



# informe

## Profilaxis y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides

Mejora de la adecuación de la práctica asistencial y clínica (MAPAC)



### Introducción

### Consumo de corticoides sistémicos en Navarra

### Objetivo

### Pregunta de investigación

### Criterios para la selección de la evidencia

### Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

### Resultados de la búsqueda

### Revisión de la evidencia

### Conclusiones

### Recomendaciones y propuesta

### Bibliografía

**2024**

**Vol. 5**

**NÚM. 1**

#### **Autores:**

Luis Carlos Saiz

Leire Leache

Marta Gutiérrez

Juan Erviti

*Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el tema objeto del informe*

20 de noviembre de 2023



# Profilaxis y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides

## GLOSARIO

<b>ACR:</b>	American College of Rheumatology
<b>AHRQ:</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>BIFAP:</b>	Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público
<b>BP:</b>	Bifosfonatos
<b>CADTH:</b>	Canada's Drug and Health Technology Agency
<b>CI:</b>	Confidence interval
<b>DMO:</b>	Densidad mineral ósea
<b>ECA:</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>FRAX:</b>	Fracture Risk Assessment Tool
<b>GC:</b>	Glucocorticoides
<b>GPRED:</b>	General Practice Research Database
<b>HRa:</b>	Hazard Ratio ajustado
<b>IC95%:</b>	Intervalo de confianza al 95%
<b>IQWiG:</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>M-H:</b>	Mantel-Haenszel
<b>NICE:</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NOGG:</b>	National Osteoporosis Guideline Group
<b>OIC:</b>	Osteoporosis inducida por corticoides
<b>OR:</b>	Odds Ratio
<b>ORa:</b>	Odds Ratio ajustado
<b>PTH:</b>	Hormona paratiroidea
<b>RR:</b>	Riesgo Relativo
<b>SEIOMM:</b>	Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral
<b>SER:</b>	Sociedad Española de Reumatología
<b>SIGN:</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>UI:</b>	Unidades internacionales
<b>VI:</b>	Vía intravenosa
<b>VO:</b>	Vía oral



## 1. Introducción

Entre los factores relacionados con las fracturas óseas se han postulado variables de diversa índole, tales como el sexo, edad, densidad mineral ósea (DMO), antecedentes personales de fractura por fragilidad, antecedentes de fractura de cadera en familiares de primer grado o el peso corporal bajo<sup>1</sup>. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que la DMO de forma aislada no puede considerarse una variable subrogada fiable<sup>2</sup>.

También existen diversas enfermedades y tratamientos (hipogonadismo, menopausia precoz, amenorrea prolongada, anorexia nerviosa, malabsorción, artritis reumatoide, diabetes, inmovilización, inhibidores de la aromatasa o agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas) que se asocian a su aparición. En particular, la osteoporosis inducida por corticoides (OIC) es la causa más habitual de osteoporosis iatrogénica<sup>1</sup>. Su primera manifestación es la pérdida de masa ósea, la cual puede acompañarse o no de alteraciones con repercusión clínica. La gravedad del cuadro está asociada a la dosis y duración del tratamiento corticoideo<sup>3</sup>.

Por otro lado, tras sufrir una primera fractura, el mayor riesgo de sufrir una nueva fractura se da en los dos primeros años, sobre todo si la primera fractura fue vertebral. Entre los principales factores de riesgo vuelven a aparecer los corticoides<sup>1</sup>. No obstante, las fracturas vertebrales incluyen compresiones morfométricas sin relevancia clínica, lo que hace esencial diferenciar el tipo de fractura de interés<sup>2</sup>.

Un estudio retrospectivo realizado en Reino Unido ha estimado la prevalencia del uso crónico de GC en la población general en un 0,5%, siendo especialmente elevada en mujeres mayores de 55 años (1,7%) y población mayor de 70 años (2,5%). Por otra parte, el porcentaje de pacientes que toman GC y reciben tratamiento para la prevención de osteoporosis se ha estimado en un 4-14%, principalmente en el contexto de enfermedades reumáticas<sup>3</sup>.

La OIC comparte similitudes con la osteoporosis postmenopáusica, destacando en ella la rapidez de la pérdida ósea una vez iniciada la terapia corticoidea, el riesgo incrementado de fracturas (particularmente vertebrales y de cadera), así como la combinación de la inhibición de la formación ósea junto a una resorción ósea incrementada en la fase temprana de la terapia<sup>3</sup>.

En cuanto a la dosis y duración del tratamiento con GC que supone un mayor riesgo de fractura, no existen umbrales claramente definidos. Se ha postulado una dosis diaria de 2,5 mg de prednisona como capaz de incremen-

tar el riesgo, si bien este aumenta significativamente con dosis mayores. En estudios observacionales el uso crónico de GC se ha establecido a partir de los 3 meses. El riesgo de fractura parece reducirse después de la interrupción de la terapia con GC, aunque la recuperación de la masa ósea perdida es gradual y no siempre completa<sup>3</sup>.

Un grupo de trabajo liderado por el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para las enfermedades óseas metabólicas, lanzó en 2008 una herramienta de predicción del riesgo de fracturas denominada FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Dicha herramienta incluye como variables la edad, sexo, índice masa corporal, el antecedente de fractura previa por fragilidad, antecedente de fractura de cadera en alguno de los progenitores, tabaquismo activo, consumo excesivo de alcohol, consumo de GC, diagnóstico de artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, y la DMO del cuello femoral. Su objetivo fue identificar a la población con alto riesgo y susceptible de beneficiarse de tratamiento farmacológico para la prevención de fracturas, estimando el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica de cadera y otras localizaciones en los 10 años siguientes<sup>4</sup>. El uso de FRAX proporciona una estratificación de los pacientes usuarios de GC en tres categorías de riesgo (bajo, moderado y alto) y recientemente se han publicado adaptaciones de esta herramienta que tienen en cuenta la dosis de GC administrada<sup>3</sup>. Al mismo tiempo, la herramienta FRAX ha sido seriamente cuestionada por haber sido desarrollada y promovida desde organizaciones financiadas por compañías farmacéuticas<sup>4</sup>.

Se han propuesto múltiples estrategias farmacológicas para tratar de disminuir el riesgo de sufrir fracturas clínicamente relevantes en la población que recibe un tratamiento crónico de GC. Entre ellas destacan el uso de bifosfonatos, denosumab o teriparatida, así como la utilización aislada o en combinación de calcio, vitamina D o sus metabolitos. El balance riesgo-beneficio de estas terapias sigue siendo controvertido en numerosas situaciones clínicas. Por ejemplo, el aumento en DMO que generan los bifosfonatos, podría no corresponder a un hueso más saludable. Los bifosfonatos inhiben el recambio óseo y prolongan la mineralización secundaria, conduciendo a efectos deletéreos en la estructura ósea y aparición de fracturas atípicas<sup>5</sup>. Un reciente estudio ha mostrado el mecanismo por el cual los bifosfonatos pueden acumular microrroturas, llevando a una pérdida de la integridad microestructural y menor resistencia mecánica<sup>2</sup>.

El presente informe abordará específicamente la eficacia y seguridad mostrada por las distintas terapias disponibles en el caso de pacientes que reciben GC sistémicos en dosis y duración considerados de alto riesgo.

## 2. Consumo de corticoides sistémicos en Navarra

A continuación, se muestran los datos de consumo de corticoides sistémicos en Navarra entre 2013-2021:

**Tabla 1.** Número promedio de pacientes que reciben corticoide sistémico en Navarra por cada 10.000 habitantes \*

Principio activo	ATC	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Fludrocortisona	H02AA02	1,30	1,83	0,38	1,02	1,66	1,60	1,82	1,68	1,54
Betametasona	H02AB01	0,18	0,26	0,28	0,29	0,42	0,37	0,34	0,25	0,27
Dexametasona	H02AB02	2,86	2,28	2,25	3,67	3,30	3,51	3,79	3,56	2,83
Metilprednisolona	H02AB04	2,59	3,00	3,10	3,24	2,96	2,57	2,11	1,86	1,18
Prednisolona	H02AB06	1,40	1,43	1,51	1,66	1,65	1,67	1,70	0,84	0,67
Prednisona	H02AB07	27,52	30,14	31,03	33,06	27,99	26,73	25,46	23,25	20,45
Triamcinolona	H02AB08	0,09	0,09	0,07	0,12	0,12	0,15	0,11	0,07	0,05
Hidrocortisona	H02AB09	3,53	3,57	3,36	3,85	3,46	3,41	3,22	2,97	3,19
Deflazacort	H02AB13	4,69	4,54	4,15	4,06	3,04	2,69	2,25	1,67	1,29
		<b>44,16</b>	<b>47,14</b>	<b>46,13</b>	<b>50,97</b>	<b>44,60</b>	<b>42,70</b>	<b>40,80</b>	<b>36,15</b>	<b>31,47</b>

**Fuente de datos:** BIFAP en Números. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público (BIFAP). Accesible en: <http://www.bifap.org>

\* El valor del promedio de utilización diaria indica el número de pacientes que, en promedio, están cada día del periodo (anual) en tratamiento con los fármacos de interés por cada 10.000 personas de las que se dispone de información en BIFAP ese día

\* Los datos de los años 2020 y 2021 deben ser tomados con cautela al reflejar el periodo pandémico por Covid-19

De acuerdo con la información proporcionada por el conjunto de la base BIFAP correspondiente al último año con información fiable (2019), el **75%** del total de dosis prescritas de **prednisona** superaron los **7,8 mg diarios**. La herramienta BIFAP en Números no dispone de información acerca de la duración de dichas prescripciones.

**Tabla 2.** Equivalencia de dosis entre los corticoides sistémicos con prescripción en España

Fludrocortisona	H02AA02	3,00 mg
Betametasona	H02AB01	0,90 mg
Dexametasona	H02AB02	1,13 mg
Metilprednisolona	H02AB04	6,00 mg
Prednisolona	H02AB06	7,50 mg
Prednisona	H02AB07	7,50 mg
Triamcinolona	H02AB08	6,00 mg
Hidrocortisona	H02AB09	30,00 mg
Deflazacort	H02AB13	9,00 mg

**Fuente de datos:** <http://www.semergencantabria.org/calc/bncalc.htm>



### 3. Objetivo

El objetivo consistió en analizar y sintetizar la evidencia centrada en la protección y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides.

### 4. Pregunta de investigación

La pregunta de investigación se define a continuación:

**Tabla 3.** Pregunta de investigación:

Criterios PICO	
<b>P</b> (población)	<p>Pacientes de cualquier sexo y edad en tratamiento crónico (<math>\geq 3</math> meses) con corticoides sistémicos a dosis de riesgo (<math>\geq 7,5</math> mg diarios de prednisona o dosis equivalente del resto de corticoides).</p> <p>Dado que tanto la definición de tratamiento crónico como la de dosis de riesgo presentan un componente de umbral subjetivo, se explorarán duraciones y dosis alternativas como análisis de sensibilidad.</p>
<b>I</b> (intervención) y <b>C</b> (comparación)	<p><b>Intervención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Ejercicio físico</li><li>b) Calcio</li><li>c) Vitamina D + calcio</li><li>d) Metabolitos de la vitamina D (<math>\pm</math> calcio)</li><li>e) Hormona paratiroidea</li><li>f) Calcitonina</li><li>g) Bifosfanatos</li><li>h) Teriparatida</li><li>i) Denosumab y romosozumab</li></ul> <p><b>Comparación:</b> Control activo, placebo o sin intervención.</p>
<b>O</b> (outcomes)	<p><b>Eficacia</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalidad por todas las causas</li><li>• Tiempo de aparición de patología iatrogénica desde el inicio del uso del corticoide</li><li>• Fractura vertebral sintomática, con repercusión clínica</li><li>• Fractura de cadera</li></ul> <p><b>Seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Efectos adversos graves</li><li>• Eventos adversos totales</li><li>• Abandonos por eventos adversos</li></ul> <p><b>Calidad de vida</b></p> <p>Finalmente, con intención exploratoria se recogerá información del efecto de las diferentes medidas evaluadas en la reducción de <i>fracturas vertebrales totales</i> y <i>fracturas no vertebrales totales</i>.</p>

Finalmente, utilizando esta pregunta PICO se explorarán los siguientes subgrupos:

- i. Hombres  $\geq 50$  años y mujeres post-menopáusicas.
- ii. Hombres  $< 50$  años y mujeres pre-menopáusicas.

### 5. Criterios para la selección de la evidencia

Se realizó una búsqueda específica de revisiones sistemáticas en las que se abordara el tratamiento y/o profilaxis de la osteoporosis inducida por corticoides. Se analizaron los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) incluidos en dichas revisiones.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda específica de ECAs que respondiesen a la pregunta de investigación planteada.

También se analizaron guías de práctica clínica, documentos de consenso y otros documentos e informes de posicionamiento de organizaciones e instituciones sanitarias.

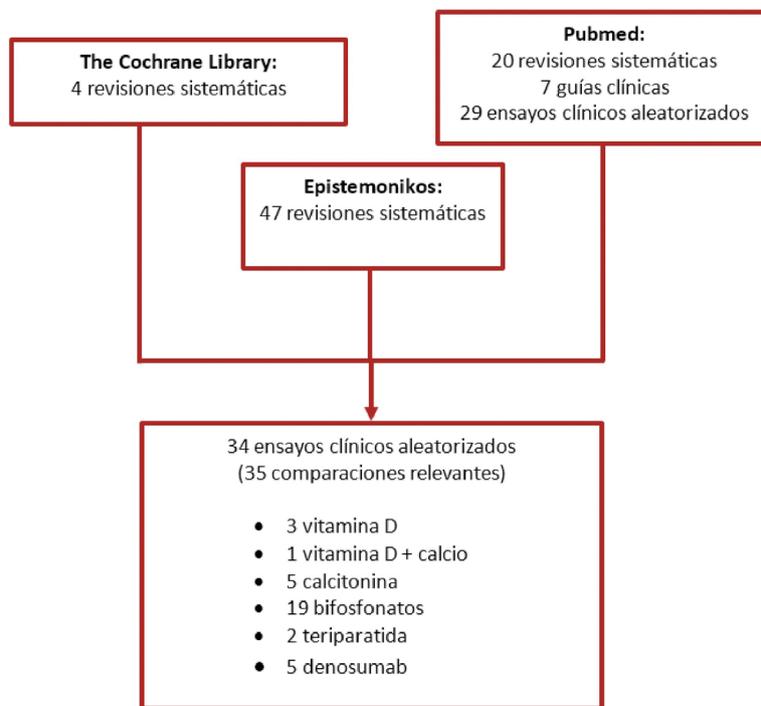
### 6. Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

En mayo de 2023 se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas en Epistemonikos y The Cochrane Library, restringiendo el periodo de búsqueda a los años 2010-2023 e incluyendo los términos *corticosteroid-induced osteoporosis*, *glucocorticoid-induced osteoporosis* o *steroid-induced osteoporosis* en título y abstract:

A su vez se llevó a cabo una búsqueda en Pubmed para localizar revisiones sistemáticas, guías clínicas y ECAs no incluidos en las principales revisiones.

### 7. Resultados de la búsqueda

A continuación, se muestran los resultados de las búsquedas realizadas en mayo 2023:



**Figura 1.** Diagrama de flujo del cribado de las referencias identificadas

### 8. Revisión de la evidencia

#### Evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA):

Se identificaron un total de 34 ECA<sup>6-39</sup> que informan de 35 comparaciones relevantes (3 de vitamina D; 1 de vitamina D + calcio; 5 de calcitonina; 19 de bifosfonatos; 2 de teriparatida; 5 de denosumab). Dichos ECA fueron publicados entre 1984 y 2023. El 62% de los ECA presentan un diseño doble ciego, un 26% son ensayos abiertos y el resto no informan de este aspecto. La duración más frecuente de los estudios fue 12 meses (62%), seguida de 24 meses (24%) y 18 meses (12%). Aproximadamente un tercio de los estudios están planteados en pacientes con

enfermedades reumáticas, destacando también los ensayos realizados en pacientes con altas dosis de corticoides, pacientes ambulatorios y población con enfermedades autoinmunes de índole respiratoria, gástrica, dermatológica, trasplantes u osteoporosis inducida por corticoides. El tamaño de muestra es muy variable, con un rango entre 18 y 833 participantes. El 76% de los estudios incluyeron una mayor proporción de mujeres que de hombres. Todos los ECA se realizaron en población adulta excepto un ensayo que comparó ácido zoledrónico y placebo.

