety of drug interventions for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: Network meta-analysis followed by factor and cluster analysis. PloS one, 15(6), e0234123. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234123 • Tsuda, T., Hashimoto, Y., Okamoto, Y. et al. Meta-analysis for the efficacy of bisphosphonates on hip fracture prevention. J Bone Miner Metab 38, 678–686 (2020). https://doi.org/10.1007/s00774-020-01096-z • Xue, Deting; Li, Fangcai; Chen, Gang; Yan, Shigui; Pan, Zhijun (2014). Do bisphosphonates affect bone healing? A meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 9(1), 45–. doi:10.1186/1749-799X-9-45 • Saito T, Sterbenz JM, Malay S, Zhong L, MacEachern MP, Chung KC. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2017 Dec;28(12):3289-3300. doi: 10.1007/s00198-017-4175-0. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28770272. • Wells_GA, Cranney_A, Peterson_J, Boucher_M, Shea_B, Welch_V, Coyle_D, Tugwell_P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD001155. DOI: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.	

Referencia	Motivo de exclusión
• Wells_GA, Cranney_A, Peterson_J, Boucher_M, Shea_B, Welch_V, Coyle_D, Tugwell_P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD004523. DOI: 10.1002/14651858.CD004523.pub3. • Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR (2010) Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 95(3):1174–1181 • Wang M, Wang L, Ye R. Risedronate reduces postoperative bone resorption after cementless total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2018 Apr;52:189-200. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.007. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29448032. • J. Gao, C. Gao, H. Li, G.S. Wang, C. Xu, J. Ran, Effect of zoledronatoedronic acid on reducing femoral bone mineral density loss following total hip arthroplasty: a meta-analysis from randomized controlled trails, Int. J. Surg. 47 (2017) 116–126. • Li YT, Cai HF, Zhang ZL. Timing of the initiation of bisphosphonates after surgery for fracture healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoporos Int. 2015 Feb;26(2):431-41. DOI 10.1007/s00198-014-2903-2 • Shi J, Liang G, Huang R, Liao L, Qin D. Effects of bisphosphonates in preventing periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2018 Sep 4;13(1):225. doi: 10.1186/s13018-018-0918-7. PMID: 30180868; PMCID: PMC6123982.	
• Cosman F, Lewiecki EM, Ebeling PR, Hesse E, Napoli N, Matsumoto T, Crittenden DB, Rojeski M, Yang W, Libanati C, Ferrari S. T-Score as an Indicator of Fracture Risk During Treatment With Romosozumab or Alendronate in the ARCH Trial. J Bone Miner Res. 2020 Jul;35(7):1333-1342. doi: 10.1002/jbmr.3996. Epub 2020 May 22. PMID: 32445228. • Cosman F, Lewiecki EM, Ebeling PR, Hesse E, Napoli N, Matsumoto T, Crittenden DB, Rojeski M, Yang W, Libanati C, Ferrari S. T-Score as an Indicator of Fracture Risk During Treatment With Romosozumab or Alendronate in the ARCH Trial. J Bone Miner Res. 2020 Jul;35(7):1333-1342. doi: 10.1002/jbmr.3996. Epub 2020 May 22. PMID: 32445228. • Lu L, Lu L, Zhang J, Li J. Potential risks of rare serious adverse effects related to long-term use of bisphosphonates: An overview of systematic reviews. J Clin Pharm Ther. 2020 Feb;45(1):45-51. doi: 10.1111/jcpt.13056. Epub 2019 Oct 13. PMID: 31608489. • Wei K, Qu Y, Gao Y, Ma Y. Comparison of Efficacy of Teriparatide (Parathyroid Hormone 1-34) Alone and in Combination with Zoledronatoedronic Acid for Osteoporosis in Postmenopausal Women. J Coll Physicians Surg Pak. 2021 Feb;31(2):240-242. doi: 10.29271/jcpsp.2021.02.240. PMID: 33645201. • Lau EMC, Dinavahi R, Woo YC, Wu CH, Guan J, Maddox J, Tolman C, Yang W, Shin CS. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in East Asian patients: a subanalysis of the phase III, randomized ARCH study. Osteoporos Int. 2020 Apr;31(4):677-685. doi: 10.1007/s00198-020-05324-0. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32047951; PMCID: PMC7075830. • Sølling AS, Harsløf T, Langdahl B. Treatment With Zoledronatoedronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: A 2-Year Randomized Study. J Bone Miner Res. 2021 Jul;36(7):1245-1254. doi: 10.1002/jbmr.4305. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33813753. • Kendler DL, Chines A, Brandi ML, Papapoulos S, Lewiecki EM, Reginster JY, Muñoz Torres M, Wang A, Bone HG. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):71-78. doi: 10.1007/s00198-018-4687-2. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30244369; PMCID: PMC6331737. • Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, Abrahamsen B, McCloskey E, Hofbauer LC, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Pepe J, Palermo A, Langdahl B. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Oct 26:dgaa756. doi: 10.1210/clinem/dgaa756. Epub ahead of print. PMID: 33103722. • Bilezikian JP, Lin CJF, Brown JP, Wang AT, Yin X, Ebeling PR, Fahrleitner-Pammer A, Franek E, Gilchrist N, Miller PD, Simon JA, Valter I, Zerbini CAF, Libanati C, Chines A. Long-term denosumab treatment restores cortical bone loss and reduces fracture risk at the forearm and humerus: analyses from the FREEDOM Extension cross-over group. Osteoporos Int. 2019 Sep;30(9):1855-1864. doi: 10.1007/s00198-019-05020-8. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31201481; PMCID: PMC6719332.	No intervención

Referencia	Motivo de exclusión
• Brown JP, Engelke K, Keaveny TM, Chines A, Chapurlat R, Foldes AJ, Nogues X, Civitelli R, De Villiers T, Massari F, Zerbini CAF, Wang Z, Oates MK, Recknor C, Libanati C. Romosozumab improves lumbar spine bone mass and bone strength parameters relative to alendronate in postmenopausal women: results from the Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk (ARCH) trial. J Bone Miner Res. 2021 Nov;36(11):2139-2152. doi: 10.1002/jbmr.4409. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34190361. • Brown JP, Engelke K, Keaveny TM, Chines A, Chapurlat R, Foldes AJ, Nogues X, Civitelli R, De Villiers T, Massari F, Zerbini CAF, Wang Z, Oates MK, Recknor C, Libanati C. Romosozumab improves lumbar spine bone mass and bone strength parameters relative to alendronate in postmenopausal women: results from the Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk (ARCH) trial. J Bone Miner Res. 2021 Nov;36(11):2139-2152. doi: 10.1002/jbmr.4409. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34190361. • Barquet A, Giannoudis PV, Gelink A. Femoral neck fractures after internal fixation of trochanteric fractures with implants in situ in adults: A systematic review. Injury. 2018 Dec;49(12):2121-2131. doi: 10.1016/j.injury.2018.11.007. PMID: 30526921. • Cornelissen, D., de Kunder, S., Si, L., Reginster, J. Y., Evers, S., Boonen, A., & Hiligsmann, M. (2020). Interventions to improve adherence to anti-osteoporosis medications: an updated systematic review. Osteoporosis International, 1-25. • Yeam, C. T., Chia, S., Tan, H. C. C., Kwan, Y. H., Fong, W., & Seng, J. J. B. (2018). A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis. Osteoporosis International, 29(12), 2623-2637. • Fatoye, F., Smith, P., Gebrye, T., & Yeowell, G. (2019). Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. BMJ open, 9(4), e027049. • Koller G, Goetz V, Vandermeer B, Homik J, McAlister FA, Kendler D, Ye C. Persistence and adherence to parenteral osteoporosis therapies: a systematic review. Osteoporos Int. 2020 Nov;31(11):2093-2102. doi: 10.1007/s00198-020-05507-9. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32613409. • Khosla, S., Burr, D., Cauley, J., Dempster, D. W., Ebeling, P. R., Felsenberg, D., & Shane, E. (2007). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. • Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018 Apr 17;319(15):1600-1612. doi: 10.1001/jama.2017.21640. PMID: 29677308. • Khan, A. A., Sandor, G. K., Dore, E., Morrison, A. D., Alsahli, M., Amin, F., ... & Compston, J. E. (2009). Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. The Journal of rheumatology, 36(3), 478-490. • Lou S, Lv H, Yin P, Li Z, Tang P, Wang Y. Combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):59-70. doi: 10.1007/s00198-018-4790-4. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30539271. • Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, Shiraki M, Kobayashi M, Okubo N, Takami H, Nakamura T. Efficacy of denosumab co-administered with vitamin D and Ca by baseline vitamin D status. J Bone Miner Metab. 2020 Nov;38(6):848-858. doi: 10.1007/s00774-020-01119-9. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32671481 • Sato, Yoshihiro; Kanoko, Tomohiro; Yasuda, Hajime; Satoh, Kei; Iwamoto, Jun (2004). Beneficial Effect of Etidronate Therapy in Immobilized Hip Fracture Patients. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 83(4), 298–303. doi:10.1097/01.phm.0000122877.28631.23	
• Lim, S-j 2019. Effect of bisphosphonate vs. menopausal hormone therapy on fracture recurrence and mortality after hip fracture surgery in postmenopausal Korean women: a randomized, openlabel trial • Park SY, Kang MI, Park HM, Rhee Y, Moon SH, Yoon HK, Koh JM, Chang JS, Kim IJ, Won YY, Park YS, Choi H, Shin CS, Yoon TR, Yun SC, Chung HY; IDEAL Trial Investigators. Efficacy of risedronate with cholecalciferol on bone mineral density in Korean patients with osteoporosis. Arch Osteoporos. 2019 Dec 9;15(1):3. doi: 10.1007/s11657-019-0663-5. PMID: 31820121.	No comparador

Referencia	Motivo de exclusión
• LIm HH 2019 Effects of risedronate versus menopausal hormone therapy on bone mineral density in postmenopausal Korean women with hip fracture: a randomized, open-label trial	
• Oba H, Takahashi J, Yokomichi H, Hasegawa T, Ebata S, Mukaiyama K, Ohba T, Ushirozako H, Kuraishi S, Ikegami S, Uehara M, Takizawa T, Munakata R, Hatakenaka T, Matsuyama Y, Haro H. Weekly Teriparatide Versus Bisphosphonate for Bone Union During 6 Months After Multi-Level Lumbar Interbody Fusion for Osteoporotic Patients: A Multicenter, Prospective, Randomized Study. Spine (Phila Pa 1976). 2020 Jul 1;45(13):863-871. doi: 10.1097/BRS.0000000000003426. PMID: 32049937. • Altintas F, Ozkut AT, Beyzadeoglu T, Eren A, Guven M (2007) The effect of risedronate treatment on bone turnover markers in patients with hip fracture. Acta Orthop Traumatol Turc 41(2):132–135 (outcome: marcadores óseos, no analiza efectos adversos)	No outcomes
• Song P, Zehtabchi S. Denosumab for Reducing Risk of Fractures in Postmenopausal Women. Am Fam Physician. 2019 May 1;99(9):Online. PMID: 31038897. • Liu Z, Li CW, Mao YF, et al. Study on Zoledronatoedronic Acid Reducing Acute Bone Loss and Fracture Rates in Elderly Postoperative Patients with Intertrochanteric Fractures. Orthop Surg. 2019;11(3):380-385. doi:10.1111/os.12460 • Teriparatide for the healing of incomplete Atypical Femur Fractures: the TAFF Trial. PROTOCOLO • *D'Hyver DJWC. Tratamiento de la osteoporosis en pacientes postoperados de fracturas. An Med Asoc Med Hosp ABC. 2012;57(2):136-143	No diseño
• Zhu K, Zhang J, Zhang C, Zhao Z, Gao J, Li X, Xia X, Xu X, Zhang T, Guan J. Therapeutic efficacy of zoledronatoedronic acid combined with calcitriol in elderly patients receiving total hip arthroplasty or hemiarthroplasty for osteoporotic femoral neck fracture. Osteoporos Int. 2021 Mar;32(3):559-564. doi: 10.1007/s00198-020-05637-0. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989470. • Lau EMC, Dinavahi R, Woo YC, Wu CH, Guan J, Maddox J, Tolman C, Yang W, Shin CS. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in East Asian patients: a subanalysis of the phase III, randomized ARCH study. Osteoporos Int. 2020 Apr;31(4):677-685. doi: 10.1007/s00198-020-05324-0. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32047951; PMCID: PMC7075830.	Duplicado
• Lyon	No tener acceso al documento

Anexo 5. Descripción de la evidencia utilizada

Tabla 10. Tabla A5.1. Caracteristicas de los estudios incluidos

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA)							
Alendronato							
Moroni A 2007 (98)	-Italia -Un centro	-ECA abierto -Sin apoyo industria -Seguimiento: 3 meses	-Alendronato oral -8/0	-No tratamiento -8/0	-16 mujeres con fractura pertrocantérea (6 tipo A1 AO/OTA y 2 tipo A2 AO/OTA vs. 3 y 5) -Edad: 83±7 vs. 86±4 años -IMC: no informado -DMO (mg/cm2): 493±173 vs. 490±122	-Fijación externa con tornillos recubiertos de hidroxiapatita -Se intervenieron dentro de las 48 horas posteriores a la fractura -Las fijaciones se retiraron después de 3 meses	-Inserción/extracción elementos de la fijación -Reparación fractura medida radiografías antero-posteriores (AP) estándar (unión radiográfica, medición del ángulo cuello-diáfisis femoral) y -Efectos adversos
Cecilia D 2009 (99)	-España -Un hospital	-ECA ciego a nivel de paciente (medidas radiológicas, DMO y bioquímicas) -Sin apoyo industria -Seguimiento: 12 meses -Tasa de abandonos: 39% (92/239); 46 en cada grupo	-Grupo alendronato oral + calcio-vitamina D -114/23 -Todos eran cumplidores (>80% de la dosis prescrita)	-Grupo Ca-Vitamina D -125/11 -Todos eran cumplidores (>80% de la dosis prescrita)	-239 pacientes (79,8% mujeres) con fractura de cadera (intracapsular [44%] e intertrocantérea [56%]) -Edad: 81±7 (60-97 años) -IMC (Kg/m2): 25,3±3,7 -DMO en cuello femoral (g/cm2): 0,550±0,103	-Cirugía	-Principal: porcentaje de cambio en la DMO cadera total; -Secundarias: cambios DMO en otros lugares del fémur (troncánter, intertrocánter, cuello femoral y columna lumbar L2-L4); cambios en las hormonas calciotróficas y cambios en marcadores de recambio óseo basal; efectos adversos (hospitalización, re-fractura [confirmada por radiografía y/o informe médico], muerte, infección, síntomas gastro-intestinales o anomalías de laboratorio
Risedronato							

