AEEM

Menoguía

Osteoporosis

Primera edición: Junio 2012

ISBN: En trámite

Edición, realización y producción:
aureagràfic, s.l. (Tel.: 93 330 49 00)

Dep. legal: B:18.824-2012

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada o transmitida de ningún modo ni por ningún medio, ya sea eléctrico, químico, mecánico, óptico, de grabación o xerocopia, sin permiso previo.

MenoGuía

Osteoporosis

Editor invitado

Antonio Cano Sánchez, *Valencia*

Autores

Francesc Baró Mariné, *Barcelona*
Antonio Cano Sánchez, *Valencia*
M.ª Jesús Cancelo Hidalgo, *Guadalajara*
Antonio Estévez González, *Sevilla*
Jose M.ª Fernández Moya, *Madrid*
Silvia P. González Rodríguez, *Madrid*
José Luis Neyro Bilbao, *Bilbao*
Esteban Rodríguez Bueno, *Barcelona*
Elena Ruiz Domingo, *Barcelona*
Rafael Sánchez Borrego, *Barcelona*
José Villero Anuarbe, *Córdoba*

Revisores

Rafael Sánchez Borrego, *Barcelona*
Joaquim Calaf Alsina, *Barcelona*
Javier del Pino, *Salamanca*

AEEM

Última versión de revisión de la literatura: Mayo 2012

Alcance de las Guías

La población objetivo de estas recomendaciones son las mujeres en la menopausia, debido a la carga global de enfermedad en ese grupo de edad.

Para las mujeres con condiciones médicas que puedan tener consecuencias adversas de cualquier aparato o sistema, la evaluación de riesgos y consideraciones del tratamiento son complejas y a menudo se benefician de la consulta con un especialista.

Los umbrales terapéuticos propuestos en estos algoritmos son de orientación clínica y no son reglas. Todas las decisiones de tratamiento requieren juicio clínico y la valoración de cada uno de los factores de la paciente, incluyendo sus preferencias, las enfermedades concomitantes, y otras fuentes de posible sub- o sobre-estimación del riesgo. La decisión de tratar aún debe hacerse sobre una base individual, caso por caso.

La *Asociación Española para el Estudio de la Menopausia* (AEEM) considera apropiado elaborar sus propias recomendaciones basado en el sistema GRADE *(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)* http://cebgrade.mcmaster.ca/ para elaborar guías de práctica clínica (GPC) y clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	DISEÑO DE ESTUDIO	DISMINUIR GRADO SI*	AUMENTAR GRADO SI*
Alta	ECA	Importante (–1) o muy importante (–2) limitación de la calidad del estudio. Inconsistencia importante (–1). Alguna (–1) o gran (–2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa. Datos escasos o imprecisos (–1). Alta probabilidad de sesgo de notificación (–1).	Evidencia de una fuerte asociación: RR > 2 ó < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1). Evidencia de una muy fuerte asociación: RR > 5 ó < 0,2 basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2). Evidencia de un gradiente dosis respuesta (+1). Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1).
Moderada			
Baja	Estudio observacional		
Muy baja	Cualquier otra evidencia		

Criterios GRADE. Estimación del grado de la recomendación.

GRADO DE RECOMENDACIÓN		
1A	Fuerte recomendación.	Evidencia de alta calidad
1B	Fuerte recomendación.	Evidencia de moderada calidad
1C	Fuerte recomendación.	Evidencia de baja calidad
2A	Débil recomendación.	Evidencia de alta calidad
2B	Débil recomendación.	Evidencia de moderada calidad
2C	Débil recomendación.	Evidencia de baja calidad

La información sobre GRADE y sus publicaciones están disponibles en http://www.gradeworkinggroup.org/

Tomado de: The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches. BMC Health Serv Res 2004; 4:38.

Índice

Introducción 5

Definición 6

Epidemiología 6

Fisiopatología 7

Estratificación del riesgo 7

Estrategias de prevención 9

Tratamiento farmacológico 11

Elección del tratamiento 23

Efectos extra-esqueléticos 24

Vigilancia del tratamiento 26

Sumario y recomendaciones 28

Bibliografía 34

Información para las mujeres 37

Introducción

Frente a la osteoporosis, las mujeres posmenopáusicas presentan una mayor susceptibilidad debido a que su *pico* de masa ósea es inferior y a los efectos esqueléticos desfavorables que ejercen el déficit de estrógenos y el envejecimiento.

Las fracturas osteoporóticas constituyen un importante problema de salud en la población femenina, dando lugar a una importante morbilidad, mortalidad y coste para los servicios de salud.

Definición

La osteoporosis se caracteriza por baja masa ósea, alteración de la microarquitectura y aumento de la fragilidad del esqueleto que predisponen a las fracturas (Tabla 1).

Fractura por fragilidad

Aquella fractura "provocada por lesiones que serían insuficientes para fracturar un hueso normal", es decir, la que se produce por traumatismos mínimos (tos, estornudo, etc), como una caída desde una altura correspondiente a la bipedestación o desde una escalera de menos de tres peldaños o en ausencia de traumatismo identificable; quedan excluidas de esta definición las producidas en las manos, los pies y la cara.

Tabla 1. Categorías de diagnóstico para osteopenia y osteoporosis basado en la medición de densidad mineral ósea.

CATEGORÍA	MASA ÓSEA
Normal	Un valor de densidad mineral ósea (DMO) dentro de una desviación estándar de la referencia media de mujeres adultas jóvenes (T-*score* mayor o igual a –1 DE).
Baja masa ósea (osteopenia)	Un valor de DMO mayor de una, pero menor a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la referencia media de mujeres adultas jóvenes (T-*score* menor que –1 y mayor que –2,5).
Osteoporosis	Un valor de DMO 2,5 o más desviaciones estándar por debajo de la referencia media de mujeres adultas jóvenes (T-*score* menor o igual a –2,5).
Osteoporosis severa (establecida)	Un valor de DMO más de 2,5 desviaciones estándar por debajo de la referencia de la media de mujeres adultas jóvenes en presencia de una o más fracturas por fragilidad.

Datos de: World Health Organization Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary report of a WHO Scientific Group. 2007; WHO, Geneva

Epidemiología

Las fracturas por fragilidad, la consecuencia de la osteoporosis, son responsables de un exceso de mortalidad, morbilidad, dolor crónico, ingreso en instituciones y costes económicos. Representan el 80% de todas las fracturas en mujeres menopáusicas mayores de 50 años. Se ha estimado que la osteoporosis afecta al 35% de las mujeres españolas mayores de 50 años y hasta el 52% de las mayores de 70 años.

El riesgo de una mujer española de más de 50 años de padecer a lo largo de su vida una fractura de cadera se ha situado entre el 12-16%. La incidencia de fractura vertebral es, sin embargo, más difícil de determinar porque alrededor de un 60% de las mismas no son detectadas clínicamente.

Fisiopatología

En las mujeres, hay una aceleración de la tasa de pérdida ósea alrededor del momento de la menopausia, cuya duración es poco precisa, pero puede ser de 5 a 10 años.

Remodelado óseo

El ciclo de remodelado óseo comienza con la fase de reabsorción durante la cual los osteoclastos son reclutados en el lugar de remodelado y excavan la superficie ósea durante unas 2-4 semanas. Posteriormente son sustituidos por los osteoblastos que tardan unos 2-4 meses en reponer el hueso destruido.

La osteoporosis se produce cuando la reabsorción ósea es mayor que la formación. Por tanto, es importante determinar los factores que regulan el remodelado:

- La diferenciación de los osteoblastos.
- Número y actividad de los osteoclastos.

Los estrógenos regulan negativamente la formación y la función de los osteoclastos reduciendo la actividad y provocado la apoptosis de los mismos y esto explica claramente el concepto de osteoporosis posmenopáusica. El déficit estrogénico produce aumento de la reabsorción y un déficit adicional en la formación ósea.

Estratificación del riesgo

La valoración para osteoporosis consiste en la evaluación del riesgo de fractura y la medición de la densidad mineral ósea (DMO) (Tabla 2). La baja densidad mineral ósea, base del diagnostico de la osteoporosis, es sólo uno de los múltiples factores de riesgo que se asocian al desarrollo de fracturas. Esto explica que las fracturas puedan aparecer en mujeres sin criterios densitométricos de osteoporosis y, a la inversa, que muchas pacientes con criterios densitométricos de osteoporosis no sufran fracturas.

Medición de la densidad mineral ósea

Proporciona un gradiente de riesgo que se ha establecido en base al análisis de estudios de cohortes con datos prospectivos de fractura.

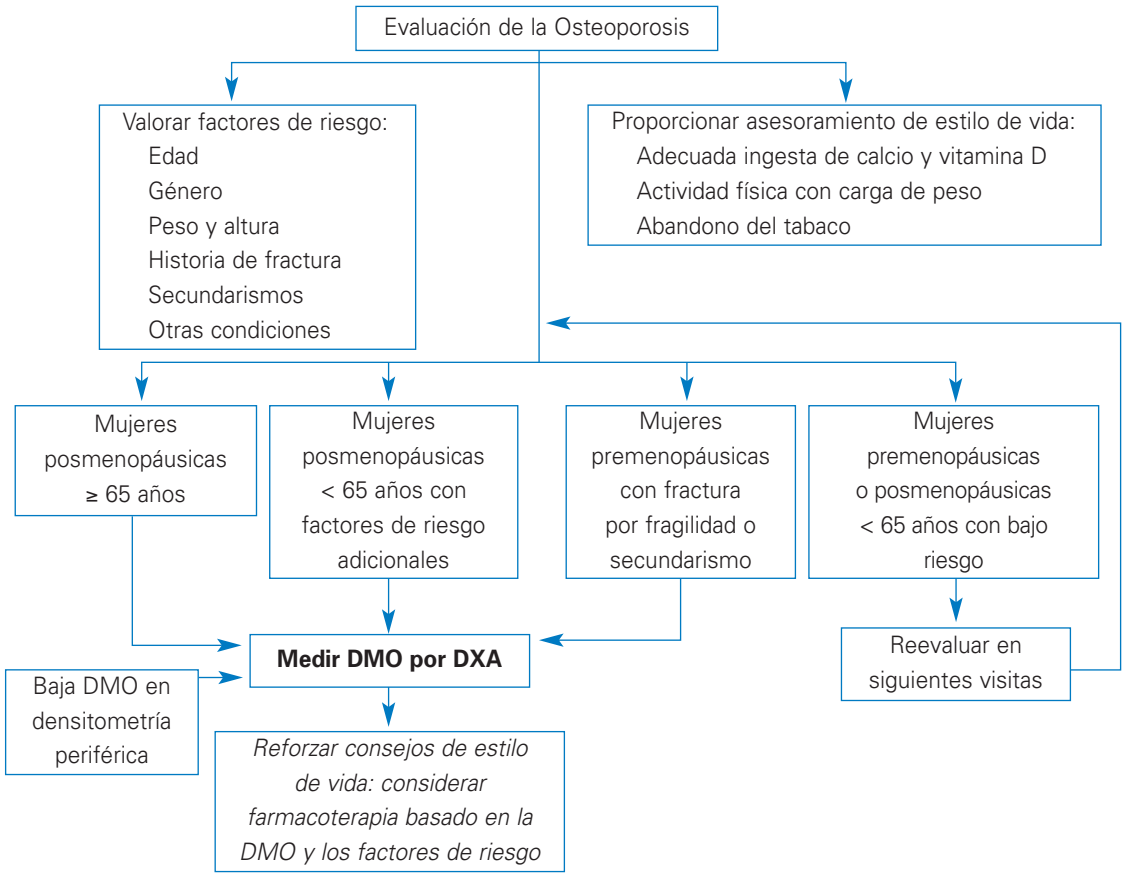
- La absorciometría radiográfica de doble energía (DXA) es la técnica de referencia para medir la DMO.
- Los ultrasonidos, los equipos DXA periféricos y la tomografía computarizada cuantitativa central o periférica son útiles para predecir un riesgo elevado de fractura pero no para el diagnóstico, el seguimiento o la evaluación de la respuesta terapéutica.

Factores de riesgo clínicos

Existen numerosos factores de riesgo para la pérdida ósea posmenopáusica (Tabla 3). Además, e independiente de los riesgos relacionados con el hueso, los factores de riesgo extraesqueléticos como la posibilidad de caídas contribuyen al riesgo de fractura.

Existen factores de riesgo dependientes de la DMO que son exclusivos de las mujeres y que tienen gran influencia en la pérdida ósea, como la menopausia precoz (de forma natural o debido a una cirugía), cualquier *status* hipoestrogé-

Tabla 2. Recomendaciones para la selección de mujeres para la evaluación de la densidad mineral ósea.



DMO: densidad mineral ósea, DXA: absorciometría dual de rayos X.

nico debido a condiciones como la anorexia nerviosa o por exceso de ejercicio, y por terapia antiestrogénica para el cáncer de mama, como los inhibidores de la aromatasa.

La influencia de los factores es diferente en función del tipo de fractura y, además, tienen una distinta influencia en función de por ejemplo, la edad o la presencia o ausencia de otros factores.