Por otro lado, la mitad de los estudios utilizaron placebo como comparador, mientras que el 21% no asignaban ninguna intervención al grupo comparador. Todos los ensayos de denosumab y teriparatida (21% del total) pre-



sentaron un bifosfonato como comparador. Finalmente, se identificaron dos estudios en los que tanto el grupo intervención como el grupo control utilizaban un bifosfonato. El 91% de los ECA, incluyendo todos los ensayos de bifosfonatos frente a placebo, denosumab o teriparatida, utilizaron calcio y/o vitamina D como fármacos adyuvantes en ambos grupos de tratamiento. Los tres ECA que no lo hicieron corresponden a un pequeño estudio de calcitonina y otros dos que incluían a la vitamina D y/o al calcio en uno de sus brazos.

La mitad de los ECA (17 ensayos) presentaban como requisito basal la utilización de corticoides en dosis iguales o superiores a 7,5 mg diarios de prednisona o dosis equivalente. Menos frecuente fue el establecimiento de un umbral superior a 5 mg diarios (6 ensayos) o superior a 2,5 mg diarios (3 ensayos). Los ocho estudios restantes no establecieron ningún umbral específico para la dosis administrada de corticoide.

No se ha identificado ningún ECA que proporcionara información sobre el tiempo necesario para desarrollarse una patología ósea inducida por corticoides.

En el Anexo I, facilitado en documento aparte, se describen las características y los resultados individuales de cada uno de los ECA incluidos en la revisión.

A continuación, se desarrolla la información disponible para las distintas comparaciones de interés:

### EJERCICIO FÍSICO

No se ha identificado evidencia de interés sobre su potencial efecto.

### CALCIO

No se ha identificado evidencia de interés sobre su potencial efecto.

### VITAMINA D vs PLACEBO

• El ECA de **Sambrook et al. 2000**<sup>6</sup> evaluó la eficacia del tratamiento con calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3) en la prevención de la pérdida ósea en pacientes sometidos a trasplante cardíaco o pulmonar. Todos los pacientes recibieron metilprednisolona VI y prednisolona VO durante 6 meses. En este estudio doble ciego y estratificado de 2 años de duración, 43 pacientes sometidos a trasplante cardíaco o pulmonar único fueron asignados aleatoriamente a recibir calcitriol 0,5 mg/día durante 12/24 meses (n=22) o placebo (n=21). Todos los pacientes recibieron 600 mg de calcio al día.

En los dos años de seguimiento evaluados, se produjeron nuevas fracturas/deformidades vertebrales en 4 pa-

cientes tratados con placebo y en 1 paciente tratado con calcitriol. No se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves o totales y calidad de vida.

• El ECA de **Dykman et al.**<sup>7</sup> **1984** fue un estudio doble ciego aleatorizado de 18 meses para evaluar en pacientes con enfermedades reumáticas el efecto sobre el metabolismo óseo y mineral de calcitriol 0,25 mcg al día en comparación con la administración de placebo. Todos los pacientes recibieron > 5 mg al día de prednisona o dosis equivalente durante al menos 6 meses. No obstante, ambos brazos de tratamiento recibieron también un multivitamínico que contenía vitamina D 400 UI y calcio 500 mg al día, lo que probablemente interfería en la valoración de la comparación principal. El uso de prednisona, u otro corticoide en dosis equivalente, debía ser superior a 5 mg al día durante al menos seis meses.

El estudio reclutó 23 sujetos, 13 de ellos en el grupo intervención y 10 en el grupo control. Se presentan los resultados combinados del efecto en las fracturas vertebrales y no vertebrales, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento. No se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves o totales y calidad de vida.

• El ECA de **Sambrook et al.**<sup>8</sup> **1993** es un estudio doble ciego de 12 meses de duración centrado en pacientes con enfermedades reumáticas, inmunológicas y respiratorias que iban a iniciar corticoides durante al menos 2 años. Junto al uso adyuvante de calcio 1 g al día, se comparó la administración diaria de calcitriol 0,5-1 mcg + placebo nasal frente a la administración diaria de un doble placebo VO y nasal (un tercer grupo recibió calcitonina intranasal + calcitriol + calcio).

El estudio reclutó 63 sujetos en los dos brazos de tratamiento de interés para la comparación de calcitriol frente al grupo placebo, 34 de ellos en el grupo intervención y 29 en el grupo control. El estudio presenta resultados para las variables de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento. No se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves o totales y calidad de vida.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las dos variables exploratorias: fracturas vertebrales totales y fracturas no vertebrales totales.

### Fracturas vertebrales totales

Un total de 2 estudios<sup>6,8</sup> refieren información acerca de la variable fracturas vertebrales totales en la presente comparación. Los resultados de los 2 estudios incluidos en el metanálisis son los siguientes:

Study or Subgroup	Vitamin D		Placebo		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Sambrook 1993	1	34	2	29	44.6%	0.43 [0.04, 4.47]	
Sambrook 2000	1	22	4	21	55.4%	0.24 [0.03, 1.96]	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>56</b>		<b>50</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.31 [0.06, 1.48]</b>	
Total events	2		6				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.47 (P = 0.14)							

Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de vitamina D y placebo, en el riesgo de sufrir fracturas vertebrales.

### Fracturas no vertebrales totales

Un estudio<sup>8</sup> refiere información acerca de fracturas no vertebrales totales en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

### VITAMINA D + CALCIO vs PLACEBO

Una revisión Cochrane actualizada en 2010 que incluyó 5 ensayos clínicos ha evaluado específicamente el efecto del calcio y la vitamina D en la osteoporosis inducida por corticoides<sup>40</sup>. No obstante, los dos únicos estudios que proporcionan información acerca de incidencia de fracturas en este metanálisis son en realidad comparaciones de vitamina D frente a placebo que se han descrito en el apartado anterior<sup>7,8</sup>. Uno de ellos, al incluir adicionalmente un multivitamínico con vitamina D para todos los pacientes, presenta serias dudas sobre el valor de sus resultados<sup>7</sup>.

- El ECA de **Buckley et al.**<sup>9</sup> **1996** tuvo como objetivo principal investigar los efectos de la suplementación con calcio y vitamina D3 en la DMO de pacientes con artritis reumatoide y valorar la relación entre los efectos de esta suplementación y el uso de corticosteroides. Para ello se diseñó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 años de duración. Todos los pacientes incluidos presentaban artritis reumatoide y recibían carbonato cálcico (1000 mg/día) + vitamina D3 (500 UI/día) o placebo. En cuanto al uso de corticoides, únicamente se especifica que el uso será crónico.

Un total de 66 participantes recibían prednisona para controlar su afección reumática. Siete sujetos en el grupo intervención (n=31) y cuatro en el grupo control (n=35) abandonaron el estudio a causa de eventos adversos. Más allá de este dato, no se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves o totales y calidad de vida.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las variables de eficacia y seguridad de interés:

### Abandonos por eventos adversos

Un estudio<sup>9</sup> refiere información acerca de abandonos por eventos adversos en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

### HORMONA PARATIROIDEA vs CONTROL

En 2014 se publicó un protocolo de revisión Cochrane con el objetivo de evaluar el efecto de la hormona paratiroidea (PTH) en la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides<sup>41</sup>. Un año después se publicó un abstract de congreso donde se resumían los principales resultados de esta revisión<sup>42</sup>, la cual no ha sido publicada aún en su formato completo. Dicha revisión identificó 4 estudios (n=595) que cumplían los criterios de inclusión, proporcionándose datos de fracturas en dos de ellos. No se pudieron agregar los resultados de las fracturas vertebrales o no vertebrales al no comunicarse fracturas en uno de los estudios. El otro ensayo comunicó menos fracturas vertebrales en el grupo PTH que en el grupo bifosfonatos, siendo la incidencia de fracturas no vertebrales similar.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las variables de eficacia y seguridad de interés:

### Eventos adversos graves

Dos estudios<sup>42</sup> refieren información acerca de los eventos adversos graves en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

### Abandonos por eventos adversos

El análisis agregado de dos estudios<sup>42</sup> comparando la administración de PTH frente a bifosfonatos, mostró un menor riesgo de abandono por eventos adversos en el grupo PTH [OR 0,45 IC95% (0,24-0,86)].

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las dos variables exploratorias: fracturas vertebrales totales y fracturas no vertebrales totales.

### Fracturas vertebrales totales

De acuerdo con un abstract de congreso relativo a una revisión Cochrane<sup>42</sup>, un estudio que comparó la administración de PTH frente a bifosfonatos no comunicó ninguna fractura vertebral o no vertebral. El mismo abstract tam-



bién informó de otro estudio, no identificado, donde se registraron menos fracturas vertebrales en el grupo PTH ( $p=0,004$ ).

### Fracturas no vertebrales totales

De acuerdo con un abstract de congreso relativo a una revisión Cochrane<sup>42</sup>, un estudio que comparó la administración de PTH frente a bifosfonatos no comunicó ninguna fractura vertebral o no vertebral. El mismo abstract también informó de otro estudio, no identificado, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas no vertebrales totales ( $p=0,36$ ).

### CALCITONINA vs PLACEBO

En el año 2000 se publicó una revisión Cochrane<sup>43</sup> con el objetivo de evaluar el efecto de la calcitonina en la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides. Dicha revisión identificó los 5 ECA siguientes:

- El ECA de **Ringe et al.**<sup>10</sup> **1987** es un estudio aleatorizado abierto de 6 meses de duración para evaluar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica dependiente de corticoides el efecto de calcitonina 100 UI por vía subcutánea a días alternos en comparación con un grupo sin tratamiento. No se utilizaron fármacos adyuvantes y la dosis basal diaria de prednisona era de 22,6 mg en el grupo calcitonina y 17,2 mg en el grupo control.

El estudio reclutó 38 participantes, 19 asignados al grupo intervención y 19 al grupo control. De interés para el objetivo del presente informe solo se comunicaron resultados de fracturas vertebrales totales y fracturas no vertebrales totales, sin diferencias estadísticamente significativas para ambas variables. No se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves o totales y calidad de vida.

- El ECA de **Sambrook et al.**<sup>8</sup> **1993, descrito previamente en el apartado de vitamina D frente a placebo**, es un ensayo doble ciego de 12 meses de duración centrado en pacientes con enfermedades reumáticas, inmunológicas y respiratorias que iban a iniciar corticoides durante al menos 2 años. Junto al uso adyuvante de calcio 1 g y calcitriol 0,5-1 mcg al día, se comparó la administración diaria de calcitonina intranasal 400 UI frente a placebo (un tercer grupo recibió calcio 1 g al día más doble placebo de calcitonina y calcitriol).

El estudio reclutó 58 sujetos en los dos brazos de tratamiento de interés para la comparación de calcitonina frente al grupo placebo, 29 de ellos en el grupo intervención y 29 en el grupo control. El estudio presenta resultados para las variables de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento. No se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad

por todas las causas, eventos adversos graves o totales y calidad de vida.

- El ECA de **Luengo et al.**<sup>11</sup> **1994** es un ensayo abierto de 24 meses de duración focalizado en pacientes con asma dependientes de corticoides (GC orales durante al menos un año). Los pacientes recibían una media de en torno a 10 mg de prednisona al día. El estudio comparó la administración diaria de calcitonina intranasal 200 UI en días alternos frente a la opción de no tratamiento. Todos los pacientes recibieron 1 g de calcio al día.

El ensayo reclutó 44 sujetos, 22 asignados al grupo intervención y 22 al grupo control. El estudio presenta resultados para las variables de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento. No se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves o totales y calidad de vida.

- El ECA de **Kotaniemi et al.**<sup>12</sup> **1996** es un ensayo abierto de 12 meses de duración que está planteado en pacientes con artritis reumatoide. El estudio comparó la administración diaria de calcitonina intranasal 100 UI al día frente a la opción de no tratamiento. Todos los pacientes recibieron 500 mg de calcio al día. El uso de corticoides debía ser al menos de 7,5 mg diarios de prednisona durante un periodo superior a tres meses.

El ensayo reclutó 63 sujetos, 32 asignados al grupo intervención y 31 al grupo control. También en este caso el estudio presenta resultados para las variables de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento. No se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves o totales y calidad de vida.

- El ECA de **Healey et al.**<sup>13</sup> **1996** es un ensayo doble ciego de 24 meses de duración en pacientes con polimialgia reumática, arteritis temporal u otras vasculitis. El estudio comparó la administración de calcitonina subcutánea 100 UI en días alternos frente a placebo subcutáneo. Todos los pacientes recibieron al menos 400 UI de vitamina D y 1500 mg de calcio al día por VO. El uso de corticoides requerido no se detalla en el estudio.

El ensayo reclutó 48 sujetos, 25 asignados al grupo intervención y 23 al grupo control. En este caso el estudio presenta resultados únicamente para la variable de fractura vertebral, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento. Por lo tanto, tampoco en este caso se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves o totales y calidad de vida.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las variables de eficacia y seguridad de interés:

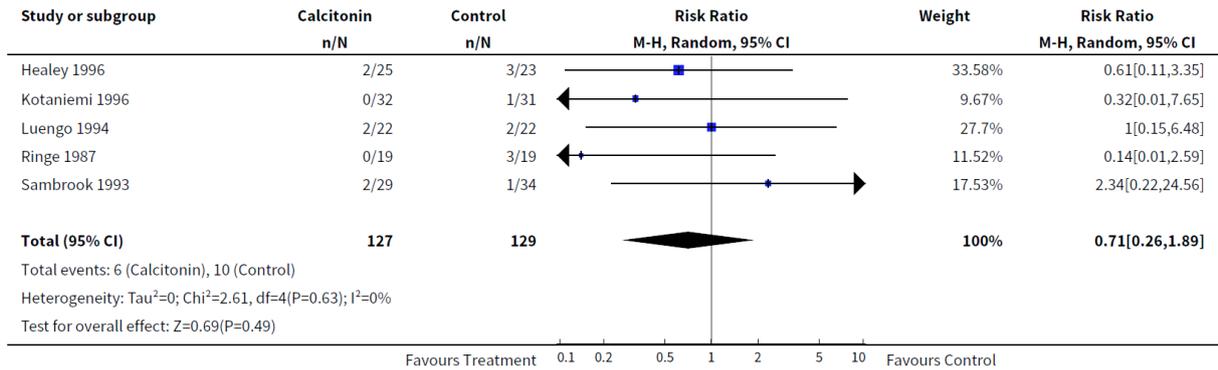
### Abandonos por eventos adversos

Con la información actualmente disponible<sup>43</sup> existe un aumento numérico de abandonos por eventos adversos en el grupo calcitonina, si bien no se han encontrado diferencias estadísticas significativas entre la administración de calcitonina y placebo [RR 3,19 IC95% (0,66-15,47)].

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las dos variables exploratorias: fracturas vertebrales totales y fracturas no vertebrales totales.

### Fracturas vertebrales totales

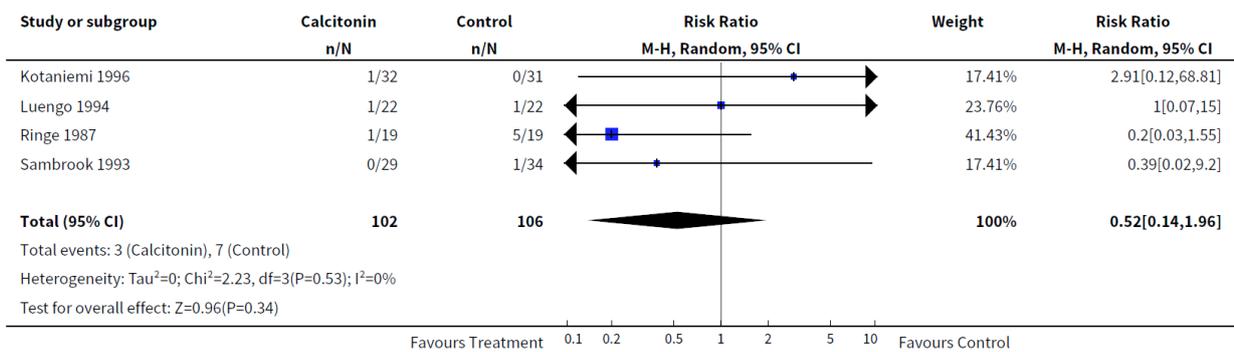
Un total de 5 estudios<sup>8,10-13</sup> refieren información acerca de la variable fracturas vertebrales totales en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 5 estudios incluidos en el metanálisis:



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de calcitonina y placebo en el riesgo de sufrir fracturas vertebrales.

