

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA: A QUIÉN, CÓMO, CUÁNTO

Marco Tejón E¹, Caniego Rodrigo MD¹, Marcos Pérez G², Barreda Hernández D²
¹ Farmacéutica de Atención Primaria. ² Farmacéutica Especialista de Área
Servicio de Farmacia. Gerencia Integrada de Cuenca

El tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica tiene como finalidad reducir el riesgo de fracturas y la morbimortalidad asociada a ellas. A quién, cómo y cuánto son tres preguntas necesarias en el abordaje de esta enfermedad crónica. La identificación de las pacientes de riesgo debe considerar no sólo la densidad mineral ósea sino también otros factores de riesgo de fragilidad. Puesto que la edad y las caídas son dos de los principales, el abordaje terapéutico debe incluir medidas para reducir el riesgo de caídas además de un tratamiento farmacológico. En cuanto a éste, los bifosfonatos, alendronato y risedronato, son fármacos de primera elección debido a la demostrada eficacia en prevención primaria y secundaria de fracturas vertebrales y no vertebrales, así como en prevención secundaria de fracturas de cadera. La seguridad conocida a largo plazo de los bifosfonatos hace necesario reconsiderar su balance beneficio-riesgo en tratamientos prolongados, de manera que unas “vacaciones terapéuticas” en pacientes de riesgo moderado-bajo son posibles sin aumentar la probabilidad de fractura.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un problema de Salud Pública con importantes repercusiones socioeconómicas y cuya relevancia va en aumento con el envejecimiento de la población. Se define como un trastorno esquelético sistémico, caracterizado por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que supone un riesgo mayor de fracturas osteoporóticas por fragilidad, es decir, las que se producen ante traumatismos pequeños. Esta definición se apoya en dos criterios diagnósticos: la presencia de fracturas por fragilidad (criterio clínico) y la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) (criterio densitométrico)¹.

Los resultados de las mediciones de la DMO se expresan habitualmente como índice T o T-score, que expresa el número de desviaciones estándar (DE) que la DMO del paciente difiere de la del fémur de la población femenina sana de 20 a 29 años, donde se establece el pico de DMO. En 2004 la OMS estableció

el diagnóstico densitométrico de osteoporosis en valores T-score $\leq -2,5$ ^{1,2} (ver **tabla 1**).

Tabla1. Criterios densitométricos de la OMS

Diagnóstico	T-score
Normal	> -1 DE
Osteopenia o masa ósea baja	Entre -1 y -2,5 DE
Osteoporosis establecida	< -2,5 DE

Estos criterios de la OMS no deben inducirnos a confundir la osteoporosis densitométrica con la osteoporosis entendida como entidad clínica, ya que la DMO sólo mide “cantidad” de hueso, pero no “calidad” y, aunque la cantidad es uno de los factores de riesgo de fractura, no es el único. El abordaje terapéutico de la osteoporosis tiene como

fin reducir el riesgo de fracturas y la morbimortalidad y pérdida de calidad de vida que se asocian a ellas. Especialmente las de cadera suponen una gran pérdida de calidad de vida, de manera que 1 de cada 5 personas que la sufre no vive más de un año y sólo 1 de 3 recupera el estado de salud previo³.

Las fracturas vertebrales clínicas producen dolor y afectan a la calidad de vida de las pacientes, sin embargo, en la mayoría de los casos son asintomáticas⁴ (morfométricas) y no implican un descenso en la calidad de vida.

La **edad** y las **caídas** son dos de los principales factores de riesgo de fractura. La mayor parte de las fracturas de cadera se producen en mayores de 80 años y la caída está presente en el 90% de las mismas. Sin embargo, las estrategias de prevención de fracturas se dirigen tradicionalmente a medir la DMO e instaurar tratamiento farmacológico a las pacientes con valores bajos⁵. Es obvio que se necesita un cambio en el enfoque preventivo, que incluya no sólo el uso de fármacos con eficacia demostrada para disminuir el riesgo de fractura, sino también medidas para reducir el riesgo de caídas, entre ellas, evitar fármacos que aumenten el riesgo.

Las tres preguntas que vamos a plantear en este abordaje farmacológico son a qué paciente es necesario tratar, con qué fármaco y durante cuánto tiempo.

1. ¿A QUIÉN TRATAR?

No existe un consenso internacional sobre a quién tratar, pero sí una inclinación a no considerar la DMO como único factor diagnóstico, y a tener en cuenta otros factores de riesgo de fragilidad.

Hasta ahora se ha venido aceptando el tratamiento cuando la DMO era $\leq -2,5$ en prevención primaria o cuando existe una fractura por fragilidad (prevención secundaria). Dado que la medición de la DMO a gran escala no es coste-efectiva, la tendencia actual es considerar previamente los factores de riesgo clínicos de fractura por fragilidad para identificar a pacientes de riesgo, que se beneficiarían del cribado densitométrico. La combinación de la medida de la DMO, como un factor de riesgo más, y los factores de riesgo clínicos se considera el método más adecuado para valorar el tratamiento farmacológico⁶.

