

Osteoporosis: actualización

PUNTOS CLAVE

- El **diagnóstico** de la osteoporosis se basa en dos aspectos fundamentales: la detección de riesgos de fractura (escala *FRAX*) y la densitometría ósea (*DXA*), enfocada a medir la densidad mineral ósea (DMO).
- Se diferencian **osteoporosis primaria**, debida a la pérdida ósea en hombres y en mujeres (postmenopáusica), con cifras de DMO de *T-score* $\leq -2,5$ DE; y **osteoporosis secundaria**, causada por algunas enfermedades o medicamentos, siendo la osteoporosis inducida por glucocorticoides la más frecuente (diagnóstico: cifras de DMO de *T-score* $\leq -1,5$ DE).
- El tratamiento de la osteoporosis tiene como objetivo la **prevención de fracturas por fragilidad** (vertebrales, no vertebrales y de cadera), distinguiéndose prevención primaria (sin antecedentes de fracturas previas) y secundaria (en pacientes con fracturas previas).
- Los **bifosfonatos** son el tratamiento de elección de la osteoporosis, especialmente **alendrónico** y **risedrónico** orales. El **zoledrónico** IV supone una alternativa a los bifosfonatos orales en la mayoría de los casos, pero puede considerarse de elección en algunas situaciones (p. ej.: en hombres).
- **Denosumab** es una alternativa cuando los bifosfonatos están contraindicados, no se toleran o no se puede cumplir el tratamiento, pero precisa de la instauración de un tratamiento antirresortivo (p. ej.: bifosfonato) cuando se suspende su administración.
- **Teriparatida**, es una alternativa en determinados casos de osteoporosis vertebral grave. Se administra por inyección subcutánea diaria durante un máximo de 24 meses.
- **Romosozumab** está indicado en osteoporosis postmenopáusica grave, pero no se financia por el Sistema Nacional de Salud por cuestiones de eficacia clínica y seguridad.



INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y alteración en la microarquitectura que afecta a la calidad y la cantidad de hueso, aumentando la fragilidad y predisponiendo a sufrir fracturas ante un mínimo traumatismo (1-3).

Generalmente es un proceso que se desarrolla con la edad y su prevalencia es cinco veces mayor en mujeres que en hombres, aumentando en ambos con la edad. Se relaciona con algunas enfermedades (diabetes, enfermedad renal crónica, etc.), tratamientos farmacológicos (p. ej.: glucocorticoides), factores hereditarios, ambientales y estilos de vida (1,2).