Escalas clínicas de riesgo

En base a la selección de los factores de riesgo considerados de mayor valor predictivo, se han diseñado diversos instrumentos o escalas cuyo objetivo tiene dos orientaciones:

- Predecir la baja masa ósea.
- Predecir el riesgo de fractura.

Herramienta FRAX®

El FRAX® expresa el riesgo de fractura como la probabilidad a 10 años de fractura de cadera y de fracturas osteoporóticas importantes (cadera, muñeca, columna vertebral, o húmero), de la que se pueden derivar los umbrales de intervención. Se disponen de versiones específicas del FRAX® para cada país.

Limitaciones de la Herramienta de Evaluación del Riesgo de Fractura (FRAX®).

FRAX® [http://www.shef.ac.uk/FRAX] tiene limitaciones. Incluso, con FRAX®, el cálculo del riesgo de fractura puede ser subestimado en pacientes con riesgos de caída. Es de gran interés constatar que la reducción de fracturas es mayor en las probabilidades de fractura superiores según el FRAX®, con o sin DMO.

Tabla 3. Factores de Riesgo para osteoporosis.

DMO-INDEPENDIENTE	DMO-DEPENDIENTE
Edad	Hipogonadismo no tratado.
Fractura por fragilidad previa	Síndromes Malabsortivos.
Historia materna de fractura de cadera	Disfunción Tiroidea.
Terapia Oral glucocorticoide	Enfermedad renal crónica.
Fumar en la actualidad	Hepatopatía crónica.
Consumo de Alcohol ≥ 3 unidades/día	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Artritis Reumatoide	Inmovilidad.
IMC ≤ 19 kg/m^2	Fármacos (inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tiazolidenedionas).
Caídas	

Abreviaturas: DMO, densidad mineral ósea; IMC, índice de masa corporal.

- El *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG) del Reino Unido ha determinado los umbrales FRAX para identificar a quién evaluar la DMO y a quién tratar, con y sin densidad mineral ósea, en los que la prevención de fractura sea coste-efectiva.
- Ha aparecido un nueva herramienta conocida como la *puntuación* QF*racture*™ (www.qfracture.org), con una historia clínica más pertinente que FRAX® y que no incluye la densidad ósea.

Estrategias de prevención

Dado que la densidad mineral ósea en los adultos está determinada por el *pico* de masa ósea y la tasa de pérdida ósea, la prevención de la osteoporosis o de la baja DMO está dirigida a maximizar el *pico* de masa ósea y reducir al mínimo la tasa de pérdida ósea, con el objetivo final de mantener la fortaleza ósea y prevenir las fracturas.

La vida saludable, determinada por la alimentación, ejercicio regular y la ausencia de tóxicos, tabaco, y un consumo moderado de alcohol, tiene unas características propias según la etapa de la vida, preconcepcional, infancia, adolescencia y vida adulta. En la mujer posmenopáusica adquieren unas características especiales, condicionados por un estatus hormonal propio de este momento.

Calcio y vitamina D

La justificación de suplementos de calcio y vitamina D en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis es que una baja ingesta de calcio y/o deficiencia o insuficiencia de vitamina D puede contribuir a la pérdida de masa ósea.

Además, la suplementación se recomienda como complemento de otros tratamientos para la osteoporosis.

Ejercicio y prevención de caídas

El ejercicio físico puede proteger indirectamente frente al riesgo de fractura al mejorar la movilidad y la función muscular y reducir el riesgo de caídas.

- Son recomendables los ejercicios de resistencia y de soporte de peso adecuados para la edad de la mujer y de su capacidad funcional. Es aconsejable caminar 30 minutos al día.
- Son recomendables los ejercicios para mejorar la estabilidad corporal y así compensar la debilidad o las anomalías posturales a las personas que han tenido fracturas vertebrales.
- Los ejercicios que se centran en el equilibrio, como el tai-chi, o en el equilibrio y entrenamiento de la marcha debe ser considerados en las personas en riesgo de caídas.

Otros factores de estilo de vida

- El tabaquismo está asociado con disminución de la DMO y un mayor riesgo de fractura. También parece disminuir la actividad osteoblástica del hueso y dificulta la absorción intestinal de calcio.
- El exceso de alcohol (más de 3 bebidas al día) es perjudicial para la salud del esqueleto. El consumo crónico deprime la actividad osteoblástica y se asocia con alteraciones del metabolismo mineral óseo del calcio, fósforo y magnesio, además de alterar el metabolismo de la vitamina D por el daño producido en el hígado que es donde se sintetiza dicha hormona.

En resumen los mejores hábitos para la salud son una alimentación equilibrada, evitando el consumo del tabaco y cantidades elevadas de alcohol junto con ejercicio físico realizado de forma regular, para poder prevenir no solo la osteoporosis sino otros daños deletéreos en la salud frecuentes en esta época de la vida.

Tratamiento farmacológico de la osteoporosis posmenopáusica

Hay evidencia consistente de ensayos clínicos aleatorizados que todas las terapias disponibles actualmente reducen el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres menopáusicas con osteoporosis (según la definición de un T-*score* ≤ –2,5). También hay pruebas de que algunas intervenciones previenen las fracturas no vertebrales y/o de cadera y pueden reducir la tasa de mortalidad en individuos de alto riesgo de fractura.

Cuando se selecciona entre los diferentes tratamientos para la osteoporosis posmenopáusica, se debe considerar el balance entre beneficios y riesgos potenciales de acuerdo a las circunstancias clínicas de cada paciente.

Los agentes antirresortivos y los agentes anabólicos son los principales tipos de terapia farmacológica para la osteoporosis (Tabla 4).

Cualquier comparación de la eficacia antifractura debe ir de la mano de una comparación de los efectos sobre la resistencia ósea y la estructura. Por ejemplo, los SERMs tienen efectos más pronunciados sobre la calidad del tejido, mientras que la teriparatida reduce la dureza de los tejidos en el hueso trabecular, pero tiene el mayor efecto sobre el volumen óseo. Los bisfosfonatos aumentan la rigidez, pero no la dureza, y no alteran significativamente el volumen óseo. Por último, las biopsias óseas en pacientes tratadas con denosumab muestran una fuerte *down-regulation* (retroalimentación) del remodelado óseo inducido por este agente, sin ningún efecto sobre la estructura ósea.

Aunque el algoritmo de la OMS adaptado a España y las recomendaciones de predicción de fractura de la NOF proporcionan orientación clínica general, el tratamiento de la osteoporosis debe seguir siendo individualizado a través de la toma de decisiones compartida entre paciente y médico.

Los tratamientos más utilizados son los antirresortivos, que reducen el riesgo de fractura ósea al disminuir el *turnover* óseo y preservar la masa ósea. Además, estos agentes estabilizan la microarquitectura ósea por inhibición de la actividad de los osteoclastos.

¿A quién tratar?

- Además de la terapia no farmacológica, se recomienda que las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida (T-*score* ≤ –2,5) o con fracturas por fragilidad (cadera o vertebral) sean tratadas con un agente farmacológico.
- Para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas de alto riesgo con T-*score* entre –1,0 y –2,5, también se sugiere la terapia farmacológica.

  Un punto de corte razonable pudiera ser el coste-efectividad valorando la probabilidad a 5 o 10 años de fractura.

Tabla 4. Características de los principales fármacos comercializados para la osteoporosis en España (según ficha técnica, actualizado a enero de 2012)[a]

PRINCIPIO ACTIVO	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	EVENTOS ADVERSOS[c]
Estrógenos	Dosis: 1-2 comp Vía: oral Frec: diaria	Prevención de OP en mujeres posmenopáusicas y riesgo ↑ fracturas, que no toleran o están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de OP.	Alergia a los estrógenos/excipientes. Antecedentes personales o sospecha cáncer de mama. Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Hiperplasia de endometrio no tratada. Tromboembolismo venoso idiopático o antecedentes. Alteración trombofílica conocida. Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente. Embarazo y lactancia. Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática con pruebas de función hepática alteradas. Porfiria.	Frecuentes: vómitos, dolor abdominal, anorexia, depresión, hemorragias vaginales, secreciones mamarias, ginecomastia, mastalgia, amenorrea, dismenorrea, hepatitis colestásica, ictericia, hiperplasia endometrial, mareos, alopecia, cefalea, ↑ de peso. Poco frecuentes: Cambios en la libido y humor, edema, alteración del flujo menstrual, vértigo, tromboembolismo venoso, migrañas, cáncer de mama, vaginitis. Raros: pancreatitis, accidente cerebrovascular/ictus, cáncer de ovario, reacciones alérgicas, intolerancia a la glucosa, exacerbación del asma, hirsutismo.
Tibolona	Dosis: 2,5 mg Vía: oral Frec: diaria Administrar a la misma hora del día; Administrar preferiblemente a la mismo hora del día. En caso de olvido de una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como se recuerde a menos que hayan pasado más de 12 horas de la hora habitual. En este último caso, debe omitirse la dosis olvidada y tomar la dosis siguiente a la hora habitual.	Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (más de 1 año), como sofocos, sudoración y alteraciones de la libido o del estado de ánimo.	Hipersensibilidad. Embarazo y lactancia. Cáncer de mama, antecedentes o sospecha de los mismos. Tumores estrógeno-dependientes malignos (cáncer de endometrio). Sangrado vaginal sin diagnosticar. Trombosis venosa profunda activa o trastornos tromboembólicos; hiperplasia de endometrio no tratada; alteración trombofílica conocida. Enf. tromboembólica arterial (angina, infarto de miocardio, ACV o ataque isquémico transitorio). Enf. hepática aguda o antecedentes de enf. hepática. Porfiria.	Frecuentes: Dolor abdominal bajo; crecimiento anormal del pelo; flujo vaginal, engrosamiento de la pared endometrial, hemorragia posmenopáusica, dolor mamario a la palpación, prurito genital, candidiasis vaginal, hemorragia vaginal, dolor pélvico, displasia de cérvix, secreción genital, vulvovaginitis; aumento de peso, frotis cervical anormal. Poco frecuentes: Acné, tensión mamaria, infección por hongos, micosis vaginal, dolor de pezón.
Raloxifeno	Dosis: 60 mg Vía: oral Frec: diaria Se puede administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas.	Tratamiento y prevención de la OP en mujeres posmenopáusicas.	Alergia al raloxifeno/excipientes. Mujeres que pudieran quedar embarazadas, embarazo o lactancia. Antecedente/episodio actual tromboembólico venoso (TVP, embolia pulmonar, trombosis venosa de retina). Insuficiencia hepática, incluyendo colestasis. Insuficiencia renal grave. Sangrado uterino inexplicado. Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio o en tratamiento para el cáncer de mama.	Muy frecuentes: vasodilatación (sofocos), síndrome seudogripal. Frecuentes: calambres en piernas, edema periférico. Poco frecuentes: episodios tromboembólicos venosos (TVP, embolia pulmonar, trombosis venosa de retina, trombosis venosa superficial). Raros: trombocitopenia, náuseas, vómito, dolor abdominal, dispepsia, cefalea, erupción, trombosis arterial, ↑ presión sanguínea, dolor mamario.

Sigue en la página siguiente ▶

▶ *Viene de la página anterior.*

PRINCIPIO ACTIVO	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	EVENTOS ADVERSOS[c]
Bazedoxifeno	Dosis: 20 mg Vía: oral Frec: diaria Se puede administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas.	OP en mujeres posmenopáusicas con ↑ del riesgo de fractura.	Alergia al bazedoxifeno/excipientes. Presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venosos (TVP, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana). Mujeres potencialmente fértiles. Sangrado uterino inexplicado. Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio.	Muy frecuentes: sofocos, espasmos musculares. Frecuentes: hipersensibilidad, somnolencia, sequedad de boca, urticaria, edema periférico, ↑ triglicéridos, GOT, GPT. Poco frecuentes: TVP, embolismo pulmonar.
Alendronato	Dosis: 70 mg/2800 UI de vit. D y 70 mg/5600 UI vit. D. Vía: oral Frec: sem Al menos 30 minutos antes de la 1ª comida, bebida o medicamento del día, solo con agua del grifo.	OP posmenopáusica.	Alergia al alendronato/excipientes. Anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia). Imposibilidad de permanecer erguido (sentado o bipedestación ≥ 30 min). Hipocalcemia. Insuficiencia renal grave. Embarazo y lactancia.	Frecuentes: dolor abdominal, dispepsia, cefalea, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica, disfagia, dolor musculoesquelético. Poco frecuentes: gastritis, esofagitis, erosiones esofágicas, melena. Raros: hipocalcemia sintomática, uveítis, estenosis esofágica, PUH, ON mandíbula.
Risedronato	Dosis/frecuencia: 5 mg/día 35 mg/sem 75 mg 2 días seguidos/mes Vía: oral Al menos 30 min antes de la primera comida, bebida o medicamento del día, solo con agua del grifo.	OP posmenopáusica, para ↓ el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Prevención de la OP en mujeres y riesgo ↑ de osteoporosis. Mantener/↑ la masa ósea en mujeres posmenopáusicas y prednisona o equivalente > 3 mes y ≥ 7,5 mg/día. OP en hombres y riesgo ↑ fracturas.	Alergia al risedronato/excipientes. Hipocalcemia. Insuficiencia renal grave. Embarazo y lactancia. Especial atención si: anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia), problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes, imposibilidad de permanecer erguido (sentado o bipedestación ≥ 30 min).	Frecuentes: cefalea, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, dolor musculoesquelético. Poco frecuentes: iritis, gastritis, esofagitis, disfagia, duodenitis, úlcera esofágica. Raros: glositis, estenosis esofágica, pruebas de función hepática anormales.
Ibandronato	Dosis: 150 mg Vía: oral Frec: mensual Después del ayuno nocturno (mínimo 6 h.) y 1 h antes del desayuno o 1ª bebida (distinta del agua) del día u otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio).	OP posmenopáusica y riesgo ↑ de fractura.	Alergia al ibandronato/excipientes. Anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia). Imposibilidad de permanecer erguido (sentado o bipedestación ≥ 60 min). Hipocalcemia. Insuficiencia renal grave. Embarazo y lactancia. Especial atención si: anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia), problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes.	Frecuentes: cefalea, erupción cutánea, esofagitis, gastritis, RGE, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, enfermedad seudogripal. Poco frecuentes: esofagitis con ulceraciones o estenosis y disfagia, vómitos, flatulencia, fatiga. Raros: duodenitis, urticaria, angioedema.