1.1. FACTORES DE RIESGO DE FRAGILIDAD

Edad. Es el más importante, incluso la edad avanzada es 7 veces más relevante que el descenso densitométrico. Influye en la trascendencia de la disminución de la masa ósea, ya que en jóvenes (50-60 años) el descenso de la DMO supone mucho menos riesgo de fractura que en edades avanzadas.

Así se observó en una cohorte sueca en la que valores de T-score de -3 en mujeres de 50 años no alcanzaban el 3% de probabilidad de riesgo de fractura de cadera, mientras que el mismo T-score para las de 70 años suponía un 15%⁷.

Así mismo, se puede considerar como un marcador subrogado de otros factores de riesgo, incluyendo la tendencia a las caídas⁵.

DMO. Por sí sola no evalúa el deterioro estructural del hueso y tiene un valor limitado en la predicción del riesgo de fracturas (baja sensibilidad), de hecho, *el 80% de las fracturas por fragilidad se producen en mujeres que no tienen osteoporosis densitométrica*⁸.

El valor predictivo positivo de la densitometría (prueba diagnóstica que mide la DMO) es mayor conforme aumenta la edad de la mujer⁹.

La predicción del riesgo de fractura de una determinada zona mejora al medirla en la misma región donde se evalúa el riesgo, por lo que es recomendable realizar la medición en al menos dos regiones y considerar el valor más bajo calculado en columna lumbar o cuello de femur^{6,10}.

Tabla 2. Factores de riesgo de fractura ^{Modif de 8}

Mayores	Menores
<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 65 años. • Fractura previa por fragilidad. • Antecedente familiar de fractura de cadera • IMC < 20 Kg/m². • Menopausia precoz (< 45 años) no tratada. • > 2 caídas último año. • Dosis > 7,5 mg/día de prednisona o equivalente, más de tres meses • Hiperparatiroidismo. 	<ul style="list-style-type: none"> -Tabaquismo activo. - Consumo de alcohol > 3 unidades/día. - Enfermedades crónicas osteopenizantes: Artritis reumatoide, enfermedades digestivas de malabsorción, DM1. - Fármacos osteopenizantes: Inhibidores de la aromataasa, citostáticos, anti-convulsivantes, heparina, antirretrovirales.

Factores de riesgo clínico. Se clasifican en mayores o menores en función del riesgo relativo (RR) asociado a la fractura (ver tabla 2): Los mayores son los que presentan un RR 2 o más veces superior al de la población sin el factor, y los factores de riesgo menores son los que tienen un RR entre 1 y 2 veces superior¹¹.

En España se ha publicado un estudio con 5.195 mujeres mayores de 65 años de 58 centros de atención primaria, que aporta información sobre la prevalencia de los factores de riesgo de osteoporosis y de fractura osteoporótica. Los más prevalentes y de mayor peso en la estimación del riesgo son: antecedente personal de fractura osteoporótica, antecedente familiar e IMC < 20 (prevalencias del 20%, 16% y 14,6%, respectivamente)⁴.

1.2. A QUIÉN TRATAR Y A QUIÉN REALIZAR EL ANÁLISIS DENSITOMÉTRICO

A. Prevención secundaria.

Las guías internacionales NICE¹² y SIGN¹³ son más restrictivas a la hora de iniciar el tratamiento farmacológico que las nacionales, como la de Osakidetza⁸ o la de la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral)⁶, dado que recomiendan tratamiento farmacológico cuando esté confirmado el diagnóstico densitométrico (T-score $\leq -2,5$), salvo que la realización de la densitometría no pueda o no deba realizarse. Sin embargo, las nacionales consideran tratar incluso en ausencia de criterios densitométricos.

B. Prevención primaria.

Existen tres modelos diferentes a la hora de establecer qué pacientes son candidatas al cribado y cuáles al tratamiento:

1. La guía británica del NOGG (*National Osteoporosis Guideline Group*)¹⁴ y las Recomendaciones de la Comunidad de Madrid⁴ coinciden en los siguientes aspectos:
 - Emplean calculadoras de riesgo que estiman la probabilidad de fractura a 10 años.
 - Establecen umbrales para el cribado densitométrico, que corresponden a valores intermedios de riesgo, en los que se recomienda la realización de densitometría.
 - Un 2º cálculo del riesgo, incluyendo los valores densitométricos obtenidos, ayuda a decidir si iniciar o no tratamiento farmacológico.
2. Las guías NICE¹² y SIGN¹³ también recomiendan el uso de calculadoras como paso previo a realizar la densitometría. Con el dato densitométrico se decide el tratamiento. Por tanto, no requiere un 2º cálculo del riesgo. Este modelo se emplea en el Sº Andalúz de la Salud.
3. Las guías NOF (*National Osteoporosis Foundation*)¹⁵, SEIOMM⁶ y de Osakidetza⁸, y el documento de consenso del Ministerio de Sanidad¹¹ siguen el **modelo tradicional**, que no contempla el uso de herramientas de cálculo para establecer umbrales diagnósticos y de tratamiento. Simplemente se establecen criterios de cribado densitométrico en función de los factores de riesgo, considerando el tratamiento ante valores T-score $\leq -2,5$.