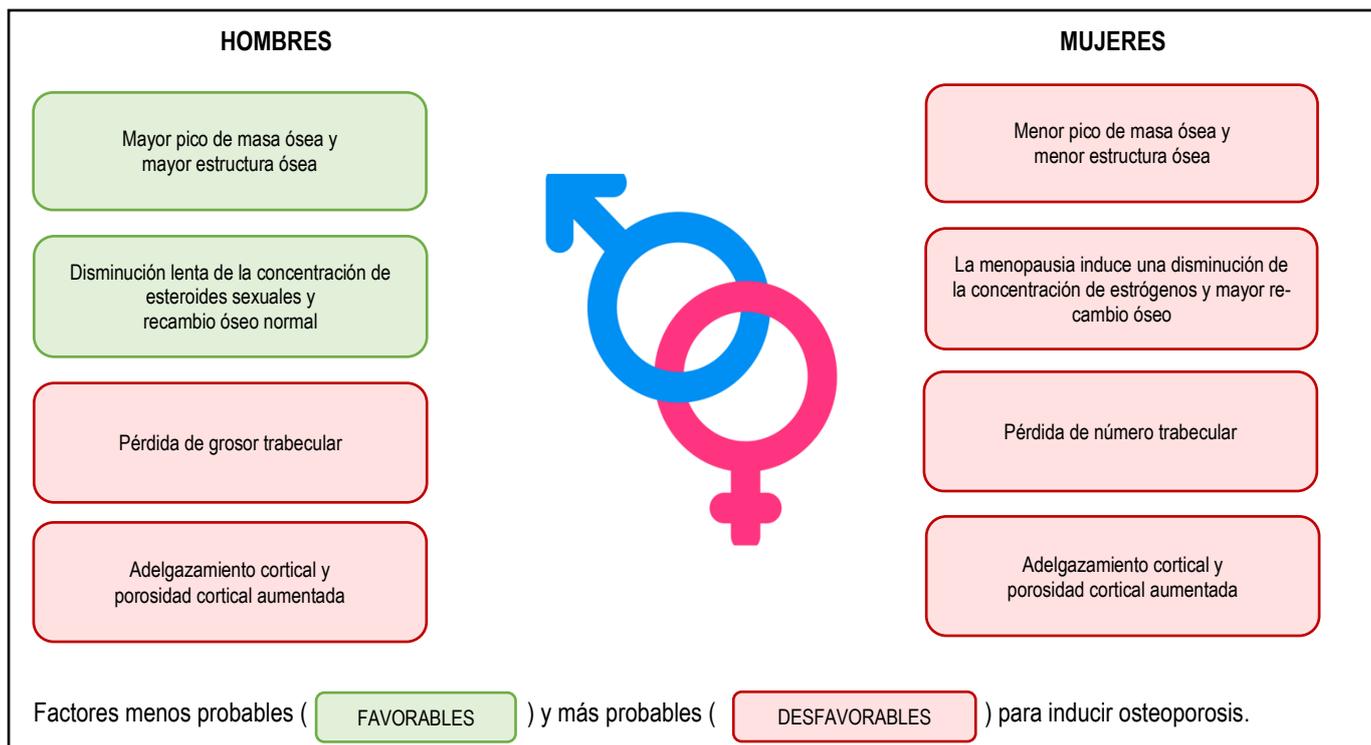
El **objetivo del tratamiento de la osteoporosis es reducir el riesgo de fracturas**, especialmente las de cadera y vertebrales que se asocian a pérdida de calidad de vida, aumentan la mortalidad y tienen consecuencias socio-sanitarias (1,2). Una estimación ha previsto un aumento del 28% en el número anual de casos de fracturas por fragilidad en la población de la Unión Europea, pasando de los 3,5 millones de 2010 a 4,5 millones en 2025 (4).

Recientemente se ha publicado el documento titulado: [Recomendaciones de uso racional para el tratamiento farmacológico de la osteoporosis](#), que ha sido elaborado por el Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento del SAS en colaboración con las Sociedades Científicas de medicina, farmacia y fisioterapia implicadas en esta enfermedad. El documento recoge las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica y otros documentos basados en la evidencia sobre osteoporosis (1). El objetivo de este artículo es difundir y complementar la información de este documento.

SUMARIO

- Introducción.
- Envejecimiento óseo.
- Criterios diagnósticos.
- Tipos de osteoporosis.
- Medidas de tratamiento no farmacológicas.
- Tratamiento farmacológico.
 - Bifosfonatos.
 - Denosumab.
 - Raloxifeno y bazedoxifeno.
 - Terapia hormonal sustitutiva.
 - Calcio y vitamina D.
 - Teriparatida.
 - Romosozumab.
- Bibliografía.

Figura 1. Características del desarrollo óseo y envejecimiento en hombres y mujeres



Tomada de (5).

ENVEJECIMIENTO ÓSEO

El hueso se remodela a lo largo de la vida a través de un proceso ordenado, durante el cual la reabsorción ósea (destrucción de hueso viejo) es seguida por la formación de hueso nuevo, mediada por osteoclastos y osteoblastos, respectivamente. En las personas jóvenes la cantidad de hueso reabsorbido y la cantidad de hueso de nueva formación es cuantitativamente similar (equilibrio de remodelación). Cuando la reabsorción ósea supera la formación ósea, se produce un desequilibrio de remodelación negativo teniendo como resultado la pérdida ósea y la alteración de la microarquitectura del hueso, un proceso que se suele asociar al proceso de envejecimiento en mujeres. En los hombres, el envejecimiento se asocia con una formación ósea reducida y un recambio óseo bajo, y los cambios en la matriz y composición mineral del hueso también pueden contribuir a aumentar la fragilidad ósea. Todas estas características contribuyen a que se produzcan menos fracturas en hombres que en mujeres (4,5).