Sigue en la página siguiente ▶

▶ *Viene de la página anterior.*

PRINCIPIO ACTIVO	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	EVENTOS ADVERSOS[c]
Ranelato de estroncio	Dosis: 2 g Vía: oral Frec: diaria Entre las comidas preferiblemente al acostarse, mínimo 2 h. después de cenar.	OP posmenopáusicas para ↓ riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.	Alergia al ranelato/excipientes. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. Especial atención si: riesgo ↑ de tromboembolia venosa.	Frecuentes: cefalea, trastornos de la consciencia, de pérdida de memoria, diarrea, dermatitis, tromboembolia venosa, ↑ creatincinasa sanguínea. Poco frecuentes: convulsiones. Frecuencia no conocida‡: artromialgias, fiebre, edema periférico, ↑ transaminasas, dolor abdominal, vómitos, hiperreactividad bronquial.
Denosumab	Dosis: 60 mg Vía: subcutáneo Frec: 6 meses	OP en mujeres posmenopáusicas con riesgo ↑ de fracturas. Pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y riesgo ↑ de fracturas.	Alergia al denosumab/excipientes. Hipocalcemia. Embarazo y lactancia.	Frecuentes: dolor en extremidades, infección del tracto urinario y respiratorias, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea. Poco frecuentes: diverticulitis, celulitis, otitis, eccema. Raros: hipocalcemia.
Teriparatida	Dosis: 20 µg Vía: sc Frec: diaria	OP en mujeres posmenopáusicas y varones con ↑ del riesgo de fractura. OP por uso de corticoides en mujeres y hombres con ↑ del riesgo de fractura.	Alergia a la teriparatida/excipientes. Embarazo y lactancia. Hipercalcemia preexistente. Insuficiencia renal grave. Enfermedades metabólicas óseas (hiperparatiroidismo, Paget) distintas de la OP primaria o inducida por corticoides. Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina. Antecedente de radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto. Tumores óseos o metástasis óseas.	Muy frecuentes: dolor en extremidades. Frecuentes: palpitaciones, anemia, mareo, calambres musculares, ciática, vértigo, disnea, RGE ↑ sudoración, fatiga, hipercolesterolemia, hipotensión, dolor torácico, reacción en el lugar de la inyección, cefalea, depresión. Poco frecuentes: taquicardia, ↑ peso, soplo cardíaco, ↑ fosfatasa alcalina, enfisema, hemorroides, mialgias, artralgias, hipercalcemia > 2,76 mmol/l, hiperuricemia. Raros: reacción alérgica.
Hormona paratiroidea	Dosis: 100 g Vía: sc Frec: diaria	OP en mujeres posmenopáusicas con ↑ del riesgo de fractura.	Alergia a la hormona paratiroidea / excipientes. Embarazo y lactancia. Hipercalcemia preexistente y otras alteraciones del metabolismo fósforo-calcio. Enfermedades metabólicas óseas (hiperparatiroidismo, Paget) distintas de la OP primaria. Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina. Antecedente de radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto. Insuficiencia renal o hepática grave.	Muy frecuentes: hipercalcemia, hipercalciuria, náuseas. Frecuentes: cefalea, mareos, palpitaciones, eritema en la zona de inyección, astenia, fatiga, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor en extremidades, calambres. Poco frecuentes: ↑ fosfatasa alcalina, disgeusia, parosmia, dolor abdominal, hiperuricemia, anorexia.

Sigue en la página siguiente ▶

▶ *Viene de la página anterior.*

PRINCIPIO ACTIVO	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	EVENTOS ADVERSOS[c]
Ácido zolendrónico	Dosis: 5 mg Vía: iv Frec: anual	OP en mujeres posmenopáusicas y varones con ↑ del riesgo de fractura. OP por uso de corticoides en mujeres posmenopáusicas y hombres con ↑ del riesgo de fractura.	Alergia al principio activo, a cualquier bisfosfonato o a alguno de los excipientes. Hipocalcemia. Insuficiencia renal grave. Embarazo y lactancia.	Frecuentes: hipocalcemia, cefalea, mareos, hiperemia ocular, fibrilación auricular, vómitos, diarrea, artromialgias. Poco frecuentes: infecciones, somnolencia, insomnio, letargia, parestesia, anemia, temblores, síncope, vértigo, disgeusia, conjuntivitis, gastritis, esofagitis, dispepsia, RGE, dolor abdominal, estreñimiento. Raros: uveítis, epiescleritis, iritis. Frecuencia no conocidad: ON mandíbula.
Calcitonina	Dosis: 100-200 UI Vía: nasal Frec: diaria	OP posmenopáusica establecida para ↓ el riesgo de fracturas vertebrales.	Alergia a la calcitonina/excipientes. Hipocalcemia. Embarazo y lactancia.	Muy frecuentes: rinitis, molestia nasal. Frecuentes: vértigos, cefalea, disgeusia, rinitis ulcerativa, epistaxis, sinusitis, faringitis, diarrea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, rubor, fatiga. Poco frecuentes: alteración de la visión, tos, HTA. Raros: desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la calcitonina, *rash* generalizado.
Etidronato[b]	Dosis: 400 mg Vía: oral Frec: 2 sem/3 meses Estómago vacío, al menos 2 h. antes o después de la ingesta de comida o medicamentos.	OP posmenopáusica vertebral sin terapia hormonal sustitutiva.	Alergia al etidronato/excipientes. Insuficiencia renal grave. Osteomalacia. Embarazo y lactancia.	Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, calambres musculares en piernas. Raros: reacciones de hipersensibilidad, pancitopenia, leucopenia, agranulocitosis.

Comp: comprimidos; Frec: frecuencia; HTA: hipertensión arterial; iv: intravenosa; mg: miligramo; µg: microgramo; sem: semanal; ON: osteonecrosis; OP: osteoporosis;

PUH: perforación, úlceras, hemorragia; RGE: reflujo gastroesofágico; sc: subcutánea; TVP: trombosis venosa profunda.

[a] Los datos de la presente tabla están obtenidos de la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento.

[b] Información no disponible en ficha técnica. Consultado en Vademecum.

[c] Eventos adversos: muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

[d] Frecuencia no conocida: experiencia postcomercialización.

Terapia estrógenos / gestágenos

La terapia con estrógenos solos (TE) o combinados (TH) sigue considerándose el tratamiento de elección para el manejo médico de los síntomas menopáusicos. La terapia estrogénica tiene efectos antirresortivos significativos. En concreto, mejora la producción osteoblástica de osteoprotegerina, que tiene propiedades antiosteoclásticas debido a su habilidad de unirse a al RANKL y subsecuentemente bloquear la Interacción RANKL/RANK requerida para el reclutamiento y activación de los osteoclastos.

- En el ensayo WHI, un ensayo de prevención primaria, el brazo con estrógenos solos mostró una reducción del 30 al 39% en la tasa de fracturas. Este ensayo confirmó los efectos antifractura de la TH sugeridos por ensayos previos.

Hay evidencia de que la dosis estándar de TH reduce las fracturas osteoporóticas posmenopáusicas, incluyendo la fractura vertebral, de cadera, y todas las fracturas no-vertebrales, incluso en mujeres sin osteoporosis. Las dosis bajas son eficaces en el mantenimiento o la mejora de la densidad mineral ósea. Estudios diseñados para probar diferentes dosis de estrógenos para la protección ósea han mostrado una relación dosis-respuesta lineal. Sin embargo, ningún ensayo de fractura ha sido llevado a cabo con dosis bajas y ultrabajas de TH. Se considera una dosis baja a 0,3 mg de estrógenos conjugados o su equivalente (por ejemplo, 0,5 mg de estradiol micronizado); la mitad de esta cantidad se considera ultrabaja.

Los beneficios de la TH en la masa ósea y la reducción de fractura desaparecen rápidamente tras su interrupción, necesitando una transición a un tratamiento (o estrategia de prevención) diferente para preservar la masa ósea. A los pocos años de la interrupción de la TE en el WHI, la incidencia acumulada de fracturas de cadera fue la misma en los grupos TE y placebo.

A menos que exista una contraindicación, las mujeres que experimentan la menopausia antes de los 40 años de edad, son candidatas a la administración de la TH o anticonceptivos orales, en lugar de otros tratamientos específicos para el hueso, hasta que alcancen la edad normal de la menopausia cuando la necesidad de tratamiento deba ser reevaluada.

Tibolona

La tibolona, un esteroide sintético cuyos metabolitos poseen propiedades estrogénicas, androgénicas y gestagénicas, mejora la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fractura vertebral.

- Un ensayo aleatorizado diseñado para evaluar el efecto de la tibolona en las fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas, informó una reducción en el riesgo absoluto de fracturas vertebrales y no vertebrales (8,6 y 6,9 por 1.000 personas-año, respectivamente, riesgos relativos 0,55 IC 95% 0,41-0,74 y 0,74, IC 95% 0,58-0,93, respectivamente). Sin embargo, este ensayo se suspendió antes de tiempo debido a un mayor riesgo de *ictus*.

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs)

A través de sus interacciones con los receptores selectivo de estrógenos, esta clase de agentes demuestra efectos *tejido-específico* estrógeno-agonista o estrógeno-antagonista. Por lo tanto, los SERMs proporcionan algunos de los efectos beneficiosos sobre el hueso de los estrógenos, disminuyendo algunos riesgos asociados con la terapia estrogénica sistémica.

Como *efecto de clase*, se asocian con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso y por lo tanto debe interrumpirse durante 72 horas antes y durante la inmovilización prolongada (por ejemplo, durante la recuperación post-quirúrgica y el reposo en cama prolongado). También

pueden presentar síntomas vasomotores (sofocos y sudoración nocturna), así como calambres en las piernas.

Tamoxifeno

Se utiliza principalmente para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama. No se suele utilizar para la osteoporosis, pero las mujeres posmenopáusicas que utilizan tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama probablemente estén recibiendo una protección ósea eficaz.

Raloxifeno

Raloxifeno, un SERM benzotiofeno fue el primero aceptado como terapia antiosteoporosis. Aumenta la DMO y reduce el riesgo de fracturas vertebrales.

- En el estudio de referencia, las pacientes tratadas con 60 o 120 mg de raloxifeno al día durante 4 años mostraron reducciones de 36% y 43% de reducción, respectivamente, en el riesgo de fracturas vertebrales. Sin embargo, no se observó efecto significativo sobre el riesgo de fracturas no vertebrales, lo que pudo haber sido resultado de múltiples factores, incluyendo la muy baja incidencia de fracturas no vertebrales en el grupo placebo del ensayo, comparado con las tasas de incidencia que se ven en los ensayos clínicos aleatorizados de otros antirresortivos.
- El raloxifeno ha demostrado ser tan eficaz como el tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, aunque no tan eficaz para reducir la incidencia de cáncer de mama *in situ*.
- No estimula la hiperplasia endometrial o sangrado vaginal, aunque aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso. A pesar de que disminuye las concentraciones de colesterol sérico total y de baja densidad (LDL), raloxifeno no parece afectar el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria.

Bazedoxifeno

SERM de tercera generación, derivado de los indoles, aprobado como terapia antiosteoporosis. Se une con gran afinidad a ambos tipos de receptores estrogénicos, alfa y beta, pero la unión es claramente superior a los receptores estrogénicos alfa.

- En un estudio aleatorizado a tres años en 6.847 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales fue significativamente menor en las mujeres asignadas al azar a bazedoxifeno (20 o 40 mg al día) o raloxifeno (60 mg al día) frente a placebo (tasa de fracturas del 2,3, 2,5 y 2,3 frente a 4,1%). El riesgo de fracturas no vertebrales no se redujo en los grupos bazedoxifeno o raloxifeno en comparación con los controles.
- Un análisis *post hoc* mostró que bazedoxifeno 20 mg redujo significativamente ($P < 0,05$) el riesgo de fractura no vertebral en un subgrupo de mujeres con mayor riesgo de fractura ($n = 1.772$) en comparación con placebo y raloxifeno 60 mg.