Guía de la NOGG. Utiliza la herramienta FRAX (*Fractures Risk Assessment tool*) diseñada por la OMS, que es de acceso libre en internet, en la dirección: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>. FRAX calcula la probabilidad de fractura a 10 años, en

mujeres y hombres de entre 40 y 90 años que no han recibido tratamiento para la osteoporosis. Utiliza para el cálculo, como factores de riesgo: edad, peso, altura, sexo, presencia de osteoporosis secundaria, fractura previa por fragilidad, fractura de cadera en antecedentes familiares, consumo de tabaco o de alcohol, tratamiento con glucocorticoides, presencia de artritis reumatoide y el valor de la DMO. La probabilidad puede calcularse con o sin este último.

FRAX calcula el riesgo de fractura de **forma agrupada** para el conjunto de fracturas principales relacionadas, que incluye fractura vertebral clínica, fémur proximal, húmero y antebrazo, y de **forma individualizada** para la fractura de cadera.

FRAX se diseñó con poblaciones de diversas cohortes europeas, incluida la del estudio EVOS española,¹⁶ por lo que para poder incorporarla en la práctica clínica debe ser validada en cada país y establecer en cada uno umbrales de probabilidad de riesgo para intervenir e iniciar un tratamiento. La herramienta ha sido validada en Reino Unido, donde la NOGG ha establecido umbrales para realizar la densitometría, basados en criterios de coste-efectividad.¹⁴

En España se han realizado los estudios FRIDEX, de cohortes, para conocer el poder predictivo de osteoporosis de FRAX y establecer umbrales coste-efectivos. Los resultados consideran que la calculadora FRAX tiene poder predictivo de riesgo de fractura en su población de estudio y establecen umbrales de riesgo bajo ($< 5\%$), intermedio ($5-7,5\%$) y alto ($> 7,5\%$). **La opción más coste-efectiva para realizar la densitometría es para FRAX $> 5\%$** (ver figura 1).

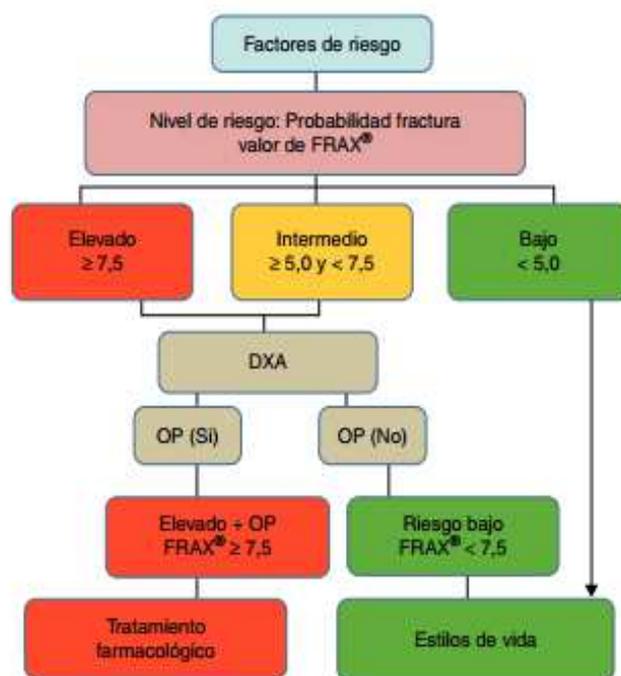


Figura 1. Diagrama de decisiones de acuerdo a la opción más coste-efectiva en la cohorte FRIDEX¹⁶.

Con el dato densitométrico se recalcula el riesgo con FRAX, lo que permite diferenciar los pacientes:

- **De riesgo elevado (precisan tratamiento):** Con criterios densitométricos de osteoporosis y riesgo $> 7,5\%$ con FRAX utilizando la DMO.
- **De riesgo bajo (no precisan tratamiento):** No presentan osteoporosis densitométrica y tienen riesgo $\leq 7,5\%$ con FRAX usando la DMO.

Recomendaciones de la Comunidad de Madrid. El programa iniciado en esta Comunidad hace 10 años tiene un método muy similar, aunque utiliza una calculadora propia que pondera cuatro factores de riesgo: Fractura después de los 50 años, antecedente familiar de fractura de cadera e $IMC \leq 19$, que ponderan con un punto, y la fractura vertebral morfométrica previa, que pondera con 2.