El esqueleto humano está compuesto de hueso esponjoso o trabecular (predominante en las vértebras) y hueso cortical (mayoritariamente en huesos largos). El patrón de pérdida ósea difiere entre hombres y mujeres: mientras que las mujeres suelen perder número **trabecular** (cantidad de trabéculas), los hombres pierden espesor trabecular. La reducción del número trabecular tiene un mayor efecto sobre la resistencia ósea que la reducción en el espesor trabecular, por lo que la probabilidad de fractura es mayor en mujeres que en hombres. En cuanto al hueso **cortical**, el envejecimiento se asocia a un aumento de la reabsorción en la superficie endocortical de modo que, el adelgazamiento de la corteza y el aumento de la porosidad cortical dan como resultado una disminución de la DMO volumétrica cortical y una reducción de la resistencia ósea a las fracturas. El proceso de reabsorción

cortical está asociado a la disminución de esteroides sexuales. Usualmente comienza alrededor de los 40 años. En las mujeres se observa una aceleración perimenopáusica y en los hombres se acelera cuando superan los 70 años (ver figura 1) (4,5).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En el diagnóstico inicial debe realizarse historia clínica y exploración física. La **historia clínica o anamnesis** está orientada principalmente a la detección de riesgos (modificables y no modificables), comorbilidades y tratamientos concomitantes (ver tabla 1); y la **exploración física** debe incluir peso, talla e índice de masa corporal (IMC). La valoración de la movilidad en la espalda, presencia de deformidades (especialmente cifosis), dolor en apófisis espinosas y disminución de la talla (>3 cm/año) pueden servir como predictores de la presencia de fracturas osteoporóticas (1,6,7).

Ciertos factores de riesgo (edad, antecedentes de fractura, glucocorticoides) contribuyen al riesgo de fractura independientemente de la DMO, por lo que se recomienda que la evaluación de riesgo de fractura por fragilidad no se base exclusivamente en la medición de DMO (6,8). Existen diversas herramientas para evaluar el riesgo de fractura, y la Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda utilizar la **escala FRAX** (*Fracture Risk Assessment Tool*), que fue desarrollada por la OMS para calcular la probabilidad de fractura a 10 años para las denominadas fracturas mayores o principales: cadera, vertebral clínica, muñeca y húmero proximal, y clasifica el riesgo como: bajo <10%; moderado: 10-20%; y, alto >20% (1-4,6,7,9,10). Esta herramienta ha sido la más estudiada y se ha incorporado a numerosas guías de práctica clínica, aunque difieren en cómo se utiliza para establecer el umbral de tratamiento (3).

Tabla 1. Factores de riesgo asociados con fracturas por fragilidad

CATEGORÍA DEL RIESGO	FACTOR CAUSAL
Factores de riesgo no modificables	Fractura previa Antecedentes familiares de osteoporosis Menopausia precoz (antes de los 45 años)
Factores de riesgo modificables	IMC <20 kg/m ² Consumo de tabaco Baja DMO Consumo de alcohol
Enfermedades coexistentes	Diabetes Enfermedades reumáticas inflamatorias (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico) Enfermedad inflamatoria intestinal o malabsorción Pacientes institucionalizados con epilepsia Infección por VIH Hiperparatiroidismo primario y otras enfermedades endocrinas Enfermedad hepática crónica Enfermedades neurológicas (incluyendo enf. Alzheimer, enf. Parkinson, esclerosis múltiple e ictus) Enfermedad renal crónica de moderada a grave Asma
Tratamientos farmacológicos	Antidepresivos a largo plazo Antiepilépticos Inhibidores de la aromatasa Acetato de medroxiprogesterona depot a largo plazo Agonistas de GnRH (en hombres con cáncer de próstata) Inhibidores de la bomba de protones Glucocorticoides orales Antidiabéticos tiazolidindionas
DMO: densidad mineral ósea; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; IMC: índice de masa corporal; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.	