Estos resultados se mantienen a largo plazo, según los datos obtenidos en dos extensiones sucesivas del estudio de referencia a 5 y 7 años de tratamiento. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales es significativamente menor en los grupos de tratamiento con bazedoxifeno con respecto a placebo a los 5 y 7 años.

Además, los resultados de un reanálisis independiente usando los datos de fractura de la población total del estudio demostraron la eficacia de bazedoxifeno en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales morfométricas y de todas las fracturas clínicas en mujeres con alto riesgo de fractura basado en el FRAX®. Los resultados mostraron que el efecto de bazedoxifeno aumenta con la mayor probabilidad de fractura basado en factores de riesgo validados para fractura, y apoyan el uso de la herramienta FRAX® en la identificación de las mujeres en mayor riesgo de fractura.

En cuanto a la seguridad de bazedoxifeno, los sofocos y calambres en las piernas fueron

los eventos adversos más comunes, ocurriendo en hasta un 14 y un 12% de las pacientes, respectivamente. Las tasas de eventos cardiovasculares fueron similares al grupo placebo, pero la tasa de TVP fue ligeramente mayor, aunque significativo, en los grupos de raloxifeno y bazedoxifeno en comparación con el placebo.

- No se han encontrado diferencias significativas en el cambio en el grosor endometrial o en la incidencia de hiperplasia endometrial o pólipos entre los grupos bazedoxifeno y placebo. Las tasas de cáncer de endometrio detectadas a los 3 años de tratamiento fueron bajas y similares entre los grupos de tratamiento con bazedoxifeno y el placebo, si bien a los 5 años estas diferencias ya eran significativas con respecto a placebo a favor de bazedoxifeno ($p<0,05$) y se mantiene esa protección endometrial a los 7 años de tratamiento con bazedoxifeno ($p<0,01$).
- La incidencia de enfermedad fibroquística de mama fue menor con bazedoxifeno que con placebo o raloxifeno a los tres años de tratamiento. Los cambios en la densidad mamaria fueron bajos y no significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento. Las tasas de cáncer de mama fueron bajas y distribuidas equitativamente entre los grupos.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato, una sustancia natural que inhibe la mineralización ósea. Inhiben la resorción ósea mediante la inhibición de la acción de los osteoclastos. Se unen estrechamente a los cristales de hidroxiapatita. Durante el proceso de resorción ósea, los bisfosfonatos que se unen a los cristales de hidroxiapatita se liberan, y los captan los osteoclastos, e inhiben la función de resorción ósea de estas células. Las superficies celulares, una vez cubiertas con los bisfosfonatos, también son menos capaces de unirse y de activar los osteoclastos que lleguen posteriormente.

Los bisfosfonatos actualmente disponibles ofrecen flexibilidad en la administración (oral o intravenosa) y pauta de administración (diaria, semanal, mensual, y anualmente). Debido a que estos fármacos permanecen en el hueso durante años, y consecuencias a largo plazo no son del todo claras, se debe tener precaución cuando se utilizan los bisfosfonatos en la mujer relativamente joven. En los últimos años, el concepto de descanso de los medicamentos se ha convertido en una estrategia para minimizar ciertos riesgos que pueden estar relacionadas a largo plazo (más de 2 a 3 años) el uso de los bisfosfonatos, por ejemplo, la aparición de fracturas atípicas de fémur.

Alendronato

El alendronato fue el primer bisfosfonato aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Aumenta la masa ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales un 45% y un 23% respectivamente, incluidas las fracturas de cadera en las que ha demostrado una reducción del 53%. Ofrece una protección rápida contra las fracturas vertebrales y de cadera y mantiene beneficios antifractura en el uso a largo plazo.

- El alendronato también está disponible en una tableta de combinación de dosis fija semanal que contiene alendronato 70 mg y 2.800 o 5.600 UI de vitamina D.

Risedronato

Risedronato aumenta la masa ósea, preserva la microarquitectura ósea y reduce las fracturas vertebrales un 39% y las no vertebrales un 20% en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Risedronato está disponible en forma oral diariamente (5 mg), semanal (35 mg) y mensual (150 mg) formulaciones que están aprobados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

Ibandronato

Es un bisfosfonato que se puede tomar diaria o mensualmente. La dosis diaria ha demos-

trado disminuir las fracturas vertebrales un 49% en mujeres con osteoporosis y una historia de fracturas vertebrales previas. La formulación no ha demostrado reducir el riesgo de fractura de cadera o de otras fracturas no vertebrales, ni reducir las fracturas en mujeres sin fractura previa. El ibandronato no se ha comparado directamente con otros bisfosfonatos o con dosis diarias adecuadas de calcio y vitamina D. La dosis mensual puede ser más conveniente para algunas pacientes, aunque la conveniencia de la dosificación mensual debe balancearse contra la falta de datos sobre la prevención de fracturas.

Seguridad de los Bisfosfonatos

En los últimos 5 años, han surgido preocupaciones sobre los efectos adversos a largo plazo efectos con bisfosfonatos. Estos incluyen el riesgo de necrosis avascular de mandíbula, fracturas atípicas de cadera y el cáncer de esófago. Esto ha llevado a la advertencia de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para reevaluar su uso tras 5 años de tratamiento.

Los bisfosfonatos se deben evitar en pacientes con mala función renal.

- Se ha informado de la osteonecrosis de mandíbula (ONM) en pacientes sometidas a terapia con bisfosfonatos, en particular después de la terapia intravenosa con bisfosfonatos en pacientes con cáncer. El riesgo de ONM se desconoce, pero parece ser muy bajo para las pacientes que toman bisfosfonatos para tratamiento de la osteoporosis.
- Han surgido preocupaciones acerca de una asociación entre el uso de bisfosfonatos y fracturas atípicas de fémur subtrocantéreas o diafisarias. Estas fracturas inusuales son raras. Los informes sugieren que el riesgo aumenta con una mayor duración de la exposición, pero no se ha establecido una asociación causal entre los bisfosfonatos y fracturas femorales atípicas. Sin embargo, la EMA ha establecido que el balance beneficio-riesgo sigue siendo favorable y emitió una advertencia de seguridad y actualizó la ficha técnica para alentar a interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos si las pacientes desarrollan síntomas de una fractura de diáfisis femoral, como el muslo o dolor en la ingle.

Ranelato de Estroncio

Es un fármaco activo por vía oral que consiste en dos átomos de estroncio estable y un resto orgánico (ácido ranélico). En estudios con animales, el ranelato de estroncio parece inhibir la resorción ósea y aumentar la formación de hueso. Estos cambios en los marcadores óseos de formación y resorción se han mostrado en los estudios de referencia.

El fármaco viene en forma de granulado que se toma en una suspensión en agua. Dada su lenta absorción, se debería tomar en el momento de acostarse, preferiblemente por lo menos 2 horas después de comer. La comida, la leche y sus derivados, y los productos medicinales que contienen calcio pueden reducir su biodisponibilidad en un 60 al 70%, por lo que se deberían evitar durante por lo menos 2 horas.

- Aumenta la densidad mineral ósea en hasta un 8% comparado con placebo. Debido al efecto físico de la acumulación de estroncio en el tejido óseo, la magnitud del cambio en la DMO no es indicativo de una reducción proporcional del riesgo de fractura.
- Hay datos de reducción del riesgo de fracturas hasta 10 años: un 35% en las fracturas vertebrales, y un 38% en fracturas no vertebrales.
- En un análisis post-hoc de un grupo de alto riesgo (edad ≥ 74 años y T-*score* <–2.4 basal), el riesgo relativo de fractura de cadera se redujo en un 43% (RR 0,57, IC del 96% 0,33-0,97).
- Los efectos secundarios son la aparición de náuseas, diarrea y cefalea en los primeros

meses del tratamiento, y una mayor incidencia de tromboembolismo venoso.

Durante la vigilancia post-comercialización, se han informado algunos casos de un síndrome de hipersensibilidad (DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) y de tromboembolismo venoso. En un posicionamiento de 2012, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos ha introducido cambios en la ficha técnica para un mejor manejo de los riesgos asociados.

Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.

Además de mejorar la DMO, denosumab reduce el riesgo de fractura. En el estudio de referencia, después de tres años de denosumab subcutánea (60 mg cada seis meses), se observaron los siguientes beneficios significativos comparados con placebo:

- Una menor tasa de nuevas fracturas vertebrales (incidencia acumulada 2,3 frente al 7,2%, riesgo relativo 0,32, IC 95% 0,26-0,41).
- Una tasa más baja de fracturas de cadera (0,7 frente al 1,2%) y no vertebrales (6,5 frente al 8,5%).

Está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y con un riesgo elevado de fractura. Sugerimos su uso en aquellas con múltiples factores de riesgo de fractura, para mujeres que tienen antecedentes de fractura y en pacientes en las que fallaron o que sean intolerantes a otras terapias disponibles.

Se recomienda asociarlo con calcio y vitamina D. Deben monitorizarse los niveles de calcio en pacientes con predisposición a la hipocalcemia Pueden ocurrir infecciones, especialmente infecciones de la piel (dermatitis, erupciones cutáneas, eczemas) y se ha informado de raros casos de osteonecrosis mandibular.

Denosumab mantiene la eficacia durante el tratamiento a largo plazo. La extensión abierta del FREEDOM *trial* (*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*) compara la eficacia a largo plazo de denosumab con la de placebo en 4.550 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. En una reciente actualización, la incidencia de fracturas se mantuvo baja en el largo plazo (cinco años) (2,8 y 2,5% de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales, respectivamente), sin aumento de efectos adversos. El FREEDOM *extension study* continuará hasta totalizar 10 años.

Otras terapias

Existen terapias adicionales para la osteoporosis posmenopáusica que se utilizan con menor frecuencia por los ginecólogos o que están siendo objeto de investigación.

Hormona Paratiroidea

Los tratamientos anabólicos se dirigen a aumentar la actividad de los osteoblastos, sustituyendo el hueso perdido mediante un aumento de la formación ósea. Varias formas de terapia con hormona paratiroidea se han considerado durante años. Un tratamiento disponible en la actualidad es el uso de fragmento aminoacídico sintético 1-34 de la PTH con o sin 1,25-(OH)2D. Se ha visto que pequeñas dosis diarias de PTH estimulan la formación de hueso en pacientes que tienen osteoporosis, sin un aumento de la resorción ósea o sin producir hipercalcemia.

La teriparatida se administra mediante inyección subcutánea diaria durante un máximo

de 2 años, después de lo cual las pacientes deben cambiar a un agente antirresortivo para mantener los beneficios del tratamiento. Los eventos adversos más comunes asociados con el uso de teriparatida incluyen mareos y calambres en las piernas. La teriparatida está contraindicada en pacientes con riesgo de osteosarcoma, incluyendo aquellas con enfermedad de Paget, hipercalcemia, radioterapia ósea previa, o antecedentes de tumores malignos del esqueleto.

La terapia con anabólicos amplía las opciones de tratamiento para las pacientes que continúan perdiendo masa ósea o experimentan fracturas durante el uso correcto de un antirresortivo.

Ácido Zoledrónico

El ácido zoledrónico, de uso hospitalario, se administra por infusión intravenosa una vez al año para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Se ha demostrado que puede reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluidas las fracturas de cadera, en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. También está aprobado para prevenir nuevas fracturas clínicas en pacientes que han sufrido recientemente una fractura de cadera por bajo traumatismo.

- El ácido zoledrónico reduce el riesgo de fractura vertebral a una tasa del 70% en comparación con el placebo (RR 0,3, IC 95% 0,24–0,38), más que los reportados para otros bisfosfonatos.
  Aproximadamente el 36% de los individuos en este estudio no tenían fracturas vertebrales prevalentes, pero los resultados de este subgrupo no fueron informados.

Calcitonina

La calcitonina es una hormona polipeptídica involucrada en la regulación del calcio y el metabolismo óseo. Con el uso prolongado, la calcitonina disminuye la resorción ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales. En comparación con otros agentes, la calcitonina (en formulación subcutánea o intranasal) tiene un efecto más débil sobre el recambio óseo y beneficios antifractura más modestos. No se ha demostrado eficacia en sitios no vertebrales o en cadera. Además, la calcitonina parece tener poca eficacia en la menopausia reciente.

En cambio, la calcitonina estaría reservada para las mujeres con más de 5 años desde la menopausia y no sean candidatas a otros medicamentos para la osteoporosis. Existen algunas evidencias de que la calcitonina tiene efectos analgésicos, probablemente mediados centralmente.

Isoflavonas

Las isoflavonas (un tipo de fitoestrógenos) son sustancias derivadas de plantas que tienen propiedades similares al estrógeno. Dos tipos de isoflavonas, genisteína y daidzeína, se encuentran en la soja, los garbanzos y las lentejas y se cree que son los fitoestrógenos más potentes. Ipriflavona es un derivado sintético de isoflavonas y está ampliamente disponible como un producto de venta sin receta en muchos países.

Algunos estudios han reportado que los fitoestrógenos tienen un efecto beneficioso sobre los marcadores de resorción ósea, la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas mientras que otros no. Las diferencias pueden deberse, en parte, a la composición de los fitoestrógenos estudiados.