En función de la puntuación obtenida y la edad se establece la probabilidad de presentar una fractura **de cadera** en los próximos 10 años. Se recomienda tratar cuando la probabilidad alcanza el 10%, sin necesidad de realizar densitometría.

Se recomienda realizar una densitometría en mujeres con riesgo en el rango comprendido entre $\geq 2,8\%$ y $> 10\%$. Con el dato densitométrico y para cada edad se han establecido unos valores de **Z-score** (basados en la incidencia de fractura de cadera de la Comunidad de Madrid) por debajo de los cuales el riesgo alcanza el 10% y las mujeres se beneficiarían del tratamiento.⁴

Guías SIGN y NICE. La guía SIGN recomienda utilizar la calculadora **Q-fracture**, disponible en <http://www.qfracture.org/>, que estima la probabilidad de fractura por fragilidad a 10 años en poblaciones de edad comprendidas entre 30 y 99 años. La elección por esta calculadora se debe a que es la más extensamente validada en el Reino Unido y la que considera más factores de riesgo, entre los que se incluyen las distintas causas de osteoporosis secundaria, que en la herramienta FRAX sólo aparecen como una variable binaria. La guía NICE propone cualquiera de las dos herramientas^{12,13}.

Se recomienda realizar densitometría cuando el riesgo de fractura a 10 años es $> 10\%$ y se recomienda instaurar tratamiento farmacológico si el T-score es $\leq -2,5$ en cualquiera de las regiones exploradas, columna lumbar o cuello femoral. En base a este modelo el Servicio Andaluz de Salud ha elaborado un algoritmo disponible en: <http://www.cadime.es/docs/algoritmos/>.

Modelo tradicional. Establece los siguientes criterios para realizar densitometría⁸:

- 2 factores de riesgo mayores.
- 1 factor de riesgo mayor y 2 de riesgo menor.
- Fractura por fragilidad no vertebral.

En este modelo, aunque no es necesario el valor de la

DMO para instaurar el tratamiento, sí se considera aconsejable realizar la densitometría para evaluar la eficacia del mismo.

Este modelo parece ser el menos coste-efectivo. En el estudio de cohorte española FRIDEX, realizado con 816 mujeres, se compararon los costes de utilizar umbrales diagnósticos FRAX y el modelo tradicional, y se observó que el modelo FRAX suponía un 28% de ahorro respecto al tradicional. En el cálculo se consideraron tanto el coste de las densitometrías como de los tratamientos iniciados¹⁶.

1.3. Y LA OSTEOPENIA ¿LA TRATAMOS?

En el modelo tradicional sí se considera tratar la osteopenia densitométrica, en base a la presencia de factores de riesgo mayores y menores independientes de la DMO⁸, como son la edad, el IMC, antecedente de fractura familiar, tabaquismo, alcohol, diabetes y artritis reumatoide. En el modelo 2 no se considera tratar, ya que el criterio es siempre valor T-score $< -2,5$. Finalmente, en el modelo 1 la osteopenia podría tratarse cuando la probabilidad de fractura calculada esté en el umbral de tratamiento.

1.4. ¿A PARTIR DE QUÉ EDAD CALCULAR EL RIESGO?

En este aspecto hay más consenso y parece recomendable que a partir de los 65 años, ya que la probabilidad de riesgo de fractura aumenta de manera significativa a esa edad y la densitometría es más coste efectiva a partir de la misma. El *número de personas necesario cribar* (NNC) para prevenir una fractura vertebral disminuye a partir de los 60-64 años y para prevenir una fractura de cadera, a partir de los 70-74⁹.

1.5. PACIENTES EN TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES.

Con independencia de otros factores de riesgo, densitométricos o clínicos, en la mujer postmenopáusica y no postmenopáusica **el uso de glucocorticoides a dosis $\geq 7,5$ mg de prednisona o equivalentes durante más de 3 meses es criterio de indicación de tratamiento con bifosfonatos**.^{6,8}

La terapia glucocorticoide es la causa más importante de osteoporosis secundaria. El riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En adultos, dosis $> 7,5$ mg/día o equivalentes, administrados durante periodos prolongados, disminuyen la DMO en la columna vertebral y en la cadera, siendo difícil establecer con exactitud la dosis por debajo de la cual se consideran seguros, aunque se sugiere que 5 mg diarios. Los efectos de los glucocorticoides sobre la DMO y las fracturas son en parte reversibles al retirar el tratamiento, sobre todo en personas jóvenes.^{6,17}

2. ¿CÓMO TRATAR?

2.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

En las pacientes con riesgo de fractura deben plantearse siempre las siguientes medidas:

Ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Se recomiendan ingestas de 1.000-1.200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D, principalmente a través de la dieta. El aporte como complementos nutricionales está justificado en mujeres institucionalizadas con alto riesgo de fractura, ya que se ha demostrado que reducen significativamente el riesgo de fracturas de cadera y vertebrales en este grupo de pacientes¹⁸.