### Fracturas no vertebrales totales

Un total de 4 estudios<sup>8,10-12</sup> refieren información acerca de la variable fracturas no vertebrales totales en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 4 estudios incluidos en el metanálisis:



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de calcitonina y placebo en el riesgo de sufrir fracturas no vertebrales.

### BIFOSFONATOS vs PLACEBO / NO INTERVENCIÓN

Se ha identificado una revisión Cochrane publicada en 2016 que evalúa el efecto de los bifosfonatos en la osteoporosis inducida por corticoides<sup>44</sup>. Los comparadores de los ensayos clínicos incluyen placebo o vitamina D. Dicha revisión incluye 15 ECAs, que se reducen a 10 cuando se aplica la restricción de que la dosis de corticoi-

de administrada a los pacientes sea superior a 7,5 mg de prednisona al día o la dosis equivalente de otros corticoides. Así mismo se ha identificado una revisión sistemática publicada en 2018 y centrada exclusivamente en el efecto de alendronato<sup>45</sup>. Esta revisión aporta un estudio adicional que no estaba recogido en la revisión Cochrane. Sin embargo, incluye también tres estudios de extensión junto al estudio original, multiplicando de forma artificial el impacto de un único estudio. Por todo ello, se ha decidido elaborar para este informe un nuevo metanálisis que permita evaluar el efecto de los bifosfonatos exclusivamente frente a placebo / no intervención, y donde se puedan agregar los datos del nuevo estudio de alendronato identificado.

- El ECA de **Abitbol et al.**<sup>14</sup> **2007** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 12 meses de duración que está planteado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. El estudio comparó la administración trimestral de clodronato 900 mg VI frente a placebo. Todos los pacientes recibieron 1 g de calcio + 800 UI de vitamina D al día VO. El uso de corticoides debía ser al menos de 7,5 mg diarios de prednisona.

El ensayo reclutó 67 sujetos, 33 asignados al grupo intervención y 34 al grupo control. Se valoró la incidencia de fracturas vertebrales totales, pero no se comunicó ninguna fractura. No se identificaron eventos adversos, si bien la estimación no fue cuantificable. No se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves y calidad de vida.

- El ECA de **Adachi et al.**<sup>15</sup> **1997** es un ensayo clínico aleatorizado de 12 meses de duración que está centrado en pacientes ambulatorios. El estudio se realizó a lo largo de cuatro ciclos consecutivos de 90 días (14 días de etidronato 400 mg o placebo VO + 76 días de calcio 500 mg). La pauta de corticoides debía ser al menos de 7,5 mg diarios de prednisona durante 90 días y al menos 2,5 mg diarios posteriormente como mantenimiento.

El ensayo reclutó 141 participantes, 67 asignados al grupo intervención y 74 al grupo control. Se valoró la incidencia de fracturas vertebrales totales, comunicándose 5 fracturas con etidronato + calcio en 57 pacientes evaluables y 10 fracturas con placebo en 65 pacientes evaluables. No se encontraron diferencias en los eventos adversos. No se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves y calidad de vida.

- El ECA de **Boutsen et al.**<sup>16</sup> **1997** es un ensayo clínico aleatorizado de 12 meses de duración que, en su mayoría, incluye pacientes con enfermedad reumática inflamatoria. El estudio comparó la administración de pamidronato 90 mg VI en bolo + 30 mg VI cada tres meses frente a la no intervención. Todos los pacientes recibieron 800 mg de calcio al día VO. La pauta de corticoides debía estar entre los 10 y 80 mg diarios de prednisolona.

El ensayo reclutó 27 sujetos, 14 asignados al grupo intervención y 13 al grupo control. Se valoró la incidencia de fracturas vertebrales totales y solo se comunicó una fractura en el grupo placebo. En cuanto a los eventos adversos totales, un paciente de cada grupo desarrolló hipercalcemia. No se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves y calidad de vida.

- El ECA de **Boutsen et al.**<sup>17</sup> **2001** es un ensayo clínico aleatorizado de 12 meses de duración que incluye en su mayoría pacientes con enfermedad reumática inflamatoria. Como el estudio anterior, este ensayo comparó la administración de pamidronato 90 mg VI en bolo + 30 mg VI cada tres meses frente a la no intervención.

Todos los pacientes recibieron 800 mg de calcio al día VO. La pauta de corticoides debía garantizar un mínimo de 10 mg diarios de prednisolona durante 90 días de los siguientes dos años.

El ensayo reclutó 18 sujetos, 9 asignados al grupo intervención y 9 al grupo control. Se valoró la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no se comunicó ninguna fractura. No se observaron eventos adversos y no se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, mortalidad por todas las causas, eventos adversos graves y calidad de vida.

- El ECA de **Cohen et al.**<sup>18</sup> **1999** es un estudio doble ciego de 12 meses de duración que se plantea en el ámbito de los pacientes ambulatorios. Este ensayo comparó la administración oral de risedronato 5 mg al día frente a placebo. Todos los pacientes recibieron 500 mg de calcio al día VO y la pauta de corticoides debía garantizar un mínimo de 7,5 mg diarios de prednisona durante los siguientes 12 meses.

El ensayo reclutó 153 pacientes, 76 asignados al grupo intervención y 77 al grupo control. En el estudio no se contabilizó ninguna muerte y se registró una fractura de cadera en cada grupo. La incidencia de eventos adversos graves y de abandonos por eventos adversos fue similar. También se valoró la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos casos. Finalmente, no se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, eventos adversos totales o calidad de vida.

- El ECA de **Cortet et al.**<sup>19</sup> **1999** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 12 meses de duración que se plantea en pacientes con patología reumática. El estudio se realizó a lo largo de cuatro ciclos consecutivos de 90 días (14 días de etidronato 400 mg o placebo VO + 76 días de calcio 500 mg con pauta opcional de vitamina D). La utilización de corticoides debía garantizar un mínimo de 7,5 mg diarios de prednisona durante los siguientes 90 días, siguiendo con al menos 2,5 mg diarios de mantenimiento.

El ensayo reclutó 83 pacientes, 44 asignados al grupo intervención y 39 al grupo control. En el estudio se contabilizaron dos muertes, sin grupo especificado. La incidencia de eventos adversos totales fue similar, así como la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. No se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas, fracturas de cadera, eventos adversos graves, abandonos por eventos adversos o calidad de vida.

- El ECA de **Geusens et al.**<sup>20</sup> **1998** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 24 meses de duración en mujeres postmenopáusicas y patología reumática. Este ensayo comparó la administración oral de ocho ciclos de 14 días de etidronato 400 mg al día frente a placebo. Todos los pacientes recibieron 500 mg de calcio al día VO durante 11 semanas y la pauta de corticoides debía cumplir el rango de 5 a 20 mg diarios de prednisolona durante los 90 días previos a la entrada en el estudio.

El ensayo reclutó 37 pacientes, 18 asignados al grupo intervención y 19 al grupo control. En el estudio se registró una muerte en el grupo intervención y una fractura vertebral sintomática en el grupo placebo, sin diferencias significativas entre grupos. Tampoco se revelaron diferencias en la incidencia de fractura de cadera o de abandonos por eventos adversos. Se valoró la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos casos. Finalmente, no se proporciona información acerca de la incidencia de eventos adversos graves o totales, ni de la calidad de vida.

- El ECA de **Lems et al.**<sup>21</sup> **2006** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 12 meses de duración en pacientes con artritis reumatoide. Este ensayo comparó la administración oral de alendronato 5-10 mg al día frente a placebo. Todos los pacientes recibieron 0,5-1 g de calcio + vitamina D 400 UI al día y la pauta de corticoides debía ajustarse a una dosis  $\leq$  10 mg de prednisona, al menos durante los 90 días previos a la entrada en el estudio.

El ensayo reclutó 163 pacientes, 94 asignados al grupo intervención y 69 al grupo control. El estudio indica que no se registró ninguna fractura de cadera. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable de eventos adversos graves o totales. Se valoró la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos casos. Finalmente, no se proporciona información acerca de la mortalidad, la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas, abandonos por eventos adversos o calidad de vida.

- El ECA de **Pitt et al.**<sup>22</sup> **1998** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 24 meses de duración en pacientes con patología reumática, respiratoria y del tejido conectivo. Este ensayo comparó la administración oral de ocho ciclos de 14 días de etidronato 400 mg al día frente a placebo. Todos los pacientes recibieron 97 mg de calcio elemental al día VO + vitamina D 400 UI durante 76 días y la pauta de corticoides requería el uso previo de 5 a 20 mg diarios de prednisolona o 20 mg a días alternos.

El ensayo reclutó 49 pacientes, 26 asignados al grupo intervención y 23 al grupo control. En el estudio se registró una muerte en cada grupo y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos graves o totales, así como en los abandonos por eventos adversos. Se valoró la incidencia de fracturas vertebrales totales, sin hallarse diferencias en esta variable. Finalmente, no se proporciona información acerca de la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas, fracturas de cadera o calidad de vida.

- El ECA de **Reid et al.**<sup>23</sup> **2000** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 12 meses de duración en pacientes con patología reumática o respiratoria. Este ensayo comparó la administración oral de risedronato 5 mg al día frente a placebo. Todos los pacientes recibieron 1 g de calcio + vitamina D 400 UI al día VO y la pauta de corticoides debía ajustarse a una dosis  $\geq$  7,5 mg de prednisona durante al menos los 180 días previos a la entrada en el estudio.

El ensayo reclutó 196 pacientes, 100 asignados al grupo intervención y 96 al grupo control. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable de eventos adversos graves o totales, así como en los abandonos por eventos adversos. Se valoró la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos casos. Finalmente, no se proporciona información acerca de la mortalidad, incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas, fracturas de cadera o calidad de vida.

- El ECA de **Saadati et al.**<sup>24</sup> **2008** es un ensayo clínico aleatorizado de 18 meses de duración en pacientes con patología autoinmune. Este ensayo comparó la administración oral de alendronato 10 mg al día frente al no tratamiento. Todos los pacientes recibieron 1 g al día de calcio + vitamina D 50000 UI dos veces a la semana VO. La pauta de corticoides requería un uso previo a la entrada en el estudio de 30-80 mg de corticoide al día.

El ensayo reclutó 72 pacientes, 36 asignados al grupo intervención y 36 al grupo control. Únicamente se registró una fractura de cadera en el grupo control. Por lo tanto, no se proporciona información acerca de la mortalidad, incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas, eventos adversos graves o totales, y calidad de vida.

- El ECA de **Saag et al.**<sup>25</sup> **1998** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 48 semanas de duración en pacientes con patologías que requieren altas dosis de corticoide. Este ensayo comparó la administración oral de alendronato 10 mg al día frente a placebo. Todos los pacientes recibieron 0,8-1 g de calcio + vitamina D 250-500 UI al día. La pauta de corticoides especificaba la necesidad de una dosis  $\geq$  7,5 mg de prednisona al día durante al menos los siguientes 12 meses a la entrada en el estudio.

Este ensayo presenta el mayor tamaño de muestra de entre los estudios que han comparado un bifosfonato frente a control no activo. En concreto se reclutaron 316 pacientes, 157 asignados al grupo intervención y 159 al grupo control. El estudio no aporta información sobre mortalidad, fracturas de cadera o calidad de vida, y los datos acerca de fracturas vertebrales y no vertebrales no son cuantificables por grupo de tratamiento. Los datos de seguridad no muestran diferencias en relación a los eventos adversos graves o totales, ni a los abandonos por eventos adversos.

- El ECA de **Sambrook et al.**<sup>26</sup> **2003** es un ensayo clínico aleatorizado abierto de 24 meses de duración en pacientes con patologías que requieren dosis altas de corticoide. Este ensayo comparó la administración oral de alendronato 10 mg al día frente al no tratamiento. Todos los pacientes recibieron 600 mg al día de carbonato cálcico + calcitriol 0,5-0,75 mcg al día VO. La pauta de corticoides requería un uso previo o esperado de  $\geq$  5 mg de prednisona al día.

El ensayo reclutó 131 pacientes, 64 asignados al grupo intervención y 67 al grupo control. Únicamente se registraron 6 fracturas vertebrales totales en el grupo control. La información sobre mortalidad y eventos adversos totales no es cuantificable por grupo de tratamiento. Del resto

de variables de interés, incluyendo fracturas vertebrales sintomáticas, fracturas de cadera, eventos adversos graves o calidad de vida, no se proporciona ninguna información.

- El ECA de **Stoch et al.**<sup>27</sup> 2009 es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 12 meses de duración en pacientes con patologías que requieren dosis altas de corticoide. Este ensayo comparó la administración oral de alendronato 70 mg semanal frente a placebo. Todos los pacientes recibieron 1 g de calcio + vitamina D 400 UI al día VO. La pauta de corticoides requería una prescripción  $\geq 7,5$  mg de prednisona al día en los 12 meses siguientes a la entrada en el estudio.

El ensayo reclutó 173 pacientes, 114 asignados al grupo intervención y 59 al grupo control. Se registraron dos muertes, una fractura vertebral sintomática y una fractura de cadera en el grupo intervención, mientras que el grupo placebo no registró eventos similares. No obstante, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, ni en estas variables ni en las relativas a seguridad: eventos adversos graves, eventos adversos totales y abandonos por eventos adversos. El estudio no proporciona información sobre calidad de vida.

- El ECA de **Tee et al.**<sup>28</sup> 2012 es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 12 meses de duración en pacientes con patología inmune dermatológica. Este ensayo comparó la administración oral de alendronato 10 mg al día frente a placebo. Todos los pacientes recibieron 720 mg de calcio + vitamina D 800 UI al día VO y debían recibir terapia corticoidea sistémica durante al menos los 6 meses siguientes a la entrada en el estudio.

El ensayo reclutó 44 pacientes, 22 asignados al grupo intervención y 22 al grupo control. Se registró una muerte en el grupo intervención y ninguna fractura en el conjunto de participantes de ambos grupos. En relación a la seguridad de los tratamientos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos graves o eventos adversos totales. El estudio no proporciona información sobre abandonos por eventos adversos y calidad de vida.

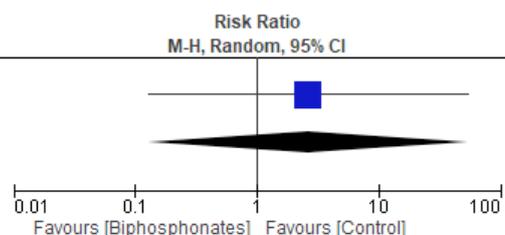
A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las variables de eficacia y seguridad de interés. En esta comparación (bifosfonatos frente a placebo/no intervención), se han considerado para este análisis aquellos estudios donde los participantes recibían una dosis mínima de 7,5 mg diarios de corticoide, realizándose posteriormente un análisis de sensibilidad con el conjunto de ECAs identificados. Para el resto de comparaciones no se ha considerado de interés la realización de análisis de sensibilidad en base a la completa homogeneidad o, en su caso, gran heterogeneidad de los criterios de dosis de corticoides empleados en los correspondientes ECAs.

#### Mortalidad por cualquier causa

Un total de 3 estudios refieren información acerca de la variable mortalidad por cualquier causa en la presente comparación. No obstante, un estudio<sup>19</sup> comunicó dos muertes totales sin especificar el grupo de tratamiento.

A continuación, se muestran los datos de los 2 estudios restantes<sup>18,27</sup> incluidos en el metanálisis:

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Cohen 1999	0	76	0	77		Not estimable	
Stoch 2009	2	114	0	59	100.0%	2.61 [0.13, 53.47]	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>190</b>		<b>136</b>	<b>100.0%</b>	<b>2.61 [0.13, 53.47]</b>	
Total events	2		0				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.62 (P = 0.53)							



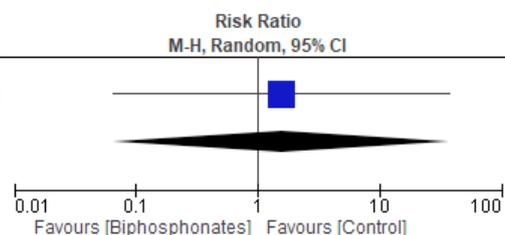
Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención, en términos de mortalidad por todas las causas.