- En ensayos aleatorizados a largo plazo en mujeres osteopénicas, la genisteína a dosis altas (54 mg al día) mejoró significativamente la DMO vertebral y del cuello femoral comparado con placebo.

No hay ensayos aleatorizados que evalúen el efecto de las isoflavonas en la fractura como variable primaria. Con base en los datos disponibles, no recomendamos los suplementos de isoflavonas como una estrategia para prevenir o tratar la osteoporosis.

Andrógenos

Debido a que la deficiencia de andrógenos probablemente desempeña un papel importante en la pérdida de hueso asociada con la edad, el tratamiento sustitutivo con andrógenos podría estimular los osteoblastos para producir hueso nuevo. Se ha observado que los andrógenos disminuyen la excreción de calcio urinario, aumentan la masa muscular (por tanto, aumentando la fuerza y quizás la estabilidad) y tal vez proporcionan una mejora de la sensación de bienestar.

Algunas preocupaciones incluyen el posible riesgo de virilización, la alteración de los niveles lipídicos en sangre, que puede aumentar el riesgo de cardiopatía, y el aumento del riesgo de hipertensión. Estas preocupaciones, junto con el riesgo de hepatotoxicidad cuando los andrógenos se usan más de 3 meses, ha limitado la utilidad de esta forma de tratamiento.

Terápias emergentes

Existen varias terapias en diversas etapas de desarrollo de investigación para el tratamiento de la osteoporosis.

Lasofoxifeno

Otro SERM de nueva generación. En el *Postmenopausal Evaluation and Risk-Reduction With Lasofoxifene* (PEARL) *trial*, en más de 8.500 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (T-*score* inferior a –2,5), lasofoxifeno (0,25 ó 0,5 mg al día) mostró menos fracturas vertebrales (HR 0,58, 95% CI 0,45-0,73). Después de cinco años, la reducción de fracturas vertebrales fue similar, y las pacientes asignados al azar a 0,5 mg al día también tuvieron significativamente menos fracturas no vertebrales (HR 0,76, 95% CI 0,64-0,91). No hubo ningún efecto sobre la incidencia de fractura de cadera.

También hubo una reducción en la incidencia de cáncer de mama RE positivo (0,3 frente a 1,7 por cada 1.000 personas-año en el 0,5 mg y placebo, respectivamente, HR 0,19, IC 95% 0,07-0,56).

A cinco años, hubo una reducción importante en la enfermedad cardiovascular (HR 0,68, 95% CI 0,50-0,93) y en el *ictus* (HR 0,64, 95% CI 0,41-0,99), y no hubo diferencia en la incidencia de accidentes cerebrovasculares fatales. Hubo un aumento en los eventos trombóticos venosos (HR 2,1, 95% CI 1,2–3,6). También hubo un inexplicable pequeño (apenas alcanzó significación estadística) aumento de la mortalidad por cualquier causa en el grupo de 0,25 mg, pero no en el grupo de 0,5 mg, lo cual parece no tener una relación causal probable.

En el ensayo de referencia, los calambres en las piernas, sofocos, hipertrofia endometrial, pólipos uterinos, candidiasis vaginal fueron significativamente más frecuentes en las mujeres asignadas a lasofoxifeno que a placebo.

Bazedoxifeno/estrógenos conjugados

Una combinación de bazedoxifeno y estrógenos conjugados (BZA/CE) se encuentra bajo investigación para el tratamiento de los síntomas vasomotores y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica.

En un ensayo a dos años de BZA/CE (en diferentes dosis), raloxifeno o placebo en 3.397 mujeres posmenopáusicas con DMO T-*score* entre –1 y –2,5, la densidad mineral ósea de la columna lumbar y en cadera total aumentó significativamente con BZA/CE y el raloxifeno comparado con el placebo.

Además, las combinaciones con las dosis más bajas (10 o 20 mg) de bazedoxifeno, ya sea con 0,45 mg o 0,625 de CE, mejoró significativamente los índices de la atrofia vaginal y redujo la cantidad diaria de sofocos (cambio medio –9 frente al –2,4 y –5,3 para los grupos placebo y raloxifeno, respectivamente. La incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue baja y similar entre los grupos. La incidencia de hiperplasia endometrial no fue mayor en los grupos que tomaron al menos 20 mg de BZA.

Inhibidores de la esclerostina

La esclerostina es producida por los osteocitos e inhibe la formación ósea. Los ratones *knock-out* para la esclerostina tienen aumentada la formación ósea y la masa ósea altas. En modelos animales y en un ensayo de fase I en adultos sanos, la administración de un anticuerpo monoclonal esclerostina aumentó la masa ósea.

Antagonistas de la integrina

Las integrinas median la adhesión de los osteoclastos a la superficie ósea, un importante paso inicial de la resorción ósea.

Inhibidores de la catepsina-K

La catepsina K es una *proteasa* expresada en los osteoclastos que juega un papel en la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Catepsina K degrada la matriz ósea orgánica, principalmente el colágeno tipo 1. Los inhibidores de la Catepsina-K (por ejemplo, Odanacatib) inhiben la disolución de la matriz, disminuyen la resorción ósea manteniendo la formación ósea, y mejoran la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas.

Elección del tratamiento

- Para las mujeres menopáusicas que presenten síntomas vasomotores y requieran tratamiento de la osteoporosis, se debe utilizar la terapia hormonal (incluyendo la tibolona).
  * No hay ensayos aleatorizados que evalúen el efecto de las isoflavonas en la fractura como variable primaria. Sobre esta base no se recomiendan los suplementos de isoflavonas como estrategia para prevenir y tratar la osteoporosis.
- Para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres con menopausia reciente (sin sintomatología vasomotora), iniciar con SERMs (Bazedoxifeno, Raloxifeno) como tratamiento de primera línea.
  * Bazedoxifeno presenta acción sobre fracturas no-vertebrales (estudio *post hoc*) sin estímulo endometrial ni sangrado uterino comparado a otros SERMs.
- Para las mujeres menopáusicas con riesgo de fractura de cadera y no vertebrales, el alendronato, risedronato, ranelato de estroncio y denosumab pueden utilizarse como terapias de primera línea.
  Ibandronato oral mensual puede ser de más fácil posología para las pacientes, aunque los ensayos aleatorizados no hayan establecido una reducción en el riesgo de fractura de cadera.
  * El ácido zoledrónico únicamente está disponible para uso hospitalario.

No hay consenso sobre el uso óptimo de denosumab. Puede ser usado como terapia inicial en pacientes con alto riesgo de fractura, como las pacientes mayores que tienen dificultades con los requerimientos de dosis de bifosfonatos por vía oral. Además, denosumab puede tener un papel en pacientes que no toleren o no respondan a otros tratamientos y en aquellas con insuficiencia renal.

- Para las mujeres menopáusicas que no toleren las terapias de primera línea, pueden considerarse:
  – Las mujeres posmenopáusicas en las que fallen otras terapias antiosteoporosis (fracturas con pérdida de la DMO a pesar del cumplimiento de la terapia), son candidatas al uso de hormona paratiroidea (PTH).
  – En mujeres con dolor por fracturas vertebrales, la calcitonina puede estar indicada.

Efectos extra-esqueléticos

Aunque sólo se ha considerado la eficacia antifractura, las decisiones terapéuticas se basan en un balance entre los beneficios y riesgos del tratamiento, que debe ser considerado cuidadosamente en cada caso particular, por el médico y la paciente.

Algunos de los efectos no-esqueléticos de fármacos óseos, ya sean beneficiosos o perjudiciales, pueden influir en las opciones de tratamiento, mientras que otras aún requieren más estudios para revelar información adicional sobre las cuestiones pendientes relativas al manejo clínico de las pacientes con osteoporosis.

- Se ha observado una reducción de las caídas, la función muscular y rendimiento físico con dosis adecuadas de vitamina D (800 UI/día) en las poblaciones con deficiencia.
- Para los SERMs, a largo plazo (hasta 8 años) se ha documentado la quimioprevención primaria del cáncer de mama receptores de estrógeno positivo en mujeres posmenopáusicas, lo cual contribuye a la utilización preferente de los SERMs en un nicho terapéutico específico determinado por una menor edad, la osteoporosis vertebral y un mayor riesgo de cáncer de mama.

Más recientemente, algunos estudios ilustran una reducción en la mortalidad (con vitamina D, SERMs, bisfosfonatos intravenosos), que probablemente no esté relacionada con la reducción de fractura. Esta interesante observación requiere la confirmación por otros estudios grandes y a largo plazo, incluidos los criterios de valoración específicos sobre factores de riesgo cardiovascular y eventos y el cáncer.

- Se han descrito otros efectos beneficiosos prometedores para el ranelato de estroncio en el cartílago y la artrosis vertebral y del denosumab sobre la prevención de la erosión ósea en la artritis reumatoide. Se necesitan más ensayos clínicos para validar un uso potencial en estas áreas terapéuticas.
- Los datos en animales o de observación apoyan algunas especulaciones sobre los posibles beneficios del calcio sobre la mortalidad por cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares, de la vitamina D sobre los resultados cardiovasculares, enfermedades autoinmunes y la prevención del cáncer y de los SERMs sobre eventos coronarios y de denosumab sobre la prevención de la calcificación vascular.

Los tratamientos de la osteoporosis se consideran generalmente seguros; no obstante, se han asociado con algunas reacciones adversas raras. Incluso las reacciones adversas leves pueden constituir barreras para la adherencia y persistencia, y por lo tanto deben ser evaluadas cuidadosamente modificando el modo de administración de medicamentos, el régimen de dosificación y el coste si fuera necesario. Por otra parte, las reacciones adversas raras a los tratamientos de la osteoporosis no deben ser consideradas como una razón para no tratar a una mujer en riesgo de fractura.

En la actualidad, los SERMs se están posicionando por encima de los bisfosfonatos para iniciar el tratamiento de la osteoporosis, debido el excesivo poder antirresortivo de los bisfosfonatos y a los últimos datos sobre su seguridad a largo plazo (sigue siendo controvertido el aumento en el riesgo de osteonecrosis de maxilares, fracturas atípicas del fémur, cáncer de esófago o fibrilación auricular).

Destacamos las cuestiones que son comunes o que han surgido en la vigilancia postcomercialización. Algunas de estas cuestiones siguen sin resolverse.

- Altas dosis de suplementos de calcio pueden aumentar el riesgo de cálculos renales y de eventos cardiovasculares.
- Los bisfosfonatos pueden causar síntomas parecidos a la gripe, sobre todo después de la primera dosis de ácido zoledrónico en perfusión (en hasta un 10% de los pacientes).
- Denosumab puede aumentar el riesgo de celulitis.
- La terapia hormonal, los SERMs (bazedoxifeno y raloxifeno) y ranelato de estroncio aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar.
- Durante la vigilancia post-comercialización del ranelato de estroncio, se han informado casos aislados de síndrome de hipersensibilidad o erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos. El síndrome es muy raro, con reacción de hipersensibilidad grave que ocurre en 1-8 semanas desde el inicio del tratamiento.
- Teriparatida puede causar hipercalciuria e hipercalcemia, generalmente leves y que se resuelven de forma espontánea o con la interrupción de los suplementos de calcio.

En general, para pacientes con alto riesgo de fractura, los beneficios de la terapia farmacológica superan ampliamente los riesgos potenciales. Estos riesgos se deben poner en contexto durante el asesoramiento a las pacientes.

Siempre hay que informar sobre los potenciales beneficios y riesgos de los agentes prescritos antes de iniciar la terapia.

Vigilancia del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis es reducir el riesgo de fracturas haciendo un seguimiento adecuado de la paciente con el fin de vigilar la evolución de la masa ósea y asegurar la adherencia al tratamiento.

Examen físico y factores de riesgo

El examen físico periódico es importante en el seguimiento de la paciente con OP. La pérdida de altura y la cifosis pueden ser signos de fractura vertebral. El dolor de espalda localizado a la altura de T11-T12 y L1 son los lugares más frecuentes de fracturas seguido de la T6 y T9.

La identificación de los factores de riesgo, tanto los modificables (alcohol, tabaco, trastornos alimenticios, ejercicio escaso, baja ingesta de calcio en la dieta, etc) como los no modificables (edad, fractura previa, antecedentes, etc), es importante ya que impactan directamente en la biología del hueso y disminuyen la masa ósea.

Se debe evaluar el riesgo de caídas teniendo en cuenta el aumento del riesgo como consecuencia de una mayor debilidad muscular, coordinación alterada, dificultad para andar o permanecer de pie, artrosis de las extremidades superiores e inferiores o trastornos de la visión. La posibilidad de caídas aumenta por el uso de medicamentos que afectan la coordinación de los movimientos (sedantes, analgésicos, anticolinérgicos, antihipertensivos, etc.). Por el contrario, el ejercicio aumenta la masa ósea y disminuye el riesgo de caídas.

- La radiografía no es un método sensible ni específico para evaluar los cambios de masa ósea, sí para la detección de fracturas vertebrales.
- La indicación de una absorciometría radiológica de doble energía (DXA) con el fin de evaluar la eficacia terapéutica y la identificación de pacientes refractarias o con mala adherencia al tratamiento es una prueba de referencia en el control y seguimiento de la OP.