Los pacientes con enfermedad osteoporótica en tratamiento con fármacos antirresortivos u osteoformadores deben recibir aporte de calcio y vitamina D junto al tratamiento por varias razones:

Por un lado, desconocemos la eficacia de los fármacos para la osteoporosis en ausencia de calcio y vitamina D, ya que dicha eficacia se ha estudiado de manera sistemática con el aporte conjunto de éstos.

Por otra parte, estudios observacionales han mostrado que en mujeres deficientes en 25-hidroxi-vitamina D (valores < 30 ng/ml) la probabilidad de respuesta inadecuada al tratamiento con bifosfonatos es 4 veces mayor que en las no deficientes¹⁹.

Ejercicio físico agradable, que asegure el cumplimiento a largo plazo, realizado al menos durante 30 minutos cinco veces a la semana.

Abandono del tabaco y disminución del consumo de alcohol. El consumo de tres o más unidades de alcohol al día es perjudicial y aumenta el riesgo de caídas.

Prevención de caídas. Las fracturas se asocian con frecuencia a las caídas, por lo que se recomienda considerar los *factores de riesgo de caída*. Los no relacionados con la DMO pero que tienen un riesgo asociado de fractura elevado (RR > 2) son: edad > 80 años; antecedentes de caída en el último año; deterioro cognitivo, funcional (fuerza y equilibrio) o sensorial (visual); consumo de determinados fármacos (antidepresivos, benzodiazepinas, antipsicóticos, antihistamínicos H1); obstáculos en el hogar; miedo a caer e incontinencia urinaria que obliga a levantarse por la noche.¹¹

El uso de fármacos es uno de los factores que más contribuyen a las caídas, aunque al mismo tiempo es de los más fácilmente modificables. Así en el *Consenso sobre prevención de fragilidad y caídas de la persona mayor* del Ministerio de Sanidad²⁰ se establece la revisión de la medicación en personas con alto riesgo de caídas, centrada en los fármacos que

afectan negativamente a éstas, siguiendo los criterios STOPP/START (apéndice H de estos criterios).

2.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

A. Mecanismo de acción

Los fármacos con indicación para el tratamiento de la osteoporosis presentan dos mecanismos de acción:

- **Fármacos antirresortivos** (bifosfonatos, denosumab y los moduladores selectivos del receptor de estrógenos o SERM) que reducen el recambio óseo por acción sobre la función de los osteoclastos.
- **Osteoformadores** (teriparatida), que presentan un efecto anabólico en el hueso.

Dentro de los antirresortivos, los bifosfonatos poseen una característica adicional ventajosa: la alta afinidad por el tejido óseo que les confiere una prolongada duración de acción. Después de su fijación a la hidroxiapatita del hueso y de producir su efecto antirresortivo, el bifosfonato queda incrustado en la matriz ósea, como consecuencia de la osteoformación acoplada, y permanece allí durante un tiempo.

B. Eficacia

Como medidas de eficacia en ensayos clínicos (EC) se ha considerado la reducción de fracturas y el incremento de la DMO. Pero **la reducción del riesgo de fracturas no siempre guarda relación con incrementos de la DMO**, como se ha demostrado con risedronato²¹, denosumab²² y teriparatida²³. El incremento de la DMO con denosumab sólo explica la reducción del 35% las fracturas vertebrales y el 87% de las no vertebrales, y en el caso de la teriparatida tan sólo el 30% de las vertebrales.

Por lo tanto, **la DMO no debería ser una variable de eficacia clínica.**

Las fracturas evaluadas en los ensayos clínicos son vertebrales, no vertebrales relacionadas con fragilidad ósea, y fracturas de cadera, siendo la reducción de éstas la variable con mayor relevancia clínica, debido a su repercusión en la morbimortalidad de los pacientes⁵. Existe acuerdo en todas las Guías y documentos consensado que los fármacos de elección en el tratamiento de la osteoporosis son los que han demostrado en EC eficacia en la reducción de fracturas de cadera y vertebrales y no vertebrales, más allá del aumento de la DMO observado.

Pero hay que resaltar que la eficacia en prevención primaria es escasa, debido a que la mayor parte de los ensayos clínicos se han realizado en prevención secundaria, y cuando se han hecho en prevención primaria, no se han observado reducciones significativas de fractura de cadera.

Los bifosfonatos alendronato, risedronato y zoledronato, y el anticuerpo monoclonal denosumab sí han demostrado, en prevención secundaria, reducir las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

Como referencia aportamos en la tabla 2 los datos del número de sujetos que hay que tratar para prevenir una fractura (NNT) y las reducciones absolutas de riesgo (RAR) frente a placebo para los diferentes fármacos con indicación para la osteoporosis.

C. Líneas de tratamiento

Primera línea: Alendronato y risedronato.