#### Fracturas vertebrales sintomáticas/clínicas

Un total de 2 estudios<sup>24,27</sup> refieren información acerca de la variable fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas en la presente comparación.

A continuación, se muestran los datos de los 2 estudios incluidos en el metanálisis:

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Saadati 2008	0	36	0	36		Not estimable	
Stoch 2009	1	114	0	59	100.0%	1.57 [0.06, 37.84]	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>150</b>		<b>95</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.57 [0.06, 37.84]</b>	
Total events	1		0				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)							



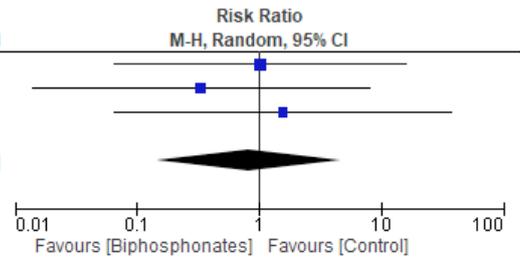
Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención, en términos de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas.

### Fracturas de cadera

Un total de 3 estudios<sup>18,24,27</sup> refieren información acerca de la variable fracturas de cadera en la presente comparación.

A continuación, se muestran los datos de los 3 estudios incluidos en el metanálisis:

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Cohen 1999	1	76	1	77	40.0%	1.01 [0.06, 15.91]
Saadati 2008	0	36	1	36	30.2%	0.33 [0.01, 7.92]
Stoch 2009	1	114	0	59	29.9%	1.57 [0.06, 37.84]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>226</b>		<b>172</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.82 [0.14, 4.70]</b>
Total events	2		2			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.49, df = 2 (P = 0.78); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.22 (P = 0.83)						



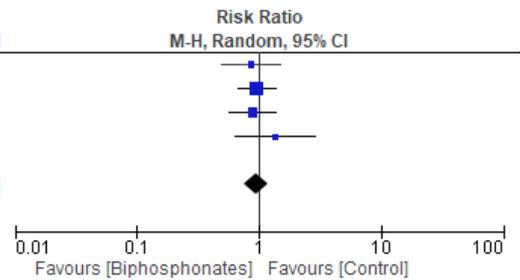
Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención, en términos de fracturas de cadera.

### Eventos adversos graves

Un total de 4 estudios<sup>18,23,25,27</sup> refieren información acerca de la variable mortalidad por cualquier causa en la presente comparación.

A continuación, se muestran los datos de los 4 estudios incluidos en el metanálisis:

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Cohen 1999	17	75	20	76	17.6%	0.86 [0.49, 1.51]
Reid 2000	37	99	37	94	43.5%	0.95 [0.66, 1.36]
Saag 1998	30	157	34	157	29.0%	0.88 [0.57, 1.37]
Stoch 2009	21	114	8	59	9.9%	1.36 [0.64, 2.88]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>445</b>		<b>386</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.95 [0.75, 1.20]</b>
Total events	105		99			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 1.10, df = 3 (P = 0.78); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.46 (P = 0.65)						



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención, en términos de eventos adversos graves.

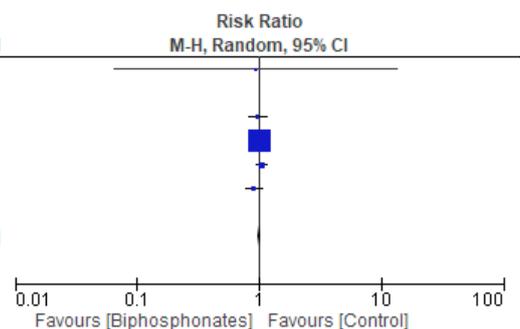
te comparación. No obstante, un estudio<sup>14</sup> presentó datos no cuantificables y otro estudio<sup>15</sup> presentó los eventos adversos estimados en relación al tratamiento, sin diferencias.

### Eventos adversos totales

Un total de 8 estudios refieren información acerca de la variable eventos adversos totales en la presente

A continuación, se muestran los datos de los 6 estudios<sup>16,17,19,23,25,27</sup> restantes incluidos en el metanálisis:

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Boutsen 1997	1	14	1	13	0.0%	0.93 [0.06, 13.37]
Boutsen 2001	0	9	0	9		Not estimable
Cortet 1999	37	44	34	39	4.3%	0.96 [0.81, 1.15]
Reid 2000	97	99	92	94	78.2%	1.00 [0.96, 1.04]
Saag 1998	131	157	126	157	12.1%	1.04 [0.94, 1.15]
Stoch 2009	86	114	49	59	5.4%	0.91 [0.78, 1.06]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>437</b>		<b>371</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.00 [0.96, 1.04]</b>
Total events	352		302			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 2.25, df = 4 (P = 0.69); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)						

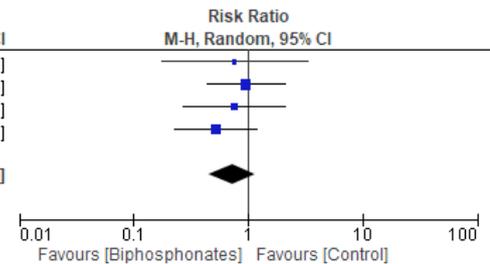


Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención, en términos de eventos adversos totales.

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Cohen 1999	3	75	4	76	10.4%	0.76	[0.18, 3.28]
Reid 2000	11	99	11	94	35.8%	0.95	[0.43, 2.09]
Saag 1998	6	157	8	157	20.7%	0.75	[0.27, 2.11]
Stoch 2009	10	114	10	59	33.1%	0.52	[0.23, 1.17]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>445</b>		<b>386</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.72</b>	<b>[0.45, 1.16]</b>
Total events	30		33				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 1.11, df = 3 (P = 0.77); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.35 (P = 0.18)							

### Abandonos por eventos adversos

Un total de 4 estudios<sup>18,23,25,27</sup> refieren información acerca de la variable de abandonos por eventos adversos totales en la presente comparación. A continuación, se muestran los datos de los 4 estudios incluidos en el metanálisis:



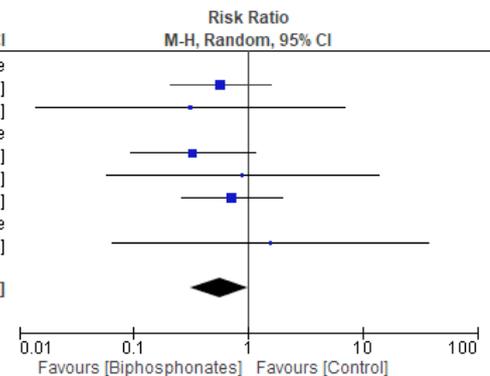
Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención, en términos de abandonos por eventos adversos.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las dos variables exploratorias: fracturas vertebrales totales y fracturas no vertebrales totales.

### Fracturas vertebrales totales

Un total de 10 estudios<sup>14-19,23,24,27</sup> refieren información acerca de la variable fracturas vertebrales totales en la presente comparación. No obstante, un estudio comunicó resultados no cuantificables por grupo de tratamiento. A continuación, se muestran los datos de los 9 estudios incluidos en el metanálisis:

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Abitbol 2007	0	33	0	34		Not estimable	
Adachi 1997	5	57	10	65	33.5%	0.57	[0.21, 1.57]
Boutsen 1997	0	14	1	13	3.5%	0.31	[0.01, 7.02]
Boutsen 2001	0	9	0	9		Not estimable	
Cohen 1999	3	53	9	52	22.0%	0.33	[0.09, 1.14]
Cortet 1999	1	44	1	39	4.6%	0.89	[0.06, 13.70]
Reid 2000	6	100	8	96	33.0%	0.72	[0.26, 2.00]
Saadati 2008	0	36	0	36		Not estimable	
Stoch 2009	1	114	0	59	3.4%	1.57	[0.06, 37.84]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>460</b>		<b>403</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.56</b>	<b>[0.31, 1.01]</b>
Total events	16		29				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 1.59, df = 5 (P = 0.90); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.92 (P = 0.05)							

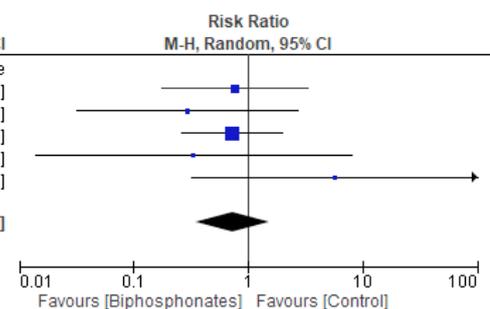


Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención en el riesgo de sufrir fracturas vertebrales totales.

### Fracturas no vertebrales totales

Un total de 8 estudios refieren información acerca de la variable fracturas no vertebrales totales en la presente comparación. No obstante, dos estudios<sup>15,25</sup> comunicaron resultados no cuantificables por grupo de tratamiento. A continuación, se muestran los datos de los 6 estudios<sup>17-19,23,24,27</sup> restantes incluidos en el metanálisis:

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Boutsen 2001	0	9	0	9		Not estimable	
Cohen 1999	3	76	4	77	25.3%	0.76	[0.18, 3.28]
Cortet 1999	1	44	3	39	11.0%	0.30	[0.03, 2.73]
Reid 2000	6	100	8	96	51.9%	0.72	[0.26, 2.00]
Saadati 2008	0	36	1	36	5.4%	0.33	[0.01, 7.92]
Stoch 2009	5	114	0	59	6.5%	5.74	[0.32, 102.05]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>379</b>		<b>316</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.73</b>	<b>[0.35, 1.52]</b>
Total events	15		16				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 2.92, df = 4 (P = 0.57); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)							



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención en el riesgo de sufrir fracturas no vertebrales.

### BIFOSFONATOS vs PLACEBO EN NIÑOS

- El ECA de **Ward et al.**<sup>39</sup> **2021** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 12 meses de duración en pacientes con enfermedad no maligna y DMO Z-score en columna < -0,5. Este ensayo comparó la administración de zoledronato 0,05 mg/kg VI (máximo 5 mg) al inicio y a los 6 meses frente a placebo VI al inicio y a los 6 meses. Todos los participantes recibieron vitamina D  $\geq$  600 UI y 1-1,3 g de calcio al día VO. La pauta de corticoides requería la prescripción de al menos una dosis de terapia corticoidea VO o VI en el año anterior.

Este ensayo reclutó 34 pacientes, 18 asignados al grupo intervención y 16 al grupo control. La edad media de los niños incluidos fue  $12,6 \pm 3,4$  años. No se registraron muertes, fracturas vertebrales sintomáticas, fracturas de cadera y abandonos por eventos adversos en el estudio. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos graves, eventos adversos totales o fracturas no vertebrales. El estudio no proporciona información sobre calidad de vida.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las variables de eficacia y seguridad de interés:

#### Mortalidad por cualquier causa

Un estudio<sup>39</sup> refiere información acerca de mortalidad por cualquier causa en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

#### Fracturas vertebrales sintomáticas/clínicas

Un estudio<sup>39</sup> refiere información acerca de la variable fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas en la presente comparación. No se registró ningún evento relativo a esta variable en dicho estudio. Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo en niños, en términos de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas.

#### Fracturas de cadera

Un estudio<sup>39</sup> refiere información acerca de la variable fractura de cadera en la presente comparación. No se registró ningún evento relativo a esta variable en dicho estudio. Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo en niños, en términos de fracturas de cadera.

#### Eventos adversos graves

Un estudio<sup>39</sup> refiere información acerca de eventos adversos graves en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

#### Eventos adversos totales

Un estudio<sup>39</sup> refiere información acerca de eventos adversos totales en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

#### Abandonos por eventos adversos

Un estudio<sup>39</sup> refiere información acerca de la variable abandonos por eventos adversos en la presente comparación. No se registró ningún evento relativo a esta variable en dicho estudio. Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo en niños, en términos de abandonos por eventos adversos.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las dos variables exploratorias: fracturas vertebrales totales y fracturas no vertebrales totales.

#### Fracturas vertebrales totales

Un estudio<sup>39</sup> refiere información acerca de la variable fracturas vertebrales totales en la presente comparación. No se registró ningún evento relativo a esta variable en dicho estudio. Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo en niños, en términos de fracturas vertebrales totales.

#### Fracturas no vertebrales totales

Un estudio<sup>39</sup> refiere información acerca de fracturas no vertebrales totales en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

.....

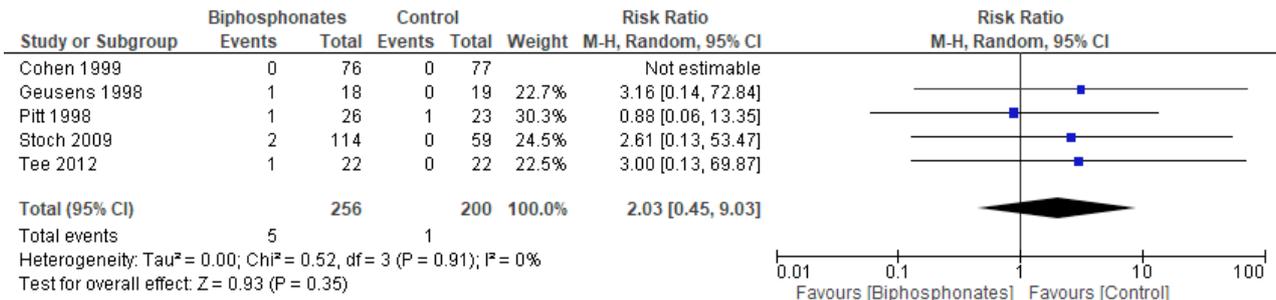
Finalmente, se presentan los resultados del **análisis de sensibilidad** efectuado para la comparación entre **bifosfonatos y placebo/sin tratamiento**. En este análisis se prescinde del umbral mínimo exigido para la dosis de corticoide administrado en el estudio (7,5 mg diarios de prednisona o equivalente), de forma que solo es necesario acreditar el tratamiento con corticoides en la población a proteger, independientemente de la dosis. Esta relajación de criterios amplía de 10 a 15 los ECA considerados como fuente de datos.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las variables de eficacia y seguridad de interés:

#### Mortalidad por cualquier causa

Un total de 7 estudios refieren información acerca de la variable mortalidad por cualquier causa en la presente comparación. No obstante, un estudio<sup>26</sup> presentó datos no cuantificables y otro estudio<sup>19</sup> comunicó dos muertes totales sin especificar el grupo de tratamiento.

A continuación, se muestran los datos de los 5 estudios<sup>18,20,22,27,28</sup> restantes incluidos en el metanálisis:

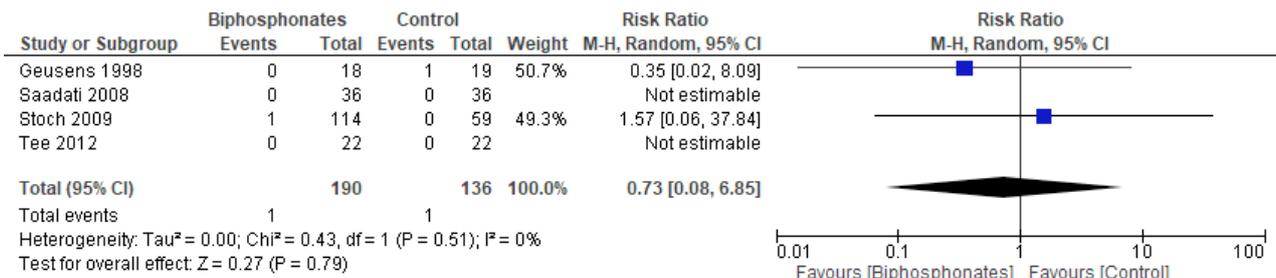


Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención, en términos de mortalidad por todas las causas.

### Fracturas vertebrales sintomáticas/clínicas

Un total de 5 estudios refieren información acerca de la mortalidad por todas las causas en la presente comparación. No obstante, un estudio<sup>25</sup> presentó datos no cuantificables por grupo de tratamiento.