Tomada de (9)

Algunos estudios consideran buena la herramienta *FRAX* para las mujeres, pero probablemente no tan precisa en hombres (5). Aunque tiene algunas limitaciones (2,6,7), la versión actual del *FRAX* español puede ayudar a clasificar a los pacientes en función del riesgo de fractura, y la SER recomienda aplicarla de forma sistemática en pacientes (6):

- En los que se está valorando la indicación de una DMO.
- En los que se está valorando iniciar un tratamiento para la osteoporosis.
- Mayores de 65 años.

Adicionalmente, también se requieren pruebas complementarias, que son esenciales para establecer el diagnóstico, que pueden resumirse en (1,3,4,6,7).

- **Pruebas de laboratorio.** Aunque no existe ninguna específica, están indicadas en el diagnóstico diferencial.
- **Radiografía convencional,** indicada para el diagnóstico de fracturas ya establecidas (en cualquier localización).
- **Densitometría ósea (DXA)** o absorciometría por rayos X de energía dual. Sirve para medir la DMO y es el procedimiento óptimo para estimar el riesgo de fractura, especialmente en mediciones centrales (columna lumbar anteroposterior y fémur proximal). Sus resultados se expresan como:

- **Índice Z (Z-score):** se obtiene al comparar la medición de DMO con valores de referencia de sujetos de igual edad y sexo. Se emplea más en niños y adolescentes.
- **Índice T (T-score):** número de desviaciones estándar (DE) en que la medición de DMO difiere de la obtenida en población sana de 20-29 años. Según la medición de *T-score*, el diagnóstico densitométrico se estima:

Índice T	
Normal	≥ -1,0 DE
Osteopenia	< -1,0 DE y > -2,5 DE
Osteoporosis	≤ -2,5 DE
Osteoporosis establecida	≤ -2,5 DE con 1 o más fracturas por fragilidad

La OMS consideró que el diagnóstico de osteoporosis, basado en la DMO, se hiciera cuando el índice T ≤ -2,5 DE. Aunque inicialmente se aplicaba a mujeres blancas postmenopáusicas, posteriormente se estimó que los mismos principios eran extensibles a mujeres de otras razas y a hombres (2).

Para racionalizar el uso de la *DXA*, la Agencia de Evaluación de Tecnologías e Investigación Médicas (AETIM) propuso un modelo basado en la combinación de factores de riesgo elevado y moderado de fractura, para establecer un punto de corte para indicar una DMO (ver tabla 2) (8).

Tabla 2. Indicación de densitometría ósea (DXA) en función de los factores de riesgo (AETIM)

Riesgo elevado	Riesgo moderado
Edad >70-80 años	Sexo mujer
IMC <20-25 kg/m ² o bajo peso corporal <40 kg	Consumo de tabaco (sólo fumadores activos)
Pérdida de peso >10% del peso habitual de joven o de adulto o pérdida de peso en los últimos años	Baja o nula exposición solar
Inactividad física: no realizar actividades físicas de forma regular como caminar, subir escaleras, llevar peso, realizar tareas domésticas	Antecedentes familiares de fractura osteoporótica
Corticoesteroides (excepto inhalados o tópicos)	Menopausia iatrogénica (producida por ooforectomía bilateral, radioterapia, quimioterapia o bloqueo hormonal)
Tratamiento con anticonvulsivantes	Menopausia precoz (antes de los 45 años)
Hiperparatiroidismo primario	Período fértil <30 años
Diabetes mellitus tipo 1	Menarquia tardía (>5 años)
Anorexia nerviosa	No lactancia natural
Gastrectomía	Ingesta cálcica <500-800 mg/día
Anemia perniciosa	Hiperparatiroidismo (no especificado) o Hipertiroidismo
Fractura previa osteoporótica	Diabetes mellitus (tipo 2 o no especificada)
	Artritis reumatoide
<p>Indicación de DXA: 2 factores de riesgo elevado, o 1 factor de riesgo elevado y 2 de riesgo moderado, o 4 factores de riesgo moderado.</p>	
<p>AETIM: Agencia de Evaluación de Tecnologías e Investigación Médicas; IMC: índice de masa corporal.</p>	

Tomada de (8).