Son los bifosfonatos de 1ª elección por su eficacia en prevención primaria y secundaria de fracturas vertebrales y no vertebrales, así como en prevención secundaria de fracturas de cadera. Como todos los bifosfonatos, además de inhibir la resorción ósea osteoclastica, tienen alta afinidad por el tejido óseo, lo que les confiere una prolongada duración de acción. En la ficha técnica de alendronato se estima que la semivida en el hombre supera 10 años.²⁴

La eficacia de **alendronato** fue confirmada en una revisión Cochrane, en la que 10 mg diarios de alendronato muestran, frente a placebo, un RR de 0,55 (IC 95% 0,45-0,67) para fracturas vertebrales y de 0,61 (IC 95% 0,40-0,92) para las de cadera en prevención secundaria, no así en prevención primaria²⁵.

En el caso de **risedronato** la prevención de fractura de cadera no fue significativa en el EC VERT, pero sí lo fue en el HIP,²⁶ diseñado para tal fin. Su eficacia fue confirmada en otra revisión Cochrane,²⁷ con valores de RR de 0,63 (IC 95% 0,51-0,77) para fracturas vertebrales, 0,80 (IC 95% 0,72-0,90) para no vertebrales y 0,74 (IC 95% 0,59-0,94) para las de cadera²⁷.

Segunda línea: Zoledronato y denosumab.

Los datos de eficacia de **zoledronato** son similares a los de los bifosfonatos de primera línea, respecto al NNT y RAR (ver tabla 3). Sin embargo, la probabilidad de efectos adversos es mayor que en el resto, debido a su mayor potencia. Esto unido a su administración IV lo sitúa en segunda línea, cuando exista intolerancia a la vía oral.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal que impide de manera directa la diferenciación y activación de los osteoclastos por unión al factor nuclear *kappa*. Ha demostrado reducir las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, pero no se ha comparado con bifosfonatos en la prevención de fracturas. Según la guía SEIOMM⁶ la administración subcutánea semestral supone una ventaja para el paciente y puede favorecer su cumplimiento, sobre todo en aquéllos con deterioro cognitivo o polimedicación excesiva.

Se considera a pesar de ello fármaco de 2ª línea por ser menos coste-efectivo y por no conocerse su seguridad a largo plazo. En 2014 la AEMPs emitió una nota de seguridad alertando de los riesgos de osteonecrosis de mandíbula y de hipocalcemia observada al iniciar el tratamiento. Ésta debe ser monitorizada al principio del tratamiento y corregida en caso de detectarse.

Ambos fármacos se recomiendan cuando exista intolerancia a la vía oral, entendiendo como tal la presencia de efectos gastrointestinales graves aún cuando se toma correctamente el bifosfonato.

Tercera línea: Teriparatida, ibandronato y SERM.

La **teriparatida**²⁸ presenta efecto anabólico sobre el hueso y ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con alto riesgo de fractura, **pero no ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas de cadera**. El tratamiento no debe superar los 2 años, por falta de eficacia y por razones de seguridad. Tampoco ha demostrado ser eficaz el retratamiento o su uso tras fracaso a bifosfonatos o denosumab. El tratamiento concomitante con otros fármacos antirresortivos está desaconsejado.

El **ibandronato** es un bifosfonato usado ampliamente en nuestro entorno debido a la presentación mensual de 150 mg, sin embargo, se encuentra en 3ª línea debido a que sólo ha demostrado reducir las fracturas vertebrales, pero no las no vertebrales ni las de cadera, y además no dispone de EC en prevención primaria.

Los **SERM**, raloxifeno y bazedoxifeno, son agonistas parciales del receptor estrogénico, dependiendo del tipo de célula y tejido. Han demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales, pero no las no vertebrales ni las de cadera. Los episodios de tromboembolismo son el principal efecto adverso. Se recomienda **raloxifeno** frente a bazedoxifeno, ya que se conoce mejor su seguridad a largo plazo y es más coste-efectivo. Por otra parte, reduce el cáncer de mama invasivo hormona-dependiente de forma similar a tamoxifeno en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, aunque en España no tiene la indicación en prevención de este tipo de cáncer⁴.

Los SERM e ibandronato son tercera línea cuando exista contraindicación a las dos primeras, mientras que la teriparatida se considera una alternativa a los bifosfonatos en caso de contraindicación o intolerancia a éstos, o en mujeres con más de 2 fracturas vertebrales y T-score muy bajo (≤ -4 en mayores de 65 años y $< -3,5$ en mujeres de 55-64 años).

Ranelato de estroncio. El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, tras revisar los datos de seguridad, concluyó que su balance

beneficio-riesgo no es favorable y estableció indicaciones muy restringidas. Recientemente se ha

notificado por parte del laboratorio el cese de comercialización con fecha 31 de Agosto de 2017.