A continuación, se muestran los datos de los 4 estudios<sup>20,24,27,28</sup> restantes incluidos en el metanálisis:

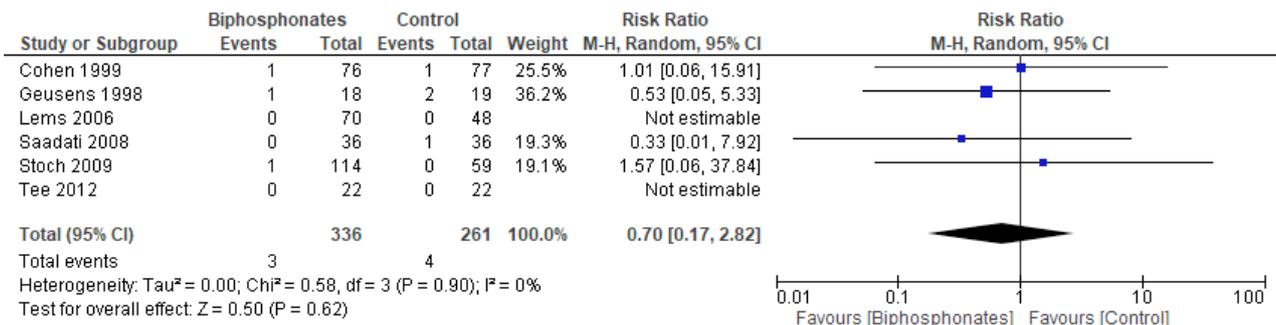


Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención, en términos de fracturas vertebrales sintomáticas/clínicas.

### Fracturas de cadera

Un total de 6 estudios<sup>18,20,21,24,27,28</sup> refieren información acerca de la variable fracturas de cadera en la presente comparación.

A continuación, se muestran los datos de los 6 estudios incluidos en el metanálisis:



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente signifi-

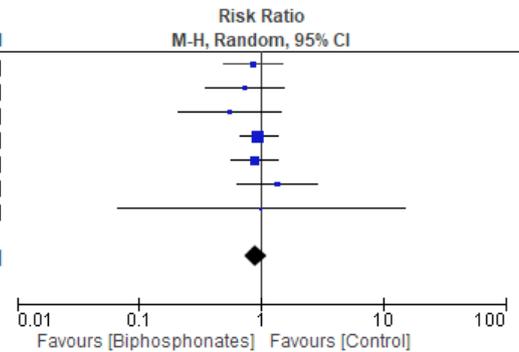
cativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención en el riesgo de sufrir fracturas de cadera.

### Eventos adversos graves

Un total de 7 estudios<sup>18,21-23,25,27,28</sup> refieren información acerca de la variable eventos adversos graves en la presente comparación.

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Cohen 1999	17	75	20	76	15.1%	0.86 [0.49, 1.51]
Lems 2006	12	94	12	69	8.8%	0.73 [0.35, 1.53]
Pitt 1998	5	26	8	23	5.1%	0.55 [0.21, 1.45]
Reid 2000	37	99	37	94	37.2%	0.95 [0.66, 1.36]
Saag 1998	30	157	34	157	24.8%	0.88 [0.57, 1.37]
Stoch 2009	21	114	8	59	8.4%	1.36 [0.64, 2.88]
Tee 2012	1	22	1	22	0.6%	1.00 [0.07, 15.00]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>587</b>		<b>500</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.90 [0.72, 1.12]</b>
Total events	123		120			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 2.55, df = 6 (P = 0.86); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.94 (P = 0.35)						

A continuación, se muestran los datos de los 7 estudios incluidos en el metanálisis:



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención, en términos de eventos adversos graves.

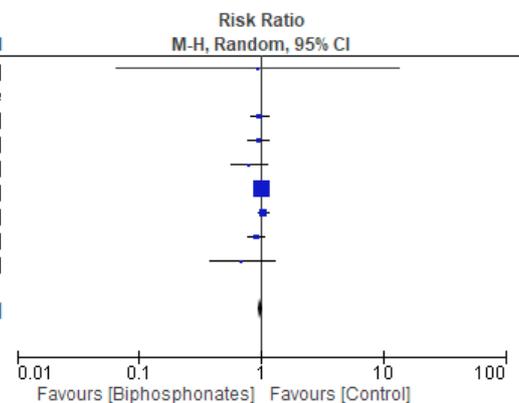
No obstante, dos estudios<sup>14,26</sup> presentaron datos no cuantificables y otro estudio<sup>15</sup> presentó los eventos adversos estimados en relación al tratamiento, sin diferencias.

### Eventos adversos totales

Un total de 12 estudios refieren información acerca de la variable eventos adversos totales en la presente comparación.

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Boutsen 1997	1	14	1	13	0.0%	0.93 [0.06, 13.37]
Boutsen 2001	0	9	0	9		Not estimable
Cortet 1999	37	44	34	39	7.3%	0.96 [0.81, 1.15]
Lems 2006	64	94	50	69	5.7%	0.94 [0.77, 1.15]
Pitt 1998	17	26	19	23	2.1%	0.79 [0.57, 1.11]
Reid 2000	97	99	92	94	56.8%	1.00 [0.96, 1.04]
Saag 1998	131	157	126	157	18.2%	1.04 [0.94, 1.15]
Stoch 2009	86	114	49	59	9.1%	0.91 [0.78, 1.06]
Tee 2012	9	22	13	22	0.7%	0.69 [0.38, 1.28]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>579</b>		<b>485</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.99 [0.94, 1.04]</b>
Total events	442		384			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 7.89, df = 7 (P = 0.34); I <sup>2</sup> = 11%						
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)						

A continuación, se muestran los datos de los 9 estudios<sup>16,17,19,21-23,25,27,28</sup> restantes incluidos en el metanálisis:

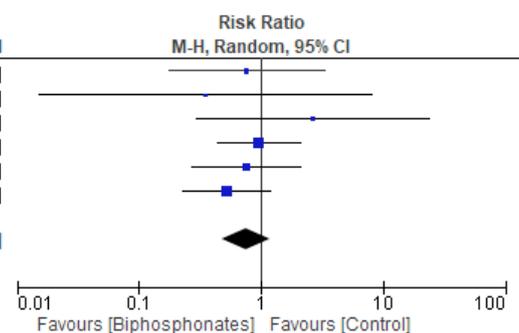


Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención, en términos de eventos adversos totales.

### Abandonos por eventos adversos

Un total de 6 estudios<sup>18,20,22,23,25,27</sup> refieren información acerca de los abandonos por eventos adversos en la presente comparación. A continuación, se muestran los datos de los 6 estudios incluidos en el metanálisis:

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Cohen 1999	3	75	4	76	9.7%	0.76 [0.18, 3.28]
Geusens 1998	0	18	1	19	2.1%	0.35 [0.02, 8.09]
Pitt 1998	3	26	1	23	4.3%	2.65 [0.30, 23.77]
Reid 2000	11	99	11	94	33.5%	0.95 [0.43, 2.09]
Saag 1998	6	157	8	157	19.4%	0.75 [0.27, 2.11]
Stoch 2009	10	114	10	59	31.0%	0.52 [0.23, 1.17]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>489</b>		<b>428</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.75 [0.48, 1.19]</b>
Total events	33		35			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 2.64, df = 5 (P = 0.75); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)						



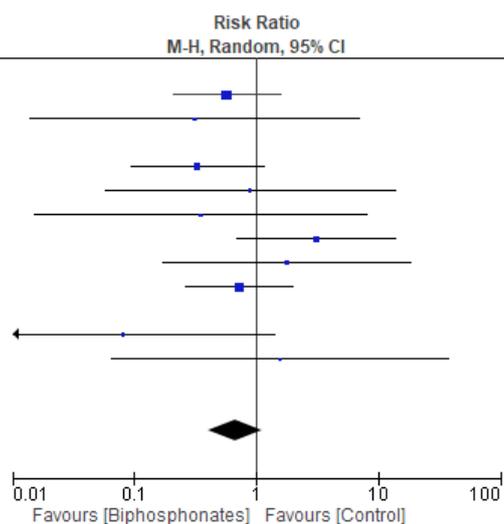
Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención, en términos de abandonos por eventos adversos.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las dos variables exploratorias: fracturas vertebrales totales y fracturas no vertebrales totales.

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Abitbol 2007	0	33	0	34		Not estimable
Adachi 1997	5	57	10	65	25.9%	0.57 [0.21, 1.57]
Boutsen 1997	0	14	1	13	2.7%	0.31 [0.01, 7.02]
Boutsen 2001	0	9	0	9		Not estimable
Cohen 1999	3	53	9	52	17.0%	0.33 [0.09, 1.14]
Cortet 1999	1	44	1	39	3.5%	0.89 [0.06, 13.70]
Geusens 1998	0	18	1	19	2.7%	0.35 [0.02, 8.09]
Lems 2006	9	70	2	48	12.0%	3.09 [0.70, 13.66]
Pitt 1998	2	26	1	23	4.9%	1.77 [0.17, 18.26]
Reid 2000	6	100	8	96	25.5%	0.72 [0.26, 2.00]
Saadati 2008	0	36	0	36		Not estimable
Sambrook 2003	0	64	6	67	3.3%	0.08 [0.00, 1.40]
Stoch 2009	1	114	0	59	2.6%	1.57 [0.06, 37.84]
Tee 2012	0	22	0	22		Not estimable
<b>Total (95% CI)</b>		<b>660</b>		<b>582</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.68 [0.40, 1.13]</b>
Total events	27		39			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 8.94, df = 9 (P = 0.44); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.49 (P = 0.14)						

### Fracturas vertebrales totales

Un total de 15 estudios refieren información acerca de la variable fracturas vertebrales totales en la presente comparación. No obstante, un estudio<sup>25</sup> comunicó resultados no cuantificables por grupo de tratamiento. A continuación, se muestran los datos de los 14 estudios<sup>14-24,26-28</sup> incluidos en el metanálisis:

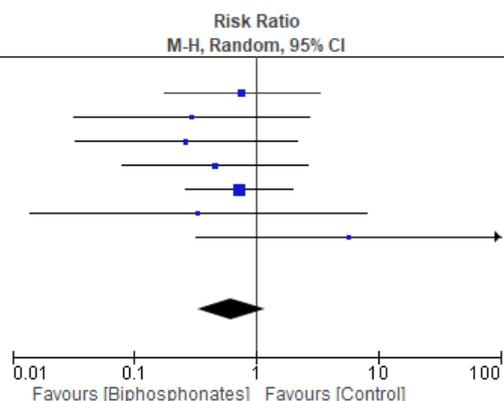


Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención en el riesgo de sufrir fracturas vertebrales.

Study or Subgroup	Biphosphonates		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Boutsen 2001	0	9	0	9		Not estimable
Cohen 1999	3	76	4	77	19.4%	0.76 [0.18, 3.28]
Cortet 1999	1	44	3	39	8.4%	0.30 [0.03, 2.73]
Geusens 1998	1	18	4	19	9.5%	0.26 [0.03, 2.14]
Lems 2006	2	70	3	48	13.6%	0.46 [0.08, 2.63]
Reid 2000	6	100	8	96	39.9%	0.72 [0.26, 2.00]
Saadati 2008	0	36	1	36	4.1%	0.33 [0.01, 7.92]
Stoch 2009	5	114	0	59	5.0%	5.74 [0.32, 102.05]
Tee 2012	0	22	0	22		Not estimable
<b>Total (95% CI)</b>		<b>489</b>		<b>405</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.62 [0.33, 1.18]</b>
Total events	18		23			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 3.84, df = 6 (P = 0.70); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)						

### Fracturas no vertebrales totales

Un total de 11 estudios refieren información acerca de la variable fracturas no vertebrales totales en la presente comparación. No obstante, dos estudios<sup>15,25</sup> comunicaron resultados no cuantificables por grupo de tratamiento. A continuación, se muestran los datos de los 9 estudios<sup>17-21,23,24,27,28</sup> restantes incluidos en el metanálisis:



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de bifosfonatos y placebo/no intervención, en términos de fracturas no vertebrales totales.

### BIFOSFONATOS vs CALCIO

• El ECA de **De Nijs et al.**<sup>29</sup> **2006** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 18 meses de duración en pacientes con patología reumática. Este ensayo comparó la administración oral de alendronato 10 mg al día frente a

alfacalcidol 1 mcg al día. La pauta de corticoides requería una prescripción  $\geq 7,5$  mg de prednisona al día durante al menos los 6 meses siguientes a la entrada en el estudio.

El ensayo reclutó 200 pacientes, 99 asignados al grupo intervención y 101 al grupo control. Se registraron dos muertes en el grupo intervención y una en el grupo control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas, fracturas de cadera, eventos adversos totales o abandonos por eventos adversos. No se encontraron diferencias en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. El estudio no proporciona información sobre eventos adversos graves y calidad de vida.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las variables de eficacia y seguridad de interés:

#### **Mortalidad por cualquier causa**

Un estudio<sup>29</sup> refiere información acerca de mortalidad por cualquier causa en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

#### **Fracturas vertebrales sintomáticas/clínicas**

Un estudio<sup>29</sup> refiere información acerca de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

#### **Fracturas de cadera**

Un estudio<sup>29</sup> refiere información acerca de fracturas de cadera en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

#### **Eventos adversos totales**

Un estudio<sup>29</sup> refiere información acerca de eventos adversos totales en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

#### **Abandonos por eventos adversos**

Un estudio<sup>29</sup> refiere información acerca de abandonos por eventos adversos en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las dos variables exploratorias: fracturas vertebrales totales y fracturas no vertebrales totales.

#### **Fracturas vertebrales totales**

Un estudio<sup>29</sup> refiere información acerca de fracturas vertebrales totales en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

#### **Fracturas no vertebrales totales**

Un estudio<sup>29</sup> refiere información acerca de fracturas no vertebrales totales en la presente comparación, sin ha-

llarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

### **COMPARACIÓN DE BIFOSFONATOS**

- El ECA de **Reid et al.**<sup>30</sup> **2009** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 12 meses de duración en pacientes con patologías que requieren altas dosis de corticoides. Este ensayo comparó la administración de zoledronato 5 mg en dosis única VI frente a risedronato 5 mg al día VO. Todos los participantes recibieron 1 g de calcio + vitamina D 400-1200 UI al día VO. La pauta de corticoides requería una prescripción  $\geq 7,5$  mg de prednisona al día durante al menos los 12 meses siguientes a la entrada en el estudio.

Este ensayo de amplio tamaño de muestra reclutó 833 pacientes, 416 asignados al grupo intervención y 417 al grupo control. Se registraron cuatro muertes en el grupo zoledronato y tres en el grupo risedronato. En relación a los eventos adversos totales, se constató una mayor incidencia con zoledronato que con risedronato [RR=1,16 IC95% (1,06-1,26)]. Por el contrario, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos graves, abandonos por eventos adversos o fracturas vertebrales. Tampoco se registraron diferencias en la escala de calidad de vida EQ-5D. El estudio no proporciona información sobre fracturas vertebrales sintomáticas, fracturas no vertebrales y fracturas de cadera.

- El ECA de **Sambrook et al.**<sup>31</sup> **2012** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 12 meses de duración en pacientes con patologías que requieren altas dosis de corticoides. Este ensayo comparó la administración de zoledronato 5 mg en dosis única VI frente a risedronato 5 mg al día VO. Todos los participantes recibieron 1 g de calcio + vitamina D 400-1200 UI al día VO. La pauta de corticoides requería una prescripción  $\geq 7,5$  mg de prednisona al día durante al menos los 12 meses siguientes a la entrada en el estudio.

Este ensayo reclutó 265 pacientes, 131 asignados al grupo intervención y 134 al grupo control. Se registraron tres muertes en el grupo zoledronato y una en el grupo risedronato. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas vertebrales y abandonos por eventos adversos. El estudio no proporciona información sobre fracturas vertebrales sintomáticas, fracturas no vertebrales, fracturas de cadera, eventos adversos graves, eventos adversos totales y calidad de vida.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las variables de eficacia y seguridad de interés:

#### **Mortalidad por cualquier causa**

Un total de 2 estudios<sup>30,31</sup> refieren información acerca de la variable mortalidad por cualquier causa en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 2 estudios incluidos en el metanálisis:



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de distintos bifosfonatos, en términos de mortalidad por todas las causas.