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Kinov P 2006 (97)	-Bulgaria -Un centro	-ECA abierto longitudinal -Aventis Pharma donó el risedronato -Seguimiento: 6 meses post-cirugía	-Risedronato oral -12/0	-No tratamiento -12/0	-24 pacientes (16 mujeres) con indicación de ATC por diagnóstico de artrosis (8/7), osteonecrosis (8/7) y fractura de cadera (1/2) -Edad: 58,3±8,4 vs. 56±11,3 -IMC (Kg/m2): 27±5,4 vs 27,7±3,6 -DMO en cadera no operada (media±DE) g/cm2: 0,979±0,15 vs. 0,963±0,18	-ATC primaria cementada (n=14) o híbrida (vástago cementado, copa a presión sin cemento) (n=10)	-BMD en la cadera no operada; -Marcadores del metabolismo óseo (de formación ósea [BSAP y OC] en suero y de resorción ósea [DPD] en orina); -Evaluación radiológica con radiología AP estándar; -Estabilidad de la prótesis; -Evaluación clínica con la escala de cadera de Harris (HSS) y, -Efectos adversos registrados evaluándose por parte de los investigadores según gravedad y relación con el tratamiento
Kim TY 2012 (102)	-Korea -Multicéntrico (3 hospitales)	-ECA piloto -Cegado a los grupos de intervención -Sin apoyo industria -Seguimiento: 12 m y a partir de aquí cada seis meses	-Grupo A: risedronato oral una semana después de la cirugía (26/4)	-Grupo B: risedronato oral un mes después de la cirugía (26/4) -Grupo C: risedronato oral tres meses después de la cirugía (25/4)	-90 pacientes (50 mujeres) con fractura de fémur intertrocantérea estable (AO A1.1 a A2.1: 19/16/20) o inestable (AO A2.2 a A3.3: 7/10/5) -Edad: 75,1±10 -IMC (Kg/m2): 20,8±2,1 -DMO (g/cm2) en cadera: 3,2 (0,6)/ 2,8 (0,9)/3,3(0,8)	-Cirugía con fijación interna: intramedular (17/15/15) o tornillo de compresión de cadera (9/11/10)	-Principal: tiempo (en semanas) y tiempo medio (en semanas) hasta la reparación radiológica de la fractura y resultados funcionales con la escala de Koval al año de la cirugía -Secundarias: complicaciones incluyendo un excesivo desplazamiento, o cualquier complicación que requiera cirugía de revisión

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Flodin L 2014 (85)/Flodin L 2015 (110) Publicaciones incluidas del ECA de Flodin L: - El ECA (85) sobre DMO y, -La otra reporta los resultados sobre la CVRS entre otras variables de estudio (110)	-Suecia -Multicéntrico (4 hospitales)	-ECA exploratorio -El estudio se cerró después de 4 años debido a dificultades en reclutar pacientes (establecido en 40 pacientes/grupo) y el estudio se cambió a un diseño exploratorio -Sanofi AB proporcionó el risedronato y Fresenius Kabi el suplemento protéico. Consta en el artículo que no hubo implicación de dicha industria en ninguna de las etapas de desarrollo de los manuscritos -Seguimiento: 12 meses. 67/79 (85%) pacientes originales presentados para el seguimiento final. Entre los pacientes que abandonaron, edad 87 años (DE 5; rango: 78–94), DMO total cadera (media ± DE) (g/cm2) 0,650 ± 0,103	-Grupo B: risedronato oral después de la cirugía (28/3 [3 a los 6 meses; 0 a los 12 meses]) -A los 12 meses: 18/25 pacientes tomaron su dosis diaria de calcio y vitamina D, y 18/25 tomaron el bisfosfonato como estaba estipulado	-Grupo BN: risedronato oral más suplemento proteico (26/8 [6 a los 6 meses; 2 a los 12 meses]). A los 12 meses: 7/18 cumplieron con los medicamentos y el suplemento nutricional según prescripción. 11/18 reportó una ingesta de la mitad de los valores nutricionales prescritos. Tres de estos pacientes también reportaron una menor ingesta de bisfosfonato prescrito, y dos tomaron solo la mitad de la dosis diaria prescrita de calcio y vitamina D. En total, 15 pacientes del grupo BN tomaron el bisfosfonato como estaba estipulado. -Grupo C: sin risedronato (25/1 [0 a los 6 meses; 1 a los 12 meses]). A los 12 meses: 17/24 pacientes tomó calcio y vitamina D según prescripción médica	-79 pacientes (56 mujeres) con fractura de cadera (cuello femoral o trocantérea) -Edad: 79±9 años (61-96) -IMC (Kg/m2): 24,0±2,9 vs 22,7±3,4 vs. 22,4±2,6 -DMO cadera total (media ± DE) (g/cm2): 0,725 ± 0,138 vs. 0,701 ± 0,133 vs. 0,702± 0,157	-Cirugía	-DMO en cadera total del lado no lesionado y cuerpo total; -Marcadores de resorción ósea en suero (calcio plasmático), albúmina plasmática y parathormona sérica; -25OHD sérica; -Cambios en el recambio óseo en suero CTX-I; -Composición corporal medida por DXA, -Fuerza de prensión manual -Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) medida mediante el EQ-5D convertido en un único índice resumen para cada paciente (EQ-5D index)

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Unnanuntana A 2017 (2)	-Tailandia -Un hospital	-ECA preliminar tras detectar al final del estudio que el tamaño muestral era inferior al adecuado ante una DE del estudio mucho mayor a la del estudio de referencia utilizado para calcularla -Grupos paralelos -No ciego a pacientes ni médicos, pero sí investigadores que administraron cuestionarios y realizaron las evaluaciones de resultados funcionales -Sin apoyo industria -Seguimiento: 1 año post-cirugía. El 90% y el 81% completaron el estudio con datos disponibles para el análisis a los 3 meses y al año, respectivamente. Al comparar los datos entre los que completaron y no completaron el estudio al año, no hubo diferencias significativas en las características demográficas y clínicas entre los pacientes disponibles para el análisis y los que no lo completaron, excepto que hubo menos pacientes del sexo femenino en el grupo que lo no completó (p 0,021)	-Risedronato oral, inicia a las 2 semanas post-cirurgía -49/6 -Un paciente suspendio la medicación después del proceso de aleatorización debido a su condición médica activa	-Risedronato oral, inicio a las 12 semanas post-cirugía -51/9 -Dos pacientes suspendieron la medicación después del proceso de aleatorización debido a su condición médica activa	-100 pacientes (80% mujeres) con fractura de cuello femoral osteoporótica -Edad: 76,6 años -IMC (Kg/m2): 22,4±3,5 (inicio tratamiento semana 2); 24,0±5,2 (inicio tratamiento semana 12 -DMO (g/cm2) cuello femoral: 0,674 ± 0,127 (inicio tratamiento semana 2); 0,678 ±0,120 (inicio tratamiento semana 12)	-Hemiartroplastia (HA): componente femoral no cementado (tipo vástago metafisario) o cementado (tipo pulido) -La mayoría recibieron HA bipolar con componente femoral no cementado	-Principal: recuperación funcional a partir del cambio en la puntuación del índice de movilidad de Morton (DEMMI) -Secundarias: recuperación funcional evaluada con el índice de Barthel (discapacidad), EuroQol 5D (solo el EQ-VAS), escala visual analógica (dolor), prueba de caminata de 2 minutos y prueba cronometrada de levantarse y ponerse en marcha y efectos adversos
Zoledronato							

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Lyles KW 2007 (1) HORIZON-RFT (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-Recurrent Fracture trial) Publicaciones incluidas del ECA HORIZON-RFT: Protocolo (105), ECA (1) 3 análisis post hoc preplaneados: 1) inicio de la primera administración del fármaco (106); 2) calidad de vida relacionada con la salud (107); 3) consolidación de la fractura (108) 1 análisis de subgrupos (hombres vs. mujeres) también preplaneado (109)	-Internacional, multicéntrico (148 centros clínicos en 23 paises)	-ECA -Triple ciego, -Event-driven, -Fase III, -Financiado por Novartis Pharma AG. Según consta en el artículo, los análisis fueron realizados por el sponsor y confirmados por estadísticos independientes -Seguimiento: 1,9 años (mediana). La mayoría de los participantes no tuvieron visitas más allá de los 24 meses -	-Zoledronato iv. -1065/295 -Análisis seguridad: 1054 -Según inicio primera dosis: -≤ 2 semanas: 56p (5,3%); ->2–4 semanas 196p (18,4%); ->4–6 semanas 233p (21,9%); ->6–8 semanas: 161p (15,1%), ->8–10 semanas: 144p (13,5%); ->10–12 semanas: 148p(13,9%); ->12 semanas: 126p (11,8%). -Hombres: 248; -Edad:72,5±10,3; ≥75 años: 49,2% -IMC: 24,4±4,1; -T-score cuello femoral: ≤-2,5 (39,1%);	-Infusión de placebo -1062/316 -Análisis seguridad: 1057 -Según inicio primera dosis: -≤ 2 semanas: 47 (4,4%); ->2–4: 177 (16,7); ->4–6: 272 (25,6); -6–8: 170 (16,0); ->8–10: 124 (11,7); ->10–12: 130 (12,2); ->12: 142 (13,4). -Hombres: 260 -Edad: 72,6±10,4; ≥75 años: 48,5%; -IMC: 24,9±4,2; -T-score cuello femoral: ≤-2,5 36,5%;	-2127 pacientes (75,5% mujeres vs. 76,7% mujeres) con fractura de cadera por trauma mínimo -Localización fractura de cadera: cuello fémur (54,6% vs. 55,3%), intertrocantérica (31,8% vs. 32,4%), subtrocantérica (4,5% vs. 5,4%), otras (7,2% vs. 7,0%) -Edad: -zoledronato: 74,6±9,86; -zoledronato ≥85 años: 13,0% -placebo: 74,4±9,48; -placebo ≥85 años: 14,3% -IMC (Kg/m^2): 24,8±4,5 vs. 24,7±4,4 ->19 (7,5% vs. 6,8%); -19-25 (47,6% vs. 47,9% control); ->25 (41,8% vs. 42,6%) -DMO (T-score) cuello femoral: -2,5 (41,1% vs. 42,3%); ≤-2,5 (42,5% vs. 41,3%); >-2,5 a -1,5 (34,2% vs. 35,4%); >-1,5 (11,6% vs. 11,4%); missing (11,8% vs. 11,8% control) ->85 años según infusión: -<2 semanas: 27 pacientes (26,5%); -≥ 2 semanas: 261 (13,0)	-Cirugía de osteosíntesis o prótesis (algunos ATC aunque era criterio de exclusión)	-Principal: nueva fractura clínicamente evidente (más relevantes que las fracturas vertebrales morfométricas que son frecuentemente silentes) adjudicado por un comité clínico independiente (constituido por un radiólogo óseo, cirujano ortopeda y un geriatra cegados al grupo de intervención), excluyendo fracturas faciales y digitales por estar raramente asociadas con la osteoporosis y fracturas en hueso anormal (p. ej., hueso que contiene metástasis) a pesar que estaba planeado que fuese el tiempo medio para la primera fractura; -Variables secundarias: cambios en la DMO en la cadera total y cuello femoral no fracturado con DXA (también como efecto adverso), uso de recursos sanitarios (auto-informado), CVRS (EQ-5D-VAS y EQ-5D *utility score* a los pacientes cognitivamente intactos); nuevas fracturas (fractura vertebral clínica, fractura no vertebral y fractura de cadera); efectos adversos: no graves y graves, retraso en la reparación de la fractura de cadera y muerte

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Zhu K 2021 (96)	-China -Un hospital	-ECA -Ni pacientes ni médicos tratantes cegados -Sin apoyo industria -Seguimiento: 12 meses post-cirugía	-Zoledronato iv. + Cal-vitamina D oral -48/0 -23 fractura en cadera izda./25 en cadera dcha.	-Sin zoledronato, pero sí Ca-vitamina D oral -47/0 -28 fractura en cadera izda./19 en cadera dcha.	-95 pacientes (75 mujeres) con fractura de cuello femoral osteoporótica -Edad: 74,58 ± 8,45 vs. 73,13 ± 10,47 -IMC (Kg/m2): 26,0 ± 1,0 vs 26,4 ± 0,16 -DMO: no informada	-Artroplastia total de cadera (ATC) o hemiartroplastia (HA) -8 ATC/40 HA (exp) vs. 13/34 (control)	-DMO por DEXA (cuello femoral del lado sano, columna lumbar, cadera total; -Marcadores metabolismo óseo (P1NP: extensión del extremo amino del colágeno tipo I del péptido y β-CTX: producto de degradación del colágeno beta) en suero; -Función evaluada con escala de cadera de Harris (HHS); y -Efectos adversos (síntomas gripales, mialgias, nueva fractura, etc.).
Denosumab							
Adami S 2012 (103)	-Internacional, multicéntrico (214 centros de Europa, EUA, Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda)	-Análisis post hoc preplanificado en relación con la complicación relacionada con la curación de la fractura del ECA doble ciego FREEDOM (Fracture REduction Evaluación de Denosumab en Osteoporosis cada seis meses) (Cummings SR 2009) -Estudio financiado por Amgen Inc. -Seguimiento: 3 años	-Denosumab subcutáneo cada seis meses durante tres años -3886	-Placebo -3876	-7808 mujeres que habían recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio FREEDOM y habían experimentado una fractura no vertebral (incluye la fractura de cadera, pero no desagrega resultados según localización) independientemente de la localización, gravedad del trauma o estado de confirmación de la fractura -Edad: 60-90 -IMC: no informado -DMO: T-score de ≤-2,5 en la columna lumbar o cadera total, pero no <-4.0 en cualquiera de los sitios	-24/29 fracturas de cadera del grupo denosumab y 42/45 del grupo placebo fueron reparadas quirúrgicamente. En algunos, mediante fijación externa	-Variable de seguridad del ECA FREEDOM: incidencia de fracturas no vertebrales con curación retardada. Para aquellas fracturas con consolidación retardada, se obtuvo información de seguimiento para evaluar cicatrización posterior o falta de unión. Para todas las fracturas no vertebrales, el investigador completó un formulario de informe de caso específico para documentar si la fractura requería intervención quirúrgica y proporcionar detalles sobre dos categorías de complicaciones, las asociadas con la fractura o su manejo y las asociadas con la curación de fracturas
Raloxifeno							

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Gong L 2020 (95)	-China -Un centro	-ECA -Doble ciego -Sin apoyo industria -Seguimiento: 24 meses después de la ATC	-TG=Raloxifeno oral, por la noche -120/2	-TC=placebo oral por la noche -120/1	-243 mujeres con fractura de cadera -Edad: 62,5±5,4 (grupo TG) vs. 63,2±5,0 años (grupo TC) (p 0,2985) -IMC (Kg/m2): 26,8±2,8 (grupo TG) vs. 27,0±3,0 años (grupo TC) (p-valor 0,5939) -DMO: no informada	-ATC abordaje estándar Watson-Jones con un vástago cónico totalmente revestido y copa acetabular -Tanto el cotilo acetabular como el vástago femoral no estaban cementados	-DMO alrededor de la prótesis con DXA Lunar; -Calidad de vida con el Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) y la women's quality of life (QoL) score; y -Efectos adversos
Teriparatida							