Tabla 3. Resumen de la eficacia de fármacos en prevención de fracturas

FARMACO Dosis	ENSAYO (duración en años)	PREVENCIÓN	FRACTURAS VERTEBRALES (vs placebo)		FRACTURAS NO VERTEBRALES (vs placebo)		FRACTURAS DE CADERA (vs placebo)		LÍNEA DE TRATAMIENTO
			NNT	RAR (%)	NNT	RAR (%)	NNT	RAR (%)	
Alendronato 70 mg/semana	FIT-1 (5)	Secundaria	15	6,8	36	2,1	90	1,1	Primera
	FIT-2 (5)	Primaria	64	1,6	NS		NS		
Risedronato 35 mg/semana	VERT-EEUU (3)	Secundaria	20	5	43	2,3	NS		Primera
	HIP(3)	Primaria	ND	ND	ND	ND	99	1	
Zoledronato 5 mg/año	HORIZON (3)	Mixta	14	7	40	2,5	91	0,9	Segunda
Denosumab 60 mg/6 meses	FREEDOM (3)	Mixta	22	4,5	67	1,5	200	0,3	Segunda
Ibandronato 150 mg/mes	BONE (3)	Secundaria	20	4,9	NS		NS		Tercera
Raloxifeno 60 mg/día	MORE (3)	Secundaria	16	6,5	NS		NS		Tercera
		Primaria	46	2,2					
Bazedoxifeno 20 mg/día	EMEA (3)	Primaria	59	1,2	NS		NS		Tercera
Teriparatida 20 mcg/día	NEER (2)	Secundaria	11	7,7	34	3	NS		Tercera

Tabla elaborada con datos de Ref 4 y Ref 5. NS. No significativo. ND No determinado

3. ¿CUÁNTO TIEMPO?

3.1. CONTROL DEL TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico de cualquier tratamiento para la osteoporosis es la reducción de fracturas. Es importante recordar que ningún tratamiento actual anula el riesgo de fractura, aunque puede disminuirlo. El incremento de la DMO y la disminución de los marcadores de recambio óseo también se han planteado como marcadores de respuesta.

El comportamiento de la DMO varía con el fármaco utilizado, pero en ningún caso debe producirse un descenso significativo de ésta en los años inmediatos al tratamiento.

Puede ocurrir que un fármaco sea activo, porque aumente la DMO y descendan los marcadores, pero que se produzca una nueva fractura, debido a que el deterioro inicial del hueso era intenso. En este caso la respuesta es insuficiente, pero no significa que el fármaco sea ineficaz. La SEIOMM y la IOF consideran falta de respuesta: 2 fracturas sucesivas; o 1

fractura y falta de eficacia en DMO y marcadores de remodelado⁸.

3.2. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y VACACIONES TERAPÉUTICAS

El uso de los bifosfonatos se ha asociado a dos efectos adversos de gravedad aunque con una frecuencia de aparición baja, como son *la osteonecrosis de mandíbula y las fracturas atípicas de fémur*²⁹. Ambos se han relacionado con su uso a largo plazo y, en el caso de las fracturas atípicas de fémur, la probabilidad desaparece tras la interrupción del tratamiento. Estos efectos adversos también son compartidos por denosumab, como se *ha* demostrado en el periodo postcomercialización.

Como norma general se recomienda que tras el periodo de duración de los EC de cada bifosfonato (tabla 3) se revise la necesidad de continuar el tratamiento, en función del riesgo de fractura de cada paciente.

Para mantener un equilibrio ente el beneficio terapéutico y la seguridad de los bifosfonatos se ha planteado el concepto de *vacaciones terapéuticas*, que se refiere a la interrupción temporal del tratamiento con la intención de que perdure su efecto

antirresortivo, al tiempo que se minimiza la posibilidad de las complicaciones asociadas a su uso.

Este concepto también implica que en algún momento posterior se vuelva a introducir el fármaco.

El efecto persistente antirresortivo sólo se ha demostrado con alendronato, risedronato y zoledronato, pero no con ibandronato, denosumab, teriparatida o ranelato de estroncio. Este efecto se atribuye a sus propiedades farmacocinéticas de fijación al hueso y posterior liberación de éste.

En los ensayos clínicos de extensión de tratamiento de alendronato³⁰ (FLEX) y zoledronato (HORIZON)²⁹ se aleatorizaron los pacientes a continuar con el tratamiento o a recibir placebo. En los pacientes que cambiaron a placebo la DMO en cuello femoral disminuyó ligeramente y luego se estabilizó, y la DMO en columna lumbar continuó aumentando a pesar de la interrupción del tratamiento con bifosfonatos.

Por tanto, una suspensión temporal del fármaco es posible sin que se pierda eficacia, pero *¿quién se beneficiaría de continuar, quién de unas vacaciones terapéuticas y por cuánto tiempo?* Para responder a esta pregunta se han postulado distintos escenarios clínicos en función del riesgo de la paciente (ver tabla 4)¹⁰. Con respecto al tiempo de descanso, no existe evidencia para recomendar uno determinado ni cuándo empezar a reevaluar el riesgo.