### Eventos adversos graves

Un estudio<sup>30</sup> refiere información acerca de eventos adversos graves en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

### Eventos adversos totales

Un estudio<sup>30</sup> refiere información acerca de eventos adversos totales en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

### Abandonos por eventos adversos

Un total de 2 estudios<sup>30,31</sup> refieren información acerca de la variable abandonos por eventos adversos en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 2 estudios incluidos en el metanálisis:



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de zoledronato y risedronato en términos de abandonos por eventos adversos.

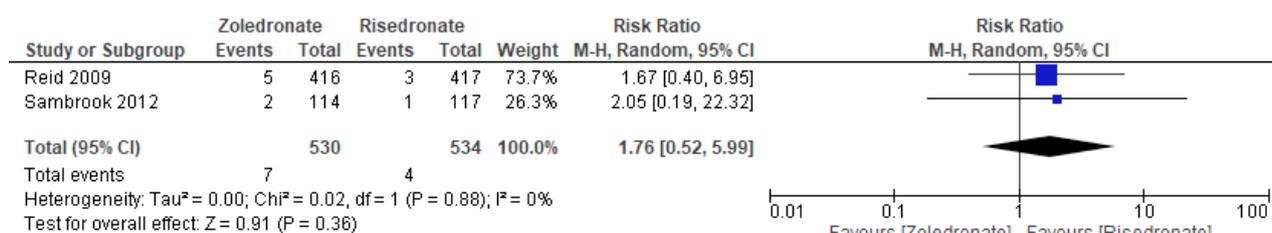
### Calidad de vida

Un único estudio<sup>30</sup> que comparaba zoledronato frente a risedronato ha recogido información sobre la escala de calidad de vida EQ-SD, sin hallar diferencias entre ambos grupos.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para la variable exploratoria: fracturas vertebrales totales.

### Fracturas vertebrales totales

Un total de 2 estudios<sup>30,31</sup> refieren información acerca de la variable fracturas vertebrales totales en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 2 estudios incluidos en el metanálisis:



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de zoledronato y risedronato en términos de fracturas vertebrales totales.

### TERIPARATIDA vs BIFOSFONATOS

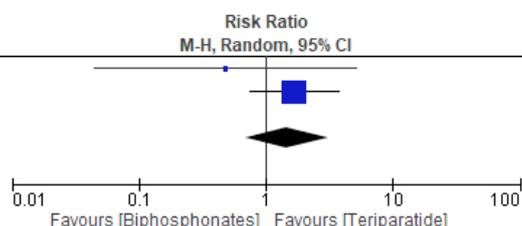
• El ECA de **Glüer et al.<sup>32</sup> 2013** es un ensayo clínico aleatorizado abierto de 18 meses de duración en pacientes

varones ambulatorios, mayores de 25 años y con baja DMO. Este ensayo comparó la administración subcutánea de teriparatida 20 mcg al día frente a risedronato 35 mg a la semana VO. Todos los participantes recibieron 1 g de calcio + vitamina D 800-1200 UI al día VO. La pauta de corticoides requería una prescripción de 5 mg de prednisona al día durante al menos los 90 días anteriores a la entrada en el estudio.

Este ensayo reclutó 92 pacientes, 45 asignados al grupo intervención y 47 al grupo control. Se registraron dos muertes en el grupo teriparatida y una en el grupo risedronato. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas, fracturas de cadera, eventos adversos graves, eventos adversos totales o abandonos por eventos adversos. El estudio no proporciona información sobre calidad de vida.

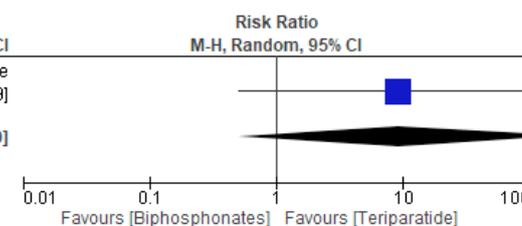
- El ECA de **Saag et al.<sup>33</sup> 2009** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 36 meses de duración en pacientes con osteoporosis inducida por corticoides establecida. Este ensayo comparó la administración subcutánea de teriparatida 20 mcg al día frente a alendronato 10 mg al día VO. Todos los participantes recibieron 1 g de calcio + vitamina D 800 UI al día VO. La pauta de corticoides requería una prescripción de 5 mg de prednisona al día durante al menos los 90 días anteriores a la entrada en el estudio.

Study or Subgroup	Biphosphonates		Teriparatide		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Glüer 2013	1	47	2	45	10.4%	0.48	[0.04, 5.10]
Saag 2009	15	214	9	214	89.6%	1.67	[0.75, 3.73]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>261</b>		<b>259</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.46</b>	<b>[0.68, 3.14]</b>
Total events	16		11				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.96, df = 1 (P = 0.33); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)							



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de teriparatida y bifosfonatos, en términos de mortalidad por todas las causas.

Study or Subgroup	Biphosphonates		Teriparatide		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Glüer 2013	0	47	0	45		Not estimable	
Saag 2009	4	169	0	173	100.0%	9.21	[0.50, 169.79]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>216</b>		<b>218</b>	<b>100.0%</b>	<b>9.21</b>	<b>[0.50, 169.79]</b>
Total events	4		0				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 1.49 (P = 0.14)							



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de teriparatida y bifosfonatos, en términos de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas.

Este ensayo de amplio tamaño de muestra reclutó 428 pacientes, 214 asignados al grupo intervención y 214 al grupo control. Se registraron nueve muertes en el grupo teriparatida y quince en el grupo risedronato, lo que no alcanza a ser una diferencia estadísticamente significativa. En relación a la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas, no se contabilizaron eventos en el grupo teriparatida y se produjeron 4 eventos en el grupo risedronato. No se observaron diferencias en relación a los eventos adversos graves, eventos adversos totales y abandonos por eventos adversos. Por el contrario, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de teriparatida en la variable exploratoria de fracturas vertebrales totales [RR = 0,23 IC95% (0,07 a 0,78)], no así al estimar las fracturas no vertebrales. El estudio no proporciona información sobre fracturas de cadera y calidad de vida.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las variables de eficacia y seguridad de interés:

### Mortalidad por cualquier causa

Un total de 2 estudios<sup>32,33</sup> refieren información acerca de la variable mortalidad por cualquier causa en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 2 estudios incluidos en el metaanálisis:

### Fracturas vertebrales sintomáticas/clínicas

Un total de 2 estudios<sup>32,33</sup> refieren información acerca de la variable fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 2 estudios incluidos en el metaanálisis:

### Fracturas de cadera

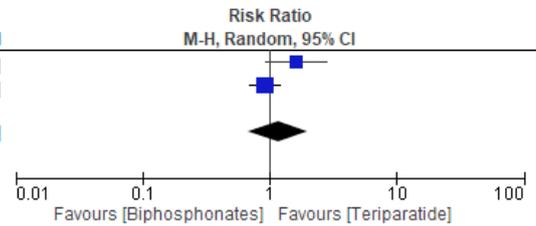
Un estudio<sup>32</sup> refiere información acerca de fracturas de cadera en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

### Eventos adversos graves

Un total de 2 estudios<sup>32,33</sup> refieren información acerca de la variable eventos adversos graves en la presente com-

paración. A continuación, se muestran los resultados de los 2 estudios incluidos en el metanálisis:

Study or Subgroup	Biphosphonates		Teriparatide		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Glüer 2013	22	47	13	45	41.1%	1.62 [0.93, 2.81]
Saag 2009	64	214	70	214	58.9%	0.91 [0.69, 1.21]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>261</b>		<b>259</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.16 [0.67, 2.01]</b>
Total events	86		83			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.11; Chi <sup>2</sup> = 3.29, df = 1 (P = 0.07); I <sup>2</sup> = 70%						
Test for overall effect: Z = 0.52 (P = 0.61)						

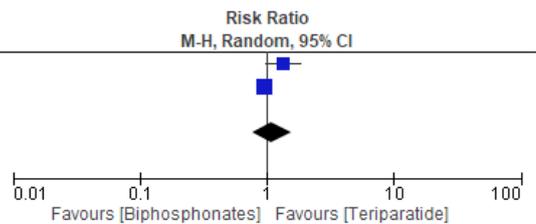


Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de teriparatida y bifosfonatos, en términos de eventos adversos graves.

### Eventos adversos totales

Un total de 2 estudios<sup>32,33</sup> refieren información acerca de la variable eventos adversos totales en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 2 estudios incluidos en el metanálisis:

Study or Subgroup	Biphosphonates		Teriparatide		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Glüer 2013	35	47	25	45	41.5%	1.34 [0.98, 1.83]
Saag 2009	184	214	194	214	58.5%	0.95 [0.89, 1.02]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>261</b>		<b>259</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.09 [0.76, 1.57]</b>
Total events	219		219			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.06; Chi <sup>2</sup> = 5.34, df = 1 (P = 0.02); I <sup>2</sup> = 81%						
Test for overall effect: Z = 0.49 (P = 0.62)						

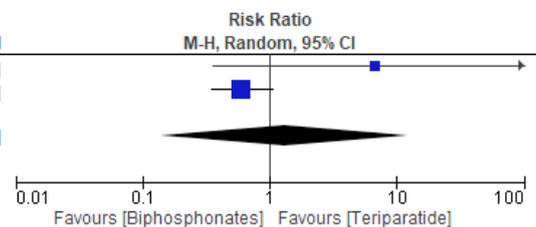


Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de teriparatida y bifosfonatos, en términos de eventos adversos totales.

### Abandonos por eventos adversos

Un total de 2 estudios<sup>32,33</sup> refieren información acerca de la variable abandonos por eventos adversos en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 2 estudios incluidos en el metanálisis:

Study or Subgroup	Biphosphonates		Teriparatide		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Glüer 2013	3	47	0	45	32.0%	6.71 [0.36, 126.32]
Saag 2009	18	214	30	214	68.0%	0.60 [0.35, 1.04]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>261</b>		<b>259</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.30 [0.14, 12.17]</b>
Total events	21		30			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 1.84; Chi <sup>2</sup> = 2.58, df = 1 (P = 0.11); I <sup>2</sup> = 61%						
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)						



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de teriparatida y bifosfonatos, en términos de abandonos por eventos adversos.

### Fracturas vertebrales totales

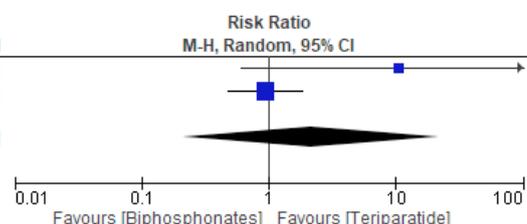
Un estudio<sup>33</sup> refiere información acerca del riesgo de sufrir fracturas vertebrales en la presente comparación, hallándose diferencias estadísticamente significativas para esta variable a favor de teriparatida (RR 0,23; IC95% 0,07-0,78).

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las dos variables exploratorias: fracturas vertebrales totales y fracturas no vertebrales totales.

## Fracturas no vertebrales totales

Un total de 2 estudios<sup>32,33</sup> refieren información acerca de la variable fracturas no vertebrales totales en la presente

Study or Subgroup	Biphosphonates		Teriparatide		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Glüer 2013	5	47	0	45	33.9%	10.54 [0.60, 185.31]
Saag 2009	15	214	16	214	66.1%	0.94 [0.48, 1.85]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>261</b>		<b>259</b>	<b>100.0%</b>	<b>2.13 [0.21, 21.83]</b>
Total events	20		16			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 2.01; Chi <sup>2</sup> = 2.78, df = 1 (P = 0.10); I <sup>2</sup> = 64%						
Test for overall effect: Z = 0.64 (P = 0.52)						



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de teriparatida y bifosfonatos en el riesgo de sufrir fracturas no vertebrales.

## DENOSUMAB vs BIFOSFONATOS

- El ECA de **Iseri et al.<sup>34</sup> 2018** es un ensayo clínico aleatorizado abierto de 12 meses de duración en pacientes con osteoporosis inducida por corticoides y enfermedad glomerular. Este ensayo comparó la administración subcutánea de denosumab 60 mg cada 6 meses frente a alendronato 35 mg a la semana durante un año VO. Todos los participantes recibieron calcitriol 0,25 mcg al día VO. La pauta de corticoides requería su prescripción durante al menos los 90 días anteriores a la entrada en el estudio.

Este ensayo reclutó 32 pacientes, 16 asignados al grupo intervención y 16 al grupo control. Se registró una fractura de cadera en el grupo denosumab y ninguna en el grupo alendronato. No se observaron diferencias en relación a los eventos adversos graves, eventos adversos totales y abandonos por eventos adversos. El estudio no proporciona información sobre mortalidad, fracturas vertebrales sintomáticas y calidad de vida.

- El ECA de **Mok et al.<sup>35</sup> 2015** es un ensayo clínico aleatorizado abierto de 12 meses de duración en pacientes con enfermedad reumática. Este ensayo comparó la administración subcutánea de denosumab 60 mg cada 6 meses frente a bifosfonatos VO. Todos los participantes recibieron calcitriol 0,25 mcg y 1 g de calcio al día VO. La pauta de corticoides requería la prescripción de  $\geq 2,5$  mg de prednisona en el siguiente año a la entrada en el estudio.

Este ensayo reclutó 42 pacientes, 21 asignados al grupo intervención y 21 al grupo control. Se observaron dieciocho eventos adversos totales con denosumab y cinco con bifosfonatos. No se registraron muertes, fracturas vertebrales sintomáticas, fracturas de cadera ni eventos adversos graves o abandonos por eventos adversos en los dos grupos comparados. El estudio no proporciona información sobre calidad de vida.

- El ECA de **Mok et al.<sup>36</sup> 2021** es un ensayo clínico aleatorizado abierto de 12 meses de duración en pacientes

comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 2 estudios incluidos en el metanálisis:

con diversas enfermedades. Este ensayo comparó la administración subcutánea de denosumab 60 mg cada 6 meses frente a alendronato 70 mg a la semana VO. Todos los participantes recibieron colecalciferol 1000 UI y 1 g de calcio al día VO. La pauta de corticoides requería la prescripción de  $\geq 2,5$  mg de prednisona en el siguiente año a la entrada en el estudio.

Este ensayo reclutó 139 pacientes, 69 asignados al grupo intervención y 70 al grupo control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la variable de eventos adversos totales. No se registraron muertes, fracturas vertebrales sintomáticas, fracturas de cadera ni abandonos por eventos adversos en los dos grupos comparados. El estudio no proporciona información sobre eventos adversos graves y calidad de vida.

- El ECA de **Saag et al.<sup>37</sup> 2019** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 24 meses de duración en pacientes con historia de fractura osteoporótica o T score  $< -2,0$ . Este ensayo comparó la administración subcutánea de denosumab 60 mg cada 6 meses frente a risedronato 5 mg al día VO. Todos los participantes recibieron 1 g de calcio + vitamina D 800 UI al día VO. La pauta de corticoides requería la prescripción de  $\geq 7,5$  mg de prednisona previos al estudio.

Este ensayo de amplio tamaño de muestra reclutó 795 pacientes, 398 asignados al grupo intervención y 397 al grupo control. Se registraron 13 muertes en el grupo denosumab y 9 muertes en el grupo risedronato, lo que supone una diferencia no estadísticamente significativa. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para las variables de eventos adversos totales y abandonos por eventos adversos. Tampoco se observaron diferencias en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. El estudio no proporciona información sobre fracturas de cadera, eventos adversos graves y calidad de vida.

- El ECA de **Tamechika et al.<sup>38</sup> 2023** es un ensayo clínico aleatorizado abierto de 12 meses de duración en pacientes con enfermedad reumática sistémica. Este ensayo comparó la administración subcutánea de denosumab 60 mg cada 6 meses frente a bifosfonatos VO. Todos los participantes recibieron vitamina D3 como fármaco adyuvante. La pauta de corticoides requería la prescripción

de  $\geq 2,5$  mg de prednisona durante al menos un año previo a la entrada en el estudio.