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Bhandari M 2016 (89)	-Internacional, multinacional (67 centros de 18 paises) -La mayoría pacientes reclutados en Asia o Europa (78% teri vs. 83% placebo); muy pocos eran de EUA	-ECA exploratorio, -Fase III, -Doble ciego -Se iniciaron 2 ECA separados, pero idénticamente diseñados para ajustarse a los requisitos FDA para proporcionar evidencia sustancial que apoyase la aprobación de una nueva indicación: reparación fractura. El agrupamiento se especificó en ambos protocolos -Los ensayos se realizaron simultáneamente con una inscripción planificada de 1220 pacientes/ensayo. Sin embargo, el reclutamiento se detuvo (diciembre 2012) debido a la muy lenta acumulación de pacientes. -Estudio financiado por Eli Lilly and Company -Seguimiento: 12 meses	-Teriparatida inyección subcutánea -78/0	-Placebo (dispositivos de inyección de pluma idénticos) -81/2	-161 pacientes (73% mujeres vs. 74% mujeres) con fractura unilateral del cuello femoral; 4 pacientes (dos en cada grupo) tenían fractura pertrocantérea -Edad: 70 (50-95) vs. 70 (50-90) -IMC: no informado -DMO: no informado	-Cirugía de fijación interna (tornillo deslizante de cadera o tornillos múltiples para esponjosa) que ocurrió cuatro días o menos o siete días o menos después de la hospitalización por fracturas desplazadas y no desplazadas, respectivamente	-Principal: frecuencia de cirugía de revisión a los 12 meses después de la fijación interna -Secundarias: evidencia radiográfica de curación de la fractura según valoración de un comité central, control del dolor, recuperación de la deambulación, curación exitosa de la fractura de cadera (variable compuesta que incluye no cirugía de revisión, curación radiográfica de la fractura, control del dolor y deambulación) y seguridad
Estudios observacionales con grupo control (OBS)							
Tratamiento antiosteoporótico							

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Cree MW 2003 (93)	-Canadá	-Cohorte prospectiva de base poblacional incluyendo a los residentes del área de Edmonton -Sin apoyo industria -Seguimiento: 5 años	-Tratamiento anti-OP clasificados en 5 grupos: hormonas; bisfosfonatos (risedronato no disponible); calcitonina; vitamina D_3; y SERM (raloxifeno) -Pauta no informada -81/0	-No expuestos a tratamiento anti-OP -275/0	-376 pacientes (263 mujeres) con fractura de cadera hospitalizados -Edad: -<75 años (23 vs. 59); -75-84 (45 vs. 155); ->84 (13 vs. 106); -IMC: no informada -DMO: no informada	-No especificada como se repara la fractura	-Variables dependientes: tratamiento anti-OP (expuesto o no), mortalidad (evento o no evento) y morbilidad medido por hospitalización (evento o no). No se valoró los suplementos de calcio y vitamina D
Shen SH 2014 (86)	-China	-Observacional prospectivo longitudinal de casos y controles anidado en una cohorte de base poblacional a nivel nacional -Sin apoyo industria -Seguimiento: 7 años	-Tratamiento anti-OP: calcio/vitamina D, bisfosfonatos, THS, SERM) y calcitonina -Pauta no informada -8027/0	-No expuestos a tratamiento anti-OP -79388/0	-87415 pacientes (78,7% mujeres (casos) vs. 66,0% (controles) p 0,013) con fractura de cadera que habían recibido cirugía: casos (pacientes con una segunda fractura de cadera); controles (sin) -Edad: ≥80 años: 42,5% casos vs. 24,2% controles (p 0,001) -Osteoporosis: 63,3% (casos) vs. 62,5 % (controles)	-Cirugía en la primera fractura de cadera	-Principal: incidencia de una segunda fractura de cadera después de la cirugía para reparar la primera fractura de cadera y el riesgo de asociación entre edad, género, morbilidades seleccionadas, uso concurrente de medicamentos y la ocurrencia de una segunda fractura de cadera -Secundarias: mortalidad específica por edad en ambos grupos. El uso concurrente de medicamentos incluyó calcio/vitamina D, bisfosfonatos, tratamiento hormonal substitutivo, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), calcitonina, esteroides, paracetamol, AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), antidepresivos, estimulantes, antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo, ansiolíticos y depresores)

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Bawa HS 2014 (88)	-EUA -Un centro	-Estudio de cohortes retrospectivo con grupo control -Sin apoyo industria -Seguimiento: 3 años	-Tratamiento anti-OP -Se requirió que todos los pacientes en el grupo de terapia anti-OP tuvieran un índice mínimo de posesión de medicamentos del 80 % durante seis meses. -931/0	-Control o sin tratamiento incluía a aquellas personas que habían sufrido una fractura por fragilidad y no cumplían con el índice mínimo de posesión de medicamentos del 80 % durante seis meses -6910/0	-7841 pacientes (88,5% mujeres vs. 70,4% p<0,001) con fractura por fragilidad (de diferente localización [muñeca, parte proximal húmero, cadera o vértebra) -Edad: 77,3 vs. 76,4 p<0,05; -IMC: no informada -DMO: no informada	-No informada como se repara	-Principal: tasa de nueva fractura a los tres años de seguimiento después de la fractura índice (primera) o la aparición de una nueva fractura, lo que ocurra primero. La nueva fractura definida como una fractura por fragilidad que ocurre más de noventa días después de la fractura índice. Las nuevas fracturas pueden ocurrir en el mismo sitio o en un sitio diferente a la fractura índice (en nuestro caso, la fractura de cadera que ya ha sufrido el paciente) -Los datos se analizan según la localización de la fractura índice (la primera): muñeca, parte proximal del húmero, cadera, vertebra y todas estas localizaciones juntas
Nurmi-Luthje I 2009 (100)	-Finlandia -2 hospitales	-Estudio de cohortes prospectivo con grupo control -Sin apoyo industria -Seguimiento: 48 meses -Duración tratamientos: 19,5 a 36 meses (mediana de 27,5 meses) para usotratamiento anti-OP y calcio y vitamina D	-Tratamiento anti-OP (disponibles en Finlandia durante el periodo de estudio: hormonas, bisfosfonatos, calcitonina, SERM y teriparatida) -Tratamiento anti-OP con suplementos de calcio ni vitamina D -17 (14 mujeres y 3 hombres; a los 36 meses; 14 mujeres)	-No expuestos a tratamiento anti-OP con y sin suplementos de calcio y vitamina D -48 (37 mujeres y 11 hombres; a los 36 meses; 37 mujeres)	-221 pacientes (156 mujeres) con fractura de cadera (cuello femoral, trocantérica o subtrocantérea) tratados principalmente en urgencias por una nueva fractura de cadera -Edad: 78±11 -Edad en fractura cuello femoral 80 años (DE 10) vs. 79 años (DE 12) en pacientes con fractura trocantérea vs. 76 años (SD 12) con fractura subtrocantérea (dif no ES). -IMC: no informada -DMO: no informada	-Cirugía	-Principal: exceso de mortalidad
Bisfosfonatos							

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Beaupre LA 2011 (101)	-Canadá -1 centro	-Estudio longitudinal prospectivo pacientes con fractura de cadera después de su aletorización en el ECA Majumdar SR 2007 (ECA reportado en dos publicaciones: Majumdar SR 2007 y Morrish DW 2009) -Sin apoyo industria -Seguimiento: 3 años (media: 33,1±10 meses), y se acumularon 6.937 meses-persona (578 años-persona) de tiempo de seguimiento	-Expuestos a bisfosfonatos orales -101 -En el estudio, 18 (9%) a los 3 años	-No expuestos a bisfosfonatos orales -108 -En el estudio, 18 (9%) a los 3 años	-220 pacientes con fractura de cadera (65% mujeres) -Los expuestos a bisfosfonatos orales eran probablemente mujeres vs. no expuestos (p 0,02) -Edad: 50% mayor de 75 años. Los tratados con bisfosfonatos tendian a ser más mayores que los no expuestos -IMC: 18% de los pacientes pesaban menos de 57 kg -DMO: no informada	-No informada	-Principal: mortalidad por cualquier causa; la información sobre la causa de la muerte no estaba disponible y no se solicitó a los representantes -Secundarias: nuevas fracturas y la variable compuesta de muerte o nueva fractura
Lee YK 2013 (84)	-Korea -Un centro	-Estudio de cohortes retrospectivo con grupo control -Sin apoyo industria -Seguimiento: 43,7 meses (media) (12-111 meses)	-Usuarios cumplidores de bisfosfonatos -283/0	-No usuarios de bisfosfonatos -543/0	-826 pacientes (603 mujeres) con fractura de cadera (cuello fémur o intertrocantérea) por primera vez y trauma de baja energía -Edad: 76,5±8,2 (cumplidores)/ 76,7±0,680 (no usuarios) -IMC (Kg/m2): 21,9±3,6 (cumplidores) / 21,8±3,9 (no usuarios) -DMO: no informada	-Artroplastia de cadera (bipolar HA o total) o fijación interna (tornillos canulados, tornillos de cadera deslizantes y clavos intramedulares)	-Principal: incidencia de segunda fractura de cadera

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Cho YJ 2015 (87)	-Korea -Multicéntrico (3 hospitales)	-Estudio de cohortes retrospectivo con grupo control -Sin apoyo industria -Seguimiento: 68,4 meses (6,4-123,0)	-Grupo A: bisfosfonato oral o iv. a la semana post-cirugía; -102/0	-Grupo B: bisfosfonato oral o iv. al mes de la cirugía; 89/0 -Grupo C: bisfosfonato oral o iv. a los tres meses de la cirugía; 93/0	-284 pacientes (232 mujeres) que recibieron cirugía tras una fractura de cadera intertrocantérea osteoporótica -Grado estabilidad fractura de cadera: --grupo A: 70:32 (estable: inestable) --grupo B: 59:30 --grupo C: 65:28 -Edad: 77,3 (58-92) -IMC: --grupo A: 21,8±3,7 --grupo B: 21,7±3,8 --grupo C: 22,2±3,4 -DMO (T-score): --grupo A: -3,6±1 --grupo B: -3,8±1,1 --grupo C: -3,5±1,0	-Los implantes utilizados fueron: tornillo dinámico de cadera (n=20), clavo femoral proximal antirrotación (n=199) y clavo Gamma (n=145)	-Principales: evaluación clínica con la escala de Koval y evaluación radiológica del tiempo hasta la unión ósea a partir del tiempo de aparición del callo a través de la línea de fractura en las radiografías sagitales y coronales y tiempo hasta la ausencia de dolor durante el movimiento de la cadera; tasa de unión ósea y complicaciones (p. ej. infección, mala unión, desplazamiento de la fijación

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Nordstrom P 2017 (91)	-Suecia	-Estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva de base nacional -Sin apoyo industria -Seguimiento: 2,98 años (rango, 0,02-8)	-5845 casos con tratamiento con bisfosfonatos	-15518 controles sin tratamiento con bisfosfonatos	-16102 pacientes (82% mujeres en los casos vs. 81,8% en los controles) con fractura de cadera -Tipología de la fractura de cadera: --Cuello fémur, Garden 1-2: 15,6% vs. 15,5% --Cuello fémur, Garden 3-4: 40,7% vs. 37,2% --Fractura pertrocantérica: 36,3% vs. 39,3% --Fractura subtrocantérica: 7,4% vs. 8,0% -Edad: 78,7±6,8 (bisfosfonatos) vs. 79,0±6,7 (no bisfosfonatos) p 0,003; >80 años: 43,72% (bisfosfonatos y no bisfosfonatos). -IMC: no informado -DMO en cadera total: 0,69±11 (bisfosfonatos) vs. 0,78±15 (sin bisfosfonatos p<0,001	-No informada	-Principal: nueva fractura de cadera. Se excluyeron las fracturas de cadera con el mismo diagnóstico que las primeras fracturas de cadera, que ocurrieron en el mismo lado y dentro de 1 año -Secundarias: cualquier nueva fractura mayor de la cadera, extremidad o columna y variables de seguridad (fallo renal agudo, fractura femoral subtrocantérea y diafisal (fracturas atípicas de fémur); muerte)

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Lim EJ 2019 (94)	-Korea -Un centro	-Estudio de cohortes retrospectivo con grupo control -Estudio financiado por la indústria (Hanmi Pharmaceutical) -Seguimiento: 12 meses post-cirugía	-Grupo BP: expuestos a bisfosfonatos, iniciado antes de la cirugía -29/0	-Grupo BP-naive: no expuestos a bisfosfonatos (naives a los bisfosfonatos o menos de tres meses) -101/0	-130 pacientes (93,1% mujeres grupo BP vs. 79,2% grupo BP-naive) con fractura de fémur intertrocantérea osteoporótica -Tipología de la fractura de cadera: --Lado fracturado más frecuente: 51,7% dcha. (grupo BP) vs. 52,5% izda. (grupo BP-naive) --Fracturas inestables (tipo A2.2 a A3.3): 62,1% grupo BP vs. 51,5% grupo BP-naive) -- Fracturas estables (tipo A1.1 a A2.1): 37,9% grupo BP vs. 48,5% grupo BP-naive -Edad: 80,8±7,6 (69-99) (grupo BP) vs. 78,5±7,8 (58-95) (grupo BP-naive) -IMC: 22,4±3,1 (grupo BP), 22,2±3,7 (grupo BP-naive) -DMO (T-score fémur=la peor puntuación obtenida en cuello y fémur total de la cadera no fracturada): grupo PB: -3,2±0,7 (todos OP); grupo BP-naive: -3,1±1,1 (80% OP)	-Fijación interna con tornillos dinámicos de cadera (n=75 caderas) y tornillos de compresión para cadera (n=55 caderas) -Adecuación de la reducción: buena (grupo BP 89,7%, grupo BP-naive: 85,1%); aceptable (grupo BP: 10,3%, grupo BP-naive: 14,9%)	-Principal: cambio en la escala de Koval -Secundarias: resultados quirúrgicos valorados radiográficamente como la adecuación en la reducción y la unión radiológica, e incidencia de complicaciones
Risedronato							