Monitorización de la respuesta al tratamiento

Es importante ser prudente a la hora de interpretar la respuesta de la densitometría durante el seguimiento. La precisión del método es limitada cuando se trata de pacientes individuales, de manera que cualquier oscilación inferior a 2,7%, en positivo o negativo, debe ser considerada como aleatoria. Esta aleatoriedad justifica el denominado fenómeno de "regresión a la media" pues si se hiciesen varias mediciones repetidas a la misma paciente se agruparían, por encima y por debajo, dentro de ese margen de oscilación.

La respuesta al tratamiento es evidente cuando la DMO se mantiene estable o mejora. Una disminución de la DMO puede ser consecuencia de una mala adherencia al tratamiento, pobre absorción intestinal, ingestión baja de calcio y vitamina D o la aparición de un trastorno o una enfermedad con efectos esqueléticos adversos.

No hay consenso en relación a una estrategia óptima para monitorizar pacientes en tratamiento. Una opción adecuada sería:

- En pacientes sin factores de riesgo el seguimiento recomendado con DXA es cada 3-5 años.
- Para pacientes que inician tratamiento y salvo casos excepcionales (pacientes transplantadas, tratamiento con corticoides, etc) una DXA cada dos años.
  - Si la DMO aumenta o se estabiliza se entiende que la respuesta al tratamiento es buena siendo recomendable ampliar los intervalos de tiempo entre controles.
  - Si la DMO disminuye o aparece una nueva fractura puede indicar: pobre adherencia al

tratamiento, fallo terapéutico o una osteoporosis secundaria no diagnosticada.

Marcadores de remodelado

No se recomienda su determinación sistemática en la evaluación de la paciente con OP. Proporcionan información adicional y complementaria al estudio de la DMO siendo útiles para identificar, junto a otros factores de riesgo, a las pacientes con mayor riesgo de fractura y para valorar la respuesta y/o adherencia a un tratamiento.

Adherencia al tratamiento

Las adherencia al tratamiento de la osteoporosis con tratamiento hormonal, raloxifeno o bisfosfonatos es inferior al 50% a partir del primer año. Esto representa un problema pues este tipo de pacientes tiene una menor inhibición del recambio óseo, menos aumento de DMO y más riesgo de fractura.

Algunas estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento pasan por:

- Mejorar la participación de la paciente.
- Facilitar una buena relación médico-enfermo.
- Establecer refuerzos periódicos mediante controles periódicos con marcadores óseos y DMO.
- Simplificar el régimen de administración de medicamentos.

Sumario y recomendaciones

La osteoporosis es una enfermedad prevenible, no una consecuencia inevitable del envejecimiento. El manejo de la salud del esqueleto debe orientarse hacia la maximización del *pico* de masa ósea y a reducir al mínimo la pérdida ósea que se produce con el declinar de los niveles de hormonas sexuales y el envejecimiento.

Cribado de los factores de riesgo

- Es importante la evaluación del riesgo de fractura en TODAS las mujeres a partir del momento de la menopausia.
- Los factores de riesgo mejor validados incluyen la edad avanzada, las fracturas por fragilidad, la historia familiar de fractura de cadera, el uso de glucocorticoides, consumo excesivo de alcohol, la artritis reumatoide, y el tabaquismo actual.

Cribado DMO

- Se sugiere la evaluación de la DMO a todas las mujeres mayores de 65 años de edad (Grade 2B).
- Se sugiere la evaluación de la DMO en las mujeres posmenopáusicas menores de 65 años, si uno de los factores de riesgo antes mencionados está presente (Grade 2B).
- Se recomienda **no** realizar las mediciones de rutina de la DMO en mujeres premenopáusicas (Grade 2C).
- Para el cribado de DMO, se recomienda DXA sobre las mediciones periféricas (Grade 2B).
- En las mujeres con mediciones basales normales que tengan factores de riesgo de pérdida ósea (por ejemplo, el uso de glucocorticoides, hiperparatiroidismo), se sugiere el seguimiento DXA (aproximadamente cada dos años), siempre y cuando el factor de riesgo persista (Grade 2C).
- En mujeres con mediciones basales normales y sin factores de riesgo para pérdida acelerada de masa ósea, se sugiere una DXA de seguimiento en tres a cinco años (Grade 2C).

Después del cribado

El cribado sólo es útil si hay una evaluación adecuada y tratamiento de las mujeres que se encuentren en riesgo de sufrir una fractura.

Medidas no farmacológicas

Todos las pacientes deben recibir intervención no farmacológica con el fin de preservar la DMO, la microarquitectura, y la fuerza del hueso.

- Sugerimos una cantidad adecuada de calcio y vitamina D para todas las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (Grade 2B).

En general, recomendamos 1.200 mg de calcio elemental diario total (de la dieta más suplemento), y 800 unidades internacionales de vitamina D al día. Algunas pacientes requieren suplementos de vitamina D adicional.

- Medidas adicionales importantes en el estilo de vida incluyen el ejercicio, abandono de fumar, asesoramiento sobre la prevención de caídas, y evitar el consumo excesivo de alcohol para todas las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (Grade 1A).

Terapia farmacológica

- Además de la terapia no farmacológica, se recomienda que las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida (T-*score* ≤ –2,5) o fractura *por fragilidad* (cadera o vertebral) se traten con un agente farmacológico (Grade 1A).
- Las pacientes con osteopenia (T-*score* entre –1,0 y –2,5) deben ser consideradas para intervención farmacológica basado en el riesgo de fractura, según lo determinado por una combinación de la DMO y los factores de riesgo clínico (Grade 2B).
- En ausencia de datos definitivos que comparen terapias para la osteoporosis, las decisiones de tratamiento para pacientes con osteoporosis deben ser individualizadas. El riesgo individual de fractura, la presencia de condiciones comórbidas y las preferencias personales son importantes para sopesar los beneficios y riesgos potenciales de tratamientos para la osteoporosis.

Terapia secuencial

- Dado que la premenopausia, la perimenopausia y la posmenopausia son estados fisiológicos dinámicos, puede requerirse un tratamiento específico para cada etapa.
  Incluso, la secuencia del tratamiento con agentes antiosteoporosis puede influir en la respuesta al tratamiento posterior. En particular, el tratamiento con un agente antirresortivo más potente puede mitigar los efectos posteriores de otras terapias posteriores y en consecuencia deben ajustarse las expectativas del tratamiento.

Terapia hormonal

- La TH a dosis estándares está indicada en mujeres posmenopáusicas sintomáticas como la terapia más eficaz para el alivio de los síntomas menopáusicos (Grade 2A) y una opción razonable para la prevención de la pérdida de masa ósea y las fracturas (Grade 2A).
- Se puede recomendar la terapia con estrógenos a baja y ultra-baja dosis a mujeres sintomáticas para el alivio de los síntomas menopáusicos (Grade 2A), pero deben informar a sus pacientes que a pesar del hecho de que este tipo de tratamiento ha demostrado un efecto beneficioso en la prevención de la osteoporosis (Grade 2A), no hay datos disponibles en la reducción del riesgo de fractura.

Moduladores selectivos de receptores de estrógenos

- Para las mujeres posmenopáusicas recientes sin síntomas vasomotores y candidatas a terapia farmacológica para la osteoporosis, sugerimos los SERMs como primera línea de opciones.
- Sugerimos los SERMs en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (baja DMO [T-*score* <–2,5] y sin fracturas por fragilidad) (Grado 2B).

  Hay consideraciones no-esqueléticas con los SERMs que pueden desempeñar un papel importante en la selección de pacientes para la terapia: una reducción del riesgo de cáncer de mama, pero un aumento de eventos tromboembólicos y sofocos, y ningún efecto aparente sobre las enfermedades del corazón o el endometrio.
- **Tamoxifeno no** es de primera línea para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, si una mujer posmenopáusica está utilizando tamoxifeno como terapia para el cáncer de mama, muestra también disminución de su riesgo de osteoporosis.

  En cambio, tamoxifeno bloquea la acción del estrógeno sobre el hueso y provoca una disminución en la densidad ósea en mujeres premenopáusicas. Así, las mujeres premenopáusicas que tomen tamoxifeno requieren evaluación de su densidad mineral ósea.
- El **raloxifeno** ha sido el SERM más ampliamente utilizado, y su eficacia en la reducción del riesgo de fractura vertebral está bien descrito (Grade 2A).
- El **bazedoxifeno** ha demostrado una eficacia similar en las fracturas vertebrales (Grade 2A), así como eficacia en un subgrupo de pacientes de alto riesgo de fracturas no vertebrales (Grado 2C).
- Hasta que la combinación bazedoxifeno/estrógenos conjugados, denominados los *tissue-selective estrogen complexes* (TSECs) estén disponibles, el papel principal de los SERMs es en las mujeres con menopausia reciente la población más joven, donde esta estrategia ofrece el doble beneficio de la protección ósea y beneficios extraesqueléticas (endometrio y mama).

Bisfosfonatos

- El tratamiento con alendronato y risedronato, se debe considerar para disminuir el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera (Grade 2A).

  Aunque ibandronato oral pueda ser más conveniente para las pacientes, no ha sido establecida la reducción del riesgo de fractura de cadera.

  El ácido zoledrónico por vía intravenosa ha demostrado eficacia para la prevención de fracturas. Sin embargo, faltan datos de datos de seguridad más allá de tres años en pacientes con osteoporosis.
- Los bisfosfonatos orales no se deben utilizar en pacientes con antecedentes de reflujo gastroesofágico o úlcera péptica (Grade 2B). Es una contraindicación absoluta en pacientes con esófago de Barrett.
- Dados los posibles riesgos se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento con bisfosfonatos en cada paciente, particularmente después de 5 años de tratamiento.

Ranelato de estroncio

- Los estudios realizados demuestran su capacidad para mejorar los parámetros de calidad ósea, aumentar la DMO y reducir el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales (Grade 2A) y de cadera (Grade 2C).
- Ha demostrado eficacia en mujeres osteopénicas y osteoporóticas, tanto con fracturas como sin ellas, y tanto en los primeros años después de la menopausia como en mujeres mayores.
- Después de la revisión del balance beneficio-riesgo, se han introducido nuevas contraindicaciones de uso de ranelato de estroncio, no debiendo utilizarse en:
  - Pacientes con tromboembolismo venoso actual o previo (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar).
  - Pacientes inmovilizados de forma temporal o permanente.
  - Adicionalmente, se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de reacciones dermatológicas graves y de sus posibles signos y síntomas con objeto de facilitar la detección precoz de este tipo de reacciones.

Denosumab

- Denosumab es un tratamiento altamente efectivo y seguro para pacientes con osteoporosis y que se encuentren en alto riesgo de fractura. Reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera (Grade 2A).
- Su administración de dos veces al año puede mejorar significativamente el cumplimiento, en comparación con los medicamentos que se toman por vía oral ya sea semanal o mensual. Aunque pueda parecer que su coste es alto, su administración semestral hace que sea equivalente a la de productos de uso diario, semanal o mensual.
  Denosumab es una opción alternativa para las pacientes que no toleren los bisfosfonatos orales o que tengan dificultades con los requisitos de dosificación o tengan insuficiencia renal.

Hormona paratiroidea

- Sugerimos terapia de PTH en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis severa (baja DMO [T-*score* <–2,5] y al menos una fractura por fragilidad ósea), que sean incapaces de tolerar cualquiera de los bisfosfonatos disponibles (Grade 2B).
- En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis **severa** (baja DMO [T-*score* <–2,5] y al menos una fractura por fragilidad ósea) que siguen fracturándose después de un año de tratamiento con bisfosfonatos, se sugiere suspender el bisfosfonato y cambiar a la terapia con PTH recombinante humana (Grade 2B).
  Otras candidatas a la hormona paratiroidea son las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que no toleren los bisfosfonatos, o que tengan contraindicaciones relativas a los bisfosfonatos (acalasia, esófago escleroderma, estenosis esofágica), además de las contraindicaciones relativas para SERMs (trombosis, sofocaciones), o para quienes otras terapias de osteoporosis fallan (fractura con pérdida de DMO, a pesar del cumplimiento terapéutico).

Calcitonina

- El tratamiento con calcitonina se puede considerar para disminuir el riesgo de fracturas vertebrales y para reducir el dolor asociado con fracturas vertebrales agudas. (Grade 2C)

Pobre respuesta

- Se debe ser prudente al valorar la respuesta en el seguimiento densitométrico. Es necesario descartar el fenómeno de "regresión a la media".
- Ante el hallazgo de una disminución de la DMO clínicamente significativa en una paciente tratada se debe realizar una evaluación adicional de los factores contribuyentes, que pueden incluir la falta de adherencia a la terapia, malabsorción gastrointestinal, consumo inadecuado de calcio y vitamina D, o el desarrollo de una enfermedad o trastorno con efectos adversos sobre el esqueleto.
- A pesar de la disponibilidad de medicamentos eficaces para la osteoporosis, algunas pacientes con osteoporosis experimentarán la pérdida ósea mientras estén recibiendo monoterapia.