Tabla 4. Recomendaciones para valorar la continuación de tratamiento con bifosfonatos^{Modif de 8}

RIESGO DE FRACTURA	ACCIÓN A TOMAR	RECOMENDACIONES
Bajo: < 70 años, sin fractura previa, sin antecedente familiar de fractura de cadera, sin tratamiento con glucocorticoides o inhibidores de la aromatasa > 3 meses.	Suspender bifosfonato.	Revisar factores de riesgo a partir de los 70 años.
Moderado: >70 años, sin fractura previa, antecedente familiar de fractura o IMC < 20.		Valorar descanso 3-5 años o menos si ocurre una fractura o si la pérdida de la DMO es significativa (5% en dos mediciones con 2 años de diferencia).
Alto: fractura previa o tratamiento > 3 meses con glucocorticoide o inhibidores de la aromatasa.	Mantener el tratamiento hasta 10 años y educar a la paciente para evitar caídas.	Pasados 10 años valorar descansar 1-2 años y reiniciar el tratamiento o cambiar a otro.

CONCLUSIONES

A quién

1. No existe un consenso internacional sobre a quién tratar, pero sí una inclinación a no considerar la DMO como único factor diagnóstico y a tener en cuenta otros factores de riesgo de fragilidad.
2. La edad es uno de los factores de riesgo más importantes, ya que la probabilidad de riesgo de fractura aumenta con la edad e influye en la trascendencia de la DMO. La edad de 65 años es aceptada como umbral para la estimación de riesgo en población posmenopáusica.
3. El cribado densitométrico y de tratamiento con umbrales basados en calculadoras de probabilidad de riesgo son modelos más coste-efectivos que los tradicionales que sólo consideran la presencia de factores de riesgo.

Cómo

1. Abordaje de todos los factores de riesgo, con medidas para reducir el riesgo de caídas en personas mayores.
2. Alendronato y risedronato son los fármacos de 1ª elección por su demostrada eficacia en prevención primaria y secundaria de fracturas vertebrales y no vertebrales, y en prevención secundaria de fracturas de cadera.
3. Zoledronato y denosumab son de segunda elección cuando exista intolerancia a la vía oral, entendiendo como tal la presencia de efectos gastrointestinales graves aún cuando se toma correctamente el bifosfonato.

Cuánto

1. Se recomienda que tras el periodo de duración de los EC de cada bifosfonato se revise la necesidad de tratamiento en función del riesgo de fractura de cada paciente.
2. Las vacaciones terapéuticas en pacientes de riesgo moderado-bajo son posibles sin aumentar las probabilidades de fractura.

BIBLIOGRAFIA

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, (WHO Technical Report Series, No. 843), 1994.
2. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008; 42:467-75.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*. 2001; 285:785-95.
4. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad, 2015.
5. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria posmenopáusica. Guía farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares. 2009. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/GFIB/pdf/osteoporosis_largo.pdf.
6. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3ª versión actualizada 2014). *Revista Clínica Española*. 2015; 515-526.
7. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jansson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*. 2001; 12:989-995.
8. Osteoporosis postmenopausica: un consenso necesario. *INFAC*. 2015; 23(4).
9. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
10. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996. 312:1254-9.
11. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el SNS del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
12. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

2012. Clinical guideline [CG146]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg146>.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 142). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
 14. Compston JE, Cooper AL, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D et al. Osteoporosis. Clinical Guideline for prevention and treatment. Executive Summary. Updated November 2014. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Disponible en: http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf.
 15. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013. Disponible en: <http://nof.org/files/nof/public/content/file/917/upload/481.pdf>.
 16. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M en representación del grupo de estudio GROIMAP. Umbrales de FRAX para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2011; 144(1):1-8.
 17. Verstraeten A, Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis*. 1986; 45:852-7.
 18. Suplementos de calcio, osteoporosis y riesgo cardiovascular. *INFAC*. 2013; 21 (4):26-31.
 19. Carmel AS, Shieh A, Bang H, et al: The 25(OH) D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporosis International*. 2012; 24:79-87.
 20. Documento Consenso sobre prevención de Fragilidad y caídas de la persona mayor. Informes, estudios e Investigación 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
 21. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res*. 2005; 20(12):2097-104.
 22. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, Adami S, Boonen S, Bauer DC et al; FREEDOM Trial Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(3):687-93.
 23. Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Krege JH. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(11): 1785-90.
 24. Ficha Técnica de Fosamax. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/.
 25. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23;(1):CD001155.
 26. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23;(1):CD004523.
 27. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001; 344: 333-40.
 28. Teriparatida. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla la Mancha. 2016. Nº 7.
 29. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al: The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *J Bone Miner Res*. 2012; 27:243-54.
 30. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296:2927-38

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
 burm@sescam.jccm.es
 Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.
 I.S.N.N.:2530-8920