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Osaki M 2012 (83)	-Japón -Multicéntrico (17 instituciones)	-Estudio observacional prospectivo de cohortes emparejadas -Estudio patrocinado por Takeda Pharmaceutical Co. -Seguimiento: 36 meses	-Risedronato oral -73/11	-Sin risedronato -356/89	-529 mujeres con fractura de cadera unilateral osteoporótica -Edad: 80,2±7,9 risedronato vs. 81,9±8,0 grupo control (p 0,004) -IMC: 21,00±3,64 grupo rise vs. 20,66±3,32 grupo control (p 0,636) -DMO: no informada	-Cirugía osteosíntesis, el método más frecuente	-Principales: incidencia de fractura de cadera del lado no afectado, DMO en la columna lumbar y eventos adversos (incluye nueva fractura de cadera y mortalidad)
Teriparatida							
Huang TW 2016 (90)	-China -Un centro	-Estudio de cohortes retrospectivo -Sin apoyo industria -Seguimiento: 12 meses -Pérdidas de seguimiento del estudio: 37 casos	-Grupo 2: sin tratamiento anti-OP antes de la fractura y que después de la cirugía recibieron teriparatida (PTH1-34 recombinante) y suplementos de calcio y vitamina D - 47	-Grupo 1: sin tratamiento anti-OP antes de la fractura y que después de la cirugía solo recibieron suplementos de calcio y vitamina D; 83 -Grupo 3: pacientes tratados con alendronato antes de la fractura y que después de la cirugía recibieron teriparatida y suplementos de calcio y vitamina D; 59	-189 pacientes (128 mujeres) con fractura intertrocantérea osteoporótica (AO/OTA 31-A1) -Edad: 82 (65-89) en el momento de la cirugía -IMC: 23 (19-36) -DMO (T-score en cadera contralateral): --grupo 1: -3,9±1,2; --grupo 2: -4,2±1,3; --grupo 3: -3,9±1,1;	-Cirugía con tornillo dinámico de cadera -Se valoró el riesgo quirúrgico preoperatorio según ASA: --grupo 1: 62 ASA II, 21 ASA III; --grupo 2: 32 ASA II, 15 ASA III; --grupo 3: 42 ASA II, 17 ASA III;	-Principal: evaluación clínica después de la cirugía de la calidad de vida general con SF-12 PCS (short form-12 health status instrument physical component summary) y SF-12-MCS (mental component summary) -Secundarias: escala de mobilidad (funcionalidad) de Parker and Palmer y dolor en la cadera medido con escala de 4 puntos (1 a 4, 4 dolor grave); evaluación radiográfica: DMO en la cadera contralateral; unión de la fractura, unión retardada, no unión, nueva fractura (vertebral, de cadera y muñeca) y otros resultados como tip-apex distance, varus colapse, lag screw sliding, bone shortening y fracaso del tratamiento (si ocurría alguno de los siguientes eventos: penetración del tornillo de tracción en la articulación de la cadera; rotura de la placa cilíndrica o sus tornillos; o el paciente se sometió a una segunda operación debido a cualquier otra causa de falla del implante)

Autor y año, (ID)	País	Tipo de estudio y seguimiento	Intervención; Pacientes tratados o expuestos/ pérdidas de seguimiento	Comparador; Pacientes placebo o no tratados o no expuestos/ pérdidas de seguimiento	Población de pacientes y características basales	Cirugía realizada	Outcomes
Kim SJ 2019 (92)	-Korea -Un centro	-Estudio de cohortes retrospectivo -Cegado al estadístico -Sin apoyo industria -Seguimiento: mínimo: 10 meses (promedio: 1,6 años; rango: 0,8-3,0) -Pérdidas de seguimiento del estudio: 8	-Teriparatida -52	-Sin tratamiento -60	-112 pacientes (70 mujeres) con fractura intertrocantérea osteoporótica inestable -Edad: 81 (66-99) -IMC: 21,5 vs. 20,9 -DMO T-score: -3,4 (-4,9 a -2,8) teriparatida vs. -3,4 (-5,2 a -2,9) placebo	-Reducción de la fractura y fijación interna con un clavo femoral proximal	-Principal: curación radiográfica de la fractura de cadera y formación de callos -Secundarias: evaluación clínica de recuperación funcional debida a una más rápida consolidación de la fractura valorado con la escala de cadera de Harris (HHS) y la escala visual analógica (VAS) para el dolor y la rigidez (de 0 a 100, con 100 representando el máximo dolor o rigidez) y cualquier complicación
Metanálisis mixto							
Bisfosfonatos							
Peng J 2016 (104) Búsqueda: desde inicio Pubmed, Embase y Cochrane Library hasta enero 2015	-China	-Metanálisis mixto que combinó 2 ECA (99) (1) y 2 ensayos controlados concurrentes no aleatorizados prospectivos (101) (83) -Sin apoyo industria -Seguimiento: 12 meses-36 meses	-Bisfosfonatos orales e iv. (zoledronato, alendronato; risedronato y etidronato) -3088	-Placebo o no tratamiento -1054	-3088 pacientes (entre el 57% y 78,4% mujeres; excepto ECA Osaki (83)exclusivo mujeres) con fractura de cadera osteoporótica -Edad: --Lyles KW 2007 (1): 74± 9,48 (exp) vs. 74,6 ± 9,86 años (control); --Cecilia (99): 81± 7 (exp) vs. 81 ± 7 años (control); --Beaupre (101): 56% >75 (exp) vs. 44% pacientes >75 años (control); --Osaki (83): 80,2± 7,9 (exp) vs. 81,9 ± 8 años (control). -IMC: no informado en MA -DMO: no informado en MA	-No informado en MA	-Principales: segunda fractura de cadera y mortalidad. La segunda fractura de cadera se relacionó con la fractura de cadera recurrente -Secundarias: todas las complicaciones y otras complicaciones referidas a complicaciones excluidas segunda fractura de cadera y mortalidad

Tabla 11. Tabla A5.2. Objetivos y criterios de selección de los estudios incluidos

Autor y año, (ID)	Objetivos del estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Ensayos clínicos controlados aleatorizados			
Alendronato			
Moroni A 2007 (98)	Probar si la administración sistémica de bisfosfonatos mejoraría la fijación de tornillos recubiertos de hidroxiapatita implantados en hueso osteoporótico en 16 mujeres de al menos 65 años de edad con una fractura pertrocantérea resultante de un traumatismo menor	Género femenino, una edad de al menos sesenta y cinco años, una fractura AO / OTA tipo Al o A2 de acuerdo con el sistema de clasificación de la Orthopaedic Trauma Association '", una fractura pertrocantérea resultante de un traumatismo menor, sin evidencia de demencia, la capacidad de caminar sin ayuda antes de la lesión y una DMO Tscore < -2.5 desviaciones estándar para la cadera contralateral	Fractura de cadera previa, una fractura abierta, una fractura secundaria a un tumor maligno, infección en el lugar de la fractura, quimioterapia, fracturas múltiples, y tratamiento con bisfosfonatos durante el período de dos años antes de la fractura
Cecilia D 2009 (99)	Evaluar los efectos de la terapia de 1 año con una dosis semanal de alendronato junto a calcio y vitamina D3 en la DMO y marcadores óseos en pacientes de edad avanzada después de la reparación de fractura de cadera por traumatismo leve en comparación con la administración de calcio y vitamina D	Pacientes mayores justo después de la reparación de fractura de cadera por bajo trauma, todos caucásicos	Antecedentes de fractura de cadera, fracturas patológicas, reparación no quirúrgica, baja expectativa de vida o negativa a participar. Pacientes con hipertiroidismo, hiperparatiroidismo primario, cáncer, sarcoidosis, enfermedad renal crónica o creatinina sérica de más de 2,5 mg / dl al ingreso, enfermedad péptica activa, motora, trastornos esofágicos o cualquier otra afección médica importante también fueron excluidos. No hubo pacientes que tomaran anticonceptivos orales, estrógenos, bisfosfonatos, calcitonina o o cualquier otro medicamento que pueda afectar la densidad ósea iniciado dentro de los 5 años anteriores
Risedronato			
Kinov P 2006 (97)	Determinar los efectos del risedronato oral en el comportamiento de los marcadores bioquímicos del recambio óseo y cambios en la DMO después de ATC primaria	Ausencia de ATC o de cirugía de cadera previa y osteoartritis significativa en la cadera no operada; Diagnóstico: artrosis (8/7), osteonecrosis (3/3) y fractura de cadera (1/2)	>75 años y con mala salud (ASA clase IV); terapia reciente con medicamentos que se sabe que afectan al recambio óseo, evidencia de enfermedad ósea metabólica o enfermedad psiquiátrica que podría afectar la participación o interferir con la interpretación de los datos
Kim TY 2012 (102)	Determinar si el momento de la administración postoperatoria del bisfosfonato afecta la curación de la fractura y la tasa de complicación posterior a una fractura intertrocantérea	Pacientes con fractura intertrocantérica osteoporótica que recibieron una fijación interna; se incluían si: DMO medida antes de la operación confirmando osteoporosis con un T-score < -2.5; ninguna terapia con bisfosfonatos durante los dos años anteriores a la fractura; y con capacidad para caminar antes de la cirugía	Incapacidad para tomar bisfosfonatos o una contraindicación al tratamiento con bisfosfonatos como insuficiencia renal crónica; y una incapacidad cooperar con el estudio debido a enfermedad mental

Autor y año, (ID)	Objetivos del estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Flodin L 2014 (85)/ Flodin L 2015 (110)	Flodin L 2014 (85): investigar si el tratamiento postoperatorio con una combinación de una fórmula rica en proteínas y bisfosfonatos (risedronato) pueden reducir la pérdida de DMO después de una fractura de cadera mejor que los bisfosfonatos solos Flodin L 2015 (110): evaluar los efectos combinados de los suplementos nutricionales ricos en proteínas y los bisfosfonatos sobre la composición corporal, la fuerza de prensión manual y la CVRS después de una fractura de cadera	Pacientes de 60 años o más con fractura de cadera (cuello femoral o trocantérea) reciente, sin deterioro cognitivo severo (puntuación de ≥ 3 puntos en short portable mental questionnaire), ambulantes antes de la fractura y un IMC ≤ 28 Kg/m2 (por dificultades en el reclutamiento paso de 26 a 28)	Fracturas patológicas y tratamiento con bisfosfonatos en el último año; pacientes con abuso de alcohol / drogas o trastornos psiquiátricos evidentes; pacientes con parámetros de laboratorio hepáticos o renales anormales; o con trastornos metabólicos óseos como hiperparatiroidismo primario, osteogénesis imperfecta, enfermedad de Paget o mieloma; pacientes con intolerancia a la lactosa, disfagia, esofagitis, úlcera gástrica o malignidad; pacientes con diabetes mellitus asociada a nefropatía o retinopatía y con iritis activa o uveítis
Unnanuntana A 2017 (2)	Investigar el efecto del inicio de los bisfosfonatos (risedronato) en la recuperación funcional a corto plazo en un grupo de pacientes con fractura de cuello femoral a las 2 versus 12 semanas después de la HA de cadera	Pacientes con fractura de cuello femoral dentro de las dos semanas posteriores a recibir la HA	Fractura patológica; fracturas múltiples; pacientes con historia de anomalías del esófago que retrasan el vaciamiento esofágico; pacientes que no pudieron permanecer erguidos durante 30 minutos después de la dosificación; pacientes con hipocalcemia (calcio sérico <8,5 mg / dl), deficiencia grave de vitamina D (25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) sérica <10 ng / ml) o enfermedades metabólicas óseas distintas de la osteoporosis posmenopáusica; pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menor de 35 ml / min / 1,73 m2; pacientes con complicaciones posoperatorias que requirieron modificación del protocolo de rehabilitación posoperatoria; y pacientes con deterioro cognitivo severo. Haber tomado estrógenos (o sus análogos) o esteroides anabólicos en los 6 meses anteriores. El uso previo de cualquier bisfosfonato o agente anabólico dentro de 1 año del estudio o durante ≥ 2 años dentro de cualquier período de 5 años. Paciente tratado con glucocorticoides (≥5 mg / día de prednisolona o su equivalente) en los últimos 6 meses
Zoledronato			

Autor y año, (ID)	Objetivos del estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Lyles KW 2007 Protocolo (105) ECA (1) 3 análisis post hoc preplaneados: 1) inicio de la primera administración del fármaco (106); 2) CVRS (107); 3) consolidación de la fractura (108) 1 análisis de subgrupos (hombres vs. mujeres) también preplaneado (109)	Principal: determinar si el zoledronato administrado anualmente después de la reparación quirúrgica de una fractura de cadera de bajo trauma (dentro de los 90 días después de la cirugía), reduce la tasa de fractura clínica ajustada en el tiempo vs. placebo Secundarios: 1) medir el cambio en la DMO en la cadera total y el cuello femoral no fracturados a los 12 meses después de la aleatorización y anualmente a partir de entonces usando DXA. 2) exploratorio con la finalidad de comparar las medidas de uso de recursos sanitarios y CVRS entre los pacientes tratados con zoledronato vs. placebo en países seleccionados Estaban también previstos análisis de subgrupo con la finalidad de determinar si los efectos de la intervención son consistentes con características demográficas y clínicas (edad, género, raza y DMO basal)	Todos los pacientes que se inscribieron en el ensayo se sometieron a reparación de una fractura de cadera y no estaban dispuestos o no podían tomar bisfosfonatos orales debido a efectos secundarios, previos fracasos del tratamiento, elección del paciente o del cuidador. Hombres y mujeres de 50 años o más (sin límite superior de edad) fueron elegibles para su inclusión dentro de los 90 días posteriores (reciente) reparación quirúrgica de una fractura de cadera por trauma mínimo (es decir, una caída desde una altura de pie o una altura menor). Criterios de reclutamiento adicionales: ser ambulatorio antes de la fractura de cadera y tener ambas piernas. Uso previo de bisfosfonatos o hormona paratiroidea se permitió después de un período de lavado que variaba de acuerdo con el fármaco y la duración de su uso. Los pacientes con delirio o demencia se incluyeron solo después de obtener el consentimiento tanto del paciente como del sustituto legal. Se permite el uso concomitante de otros medicamentos o tratamientos aprobado para la osteoporosis, incluida la calcitonina, raloxifeno, terapia de reemplazo hormonal, tibolona o protectores de cadera externos a discreción del investigador, el paciente y el médico de atención primaria, todos ellos conocidos por ser efectivas en prevenir fracturas vertebrales	Poblaciones con alto riesgo de reacciones adversas por el medicamento, como aquellas con insuficiencia renal, hipocalcemia o embarazo: hipersensibilidad previa a un bisfosfonato, potencial embarazo, aclaramiento de creatinina calculado <30 ml por minuto, un nivel de calcio sérico corregido de >11,0 mg por decilitro (2,8 mmol por litro) o <8,0 mg por decilitro (2,0 mmol por litro), cáncer activo, enfermedad ósea metabólica diferente a la osteoporosis, y una esperanza de vida menor de 6 meses a juicio del investigador. Está prohibido el uso concomitante de otros bisfosfonatos, hormona paratiroidea, estroncio, esteroides anabólicos o fluoruro de sodio
Zhu K 2021 (96)	Validar la eficacia terapéutica del uso preoperatorio de una infusión intravenosa en una única dosis anual de 5 mg de zoledronato combinado con ATC/HA en el tratamiento de fracturas osteoporóticas del cuello femoral de un grupo de 95 pacientes	Pacientes masculinos >60 años o mujeres posmenopáusicas que estaban dispuestos a someterse a una ATC/HA primaria debido a fractura de cuello femoral tipo Garden III-IV recién diagnosticada, si tenían una puntuación T de DMO de ≤-2,5 en el cuello femoral. Todos los pacientes tenían niveles de calcio normales	Pacientes con fractura prevalente, fractura patológica, osteoartritis, artritis reumatoide o fractura cuello femoral por hemiplejía, insuficiencia renal grave con una tasa de aclaramiento de creatinina (CCR) <35 ml / min o hipocalcemia
Denosumab			
Adami S 2012 (103)	Evaluar cualquier complicación relacionada con la curación de fracturas entre las mujeres de sesenta a noventa años osteoporóticas que sufrieron una fractura no vertebral en el ECA FREEDOM y abordar la preocupación teórica de un riesgo de retraso de curación de fracturas con denosumab	Mujeres de sesenta a noventa años con una DMO T-score -2.5 o menos en la columna lumbar o cadera total, pero no menos de -4.0 en cualquier sitio. El análisis de las complicaciones de las fracturas incluyó sujetos que habían recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio y habían experimentado en fractura no vertebral independientemente de la localización, gravedad del trauma o estado de confirmación de la fractura. Los resultados no están desagregados por localización de fractura no vertebral. En el grupo placebo, 45 de las 465 fracturas no vertebrales, fueron de cadera (9,7%) y en el grupo denosumab, 29 de 386 (7,5%)	No hubo criterios de exclusión basados en criterios de función renal
Raloxifeno			