TIPOS DE OSTEOPOROSIS

Básicamente se distinguen dos tipos de osteoporosis: a) primaria, debida a la pérdida ósea asociada al envejecimiento o por la etapa postmenopáusica y; b) secundaria, causada por patologías o ciertos medicamentos (p. ej.: glucocorticoides).

La osteoporosis en **mujeres con menopausia** es la más estudiada y para la que se han realizado más guías de práctica clínica y recomendaciones, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, ya que se instaura a edades más tempranas debido al brusco declive de los esteroides sexuales. Usualmente se indica la realización de DXA en mujeres ≥ 65 años o en mujeres postmenopáusicas <65 años con factores de riesgo. En **hombres**, la osteoporosis debida al envejecimiento suele manifestarse más tarde, ya que el descenso de las hormonas sexuales es más paulatino, por lo que se indica realizar DXA en hombres ≥ 70 años o en aquellos <70 años con factores de riesgo de fractura. En ambos casos se considera que existe osteoporosis densitométrica cuando $T\text{-score} \leq -2,5$ DE (5,11).

Algunas situaciones clínicas (deprivación androgénica, diabetes, etc.) y la administración de ciertos medicamentos pueden inducir osteoporosis (ver tabla 1), siendo la **inducida por glucocorticoides** o corticoesteroides orales la osteoporosis secundaria más frecuente. Se asocia a la presencia de fracturas hasta en un 30-50% de los casos y puede aparecer por la administración de glucocorticoides a dosis >7,5 mg/día de prednisona o prednisolona o dosis ≥ 5 mg/día de prednisona más un factor de riesgo, durante tres meses o más; o por el aumento endógeno de glucocorticoides, como sucede en la enfermedad de Cushing. Los factores predisponentes son (1,6,12):

- DMO baja al inicio del tratamiento.
- Dosis altas de glucocorticoides (fractura más frecuente).
- Existencia de enfermedad subyacente.

El diagnóstico de osteoporosis inducida por glucocorticoides por DXA es a partir de $T\text{-score} \leq -1,5$ DE, una puntuación muy por encima de la osteoporosis postmenopáusica (1,12). En nuestro medio, la SER recomienda iniciar tratamiento farmacológico para prevenir la osteoporosis en pacientes que van a recibir glucocorticoides durante más de 3 meses en los siguientes casos (6):

1. Pacientes con dosis inicial ≥ 30 mg/día de prednisona. Se recomienda iniciar tratamiento de forma inmediata.
2. Mujeres postmenopáusicas y hombres >50 años con dosis de prednisona ≥ 5 mg/día que además presenten alguna de las siguientes condiciones:
 - a) Fractura previa por fragilidad.
 - b) Baja DMO ($T\text{-score} \leq -1,5$ DE en columna vertebral o cadera).
 - c) Riesgo elevado de fractura: $FRAX \geq 3\%$ para cadera ó $\geq 10\%$ para fractura principal sin DMO ó $\geq 7,5\%$ con DMO.
3. Mujeres premenopáusicas y hombres <50 años y dosis $\geq 7,5$ mg/día de prednisona, que además presenten alguna de las siguientes condiciones:
 - a) Fractura previa por fragilidad.
 - b) Baja DMO ($Z\text{-score} \leq -3$).

El tratamiento antiosteoporótico elegido debe mantenerse durante todo el tratamiento con glucocorticoides y al menos 6 meses después de finalizado (6).