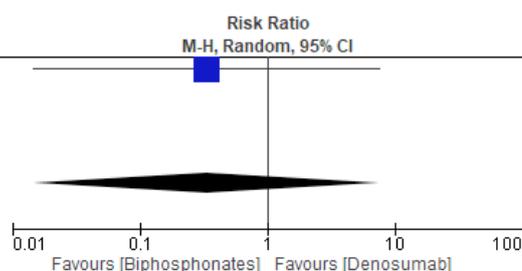
Este ensayo reclutó 39 pacientes, 19 asignados al grupo intervención y 20 al grupo control. No se registraron fracturas de cadera en el estudio y no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas vertebrales totales. El estudio no proporciona información sobre mortalidad, fracturas vertebrales sintomáticas, eventos adversos graves, eventos adversos totales, abandonos por eventos adversos y calidad de vida.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las variables de eficacia y seguridad de interés:

### Mortalidad por cualquier causa

Un estudio<sup>37</sup> refiere información acerca de mortalidad por cualquier causa en la presente comparación, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

Study or Subgroup	Biphosphonates		Denosumab		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Iseri 2018	0	16	1	16	100.0%	0.33 [0.01, 7.62]
Mok 2015	0	21	0	21		Not estimable
Mok 2021	0	70	0	69		Not estimable
Tamechika 2023	0	20	0	19		Not estimable
<b>Total (95% CI)</b>		<b>127</b>		<b>125</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.33 [0.01, 7.62]</b>
Total events	0		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)						



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de denosumab y bifosfonatos, en términos de fracturas de cadera.

### Fracturas vertebrales sintomáticas/clínicas

Un total de 2 estudios<sup>35,36</sup> refieren información acerca de la variable fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas en la presente comparación. No se registró ningún evento relativo a esta variable en ambos estudios. Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de denosumab y bifosfonatos, en términos de fracturas vertebrales sintomáticas o clínicas.

### Fracturas de cadera

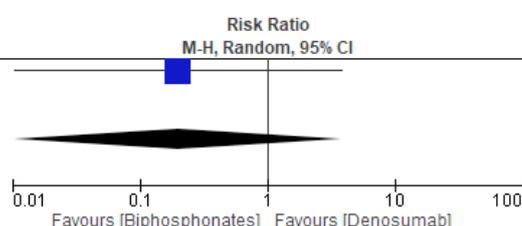
Un total de 4 estudios<sup>34-36,38</sup> refieren información acerca de la variable fracturas de cadera en la presente comparación.

A continuación, se muestran los datos de los 4 estudios incluidos en el metanálisis:

### Eventos adversos graves

Un total de 2 estudios<sup>34,35</sup> refieren información acerca de la variable eventos adversos graves en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 2 estudios incluidos en el metanálisis:

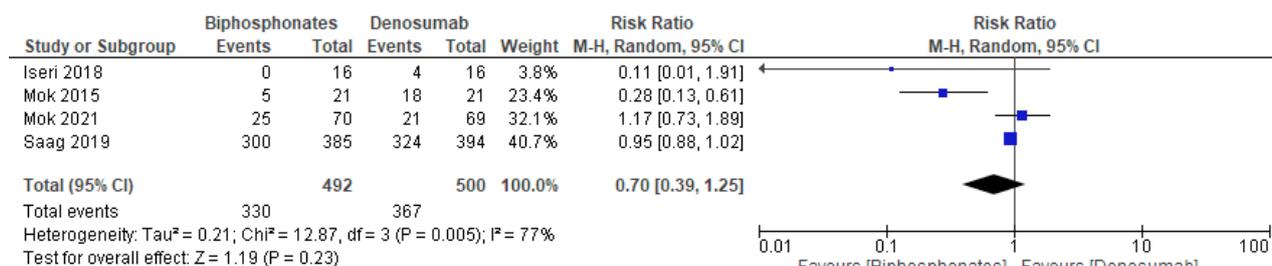
Study or Subgroup	Biphosphonates		Denosumab		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Iseri 2018	0	16	2	16	100.0%	0.20 [0.01, 3.86]
Mok 2015	0	21	0	21		Not estimable
<b>Total (95% CI)</b>		<b>37</b>		<b>37</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.20 [0.01, 3.86]</b>
Total events	0		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)						



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de denosumab y bifosfonatos, en términos de eventos adversos graves.

### Eventos adversos totales

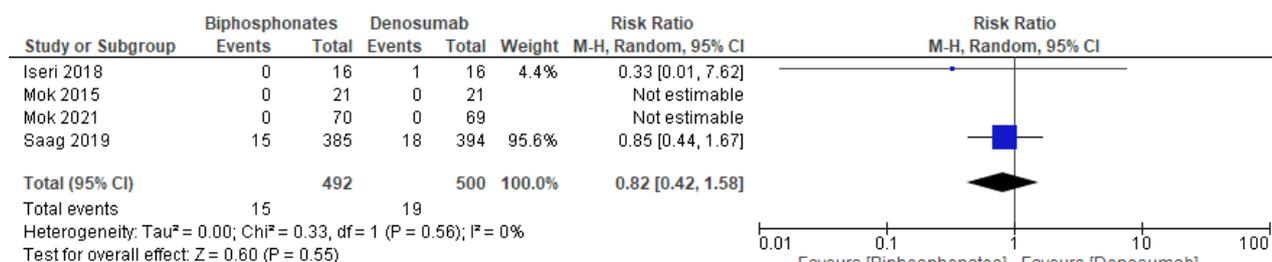
Un total de 4 estudios<sup>34-37</sup> refieren información acerca de la variable eventos adversos totales en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 4 estudios incluidos en el metanálisis:



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de denosumab y bifosfonatos, en términos de eventos adversos totales.

### Abandonos por eventos adversos

Un total de 4 estudios<sup>34-37</sup> refieren información acerca de la variable abandonos por eventos adversos en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 4 estudios incluidos en el metanálisis:

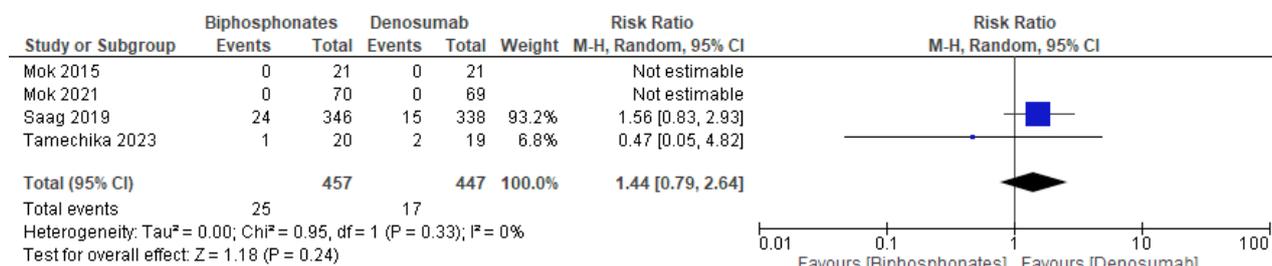


Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de denosumab y bifosfonatos, en términos de abandonos por eventos adversos.

A continuación, se comunican los resultados obtenidos para las dos variables exploratorias: fracturas vertebrales totales y fracturas no vertebrales totales.

### Fracturas vertebrales totales

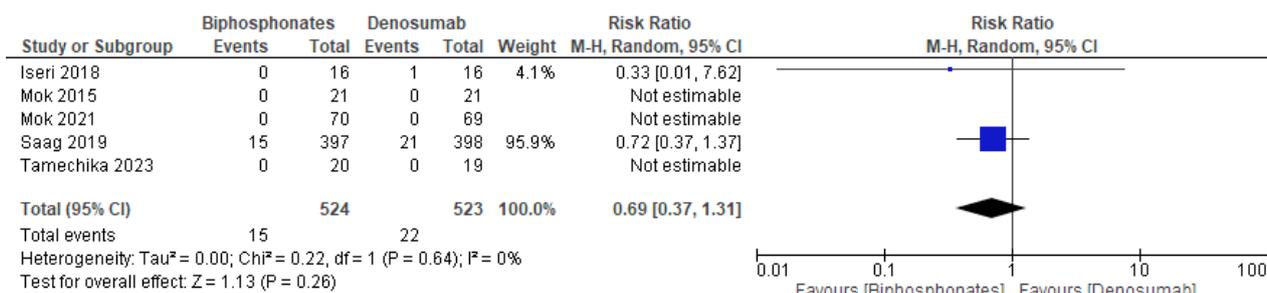
Un total de 4 estudios<sup>35-38</sup> refieren información acerca de la variable fracturas vertebrales totales en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 4 estudios incluidos en el metanálisis:



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de denosumab y bifosfonatos en el riesgo de sufrir fracturas vertebrales.

### Fracturas no vertebrales totales

Un total de 5 estudios<sup>34-38</sup> refieren información acerca de la variable fracturas no vertebrales totales en la presente comparación. A continuación, se muestran los resultados de los 5 estudios incluidos en el metanálisis:



Por lo tanto, con la información actualmente disponible, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la administración de denosumab y bifosfonatos en el riesgo de sufrir fracturas no vertebrales.

## Evidencia procedente de guías de práctica clínica

Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022)<sup>1</sup>:

La actualización de 2022 de las “Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón” de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) establece las siguientes recomendaciones sobre la osteoporosis inducida por corticoides:

*“Los fármacos de elección son los BP. Si el paciente presenta fracturas vertebrales, está justificado el tratamiento preferente con teriparatida por su mayor efecto antifracturario (recomendación A). Deben administrarse también calcio y vitamina D. Los metabolitos activos de la vitamina D tienen por sí mismos una cierta acción preventiva sobre la pérdida ósea, pero no disponemos de datos convincentes respecto a su efecto en la prevención de fracturas. Deben ser tratadas las mujeres postmenopáusicas y los varones de más de 50 años que reciban o vayan a recibir dosis de prednisona iguales o superiores a 5 mg/d (o sus equivalentes en otros corticoides) durante más de tres meses. En las mujeres premenopáusicas y los varones de menos de 50 años, el tratamiento está indicado sólo si existen fracturas previas, la DMO es baja o la dosis de glucocorticoides a utilizar es muy elevada (p. ej., >30 mg/día de prednisona durante más de 3 meses). El tratamiento debe mantenerse mientras el enfermo reciba corticoides. Si estos se suspenden debe evaluarse el riesgo de fractura individualmente, y cuando el mismo no sea elevado puede suspenderse. El denosumab produce aumento de la DMO superior a los BP en los pacientes que reciben corticoides, pero la disminución del riesgo de fractura es similar con ambos fármacos y los efectos adversos también. Dado, por una parte, el efecto rebote observado en algunos pacientes al suspenderse el denosumab y, por otra, la posibilidad de retirar el tratamiento antirresortivo al suspender los corticoides, el denosumab debe indicarse cuando no sea posible utilizar otros antirresortivos y el riesgo de fractura sea elevado.”*

**Comentario:** La recomendación de utilizar bifosfonatos está apoyada en escasas referencias que solo representan una fracción de la evidencia disponible. La utilidad del calcio y vitamina D se da por supuesta, sin citas que la sustenten, al igual que la diferenciación de

riesgos por edades o la pauta para mantener y suspender el tratamiento con corticoides.

American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (2022)<sup>46</sup>

En 2023 se ha publicado la última actualización de la guía ACR relativa a la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides. En ella se emiten recomendaciones dirigidas a pacientes con distintas enfermedades que requieren la administración de al menos 2,5 mg/día de corticoides durante más de 3 meses y se valora la certeza de la evidencia disponible. En el caso de adultos con un riesgo de fractura medio, alto o muy alto, se recomienda tratamiento farmacológico con bifosfonatos, denosumab o PTH.

**Comentario:** Las recomendaciones emitidas por la guía en el plano farmacológico se basan en estudios que evalúan el impacto en términos de DMO y fracturas vertebrales o totales. No obstante, se reconoce que la certeza de la evidencia es baja o muy baja para todas las situaciones clínicas en las que se plantea el inicio de un tratamiento farmacológico.

SIGN 142. Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures (2021)<sup>47</sup>:

La segunda actualización de la guía escocesa SIGN sobre “Manejo de la osteoporosis y la prevención de fracturas por fragilidad” establece distintas recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con osteoporosis inducida por corticoides. Entre ellas, se recomienda el uso de alendronato o risedronato para prevenir fracturas vertebrales en pacientes que reciban  $\geq 7,5$  mg de prednisona (o dosis equivalente de otros corticoides) durante al menos 3 meses. En pacientes intolerantes o con problemas de adherencia a los bifosfonatos orales, se podrá considerar el uso de zoledronato.

**Comentario:** Los estudios citados centran su interés en la reducción de fracturas vertebrales totales, incluyendo fracturas morfométricas, y fracturas no vertebrales, todas ellas variables que se han considerado de valor exploratorio en el presente informe.

National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Clinical Guideline for the prevention and treatment of osteoporosis 2021<sup>48</sup>:

La guía clínica para la prevención y tratamiento de la osteoporosis de la organización británica NOGG establece como factor de riesgo especialmente importante el tratamiento con dosis altas de corticoide,  $\geq 7,5$  mg de prednisona (o dosis equivalente de otros corticoides) durante al menos 3 meses. En esta situación se debería ofrecer terapia antirresortiva con bifosfonatos orales (alendronato o risedronato) o zoledronato VI. En pacientes con muy alto riesgo de fracturas vertebrales se debería considerar el uso de teriparatida o romosozumab. Como tratamiento alternativo se sugiere el uso de denosumab.

**Comentario:** La guía clínica indica que la aprobación para el uso de bifosfonatos y denosumab en pacientes que reciben corticoides se ha basado en estudios centrados en incrementar la DMO, no habiéndose considerado la prevención de fracturas como una variable principal en la mayoría de ensayos. A este respecto, se destacan estudios que muestran un efecto en la reducción de fracturas vertebrales o no vertebrales, ambas variables consideradas como exploratorias en la pregunta PICO aquí planteada.

Sociedad Española de Reumatología (SER). Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis 2019<sup>49</sup>:

El presente documento de consenso auspiciado por la SER basa principalmente sus recomendaciones sobre tratamiento farmacológico enfocado a prevenir fracturas en pacientes con osteoporosis inducida por corticoides en la guía (2017)<sup>50</sup> del ACR y una revisión Cochrane<sup>44</sup>. Se establece que el tratamiento farmacológico de elección lo constituyen los bifosfonatos orales (ácido risedrónico y ácido alendrónico) o el ácido zoledrónico VI, al estabilizar o incrementar la DMO y reducir el riesgo de fracturas vertebrales en comparación con los grupos control. En mujeres con osteoporosis establecida, teriparatida habría demostrado ser más eficaz que el ácido risedrónico en la reducción de fracturas vertebrales y de fracturas clínicas, independientemente de haber recibido tratamiento previo con bifosfonatos. Finalmente, en pacientes que inician o ya reciben corticoides, la administración de denosumab durante 12 meses habría demostrado un aumento en la DMO significativamente mayor que con ácido risedrónico.

**Comentario:** Las recomendaciones, establecidas por consenso, conceden un peso esencial a resultados de incierta repercusión clínica, tales como el aumento en DMO o el descenso de fracturas vertebrales globalmente consideradas. Por otro lado, todos los autores de la guía presentan relevantes conflictos de interés con empresas farmacéuticas comercializadoras de fármacos para la osteoporosis.

### Relación entre la dosis de corticoide y el riesgo de fractura

A pesar de que la influencia del tratamiento con corticoides sistémicos en la salud ósea es conocida, permanece

abierta la pregunta de cómo se relaciona la dosis de estos medicamentos con el riesgo de fracturas y a partir de qué umbral puede considerarse que dicho riesgo es clínicamente relevante para instaurar medidas protectoras. Con objeto de ayudar a explorar esta relación, se han publicado distintos estudios observacionales que son descritos a continuación.

Un estudio de cohortes retrospectivo realizado en el Reino Unido<sup>51</sup>, con datos de la General Practice Research Database (GPRD), emparejó cada usuario de corticosteroides orales  $\geq 18$  años con un paciente control, ajustando por edad, sexo y práctica médica. El estudio incluyó a 244.235 usuarios con corticosteroides orales, seguidos durante un tiempo medio de 1,3 años, y 244.235 controles. La edad media fue de 57 años, el 59% eran mujeres y la indicación más frecuente para recibir tratamiento con corticoides fue la enfermedad respiratoria (40%). El RR de fractura de cadera durante el tratamiento con corticoides fue 1,61 IC95% (1,47-1,76). Con una dosis diaria estandarizada inferior a 2,5 mg de prednisona, el RR de fractura de cadera fue de 0,99 (0,82-1,20) en relación con el control, aumentando a 1,77 (1,55-2,02) con dosis diarias de 2,5-7,5 mg, y a 2,27 (1,94-2,66) a dosis de 7,5 mg o superiores. Tanto el riesgo de fractura de cadera como el de otras fracturas disminuyeron rápidamente tras el cese del tratamiento con corticosteroides orales. En otro estudio derivado de la misma cohorte<sup>52</sup>, se afirma que el riesgo de fracturas inducidas por corticoides está vinculado con más fuerza a la dosis diaria que a la dosis acumulada. Es destacable el hecho de que el primer autor de ambas publicaciones indicaba como una de sus afiliaciones la del laboratorio farmacéutico Procter & Gamble, quien a principios de los años 2000 comercializaba el fármaco risedronato.