Autor y año, (ID)	Objetivos del estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Gong L 2020 (95)	Examinar los resultados del raloxifeno oral vs. placebo para la prevención de la pérdida ósea periprotésica alrededor del vástago femoral en mujeres entre 55 y 80 años con fracturas de cadera, artrosis y necrosis de cabeza femoral sometidas a ATC primaria no cementada	i) Mujeres entre 55 y 80 años con fracturas de cadera, artrosis y necrosis de cabeza femoral; ii) que habían recibido ATC primaria y, iii) habían completado registros sobre el puntaje de calidad de vida, DMO, eventos adversos y complicaciones	(i) Tenía enfermedades neurológicas, trastornos mentales y trastornos afectivos; (ii) padecía disfunciones cardíacas, renales o hepáticas graves; (iii) tenía alteraciones metabólicas, endocrinas, electrolíticas graves o enfermedad tromboembólica venosa; (iv) tenía antecedentes de sangrado o manchado vaginal inexplicable, hiperplasia endometrial, tumores ginecológicos o cáncer de mama; (v) había recibido tratamiento que incluía bisfosfonatos, vitamina D, calcio o calcitonina en el plazo de 1 año desde la inscripción, así como pacientes que recibían hormonas sexuales, terapia de reemplazo (TRH) o cualquier otro medicamento que puede afectar el metabolismo óseo; y (vi) tenía un trastorno óseo subyacente, como enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otros enfermedades vasculares del colágeno
Teriparatida			
Bhandari M 2016 (89)	Probar las hipótesis que el tratamiento con teriparatida) versus placebo (dispositivo de inyección pluma idéntico al grupo experimental) mejora la curación de la fractura del cuello femoral después de la fijación interna en hombres y mujeres postmenopáusicas de 50 años o más	Hombres y mujeres posmenopáusicas de 50 años o más que deambulaban antes de sufrir una fractura unilateral del cuello femoral por traumatismo leve. Sin trastornos incapacitantes excepto fractura de cadera y esperanza de vida de 2 años o más. No se permitió ningún otro medicamento para la osteoporosis o con actividad ósea durante el período de tratamiento de 6 meses	Enfermedades que afectan los huesos metabolismo distinto de la osteoporosis; neoplasias malignas (excepto carcinoma de piel o cuello uterino pretratado); calcio sérico basal anormal (C 10,6 mg / dl), PTH ([72 pg / ml) o 25-hidroxivitamina D (\ 9,2 ng / ml); otros fármacos con actividad ósea concomitantes; tratamiento previo con PTH, estroncio, BMP o factores de crecimiento; infección o fractura previa o cirugía en el sitio actual de la fractura; injertos óseos u osteotomías; aumento con cemento degradable, implantes recubiertos de hidroxiapatita o intervenciones con implantes no invasivos; y lesiones importantes concomitantes de una extremidad inferior
Estudios observacionales con grupo control			
Tratamiento farmacológico antiosteoporótico			
Cree MW 2003 (93)	Determinar si los pacientes estaban recibiendo tratamiento para la osteoporosis después de la fractura de cadera y si este tratamiento era beneficioso para reducir la mortalidad y la morbilidad También investigó la asociación entre la continuidad de la atención y el tratamiento de la osteoporosis en pacientes después de una fractura de cadera	La cohorte incluyó a todos los residentes del área de Edmonton mayores de 65 años que fueron hospitalizados con una fractura de cadera. De los 442 pacientes, el análisis post-fractura se centró en los 356 pacientes que vivían en comunidad antes de su fractura. Los 50 individuos que residían en la comunidad antes de su fractura pero en un hogar de ancianos 3 meses después de la fractura permanecieron en el análisis y se supuso que no recibirían tratamiento	No informados

Autor y año, (ID)	Objetivos del estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Shen SH 2014 (86)	Determinar la tasa de incidencia, características y asociaciones de riesgo de los pacientes que desarrollaron una segunda fractura de cadera después de la cirugía por su primera fractura de cadera Se exploró, también, la mortalidad específica por edad en estos pacientes	(1) Un código de diagnóstico de alta de fractura de cadera por fragilidad (CIE-9-CM: códigos 820.0-820.9), (2) un código de procedimiento de fijación interna o reemplazo parcial de cadera (códigos de procedimiento CIE-9-CM 79.15, 79.35 y 81.52), y (3) pacientes de 45 años o más	Pacientes con politraumatismos (Grupos Relacionados por el [GRD]: 484-487); diagnósticos primarios o secundarios de trastornos endocrinos, nutricionales, enfermedades metabólicas e inmunitarias (códigos CIE-9-CM 240.0-279.9); y aquellos en los que no se realizó la cirugía o que fallecieron dentro de las primeras 48 horas (es decir, la diferencia entre la fecha de la muerte y la fecha de ingreso = 0-1 días). Pacientes no residentes en Taiwán y aquellos con un diagnóstico de fractura de cadera en los 2 años anteriores de la fecha índice se excluyeron para evitar efectos de confusión
Bawa HS 2014 (88)	Evaluar la efectividad a nivel poblacional de las terapias antiosteoporóticas (sin especificar cuáles) en la prevención de fracturas posteriores hipotetizando que los pacientes que reciben terapias antiosteoporóticas adecuadas después de una fractura por fragilidad experimentaran una disminución de la tasa de fractura por fragilidad posterior en comparación con pacientes que no reciben dichas terapias después de una fractura por fragilidad	Los sujetos se incluyeron si tenían cincuenta años o más, habían sufrido una fractura por fragilidad y tenían cobertura de medicamentos recetados como parte de su seguro. Una fractura por fragilidad se definió de acuerdo con las pautas de la Fundación Nacional de Osteoporosis como cualquier fractura de la muñeca, parte proximal del húmero, cadera o vértebra	Los pacientes que no tenían doce meses de inscripción continua en la base de datos antes de la fractura índice y tres años de inscripción continua después de la fractura índice fueron excluidos para permitir un tiempo de seguimiento suficiente para comparaciones significativas de las tasas de fracturas posteriores. Pacientes que reciben terapias antiosteoporóticas (bisfosfonatos orales o inyectables, raloxifeno, teriparatida, denosumab o calcitonina) dentro de los doce meses previos a sufrir la fractura índice por fragilidad fueron excluidos del estudio. Pacientes que experimentaron fracturas múltiples en la presentación inicial o dentro de los catorce días de la fractura índice se excluyeron, ya que era más probable que fueran secundarias a traumatismos de mayor energía y no verdaderas fracturas por fragilidad. Además, se excluyó a las personas con diagnóstico de enfermedad de Paget o cáncer en cualquier momento para garantizar que las fracturas no fueran patológicas
Nurmi-Luthje I 2009 (100)	Investigar la asociación entre la supervivencia de los pacientes con fractura de cadera y edad, sexo, tipo de fractura, clase ASA, nivel sérico de vitamina D (25-hidroxivitamina D) pre-fractura, uso posterior a la fractura de suplementos de calcio más vitamina D prescritos y uso de fármacos anti-OP post-fractura Comparar la supervivencia en pacientes con fractura de cadera con ajuste de la supervivencia por edad y sexo en una población de referencia durante un período de 4 años después de la fractura	Pacientes con fractura de cadera tratados principalmente en cuidados agudos por una nueva fractura de cadera. Tras una mediana de 27,5 meses desde la fractura, se envió un cuestionario a todos los pacientes que seguían vivos en ese momento (n = 137). Los pacientes fueron consultados sobre el uso de suplementos prescritos de calcio más vitamina D y de fármacos antiosteoporóticos	
Bisfosfonatos			

Autor y año, (ID)	Objetivos del estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Beaupre LA 2011 (101)	Probar la hipótesis de que el tratamiento con bisfosfonatos orales está asociado con una reducción en la mortalidad por todas las causas en pacientes que habían sufrido recientemente una fractura de cadera El propio ECA, Majumdar 2007[24] El reporte de Morrish DW 2009[25]	Todos los sujetos fueron expuestos a una intervención de mejora de la calidad de algún tipo y tenían indicaciones y oportunidades similares para recibir tratamientos recetados para la osteoporosis al final del primer año del ECA Majumdar 2007, los grupos de estudio se combinaron y se consideró una cohorte prospectiva de sujetos que eran o no nuevos usuarios de bisfosfonatos después de una fractura de cadera. Los sujetos tenían más de 50 años, podían dar su consentimiento informado (o hacer que un representante lo proporcionara) y no tenían contraindicaciones para la terapia con bisfosfonatos	Pacientes que no pudieron dar su consentimiento, que ya tomaban bisfosfonatos, tenían una fractura patológica o residían en centros de atención a largo plazo
Lee YK 2013 (84)	Determinar la incidencia de segunda fractura de cadera y evaluar si los usuarios de bisfosfonatos y cumplidores tuvieron una menor incidencia de segunda fractura de cadera después de una fractura de cuello femoral o fractura intertrocantéreas	Pacientes mayores de 50 años que presentaron fractura de cadera por primera vez y traumatismo de baja energía tratados quirúrgicamente y que fueron seguidos durante un mínimo de 12 meses. Una fractura por trauma de baja energía se definió como una fractura causada por una lesión igual o menor que una caída en la altura de pie	
Cho YJ 2015 (87)	Verificar el tiempo óptimo de la administración de bisfosfonatos post-cirugía (a la semana, mes y 3 meses), para el manejo de fracturas intertrocantéricas osteoporóticas y caracterizar sus efectos sobre la cicatrización ósea y las complicaciones en 284 pacientes sin antecedentes del uso de fármacos antiosteoporóticos	Pacientes que recibieron cirugia tras una fractura intertrocántera osteoporótica (DMO T score <-2,5) y sin antecedentes de uso de fármacos antiosteoporóticos antes de la cirugía	
Nordstrom P 2017 (91)	Investigar las asociaciones entre el uso de bisfosfonatos después de una fractura de cadera y el riesgo de fractura de cadera adicional y efectos secundarios con un enfoque especial en pacientes sobre los 80 años de edad	Todos los pacientes con fracturas de cadera registrados en el registro de calidad sueco RIKSHÖFT en los años 2006 a 2013, que tenían al menos 65 años en el momento de la fractura	Pacientes con prescripción de bisfosfonatos antes de la fecha de la fractura de cadera, aquellos que estaban postrados en cama o necesitaban una silla de ruedas, y pacientes juzgados por un anestesiólogo de estar moribundo al inicio del estudio. Pacientes con fracturas de cadera con el mismo diagnóstico que las primeras fracturas de cadera, ocurriendo en el mismo lado y dentro de 1 año, fueron excluidos

[24] En el que se compara "usual care" (material educativo sobre osteoporosis, prevención caídas y suplementos de calcio/vitamina D) y "gestor de casos" (medición de la DMO y prescripción de bisfosfonatos (70 mg de alendronato o 35 mg de risedronato por semana) si el paciente tenía una masa ósea baja (≤−1,5 SD t score en la columna vertebral, la cadera total o el cuello femoral) y se analizan los resultados a los 6 meses.

[25] Donde a los 6 meses se comparan "gestor de casos" (no reciben ninguna intervención activa más) con una segunda intervención menos agresiva pero más ampliamente aplicable que denominamos "prueba de DMO facilitada" (consistió en contactar con todos los pacientes de atención habitual (usual care) a los 6 meses de la fractura. Si aún no se habían iniciado las pruebas de DMO o el tratamiento recetado para la osteoporosis, el gestor de casos organizaba las pruebas de DMO y los resultados se enviaban al médico de atención primaria para su posterior manejo) y se analizan los resultados a los 12 meses. Luego, los sujetos fueron seguidos anualmente hasta al menos 3 años después de la aleatorización. No se ofrecieron más intervenciones durante los últimos 2 años de evaluación.

Autor y año, (ID)	Objetivos del estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Lim EJ 2019 (94)	Comparar la curación de las fracturas y resultados clínicos después de la fijación interna para fracturas femorales intertrocantéricas entre 130 pacientes expuestos previamente a la cirugía a bisfosfonatos (BP) y pacientes sin tratamiento previo con BP	Fracturas femorales intertrocantéreas intervenidas con fijación interna en pacientes previamente tratados con bisfosfonatos (al menos durante 3 meses) y pacientes naives a los bisfosfonatos (o con tratamientos de duración inferior a los 3 meses) antes de la cirugía	Pacientes <55 años y aquellos con i) fracturas resultantes de traumatismos de alta energía, ii) fracturas bilaterales durante el período de estudio y iii) fracturas patológicas. Pacientes con radiolografías de seguimiento o registros médicos incompletos
Risedronato			
Osaki M 2012 (83)	Investigar el efecto preventivo del risedronato en la segunda fractura de cadera inmediatamente después de una primera fractura de cadera en 529 mujeres japonesas con osteoporosis y fractura unilateral de cadera de unos 80 años de edad media que recibieron cirugía y fueron dadas de alta	Mujeres japonesas con osteoporosis con fractura de cadera unilateral que recibieron cirugía y fueron dadas de alta	(1) Sin diagnóstico de osteoporosis primaria de acuerdo con los criterios establecidos en la guía japonesa, (2) fractura de cadera bilateral, (3) historia previa de fractura de cadera, (4) pacientes dados de alta por muerte y (5) pacientes que no pudieron ser seguidos después descarga
Teriparatida			
Huang TW 2016 (90)	Evaluar si la teriparatida mejora la curación de las fracturas intertrocantéreas osteoporóticas y llevar a cabo análisis de correlación adicionales para determinar el papel de la teriparatida en la recuperación funcional y de la calidad de vida relacionada con la salud, así como reducción de complicaciones y mortalidad	Pacientes tratados con cirugia por fractura intertrocanterea osteoporótica (AO/OTA 31-A1). En la cohorte base del estudio sobre la teriparatida, fueron los propios pacientes los que eligieron el tratamiento anti-OP entre los que se les ofrecieron (alendronato, ibandronato, zoledronato, denosumab, ralofixeno y teriparatida). Una parte de los pacientes ya estaban tomando antirresortivos antes de sufrir su fractura intertrocantérica. El fármaco más utilizado era alendronato. Con el fin de minimizar las variables relacionadas con los fármacos, se limitó este subgrupo solo a usuarios de alendronato	Pacientes tratados con dispositivos intramedulares como clavos Gamma; pacientes que habían recibido raloxifeno, denosumab, ácido ibandrónico y ácido zoledrónico; pacientes con delirio o demencia y no pueden decidir su elección de tratamientos para la osteoporosis y no pueden cooperar para evaluar los resultados funcionales; seguimiento mínimo de <12 meses; sujetos con fracturas múltiples, fracturas patológicas, cirugías previas de cadera o fémur ipsolaterales, o fracturas de cadera contralateral; afecciones musculoesqueléticas que alteran afecciones óseas tales como artrogriposis múltiple congénita, poliomielitis, parálisis cerebral, anomalías del desarrollo y síndrome de Down; pacientes con contraindicaciones para el uso de teriparatida; pacientes que desarrollaron complicaciones relacionadas con la teriparatida como debilidad generalizada e hipercalcemia; pacientes que tomaban teriparatida antes de la cirugía o que tenían un ciclo de tratamiento mínimo de <12 meses; aquellos que no fueron ambulatorios antes de la operación; e historiales médicos incompletos, análisis radiológico y funcional clínico evaluaciones.