Intervenciones dentales durante el tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento:

- Se debe realizar una valoración en todas las pacientes del estado de su salud buco-dental.
- En caso de que se compruebe que la paciente tiene una mala salud buco-dental, debe ser examinada por un odontólogo.
- En general, en caso de indicarse tratamiento odontológico, éste deberá completarse antes de iniciar el bisfosfonato.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos:

- Se recomiendan revisiones regulares por un odontólogo. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente problemas dentales.
- Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).

- No hay datos que sugieran que la interrupción de los bisfosfonatos previa a los procedimientos dentales reducen el riesgo de ONM. Además, los bisfosfonatos permanecen en el hueso durante años. Sin embargo, si una paciente decide dejar el bisfosfonato, es poco probable que existan consecuencias a corto plazo negativos sobre la DMO o del riesgo de fractura.

Duración del tratamiento

- Para pacientes con bisfosfonatos por cinco años que sean de riesgo de fractura (fracturas previas, edad avanzada, frágil, alto riesgo de caídas, etc), sugerimos continuar el tratamiento (Grade 2B). Beneficio residual tras suspender la terapia no se ha demostrado en esta población. Además, los beneficios de continuar el tratamiento probablemente sean mayores que el riesgo de ONM, una complicación extremadamente rara.
- Para pacientes tratadas con alendronato durante cinco años que tengan una DMO estable, sin fracturas vertebrales previas, y que sean de bajo riesgo de fractura en un futuro próximo, se sugiere suspender el fármaco (Grade 2C). A continuación, sugerimos un seguimiento densitométrico. El medicamento debe ser reanudado si la DMO disminuye al menos en dos mediciones consecutivas de DXA realizadas por lo menos un año de diferencia.
- Los datos que demuestran beneficio residual tras interrumpir risedronato después de cinco años de uso aún no están disponibles. Hasta que estos estudios estén disponibles para pacientes que tomaron risedronato durante tres años, les sugerimos continuar el tratamiento (Grade 2C).

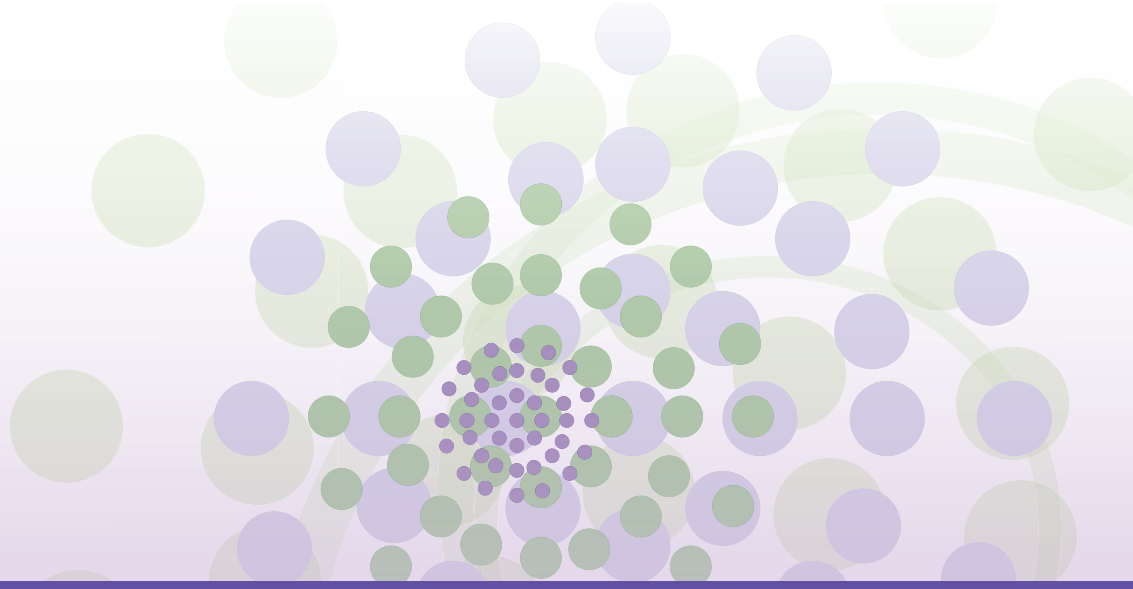
Bibliografía

1. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD000227.
2. Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios. Nota informativa de la AEMPS: Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. 2009 [actualizado Sept 2009; citado Marzo 2012]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI 2009-10bisfosfonatos.htm.
3. Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios. Nota informativa de la AEMPS: Bisfosfonatos y Riesgo de Fracturas Atípicas de fémur. [actualizado Abril 2011; citado Marzo 2012]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_04-2011.htm
4. Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios. Nota informativa de la AEMPS: Ranelato de Estroncio (OSSEOR®, PROTELOS®): Riesgo de Tromboembolismo Venoso y Reacciones Dermatológicas Graves. Nuevas Contraindicaciones de uso. [actualizado 2012; citado Marzo 2012]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_04-2012.htm
5. American Association of Clinical Endocrinologists. The long awaited Institute of Medicine report on "Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D" was released November 30th and is available. American Association of Clinical Endocrinologists [actualizado 2012; citado Marzo 2012]. Disponible en: www.aace.com/node/205
6. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. N *Engl* J *Med*. 2010; 362:1761–71.
7. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, 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.
8. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2010; 21:1657–80.
9. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ. 2010; 341:c3691.
10. Boonen S, Vanderschueren D, Venken K, Milisen K, Delforge M, Haentjens P. Recent developments in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: enhanced efficacy by enhanced compliance. J *Intern Med*. 2008; 264:315–32.
11. Breart G, Cooper C, Meyer O, Speirs C, Deltour N, Reginster JY. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int*. 2010;21:1181–7.
12. Breuil V, Cortet B, Cotté FE, Arnould B, Dias-Barbosa C, Gaudin AF, et al. *Validation of the adherence evaluation of osteoporosis treatment* (ADEOS) *questionnaire for osteoporotic postmenopausal women*. *Osteoporos Int*. 2012 Feb; 23(2): 445-55.
13. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, et al; National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. Osteoporos *Int*. 2008; 19(4):449–458.
14. Díez-Pérez A, González-Macias J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporos Int*. 2008; 1 9:1511–6.
15. European Medicines Agency. Search for Medicines. 2012 [actualizado 2012; citado Mayo 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/ index
16. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2009; 7:84–90.
17. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J *Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1586–92.
18. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD000333
19. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). 2007 ISCD Official Posi-tions. Middletown; 2007 [actualizado 2007; citado Mayo 2012]. Disponible en: http://www.iscd.org/.
20. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007; 18:1033–46.
21. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008; 19:385–97.

22. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008; 19:399–428.
23. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Strom O, Borgstrom F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010; 21 Suppl 2:S407–13.
24. NAMS. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010; 17(1): 25–54.
25. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation: Washington DC; 2010.
26. National Osteoporosis Guideline Group. NOGG. Sheffield: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases; 2010 [actualizado Enero 2012; citado Marzo 2012]. Disponible en: http://www.shef.ac.uk/NOGG/.
27. Naves M, Diaz-López JB, Gómez C, Rodriguez-Rebollar A, Rodriguez-Garcia M, Cannata-Andia JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2003; 14:520–4.
28. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodriguez-Rebollar A, Cannata-Andia JB. Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female Spanish population older than 50. *Osteoporos Int*. 2005;16:2013–7.
29. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. 2008 [actualizado 2012; citado Mayo 2011]. Disponible en: www.nof.org.
30. Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2010; 153:99–111.
31. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD005326.
32. Palacios S, Christiansen C, Sánchez Borrego R, Gambacciani M, Hadji P, et al. Recommendations on the management of fragility fracture risk in women younger than 70 years. *Gynecol Endocrinol*. 2012 05/2012; DOI: 10.3109/09513590.2012.679062
33. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 6:325–43
34. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the alert. *Osteoporos Int*. 2008;19:1811–2.
35. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011 Apr; 9; 377(9773): 1276-87
36. Rheumatology ACo. Denosumab. 2010 [actualizado Octubre 2010; citado Abril 2012]. Disponible en: http://www.rheumatology.org/publications/hotline/20101018denosumab.asp.
37. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res*. 2005; 20:177–84.
38. SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica glucocorticoidea y del varón. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2009; 1:53–60.
39. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2010 [actualizado 2012; citado Mayo 2012]. Disponble en: http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm.
40. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD001155.

Información para las mujeres:

Prevención y tratamiento de la Osteoporosis Posmenopáusica



Documento dirigido al profesional sanitario para informarle del contenido de la MenoGuía para pacientes

Información para las mujeres: Prevención y tratamiento de la Osteoporosis Posmenopáusica

Las MenoGuías de la AEEM ofrecen material informativo para dar respuesta, en un lenguaje sencillo, a las cuestiones básicas que se plantea la población en general.
Esta información no pretende ser un sustituto del consejo médico, diagnóstico o tratamiento. Busque siempre la opinión de su propio médico u otro profesional sanitario cualificado respecto a cualquier duda. © 2012 AEEM.

Autor: Rafael Sánchez Borrego (*Barcelona*)

Editor Invitado: Antonio Cano Sánchez (*Valencia*)

Actualización de la información: Mayo 2012.

Osteoporosis

La osteoporosis es un problema común que hace que los huesos se vuelven anormalmente delgados, débiles y quebradizos (fractura). Las mujeres corren un mayor riesgo de osteoporosis después de la menopausia, debido a los menores niveles de estrógenos, una hormona femenina que ayuda a mantener la masa ósea.

Afortunadamente, se dispone de tratamientos preventivos que pueden ayudar a mantener o aumentar la densidad ósea. Para las que ya estén afectas por la osteoporosis, el diagnóstico temprano de pérdida ósea y la evaluación del riesgo de fractura son esenciales ya que las terapias disponibles pueden reducir la posterior pérdida ósea o aumentar la densidad ósea.

El organismo está constantemente descomponiendo el hueso antiguo y fabricando hueso nuevo. Si usted sufre osteoporosis, su organismo descompone el hueso con más velocidad de la que lo forma y, por eso, va perdiendo hueso gradualmente. El hueso se vuelve más fino y frágil, sobre todo después de la menopausia.
Muchas personas con osteoporosis no sufren síntomas e incluso ignoran su enfermedad. Sin embargo, la osteoporosis aumenta el riesgo de fracturas (rotura del hueso), sobre todo en la columna vertebral, las caderas y las muñecas.

Prevención de la osteoporosis

Algunos de los tratamientos más importantes para la prevención de la osteoporosis incluye la dieta, el ejercicio y no fumar.

Dieta

Una dieta óptima para prevenir o tratar la osteoporosis incluye consumir una cantidad adecuada de calorías, así como cantidades óptimas de calcio y vitamina D, que son esenciales para ayudar a mantener la formación ósea y la densidad mineral adecuadas.

Ingesta de Calcio

Los expertos recomiendan que las mujeres premenopáusicas consuman por lo menos 1.000 mg de calcio por día, lo que incluye calcio en los alimentos y bebidas, además de suplementos de calcio. Las mujeres posmenopáusicas deben consumir 1.200 mg de calcio al día (total de la dieta y suplementos). Sin embargo, usted no debe tomar más de 2.000 mg de calcio por día debido a la posibilidad de efectos secundarios.

Las principales fuentes dietéticas de calcio incluyen la leche y otros productos lácteos, como queso, yogurt y verduras verdes, como la col rizada y el brócoli. Una forma aproximada de estimar la ingesta de calcio en la dieta consiste en multiplicar el número de raciones de productos lácteos que se consumen cada día por 300 mg.

Contenido de calcio en alimentos y bebidas

ALIMENTO	CALCIO, MILIGRAMOS
Leche (descremada, 2%, o en su totalidad)	300
Yogur	250
Zumo de naranja (enriquecida con calcio, 1 vaso)	300
Queso (1 porción)	195-335 (queso seco = más calcio)
Requesón (1/2 porción)	130
Helado	100
Leche de soja (1 vaso)	100
Verduras verdes (1/2 plato cocido)	50-135
Almendras (24 unidades)	70
Naranja (1 mitad)	60

Sugerimos suplementos de calcio (carbonato de calcio o citrato de calcio) para las mujeres que no puedan obtener suficiente calcio en su dieta. Dosis de calcio superiores a 500 mg/día se deben tomar en dosis divididas (por ejemplo, por la mañana y noche).

Ingesta de vitamina D

Los expertos recomiendan que las mujeres posmenopáusicas consuman 800 unidades internacionales (UI) de vitamina D todos los días. Esta dosis parece reducir la pérdida ósea y la tasa de fracturas en mujeres mayores que tienen una ingesta adecuada de calcio (descrita anteriormente). Aunque la dosis óptima no se ha establecido claramente en mujeres premenopáusicas, por lo general se sugiere 600 unidades internacionales de vitamina D al día.

La leche enriquecida con vitamina D es una fuente primaria dietética de vitamina D, que contiene aproximadamente 100 UI por cada taza. Se recomiendan suplementos de vitamina D para todas las pacientes con osteoporosis cuya ingesta de vitamina D esté por debajo de 400 UI por día.