Con respecto a aquellos pacientes que reciben durante un tiempo prolongado dosis diarias de corticoides particularmente elevadas ( $> 20$  mg/día de prednisona o equivalente), se requiere investigación específica acerca de las consecuencias derivadas de una intervención farmacológica. Únicamente dos ensayos clínicos con bifosfonatos<sup>18,24</sup> han estudiado pacientes cuya dosis media diaria de corticoides resultó superior a 20 mg<sup>44</sup>, sin mostrar diferencias aparentes frente a placebo.

Por otro lado, la herramienta FRAX de evaluación del riesgo de fractura de la Organización Mundial de la Salud se concibió para estimar la probabilidad de fractura a 10 años basándose en múltiples factores de riesgo, considerando el uso pasado y actual de corticoides sistémicos como un factor dicotómico (sí/no) sin tener en cuenta, por tanto, la dosis de corticoides administrada. Posteriormente, en base a los resultados del estudio de cohortes arriba mencionado, se ha propuesto una modificación a la herramienta original<sup>53,54</sup>. De esta forma, para dosis entre 2,5 y 7,5 mg diarios de prednisona o equivalente se recomienda el valor FRAX sin ajustar, mientras que la probabilidad de sufrir una fractura de cadera se estima un 35% menor o un 20% mayor a la predicha por FRAX en caso de recibir una dosis  $< 2,5$  mg o  $\geq 7,5$  mg respectivamente. Una segunda herramienta validada en Reino Unido para la predicción de fracturas osteoporóticas (QFracture) ha sido utilizada por NICE en su guía clínica de riesgo de fractura por fragilidad<sup>55</sup>. En ella se mencionan los resultados

de un análisis de regresión de Cox multivariante, donde se establece que el uso actual de corticoides sistémicos, en términos generales, se asocia a un exceso de riesgo en fracturas de cadera tanto en mujeres como en varones<sup>56</sup>.

Con respecto a la relevancia de la dosis acumulada de corticosteroides, un estudio caso-control danés<sup>57</sup> ha concluido que tanto la dosis alta de prednisona o equivalente ( $\geq 15$  mg) [Odds Ratio ajustado (ORa) 2,5 IC95% 2,2-2,9] como una dosis acumulada elevada ( $\geq 1$  g) (ORa 1,6 IC95% 1,5-1,8) se asocian de forma independiente con un riesgo incrementado de fractura de cadera. Dicho riesgo fue también superior entre los pacientes con dosis diarias y acumuladas elevadas (ORa 2,9 IC95% 2,5-3,4) en comparación con aquellos que solo cumplían el criterio de dosis diaria elevada (ORa 1,4 IC95% 1,1-1,9).

## 9. Conclusiones

- No se ha identificado evidencia de interés sobre ejercicio físico o calcio en la prevención de variables relevantes relacionadas con la osteoporosis inducida por corticoides.
- No se ha encontrado un beneficio atribuible al tratamiento farmacológico en comparación con la opción de no tratamiento. En concreto, no se han constatado diferencias estadísticamente significativas a favor de los distintos tratamientos farmacológicos evaluados, incluyendo la vitamina D  $\pm$  calcio, para las variables de interés de eficacia o seguridad estimadas.
- En las comparaciones con control activo, se ha estimado un menor riesgo de abandono por eventos adversos con PTH frente a bifosfonatos. Al añadir las variables exploratorias, las únicas diferencias observadas han sido en términos de una menor incidencia de fracturas vertebrales totales con teriparatida y con PTH en comparación con bifosfonatos.
- El análisis de sensibilidad para la comparación entre bifosfonatos y grupos sin control activo, donde se prescindía del umbral mínimo exigido para la dosis de corticoide administrado en el estudio (7,5 mg diarios de prednisona o equivalente), no ha mostrado resultados diferentes al análisis principal.

- La evidencia científica disponible para el subgrupo de población infantil es muy limitada y no permite extraer conclusiones prácticas sobre el tema abordado.
- Se requiere una valoración crítica de las revisiones sistemáticas publicadas, evitando tomar en consideración el impacto de estudios de extensión y asignando correctamente los grupos de comparación.
- Cuando sea preciso utilizar un corticoide, se recomienda emplear siempre la menor dosis y duración posible, reevaluando periódicamente a los pacientes, con objeto de minimizar el riesgo de reacciones adversas.

Por lo tanto, con los datos actualmente disponibles procedentes de ECA, no se ha objetivado un beneficio en las variables consideradas relevantes derivado de la instauración de tratamiento farmacológico, frente a la opción de no tratar, en el manejo de la osteoporosis inducida por corticoides. La comparación de diferentes tratamientos tampoco ha evidenciado diferencias sustanciales entre ellos en las variables más relevantes. No obstante, es preciso destacar la particular carencia de información que afecta a las poblaciones con un previsible mayor riesgo de fractura (edad avanzada, fracturas previas o dosis especialmente elevadas de corticoide).

## 10. Recomendaciones y propuesta

En virtud de su limitado efecto en las variables relevantes de eficacia y seguridad preestablecidas, no se recomienda el uso de terapias dirigidas a la prevención y tratamiento de la osteoporosis (incluyendo calcio, vitamina D o sus metabolitos) en pacientes que reciben de forma crónica corticoides sistémicos a las dosis consideradas de riesgo. Del mismo modo, tampoco es posible recomendar un tratamiento específico sobre el resto.

Se propone reevaluar la necesidad de mantener aquellos tratamientos ya instaurados, así como no iniciar nuevos tratamientos, en pacientes que reciben de forma crónica corticoides a altas dosis. Para facilitar esta tarea, se propone impulsar el desarrollo de sistemas electrónicos de ayuda a la toma de decisiones clínicas con objeto de permitir en el futuro la selección de pacientes en función de la dosis y duración de corticoide administrada.

## 11. Bibliografía

- Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2022; doi:10.4321/s1889-836x2022000100003
- Erviti J, Gorricho J, Saiz LC, Perry T, Wright JM. Rethinking the Appraisal and Approval of Drugs for Fracture Prevention. *Front Pharmacol* 2017; doi:10.3389/fphar.2017.00265
- Ilias I, Milionis C, Zoumakis E. An Overview of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Accesible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905202/>
- Jarvinen TLN, Michaëlsson K, Jokihäärä J, Collins GS, Perry TL, Mintzes B, et al. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *BMJ* 2015; 10.1136/bmj.h2088
- Erviti J, Alonso A, Gorricho J, López A. Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk in elderly Spanish women: a nested case-control study. *BMJ Open* 2013; doi: 10.1136/bmjopen-2012-002084
- Sambrook P, Henderson NK, Keogh A, MacDonald P, Glanville A, Spratt P, et al. Effect of Calcitriol on Bone Loss After Cardiac or Lung Transplantation. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1818-24. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.9.1818
- Dykman TR, Haralson KM, Gluck OS, Murphy WA, Teitelbaum SL, Hahn TJ, Hahn BH. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1984; 27(12):1336-43. DOI: 10.1002/art.1780271203
- Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, Eisman J. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328(24). DOI: 10.1056/NEJM199306173282404
- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and Vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 126: 961-68. DOI: 10.7326/0003-4819-125-12-199612150-00004
- Ringe JD, Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 35-9. DOI: 10.1007/BF00610377
- Luengo M, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. *Thorax* 1994; 49(11): 1099-1102. DOI: 10.1136/thx.49.11.1099 [MEDLINE: 95132992]
- Kotaniemi A, Piirainen H, Paimela L, et al. Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoid therapy? *J Rheumatol* 1996; 23: 1875-9.
- Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P, et al. A randomized controlled of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 73-80. DOI: 10.1007/BF02529727
- Abitbol V, Briot K, Roux C, Roy C, Seksik P, Charachon A, et al. A double-blind placebo-controlled study of intravenous clodronate for prevention of steroid-induced bone loss in inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 2007; 5: 1184-9. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.016
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsmann A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid induced osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 1997; 337(6): 382-7. DOI: 10.1056/NEJM199708073370603
- Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Stoffel M, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: a randomized trial. *Calcified Tissue International* 1997; 61: 266-71. DOI: 10.1007/s002239900334
- Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *Journal of Bone & Mineral Research* 2001; 16: 104-12. 10.1359/jbmr.2001.16.1.104
- Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42: 2309-18. DOI: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2309::AID-AN-R8>3.0.CO;2-K
- Cortet B, Hachulla E, Barton I, Bonvoisin B, Roux C. Evaluation of the efficacy of etidronate therapy in preventing glucocorticoid-induced bone loss in patients with inflammatory rheumatic diseases. A randomized study. *Revue du Rhumatisme (English Edition)* 1999; 66: 214-9.
- Geusens P, Dequeker J, Vanhoof J, Stalmans R, Boonen S, Joly J, et al. Cyclical etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long term corticosteroid treatment. A double blind, randomized placebo controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1998; 57: 724-7. DOI: 10.1136/ard.57.12.724
- Lems WF, Lodder MC, Lips P, Bijlsma JW, Geusens P, Schrameijer N, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporosis International* 2006; 17: 716-23. DOI: 10.1007/s00198-005-0037-2
- Pitt P, Li F, Todd P, Webber D, Pack S, Moniz C. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long-term oral corticosteroid treatment. *Thorax* 1998; 53: 351-6. DOI: 10.1136/thx.53.5.351
- Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis*

- Treatment Study. *Journal of Bone & Mineral Research* 2000; 15: 1006-13. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.6.1006
24. Saadati N, Rajabian R. The effect of bisphosphonate on prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2008; 10(1): 8-11.
  25. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 292-9. DOI: 10.1056/NEJM199807303390502
  26. Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, Styles CB, Nagathan V, Henderson-Briffa KN, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *Journal of Bone & Mineral Research* 2003; 18: 919-24. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.5.919
  27. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Rheumatology* 2009; 36: 1705-14. DOI: 10.3899/jrheum.081207
  28. Tee SI, Yosipovitch G, Chan YC, Chua SH, Koh ET, Chan YH, et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of Dermatology* 2012; 148(3): 307-14. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.354
  29. De Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. [Reprint in Ned Tijdschr Geneesk. 2007 May 26;151(21):1178-85; PMID: 17557758]. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 675-84. DOI: 10.1056/NEJMoa053569
  30. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1253-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6
  31. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, Saag K, Lau CS, Reginster JY, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 2012; doi: 10.1016/j.bone.2011.10.024.
  32. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Pappaioanu N, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1355-68. DOI: 10.1002/jbmr.1870
  33. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346-3355. DOI: 10.1002/art.24879
  34. Iseri K, Iyoda M, Watanabe M, Matsumoto K, Sanada D, Inoue T, et al. The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease: A randomized, controlled trial. *PLoS ONE* 2018; 13(3): e0193846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193846>.
  35. Mok CC, Ho LY, Ma KM. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: A 12-month randomized controlled trial. *Bone* 2015; doi:10.1016/j.bone.2015.03.002
  36. Mok CC, Ho LY, Leung SMT, Cheung HN, Chen SPL, Ma KM. Denosumab versus alendronate in long-term glucocorticoid users: A 12-month randomized controlled trial. *Bone* 2021; doi:10.1016/j.bone.2021.115902
  37. Saag KG, Pannaciuoli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, et al. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Arthritis & Rheumatology* 2019; doi:10.1002/art.40874
  38. Tamechika S, Ohmura S, Maeda S, Naniwa T. Efficacy of denosumab on bisphosphonate-treated osteoporosis and osteopenia in systemic rheumatic disease patients receiving glucocorticoids. *J Bone Miner Metab* 2023; 41: 203-211; <https://doi.org/10.1007/s00774-022-01393-9>.
  39. Ward LM, Choudhury A, Alos N, Cabral DA, Rodd C, Sbrocchi AM, et al. Zoledronic Acid vs Placebo in Pediatric Glucocorticoid-induced Osteoporosis: A Randomized, Double-blind, Phase 3 Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(12):e5222-e5235. DOI: 10.1210/clinem/dgab458
  40. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells GA, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. Art. No.: CD000952. DOI: 10.1002/14651858.CD000952.
  41. Onishi A, Sato A, Iwasaku M, Furukawa TA. Human parathyroid hormone for preventing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD011299. DOI: 10.1002/14651858.CD011299
  42. Onishi A, Sato A, Iwasaku M, Furukawa T. Human parathyroid hormone for preventing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. Meeting 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/human-parathyroid-hormone-for-preventing-and-treating-glucocorticoid-induced-osteoporosis-cochrane-systematic-review-and-meta-analysis/>
  43. Cranney A, Welch V, Adachi J, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001983. DOI: 10.1002/14651858.CD001983.
  44. Allen CS, Yeung JHS, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD001347. DOI: 10.1002/14651858.CD001347.pub2
  45. Wang YK, Zhang Y, Qin SQ, Wang X, Ma T, Guo JB, et al. Effects of alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2018; Doi:10.1097/MD.00000000000012691
  46. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology* 2023; doi:10.1002/art.42646



47. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2021. (SIGN publication no. 142). [January 2021]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
48. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis 2021. Disponible en: [www.nogg.org.uk](http://www.nogg.org.uk)
49. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatología Clínica* 2019; DOI: 10.1016/j.reuma.2018.09.004
50. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:1521-37. doi:10.1002/art.40137
51. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Coopers C. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993
52. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Coopers C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000; 39: 1383-9. DOI: 10.1093/rheumatology/39.12.1383
53. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22: 809-816. Doi:10.1007/s00198-010-1524-7.
54. Gómez Vaquero C, Roig Vilaseca D. ¿Qué es el FRAX?: pros y contras. *Semin Fund Esp Reumatol* 2010;11(3):100-6. Doi:10.1016/j.semreu.2010.03.001
55. National Clinical Guideline Centre. Osteoporosis: fragility fracture risk. Short clinical guideline - CG146. Evidence and recommendations. Last updated: 07 February 2017. Accesible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG146>
56. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009;339:b4229. Doi:10.1136/bmj.b4229
57. Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, Vestergaard P, de Vries F, Cadarette SM, et al. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a population-based case-control study. *Archives of Osteoporosis* 2018;13:30. Doi:10.1007/s11657-018-0424-x.



## Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

### Sección de Innovación y Organización

**ISSN** 2695-9135. **Información** Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Calle Tudela 20, planta 1. 31003 Pamplona. **Teléfono** +34 848428176 **E-mail** [secinnorg@navarra.es](mailto:secinnorg@navarra.es) **Web** <https://sio.navarra.es>

**Comité editorial** **Presidente** Juan Erviti López **Vocales** Javier Agorreta Ruiz, M<sup>a</sup> Luisa Antelo Caamaño, Jon Ariceta Iraola, M<sup>a</sup> Carmen Bacaicoa Saralegui, Ana Barcos Urtiaga, Federico Bolado Concejo, Bernardo Abel Cedeño Veloz, M<sup>a</sup> Concepción Celaya Lecea, Lourdes Dorronsoro Dorronsoro, Victoria Duro Suárez, Arantxa Elizondo Sotro, Susana Fernández Carrasco, Nekane García Alcalde, Inmaculada Gimena Ramos, Helena Gómez Herrero, Francisco Javier González Arteaga, Marta Gutiérrez Valencia, Ainhoa Iceta Lizarraga, Javier Lafita Tejedor, Leire Leache Alegría, Óscar Lecea Juárez, Julián Librero López, Javier Martínez de Morentin Garraza, Ana M<sup>a</sup> Mateo Cervera, Iván Méndez López, Ana Otamendi Murillo, Luisa Pérez Ayerra, Marta Ramos Zugasti, Adriana Rivero Marcotegui, Isabel M<sup>a</sup> Rodrigo Rincón, María Salinas Muñoz, Maite Sarobe Carricas, Eva Turumbay Ramírez, Francisco Javier Turumbay Ranz. **Editor** Luis Carlos Saiz Fernández.