Autor y año, (ID)	Objetivos del estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Kim SJ 2019 (92)	Evaluar si la administración de teriparatida prescrita para la osteoporosis versus placebo en 112 pacientes con fractura de fémur intertrocantéreas inestables de más de 65 años podría mejorar los resultados postoperatorios después de una reducción de la fractura y fijación interna con un clavo femoral proximal, incluidas las puntuaciones clínicas, curación radiográfica de la fractura de cadera y tasas de complicaciones	(1) Pacientes clasificados como fracturas intertrocantéreas femorales inestables (AO / OTA tipo A2, A3), (2) edad mayor de 65 años, (3) fractura unilateral de traumatismo bajo de la región pertrocantérea y (4) pacientes con osteoporosis (puntuación T de -2,5 o menos)	(1) Pacientes que se sometieron a reducción y fijación interna con un tornillo deslizante (DHS), (2) inestabilidad mental concomitante o enfermedades que afectan el metabolismo óseo distintas de la osteoporosis, (3) pacientes a los que se les prescribió PTH semanalmente, (4) tratamiento previo con PTH y (5) tratamiento aumentado con cualquier tipo de cemento degradable. Pacientes con antecedentes de tratamientos recientes para la osteoporosis (incluidos bisfosfonatos y moduladores selectivos del receptor de estrógeno) dentro de los seis meses previos al inicio de la PTH, no se incluyeron en nuestro estudio debido a los efectos de los fármacos en el hueso más allá del momento de la administración
Metanálisis mixto			
Bisfosfonatos			
Peng J 2016 (104)	Evaluar la eficacia de los bisfosfonatos en la posterior fractura de cadera en pacientes de edad avanzada con fractura de cadera	Pacientes osteoporóticos de más de 50 años que hayan sufrido una fractura de cadera	Pacientes con osteoporosis secundaria

Tabla 12. Tabla A5.3. Características de la intervención (tratamiento antiosteoporótico vs. comparador)

Autor y año, (ID)	Intervención	Comparador	Suplementos de calcio y vitamina D
Ensayos clínicos controlados aleatorizados			
Alendronato			
Moroni A 2007 (98)	-Alendronato oral 70mg/semana (grupo A) -Inicio tratamiento: empezando la primera semana después de la cirugía Duración tratamiento: durante 3 meses después de la operación	-Grupo B: no tratamiento	-No informado

Autor y año, (ID)	Intervención	Comparador	Suplementos de calcio y vitamina D
Cecilia D 2009 (99)	-Grupo alendronato oral + calcio y vitamina D -70mg/semana -Inicio tratamiento: inmediatamente después de la cirugía. La terapia se inició tan pronto como el paciente era capaz de mantener una posición erguida sentado o de pie, generalmente de 2 a 4 días después de la reparación quirúrgica de fractura y siempre antes del alta -Duración tratamiento: 1 año	-Grupo Ca y Vitamina D: calcio (500 mg/día) y vitamina D_3 (400 IU/día) inmediatamente después de la cirugía (2 a 4 días después de la operación)	-Todos los participantes recibieron calcio 500 mg/día y vitamina D_3 (400 IU/día)
Risedronato			
Kinov P 2006 (97)	-Risedronato oral -35mg/una vez a la semana -Inicio tratamiento: desde el dia 20 después de la cirugia -Duración tratamiento: 6 meses	-No recibir medicación	-No informado
Kim TY 2012 (102)	-Risedronato oral 35mg/semana -Inicio tratamiento: 1 semana después de la cirugía (grupo A) -Duración tratamiento: mínimo 1 año	-Risedronato oral 35mg/semana -Inicio tratamiento: 1 mes después de la cirugía (grupo B) -Inicio tratamiento: 3 meses después de la cirugía (grupo C) -Duración tratamiento: mínimo 1 año	-Todos los participantes con una ingesta oral de calcio diario de 1200 mg / día y colecalciferol 800 UI / día
Flodin L 2014 (85)/Flodin L 2015(110)	-Grupo B: risedronato oral, 35mg/semana -Inicio tratamiento: el tratamiento farmacológico y la suplementación nutricional comenzaron tan pronto como los pacientes se estabilizaron desde el punto de vista cardiovascular, pudieron ingerir alimentos por vía oral y pudieron sentarse en posición vertical durante 1 hora después de tomar sus comprimidos -Duración: 12 meses después de la fractura	-Grupo BN: risedronato oral, 35mg/semana/12 meses más suplemento nutricional de 200 ml dos veces al día, por un total 600 kcal con 40 g de proteína [contenía 150 kcal y 10 g de proteína/100 mL de proteína de leche [80% caseína y 20% suero]/los primeros 6 meses después de la fractura (debido a posibles problemas de cumplimiento, así como los efectos anticipados sobre la masa muscular y la función dentro de los 6 meses, se decidió suspender la suplementación nutricional después de 6 meses) -Grupo C: sin risedronato ni suplemento nutricional	-Todos los participantes recibieron calcio (1000 mg) y vitamina D_3 (800 UI) al día durante 12 meses

Autor y año, (ID)	Intervención	Comparador	Suplementos de calcio y vitamina D
Unnanuntana A 2017 (2)	-Risedronato oral, 35mg/semana -Inicio tratamiento: a las 2 semanas después de la HA -Duración tratamiento: 12 meses	-Risedronato oral, 35mg/semana -Inicio tratamiento: a las 12 semanas después de la HA (no se demoró más el inicio por razones éticas) -Duración tratamiento: 12 meses	-Todos los pacientes recibieron suplementos de calcio (1000 mg/día) y vitamina D durante los 12 meses, iniciándolo dentro de las dos primeras semanas -La suplementación con vitamina D se administró de acuerdo con el nivel basal de 25 (OH) D en suero -Aquellos con un nivel de 25 (OH) D de 30–40 ng/mL recibieron 20.000 UI de vitamina D_2/semana; aquellos con un nivel de 25 (OH) D de 20-30 ng/mL recibieron 40,000 UI/semana; y aquellos con un nivel de 25 (OH) D de <20 ng/mL recibieron 60.000 UI/semana. Los pacientes que tenían un nivel de 25 (OH) D de > 40 ng/ml no recibieron suplementos de vitamina D_2 adicionales
Zoledronato			
Lyles KW 2007(1)	-Zoledronato 5mg por infusión iv. durante 15 minutos -Inicio del tratamiento: en cualquier momento entre 14 días después de recibir el suplemento de calcio y vitamina D y los 90 días después de la reparación quirúrgica por fractura de cadera de baja intensidad -La duración del tratamiento: a partir dosis inicial, cada 12 meses durante un máximo de 5 años (1 infusión/año) o hasta que 211 pacientes experimentaron una nueva fractura clínica (ensayo tipo event-driven) -El estudio finalizó antes de los 5 años, a los 60 meses (3 infusiones), al presentar 231 pacientes, fracturas clínicas confirmadas durante el seguimiento -Los síntomas transitorios, que incluyen febrícula, mialgias, dolor óseo y malestar general, a veces pueden ocurrir hasta 72 h después de una infusión de ácido zoledronato. Por lo tanto, se proporciona paracetamol en las dosis habituales antes de cada dosis del medicamento del estudio para mitigar estos síntomas y minimizar el riesgo de que el paciente y el investigador no estén cegados. Este pretratamiento se retiene en pacientes con hipersensibilidad al paracetamol	-Infusión de placebo	->99% de los sujetos en ambos grupos reciben, en la visita de selección, una dosis de carga de 75 000-125 000 unidades de vitamina D_2 o 50000 a 75000 unidades de vitamina D_3 IM o por vía oral para ayudar corregir la deficiencia de vitamina D -Luego, los sujetos comienzan con 800-1200 UI de vitamina D oral diaria y calcio elemental (1000 a 1500 mg al día en una dosis dividida) -Los sujetos deben tomar estos suplementos durante al menos 14 días antes de recibir el fármaco del estudio con el fin de mitigar el pequeño riesgo de hipocalcemia transitoria resultante de la administración del zoledronato en sujetos con deficiencia de vitamina D -Si el paciente debe ser aleatorizado antes de los 14 días, tiene que haber un nivel sérico de 25-hidroxivitamina D ≥ 15 ng por mililitro antes que el paciente pueda recibir la dosis de zoledronato
Zhu K 2021 (96)	-Zoledronato intravenoso, 5mg iv./anual -Inicio tratamiento: 2 días antes de la operación (ATC o HA) en una única dosis en 100ml de solución infundida durante al menos 15 minutos -Duración tratamiento: un año	-No tratamiento	-Todos los partipantes recibieron 0,5 µg/día calcitriol y 1000 mg/día carbonato cálcico vía oral, 2 días antes de la operación (ATC o HA) durante un año -Para prevenir respuesta fase aguda, se dio dexametasona antes del uso del zoledronato seguido de infusión salina y loxopofen oral
Denosumab			

Autor y año, (ID)	Intervención	Comparador	Suplementos de calcio y vitamina D
Adami S 2012 (103)	-60 mg subcutáneo cada seis meses -Inicio tratamiento: en algunos pacientes, se había administrado el mismo día de la fractura de cadera -Duración tratamiento: tres años	-Placebo	-Todas las mujeres recibieron suplementos diarios de calcio y vitamina D
Raloxifeno			
Gong L 2020 (95)	-Raloxifeno oral, 60mg/día por la noche (grupo TG) -Inicio tratamiento: se administró 2 a 3 semanas después de la ATC dependiendo de la recuperación del paciente en base a que el estrógeno no debe iniciarse dentro de la primera semana después de la ATC, porque sus reacciones adversas pueden enmascarar o agravar la condición del paciente -Duración tratamiento: al menos 2 años post-Q; con una alta adherencia (índice de posesión de medicación> 90%, calculado como el número de dosis diarias recibidas dividido por el número de días de seguimiento), o si al menos se habían cumplimentado 22 prescripciones en los 2 años posteriores al inicio del tratamiento	-Placebo oral por la noche (grupo TC)	-No informado
Teriparatida			
Bhandari M 2016 (89)	-Teriparatida, inyección subcutánea de 20 µg/día -Inicio tratamiento: dentro de los 14 días de la fijación interna -Duración tratamiento: 6 meses; y períodos de observación de 6 meses. Exposición media al fármaco: 167 dias (rango: 1-196 días)	-Placebo (dispositivos de inyección de pluma idénticos) -Inicio tratamiento: dentro de los 14 días posteriores a la fijación interna -Duración tratamiento: exposición media al placebo: 168 días (rango: 4-213 días)	-Todos los pacientes recibieron calcio suplementario (B 1000 mg / día) y vitamina D (B4000 Unidades Internacionales / día)
Estudios observacionales con grupo control			
Tratamiento antiosteoporótico			

Autor y año, (ID)	Intervención	Comparador	Suplementos de calcio y vitamina D
Cree MW 2003 (93)	-Tratamiento anti-OP clasificados en cinco grupos: hormonas; bisfosfonatos (risedronato no disponible); calcitonina; vitamina D_3; y SERM (raloxifeno) -Tras su fractura de cadera, 81 pacientes (23% de los 356) recibieron 407 recetas de los fármacos de interés -De estos 81 pacientes, 63 no habían recibido tratamiento antes de la fractura y 30 recibieron su primera receta dentro de los 6 meses posteriores a la fractura -Once pacientes mujeres estaban recibiendo más de uno de los trestratamientos, siete recibieron hormonas y bisfosfonatos, tres recibieron bisfosfonatos y calcitonina, y una obtuvo los tres medicamentos -Entre los 63 pacientes que comenzaron el tratamiento después de la fractura, los bisfosfonatos fueron los más comúnmente prescritos (61), a veces en combinación con hormonas (dos mujeres). Tres de los pacientes que toman los bisfosfonatos probaron la calcitonina en algún momento durante el período posterior a la fractura -Duración tratamiento: 50/81 pacientes seguían recibiendo recetas más de 1,5 años después de la fractura, siendo el tiempo máximo de alrededor de 2,5 años después de la fractura	-No expuestos	-Los suplementos de vitamina D se incluían en el tratamiento anti-OP -La falta de datos sobre la suplementación con calcio y vitamina D refleja los problemas con el control del uso de medicamentos sin receta -Se esperaba que el uso de calcio y vitamina D haya sido bajo
Shen SH 2014 (86)	-Tratamiento antiosteoporótico: calcio/vitamina D, bisfosfonatos, THS, SERM y calcitonina -Pauta no informada -Inicio tratamiento: después de la cirugía -Duración tratamiento: no informado	-No expuestos a tratamiento anti-OP	-Incluidos entre el tratamiento anti-OP
Bawa HS 2014 (88)	-Tratamiento antiosteoporótico (sin especificar cuál) -Se requirió que todos los pacientes tuvieran un índice mínimo de posesión de medicamentos del 80 % durante 6 meses -Inicio tratamiento: no informado, se asume post-Q -Duración tratamiento: 6 meses	-El grupo de control o sin tratamiento incluía a aquellas personas que habían sufrido una fractura por fragilidad y no cumplían con el índice mínimo de posesión de medicamentos del 80 % durante seis meses	-No se informa
Nurmi-Luthje I 2009 (100)	-Tratamientos antiosteoporóticos disponibles en Finlandia durante el periodo de estudio: hormonas, bisfosfonatos, calcitonina, SERM y teriparatida, concomitantemente con o sin suplementos de calcio y vitamina D (500–1000 mg de calcio y 400–800 UI vitamina D al día) -Inicio tratamiento: después de la fractura -Duración tratamiento anti-OP: 25 meses (media) -Duración suplementos de calcio y vitamina D: 22 meses (media)	-No usuarios de tratamiento anti-OP ni suplementos de calcio y vitamina D ni uso concomitante	-500–1000 mg de calcio y 400–800 UI vitamina D al día