Suplementos proteicos

Los suplementos de proteínas se puede recomendar en algunas personas para asegurar la ingesta suficiente de proteínas. Esto puede ser particularmente importante para aquellas que ya han tenido una fractura osteoporótica.

Ingesta de alcohol, cafeína, y sal

Beber alcohol en exceso (más de tres bebidas al día) puede aumentar el riesgo de fractura debido a un mayor riesgo de caídas, la mala alimentación, etc, por lo que debe ser evitado.

La restricción de la cafeína o la sal no ha demostrado prevenir la pérdida ósea en las personas que consumen una cantidad adecuada de calcio.

Ejercicio

El ejercicio puede disminuir el riesgo de fractura mediante la mejora de la masa ósea en mujeres premenopáusicas y ayudando a mantener la densidad ósea de las mujeres después de la menopausia. Por otra parte, el ejercicio puede disminuir la tendencia a caerse debido a la debilidad. La actividad física reduce el riesgo de fractura de cadera en mujeres mayores como resultado de incrementar la fuerza muscular. Se recomienda hacer ejercicio por lo menos 30 minutos tres veces por semana.

Los beneficios del ejercicio se pierden rápidamente al abandonar su práctica. Un régimen mantenido de ejercicios, con carga de peso, que

una persona disfruta aumenta la posibilidad de que la persona continúe a largo plazo.

Fumar

Dejar de fumar es muy recomendable para la salud ósea, ya que fumar acelera la pérdida de masa ósea. Un estudio sugirió que las mujeres que fuman un paquete al día durante la edad adulta tienen una reducción del 5 a 10% en la densidad ósea a la menopausia, lo que resulta en un aumento del riesgo de fractura.

Caídas

Las caídas aumentan significativamente el riesgo de fracturas por osteoporosis en adultos mayores. La adopción de medidas para prevenir las caídas puede reducir el riesgo de fracturas. Dichas medidas pueden incluir:

- Evitar las alfombras y cables eléctricos sueltos o cualquier otro elemento suelto en el hogar que pudiera dar lugar a tropiezos, resbalones y caídas.
- Proporcionar una iluminación adecuada en todas las áreas dentro y alrededor del hogar, incluyendo las escaleras y entradas.
- Evitar caminar sobre superficies resbaladizas, como hielo o pisos mojados o encerados.
- Evitar caminar por zonas desconocidas.
- Revisar los regímenes de medicamentos sustituyendo aquellos medicamentos que puedan aumentar el riesgo de caídas por otros que tengan menos probabilidades de hacerlo.
- Visita a un oftalmólogo u optometrista con regularidad para obtener las gafas óptimas.

Medicaciones

Un tratamiento prolongado y/o dosis altas de ciertos medicamentos pueden aumentar la pérdida de hueso. El uso de estos medicamentos debe ser supervisado por un médico y reducirlos o suspenderlos cuando sea posible. Dichos medicamentos incluyen:

- Glucocorticoides (por ejemplo, prednisona).
- Heparina, una medicación usada para prevenir o tratar anomalías de la coagulación de la sangre (por ejemplo, anticoagulantes).
- Vitamina A y ciertos retinoides sintéticos (por ejemplo, etretinato).
- Ciertos fármacos antiepilépticos (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, primidona, fenobarbital, y valproato).

Medicamentos para la osteoporosis

Las medidas no farmacológicas mencionadas anteriormente pueden ayudar a reducir la pérdida ósea. Un medicamento también se puede recomendar para ciertas mujeres que tengan o que estén en riesgo de osteoporosis.

¿Quién necesita tratamiento farmacológico?

Las personas con mayor riesgo de fractura son las que tienen más probabilidades de beneficiarse de la terapia con medicamentos. Se recomienda el tratamiento farmacológico en aquellas mujeres posmenopáusicas con antecedentes de fractura vertebral o de cadera o con osteoporosis (T-*score* ≤ –2,5). Una explicación de las puntuaciones T se proporciona en la siguiente tabla 1.

Además, se recomienda tratamiento farmacológico para las personas con osteopenia (T-*score* entre –1,0 y –2,5) y que tengan además otros factores de riesgo de fractura. Han aparecido herramientas clínicas para calcular la probabilidad de riesgo de cada persona.

Terapia hormonal de la menopausia

En el pasado, la terapia de estrógenos solos o combinados con gestágenos se consi-

Tabla 1. Categorías de diagnóstico para osteopenia y osteoporosis basado en la medición de densidad mineral ósea.

CATEGORÍA	MASA ÓSEA
Normal	Un valor de densidad mineral ósea (DMO) dentro de una desviación estándar de la referencia media de mujeres adultas jóvenes (T-*score* mayor o igual a –1 DE).
Baja masa ósea (osteopenia)	Un valor de DMO mayor de una, pero menor a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la referencia media de mujeres adultas jóvenes (T-*score* menor que –1 y mayor que –2,5).
Osteoporosis	Un valor de DMO 2,5 o más desviaciones estándar por debajo de la referencia media de mujeres adultas jóvenes (T-*score* menor o igual a –2,5).
Osteoporosis severa (establecida)	Un valor de DMO más de 2,5 desviaciones estándar por debajo de la referencia de la media de mujeres adultas jóvenes en presencia de una o más fracturas por fragilidad.

Datos de: World Health Organization Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary report of a WHO Scientific Group. 2007; WHO, Geneva

deró la mejor manera de prevenir la osteoporosis posmenopáusica y a menudo se utilizó para el tratamiento. Los datos del *Women's Health Initiative* (WHI), un ensayo clínico a gran escala, mostró que la terapia combinada con estrógenos-progestágenos redujo el riesgo de fractura vertebral y de cadera en un 34%. Una reducción similar del riesgo de fractura se observó en las mujeres que tomaron estrógenos solos.

Los estrógenos tienen la ventaja adicional de controlar los síntomas menopáusicos. Sin embargo, el estudio WHI encontró que la terapia con estrógenos más progestágenos no reducía el riesgo de enfermedad coronaria, y aumentaba ligeramente el riesgo de cáncer de mama, accidente cerebrovascular y coágulos de sangre.

Sin embargo, aquellas mujeres posmenopáusicas que utilizan estrógenos para alivio de sus síntomas de la menopausia y las que no pueden tolerar otros tipos de tratamiento para la osteoporosis, están protegidas frente a la pérdida ósea y por lo tanto no son necesarios medicamentos adicionales para prevenir la pérdida ósea.

Los estrógenos pueden ser un tratamiento apropiado para la prevención de la osteoporosis en las mujeres jóvenes cuyos ovarios no producen estrógenos. Este tratamiento se puede administrar en forma de parche para la piel o por vía oral, como una píldora anticonceptiva.

Medicamentos "simuladores de los estrógenos"

Ciertos medicamentos, conocidos como moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs, *en inglés*), sin ser hormonas producen efectos similares a los estrógenos en el hueso. Estos medicamentos proporcionan protección contra la pérdida ósea en la posmenopausia. Además, los SERMs disminuyen el riesgo de cáncer de mama en las mujeres que están en alto riesgo. Los SERMs actualmente disponibles incluyen a bazedoxifeno, raloxifeno y tamoxifeno.

Los SERMs no son recomendables para las mujeres que no han alcanzado la menopausia.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son fármacos que retardan la descomposición y eliminación de hueso (es decir, la reabsorción). Son ampliamente utilizados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

Estos medicamentos deben tomarse a primera hora de la mañana con el estómago vacío y con un vaso grande de agua (no gaseosa). Entonces debe esperar:

- Por lo menos media hora (con alendronato y risedronato antes de comer o de tomar otros medicamentos.
- Por lo menos una hora (con ibandronato) antes de comer o de tomar otros medicamentos.

Estas instrucciones de dosificación ayudan a reducir el riesgo de efectos secundarios y potenciales complicaciones.

Las pacientes deben permanecer en posición vertical (sentada o de pie) durante al menos 30 minutos después de tomarse cualquier bisfosfonato oral para reducir al mínimo el riesgo de reflujo.

Efectos secundarios de los bifosfonatos

La mayoría de las personas que toman bisfosfonatos no tienen efectos secundarios graves relacionados con la medicación. Sin embargo, es importante cumplir las instrucciones de la toma de medicación, recostarse o comer antes del tiempo recomendado tras tomar una dosis aumenta el riesgo de malestar estomacal.

Ha habido preocupación por el uso de los bisfosfonatos en personas que requieren algún tipo de intervención dental invasiva. Un problema conocido como necrosis avascular u osteonecrosis de la mandíbula se ha desarrollado en personas que usaron los bisfosfonatos. El riesgo de este problema es muy pequeño en las personas que toman bisfosfonatos para la prevención y tratamiento de osteoporosis. Sin embargo, existe un riesgo ligeramente mayor de este problema cuando se administran dosis altas de bisfosfonatos intravenosos durante algún tratamiento contra el cáncer.

No es necesario para la mayoría de la gente interrumpir la toma de bisfosfonatos antes de alguna intervención dental (por ejemplo, la extracción de un diente o un implante). Sin embargo, las personas que toman un bisfosfonato como parte de un tratamiento para el cáncer deben consultar a su médico antes de que se les practique cualquier intervención dental.

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio es un medicamento no hormonal que reduce el riesgo de fracturas en la columna y en la cadera. El ranelato de estroncio reduce la descomposición ósea y estimula la nueva formación de hueso, y por tanto, disminuye el riesgo de fracturas.

Este medicamento podría enmascarar el resultado de las densitometrías, al permanecer adherido al tejido óseo.

Antes de iniciar el tratamiento con ranelato de estroncio consulte con su médico:

- Si sufre una enfermedad renal grave,
- Si está o ha estado en tratamiento por algún problema de coagulación,
- Si tiene que permanecer en la cama durante un largo periodo de tiempo o va a ser operada. El riesgo de trombosis venosa (coágulos de sangre en las piernas) aumenta cuando se prolonga la inmovilización,
- Este medicamento no debe administrarse a niños y adolescentes.

Durante el tratamiento, si sufre una reacción alérgica (como inflamación de la cara, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar, erupción cutánea), debe interrumpir inmediatamente su tratamiento con esta sustancia y acudir al médico.

Los alimentos, la leche y los productos lácteos reducen la absorción del ranelato de estroncio. Se recomienda tomar este medicamento separado de las comidas, preferiblemente al acostarse y al menos 2 horas después de tomar alimentos, leche o productos lácteos o suplementos de calcio.

Denosumab

El denosumab es un anticuerpo dirigido contra un factor (RANKL) involucrado en la formación de las células que descomponen el hueso. Denosumab mejora la densidad mineral ósea y reduce las fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Se administra como una inyección bajo la piel una vez cada seis meses. A pesar de que denosumab es generalmente bien tolerado, los efectos secundarios pueden incluir infecciones de la piel (celulitis) y eczema. También puede producir una disminución leve y transitoria de los niveles de calcio en

la sangre, pero esto no suele ser un problema en pacientes con buena función renal, que está tomando suficiente calcio y vitamina D.

Denosumab no se debe administrar a pacientes con niveles bajos de calcio hasta que se corrijan.

Hormona paratiroidea (PTH)

La PTH es producida por las glándulas paratiroides y estimula la resorción ósea y la formación de hueso nuevo. La administración intermitente estimula la formación más que la reabsorción. Los ensayos clínicos sugieren que la terapia con PTH es eficaz en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

Un preparado de PTH, administrado mediante una inyección diaria, está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis severa durante dos años. Es más eficaz en la construcción de la densidad ósea de la columna y en la reducción del riesgo de fractura de columna que cualquier otro tratamiento. Debido a que requiere una inyección diaria y es caro, por lo general se reserva para pacientes con osteoporosis severa de la cadera o la columna vertebral (T-*score* <–2,5 y una fractura relacionada con la osteoporosis). No se recomienda para las mujeres premenopáusicas.

Calcitonina

La calcitonina es una hormona producida por la glándula tiroides que, junto con la hormona paratiroidea, ayuda a regular las concentraciones de calcio en el cuerpo. A veces se recomienda la calcitonina sintética como un tratamiento para la osteoporosis. La calcitonina se puede administrar mediante pulverización nasal o por inyección (calcitonina de salmón subcutánea). La administración nasal suele ser preferible debido a la facilidad de uso y debido a que las inyecciones tienden a causar más náuseas y enrojecimiento.

Generalmente, se prefieren otros fármacos a la calcitonina, ya que no está claro si la calcitonina mejora otro hueso que no sea la columna vertebral. Sin embargo, debido a sus efectos de alivio del dolor (analgésico), la calcitonina puede ser sugerida como terapia de primera línea para aquellas mujeres que tienen un repentino e intenso (agudo) dolor debido a las fracturas vertebrales. El régimen de tratamiento se suele cambiar una vez que cese el dolor agudo o si el dolor no desaparecen en un período prolongado (por ejemplo, cuatro semanas).

Seguimiento del tratamiento

La evaluación puede estar recomendada para monitorizar la respuesta de una persona a la terapia para la osteoporosis. Esto puede incluir la práctica de una densitometría o pruebas analíticas que indican el remodelado óseo (es decir, la tasa de formación de hueso nuevo y la ruptura).