Autor y año, (ID)	Intervención	Comparador	Suplementos de calcio y vitamina D
Bisfosfonatos			
Beaupre LA 2011 (101)	-Usuarios de bisfosfonatos orales después de una fractura de cadera: 69 pacientes (68 %) recibieron alendronato, 21 (21 %) risedronato y 11 (11 %) etidronato -Alendronato 70 mg o risedronato 35 mg semanales (no se informa pauta etidronato) -Inicio tratamiento: un año después de la fractura de cadera, 101 (46 %) sujetos recibieron bisfosfonatos, y el 97 % de todos los tratamientos comenzaron en el primer año posterior a la fractura. Cuatro (2%) sujetos comenzaron el tratamiento con bisfosfonatos entre 1 y 2 años después de la fractura de cadera, mientras que dos (1%) sujetos adicionales comenzaron 3 años después de la fractura de cadera -Duración tratamiento: solo 65 (64%) de los que comenzaron tratamiento con bisfosfonatos en el primer año tras fractura de cadera persistió con el tratamiento durante todos los años de seguimiento (3 años). Todos los pacientes que tomaban bisfosfonatos informaron altos niveles de adherencia, excepto uno que informa más del 90% de adherencia a la píldora	-No usuarios de bisfosfonatos orales después de una fractura de cadera	-No informado
Lee YK 2013 (84)	-Usuarios de bisfosfonatos orales cumplidores (aquellos con un IPM [proporción de posesión de medicamentos] de >80 % durante 1 año después de la fractura de cadera -Varios regímenes (por ejemplo, diario, semanal, mensual, trimestral y anual con suplementos de calcio y vitamina D) -Inicio tratamiento: no informado, asume después de la cirugía -Duración tratamiento: 1 año tras la primera fractura de cadera	-No usuarios de bisfosfonatos orales (pacientes con una IPM > 80 % durante 1 año, cuando presentaban una segunda fractura de cadera dentro de los 6 meses posteriores a la primera fractura de cadera)	-Solo en el grupo usuario cumplidor con los bisfosfonatos orales
Cho YJ 2015 (87)	-Bisfosfonatos orales e iv. -Grupo A: 28,1% (n=56) bisfosfonato oral y 49,4% (n=42) bisfosfonato iv. -Inicio tratamiento: desde la cirugía hasta la primera semana post-Q -Duración tratamiento: no informado, se asume el del seguimiento (media: 68,4 meses; rango: 6,4-123,0)	-Grupo B: 37,7% (n=75) bisfosfonato oral y 17,74% (n=15) bisfosfonato iv.; Inicio: desde la primera semana hasta el mes post-Q -Grupo C: 34,2% (n=68) bisfosfonato oral y 32,9% (n=28) bisfosfonato iv.; Inicio: desde el primer mes post-Q hasta el tercer mes post-Q	-Todos los participantes recibieron una dosis diaria de 1500 mg de calcio y 800 UI vitamina D

Autor y año, (ID)	Intervención	Comparador	Suplementos de calcio y vitamina D
Nordstrom P 2017 (91)	-Uso de bisfosfonatos después de una fractura de cadera (el más común fue alendronato, prescrito en la primera ocasión al 89,3% de los individuos) -Prescripción de bisfosfonatos durante el seguimiento, y estos medicamentos se administraron a 4676/5845 individuos en al menos dos ocasiones. Inicio después de la fractura -Inicio tratamiento: el tiempo medio entre fractura de cadera y el inicio de la terapia con bisfosfonatos fue 331 (rango, 1-2770) días -Duración tratamiento: el tiempo medio entre la primera y la última dosis dispensada fue de 1,55 años	-Sin tratamiento con bisfosfonatos después de una fractura de cadera	-No informado
Lim EJ 2019 (94)	-Grupo BP: tratamiento con bisfosfonatos orales o iv. actual o previa, pero de una duración mínima de 3 meses previo a la cirugía -Bisfosfonatos orales: n=24 pacientes, 12 alendronato, 11 risedronato, 1 ibandronato; bisfosfonatos iv.: n=5 pacientes, 4 ibandronato y 1 zoledronato -No informa la pauta -Inicio tratamiento: antes de la cirugía -Duración tratamiento: 38,6 meses de promedio (4-156 meses)	-Grupo BP-naive: pacientes nunca tratados con bisfosfonatos o tratados durante menos de 3 meses	-No informado
Risedronato			
Osaki M 2012 (83)	-Risedronato oral, 2,5mg/dia -Inicio tratamiento: en la primera visita después del alta hospitalaria -Duración tratamiento: se asume igual al seguimiento (media: 36 meses) -Alta tasa de cumplimiento deltratamiento: 90 % o más durante todo el estudio en la mayoría de los pacientes	-Sin risedronato	-No informado
Teriparatida			
Huang TW 2016 (90)	-Grupo 2: teriparatida (1-34 PTH) recombinante); 20 µg / día por vía subcutánea -Inicio tratamiento: a partir del día de la cirugía -Duración tratamiento: 18 meses	-Grupo 1: sin tratamiento anti-OP antes de la fractura y que después de la cirugía solo recibieron suplementos de calcio y vitamina D -Grupo 3: alendronato antes de la fractura y que después de la cirugía recibieron teriparatida más suplementos de calcio y vitamina D	-Los tres grupos recibieron 600 mg de calcio y 800 internacionales de vitamina D_3 por día

Autor y año, (ID)	Intervención	Comparador	Suplementos de calcio y vitamina D
Kim SJ 2019 (92)	-Teriparatida (1-34 PTH) -Inyección subcutanea diaria de 20µg -Inicio tratamiento: postoperatoriamente durante la estancia en el hospital, y después auto-administrada por el paciente -Duración tratamiento: 2 meses	-Cirugía sola	-Se prescribieron suplementos diarios de calcio (1000 mg) y vitamina D (400-800 UI) en ambos grupos
Metanálisis mixto			
Bisfosfonatos			
Peng J 2016 (104)	-Bisfosfonatos orales (alendronato, risedronato y etidronato) y zoledronato iv. -Dosis recomendadas (no informadas en el MA mixto) -Inicio tratamiento: no informado en MA -El cumplimiento de los pacientes en los cuatro estudios incluidos fue superior a 80% -Duración tratamiento: el tiempo de prescripción en cada estudio no fue exactamente el mismo	-Placebo o no tratamiento	-No informado en MA

Tto(s): tratamiento (s); MA: metanálisis; iv.: intravenoso; UI: unidades internacionales

Tabla 13. Tabla A5.4. Matriz de desenlaces de interés (Outcomes) en los estudios incluidos (*variable principal del estudio)

Autor y año, (ID)	Outcomes									
	Consolidación de la fractura de cadera (*bone healing*)	**Calidad de vida relalcionada con la salud**	**Nueva fractura**	**Mortalidad**	**Nueva fractura o muerte**	**Efectos adversos (no nueva fractura ni muerte)**	**EFICACIA/EFECTIVIDAD CLÍNICA PREGUNTA 1**	**SEGURIDAD PREGUNTA 1**	**EFICACIA/FECTIVIDAD CLÍNICA PREGUNTA 2**	**SEGURIDAD PREGUNTA 2**
Ensayos clínicos controlados aleatorizados										
Alendronato										
Moroni A 2007 (98)	sí[26]*	no	no	no	no	sí	no	sí	sí	no
Cecilia D 2009 (99) *DMO (no incluida en el OPBE)	no	no	sí[27]	sí	no	sí	sí	sí	no	no
Risedronato										
Kinov P 2006 (97) *DMO (no incluida en el OPBE)	no	no	no	no	no	sí	no	sí	no	no

[26] Curación o unión radiológica
[27] Segunda fractura de cadera (refractura)

Autor y año, (ID)	Outcomes									
	Consolidación de la fractura de cadera (*bone healing*)	**Calidad de vida relalcionada con la salud**	**Nueva fractura**	**Mortalidad**	**Nueva fractura o muerte**	**Efectos adversos (no nueva fractura ni muerte)**	**EFICACIA/EFECTIVIDAD CLÍNICA PREGUNTA 1**	**SEGURIDAD PREGUNTA 1**	**EFICACIA/FECTIVIDAD CLÍNICA PREGUNTA 2**	**SEGURIDAD PREGUNTA 2**
Kim TY 2012 (102)	sí28*	no	no	no	no	sí	no	no	sí	sí
Flodin L 2014 (85)/Flodin L 2015 (110) *DMO (no incluida en el OPBE)	no	sí29	no	no	no	sí	sí	sí	no	no
Unnanuntana A 2017 (2) *movilidad (no incluida en el OPBE)	no	sí30	no	sí	no	sí	no	no	sí	sí
Zoledronato										
Lyles KW 2007 (1) Análisis subgrupos género (Boonen S 2011) (109)	sí31	sí32	sí33*	sí	no	sí	sí	sí	sí	no

[28] Unión retardada y curación o unión radiológica
[29] General con EQ-5D índex
[30] General medida con EQ-5D VAS
[31] Retraso en la consolidación de la fractura de cadera o unión retardada (108)
[32] General medida con EQ-5V VAS y EQ-5D utility index (107)
[33] Nueva fractura clínica (variables secundarias: nueva fractura vertebral, nueva fractura no vertebral y fractura de cadera –segunda-) y refractura y mortalidad según inicio: (106)

Autor y año, (ID)	Outcomes									
	Consolidación de la fractura de cadera (*bone healing*)	**Calidad de vida relalcionada con la salud**	**Nueva fractura**	**Mortalidad**	**Nueva fractura o muerte**	**Efectos adversos (no nueva fractura ni muerte)**	**EFICACIA/EFECTIVIDAD CLÍNICA PREGUNTA 1**	**SEGURIDAD PREGUNTA 1**	**EFICACIA/FECTIVIDAD CLÍNICA PREGUNTA 2**	**SEGURIDAD PREGUNTA 2**
Zhu K 2021 (96) *DMO (no incluida en el OPBE)	no	no	sí[34]	no	no	sí	sí	sí	no	no
Denosumab										
Adami S 2012 (103)	sí[35]	no	sí[36]*	no	no	sí	sí	sí	sí	no
Raloxifeno										
Gong L 2020 (95)	no	sí[37]*	no	no	no	sí	sí	sí	no	no
Teriparatida										
Bhandari M 2016 (89)	sí[38]	no	no	sí	no	sí	sí	sí	sí	no

[34] Nueva fractura clínica
[35] Unión retardada y no unión (criterio radiográfico)
[36] Nueva fractura
[37] General medida con Women's quality of life questionnaire y específica medida con Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)
[38] Consolidación exitosa de la fractura y curación o unión radiológica

Autor y año, (ID)	Outcomes									
	Consolidación de la fractura de cadera (*bone healing*)	**Calidad de vida relalcionada con la salud**	**Nueva fractura**	**Mortalidad**	**Nueva fractura o muerte**	**Efectos adversos (no nueva fractura ni muerte)**	**EFICACIA/EFECTIVIDAD CLÍNICA PREGUNTA 1**	**SEGURIDAD PREGUNTA 1**	**EFICACIA/FECTIVIDAD CLÍNICA PREGUNTA 2**	**SEGURIDAD PREGUNTA 2**
*cirugía de revisión (no incluida en el OPBE)										
Estudios observacionales con grupo control										
Tratamiento antiosteoporótico										
Cree MW 2003-P (93)	no	no	sí[39]	sí*	no	no	si	no	no	no
Shen SH 2014-P (86)	no	no	sí[40]*	no	no	no	sí	no	no	no
Bawa HS 2014-R (88)	no	no	sí[41]*	no	no	no	sí	no	no	no
Nurmi-Luthje I 2009-P (100)	no	no	no	sí*	no	no	sí	no	no	no
Bisfosfonatos										

[39] Segunda fractura de cadera y nueva fractura
[40] Segunda fractura de cadera
[41] Nueva fractura

Autor y año, (ID)	Outcomes									
	Consolidación de la fractura de cadera (*bone healing*)	**Calidad de vida relalcionada con la salud**	**Nueva fractura**	**Mortalidad**	**Nueva fractura o muerte**	**Efectos adversos (no nueva fractura ni muerte)**	**EFICACIA/EFECTIVIDAD CLÍNICA PREGUNTA 1**	**SEGURIDAD PREGUNTA 1**	**EFICACIA/FECTIVIDAD CLÍNICA PREGUNTA 2**	**SEGURIDAD PREGUNTA 2**
Beaupre LA 2011-P (101)	no	no	sí[42]	no*	sí	no	sí	no	no	no
Lee YK 2013-R (84)	no	no	sí[43]*	no	no	no	sí	no	no	no
Cho YJ 2015-R (87)	sí[44]*	no	no	no	no	sí	no	no	sí	sí
Nordstrom P 2017 (91)	no	no	sí[45]*	sí	no	Sí	sí	sí	no	no
Lim EJ 2019-R (94) *escala de Koval (no incluida en la OPBE)	sí[46]	no	no	no	no	Sí	no	sí	sí	no
Risedronato										
Osaki M 2012-P (83)	no	no	sí47*	Sí	no	sí*	si	sí	no	no

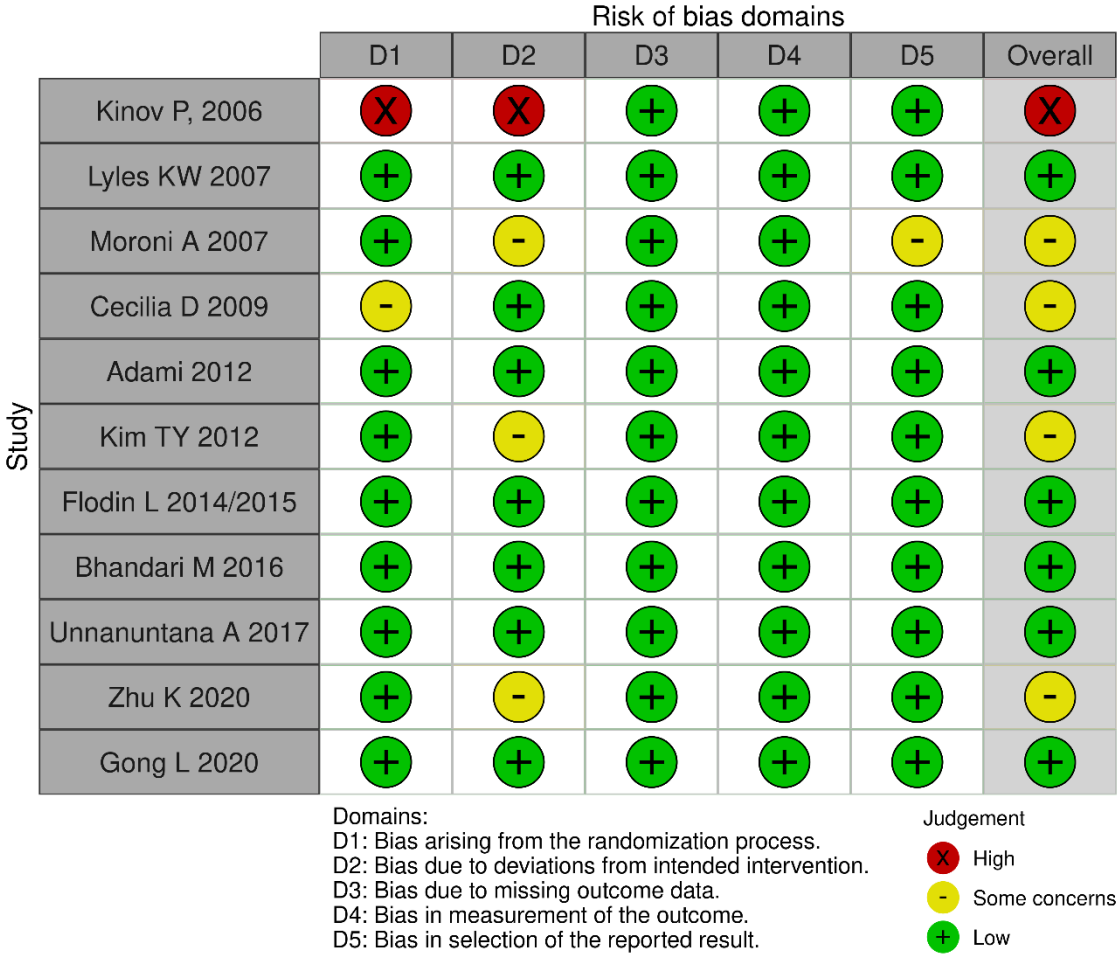
[42] Segunda fractura de cadera y nueva fractura
[43] Segunda fractura de cadera
[44] Unión ósea (criterios radiológicos más dolor), unión retardada, y mala unión
[45] Segunda fractura de cadera y cualquier nueva fractura mayor en la cadera, extremidades o columna
[46] Curación o unión radiológica
[47] Segunda fractura de cadera (lado no afectado) nueva fractura clínica

Autor y año, (ID)	Outcomes									
	Consolidación de la fractura de cadera (*bone healing*)	**Calidad de vida relalcionada con la salud**	**Nueva fractura**	**Mortalidad**	**Nueva fractura o muerte**	**Efectos adversos (no nueva fractura ni muerte)**	**EFICACIA/EFECTIVIDAD CLÍNICA PREGUNTA 1**	**SEGURIDAD PREGUNTA 1**	**EFICACIA/FECTIVIDAD CLÍNICA PREGUNTA 2**	**SEGURIDAD PREGUNTA 2**
Teriparatida										
Huang TW 2016-R (90)	sí[48]	sí[49]*	sí[50]	sí	no	sí	sí	sí	sí	no
Kim SJ 2019-R (92)	sí[51]*	no	no	no	no	sí	no	sí	sí	no
Metanálisís mixto (ECA+OBS con grupo control)										
Bisfosfonatos										
Peng J 2016 (104)	no	no	sí[52]*	sí*	no	sí	sí	sí	no	no

[48] Unión retardada, fracaso del tratamiento y no unión (criterios radiológicos)
[49] General medida con el SF-12
[50] Segunda fractura de cadera y nueva fractura
[51] Unión retardada y mala unión
[52] Segunda fractura de cadera

Anexo 6. Valoración de la calidad de los estudios incluidos

Ilustración 2. Figura A6.1. Riesgo de sesgo a nivel de estudio de los 11 ECA incluidos con la herramienta RoB2



Riesgo de sesgo según dimensión:

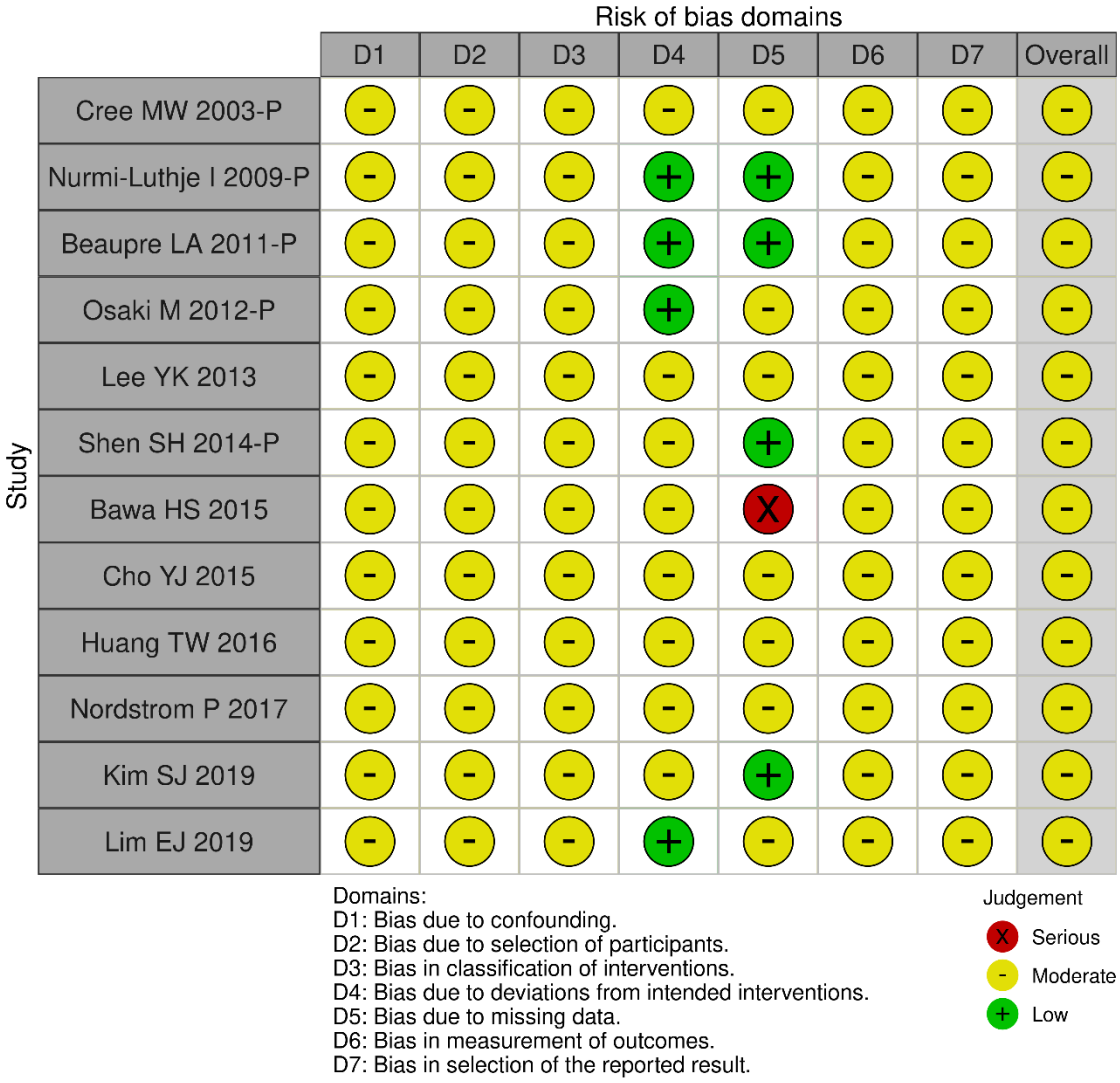
D1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización

D2: Sesgo a causa de desviaciones de la intervención prevista

D3: Sesgo a causa de la falta de datos de resultados

D4: Sesgo en la medida del resultadot

Ilustración 3. Figura A6.2. Riesgo de sesgo a nivel de estudio de los 12 estudios observacionales incluidos con la herramienta ROBINS-I



Riesgo de sesgo según dimensiones:

D1: Sesgo a causa de la confusión

D2: Sesgo por la selección de los participantes

D3: Sesgo en la clasificación de las intervenciones

D4: Sesgo a causa de desviaciones de las intervenciones previstas

D5: Sesgo por valores perdidos

Tabla 14. Figura A6.3. Valoración de la calidad metodológica del metanálisis mixto

Ítem	Peng L 2016 (104)
1. ¿La pregunta de investigación y criterios de selección de estudios incluye los componentes de la pregunta PICO?	sí
2. ¿En la revisión se recoge el diseño de la revisión realizado a priori y las desviaciones del protocolo inicial?	no
3. ¿Los autores de la revisión explican la selección de estudios en cuanto a su diseño?	sí
4. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	sí, parcial
5. ¿La selección de estudios se realizó por pares?	sí
6. ¿La extracción de datos de los estudios se realizó por pares?	sí
7. ¿Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justifica su exclusión?	no
8. ¿Los estudios incluidos se describen en detalle?	sí, parcial
9. ¿Se usaron técnicas apropiadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	sí, parcial
10. ¿Los autores recogieron la fuente de financiación de los estudios incluidos?	no
11. Si se realizó un metanálisis, ¿los autores emplearon un método estadístico adecuado?	sí
12. Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	sí
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	sí
14. ¿Los autores valoran la heterogeneidad de los resultados de la revisión y proporcionan una explicación al respecto?	sí
15. En caso de realizar una síntesis cuantitativa, ¿los autores valoran la existencia de posible sesgo de publicación (estudios de pequeño tamaño muestral) y discuten su posible impacto en los resultados de la revisión?	no
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiación recibida para llevar a cabo la revisión?	no
Evaluación global	críticamente baja

Anexo 7. Estudios en marcha

Tabla 15. Tabla A7.1. Estudios de intervención y observacionales en marcha

Identificador del estudio	NCT01950169	NCT00741182	NCT01473602	NCT01473589	NCT03133195
Fecha de inicio	Diciembre 2004	oct-08	Enero 2012	Febrero 2012	Mayo 2017
Fecha estimada de finalización	Mayo 2009	Setiembre 2010	Noviembre 2013	Diciembre 2013	Marzo 2022
Estado	completo, tiene resultados publicados	Retirado	completado, tiene resultados pero no publicados	completado, tiene resultados pero no publicados	en reclutamiento
Diseño del estudio	ECA	ECA	ECA	ECA	ECA
Objetivo del estudio	Efectos de los bifosfonatos y la suplementación nutricional después de una fractura de cadera	Efecto de la PTH (1-34) en el tratamiento de reparación de fractura en vivo	Segundo estudio del efecto de la teriparatida en la reparación de la fractura de cadera	Efecto de teriparatida en la reparación de fractura de cadera	Efecto de la teriparatida en la unión ósea en fratura intertrocantérea en pacientes tratados con PFNA
Población	fractura de cadera	fractura trocantérea de fémur y de hombro	fractura de cuello de fémur	fractura de cuello fémur	fractura intertrocantérea inestable
Número de participantes	79	0	30	122	60
Intervención	grupo N: risedronato 35 mg oral, una vez/semana durante 12 meses con suplemento nutricional y calcio 100mg orales y 800 UI vit D3 durante 12 meses; grupo B: risedronato, calcio y vit D	en férmur: rhPTH (1-34) 20 micrograms/dia durante 8 semanas	teriparatida 20 microgramos una vez dia via injección subcutanea durante seis meses con suplementos de calcio y vitamina D	teriparatida 20 microgramas una vez al dia por injección subcutanea durante 6 meses con suplementos de calcio y vitamina D	teriparatida con suplementos de calcio y vitamina D
Comparador	calcio y vitamina D	en fémur:no tratamiento	placebo con suplementos de calcio y vitamina D	placebo con suplementos de calcio y vitamina D	placebo con suplementos de calcio y vitamina D

Variables de resultado (primarias)	total hip bone and total body mineral density at baseline, 6 y 12 meses después de la fractura de cadera.	Evaluación radiográfica de la reparación ósea a las semanas 0, 4, 8, 12 y 16 posteriores a la fractura	porcentaje de participantes sin revisión de cirugía a los 12 meses de la fijación interna por fracturra de cuello femoral de bajo impacto	porcentaje de participantes sin cirugía por revisión a los 12 meses después de la fijación interna por fractura del cuello femoral de bajo trauma	Tiempo hasta reparación evidenciada por radiografia a los 24 meses
Enlace	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950169	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00741182	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473602	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473589	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133195
Articulo publicado	Flodin L, Cederholm T, Sääf M, Samnegård E, Ekström W, Al-Ani AN, Hedström M. Effects of protein-rich nutritional supplementation and bisphosphonates on body composition, handgrip strength and health-related quality of life after hip fracture: a 12-month randomized controlled study. BMC Geriatr. 2015 Nov 17;15:149. doi: 10.1186/s12877-015-0144-7.				

Tabla 16.Tabla A7.2. Revisiones sistemáticas en marcha

Identificador del estudio	CRD42021277842	CRD42020165960	CRD42020177155	CRD42020152205	CRD42021274686
Fecha estimada de finalización	Diciembre 2021	Noviembre 2020	Noviembre 2020	Octubre 2019	Septiembre 2021
Estado	En curso	En curso	En curso	En curso	Completada no publicada
Diseño del estudio	Revisión sistemática	Revisión sistemática	Revisión sistemática	Revisión sistemática	Revisión sistemática
Objetivo del estudio	Does early (<1month) initiation of bisphosphonate therapy following proximal femur fracture fixation impact fracture healing?	Efficacy of antiresorptive treatment in osteoporotic older adults: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials	Assessing the effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: an updated systematic review	The efficacy of teriparatide for improving fracture healing in treatment hip fractures: a systematic review and meta-analysis	Efficacy and safety of abaloparatide for postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials
Población	Adults with low-trauma proximal femoral fractures requiring operative fixation	People aged 65 years and above with a diagnosis of osteoporosis	Adults assessed for risk of osteoporotic fragility fracture	Participants should suffer hip fractures (femoral neck, intertrochanteric and subtrochanteric fracture).	Postmenopausal women patients with osteoporosis

Intervención	Bisphosphate therapy (risedronate, zoledronic acid, aledronic acid, or other type of bisphosphonate therapy) commenced within 1 month of fracture	Any antiresorptive drug. Concomitant medications such as calcium and/or vitamin D supplementation will also be allowed	Alendronate	Patients and controls should be treatment surgically or conservatively firstly, and then they were given the treatment of teriparatide or placebo or control.	There was no restriction on dosage and administration method of Abaloparatide. Both percutaneous intravenous injection treatment and transdermal injection were included as intervention group
Comparador	No bisphosphonate therapy in the first month post-op, placebo, calcium/vitamin D, no treatment	placebo or no treatment, with or without calcium and/or vitamin D.	Alternative bisphosphonates (ibandronate, risedronate and zoledronate) and non-active agents such as placebo	Placebo or control treatment.	Placebo treatment with identical appearance and teriparatide treatment
Variables de resultado (principal)	Fracture healing, rates of non-union or malunion	Hip fracture	Fragility fractures	Time and rate of fracture healing	BMD change from baseline
Enlace	https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=277842	https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=165960	https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=177155	https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=152205	https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=274686