MEDIDAS DE TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICAS

Dieta. No existen recomendaciones sobre dietas específicas para favorecer la salud ósea, y no hay evidencia de que ninguna reduzca el riesgo de fractura. Se recomienda una dieta equilibrada rica en nutrientes, asegurando una ingesta de proteínas (0,8 g por kg de peso corporal), calcio (700-1.200 mg/día), frutas y vegetales (4,6,9,10,11). Algunos estudios preliminares sugieren que los probióticos podrían prevenir la pérdida ósea, ya que pueden influir en la absorción de calcio y vitamina D (7).

Eliminar hábitos tóxicos. Se recomienda dejar de fumar porque el tabaco tiene un efecto tóxico sobre las células óseas. El alcohol afecta la síntesis ósea porque disminuye la proliferación de osteoblastos, por lo que se recomienda limitar la ingesta de alcohol a ≤ 2 -3 unidades/día. La cafeína aumenta la liberación urinaria de calcio (1,6,7,10).

Actividad física. Ha de indicarse de forma individualizada y adaptada. El ejercicio físico tiene efectos beneficiosos sobre la DMO, ya que disminuye la pérdida de hueso, mejora la función muscular, los reflejos y el equilibrio, y tiene un efecto beneficioso en el manejo del dolor (1). Para reducir el riesgo de fracturas por caídas es recomendable combinar diferentes tipos de ejercicios (equilibrio, flexibilidad, o estiramiento) así como ejercicios de resistencia y de fortalecimiento progresivo. Para retrasar la disminución de DMO de cadera, se debe considerar el ejercicio estático con carga de peso (p. ej.: estar de pie sobre una sola pierna). Para retrasar la disminución de la DMO de cuello femoral debe considerarse el ejercicio de entrenamiento de fuerza de resistencia progresiva (entrenamiento con pesas), ya sea solo o combinado con entrenamiento físico de alto impacto (hacer *jogging*, caminar, ejercicios aeróbicos). Con el objetivo de retardar el deterioro de DMO de columna lumbar, se deben considerar la combinación de diferentes tipos de ejercicios (caminar, *tai chi*, entrenamiento con pesas) (6,7,9,10).

Para consultar y recomendar ejercicios concretos en pacientes con osteoporosis se puede consultar la [Guía práctica para el uso del ejercicio en patologías musculoesqueléticas: Osteoporosis](#), del Colegio Profesional de Fisioterapeutas de Andalucía.

Reducir el riesgo de caídas. El ejercicio físico puede reducir significativamente el riesgo de caídas, manteniendo o restaurando la fuerza muscular, el equilibrio y la postura y mejorando la confianza y el tiempo de reacción (10). Además, hay que eliminar obstáculos, así como los riesgos intrínsecos y extrínsecos de las caídas. También es aconsejable valorar la medicación del paciente, retirando, en la medida de lo posible, los fármacos que favorezcan las caídas, así como los que puedan afectar a los órganos de los sentidos o del equilibrio (1).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los tratamientos farmacológicos, según su mecanismo de acción pueden ser (2,3):

- **Antirresortivos** o anticatabólicos: reducen la resorción ósea, inhibiendo la acción de los osteoclastos. La terapia antirresortiva preserva la masa y la estructura ósea existente y aumenta el grado y la homogeneidad de la mineralización. Incluye; **bifosfonatos, denosumab, raloxifeno y terapia hormonal sustitutiva.**
- **Osteoformadores** o anabólicos: estimulan la formación ósea, favoreciendo la acción de los osteoblastos. El único disponible es **teriparatida.**
- **Mixtos: romosozumab.**

Estos fármacos pueden estar indicados en osteoporosis sin fractura previa (prevención primaria) o con fractura previa (prevención secundaria). Según la evidencia disponible, la selección del tratamiento dependerá del lugar de acción del fármaco, fractura que se pretende prevenir (vertebral, no vertebral y de cadera) y grado de eficacia; teniendo también en cuenta las posibles contraindicaciones en cada paciente y sus preferencias (6,8). La tabla 3 muestra la eficacia de los fármacos utilizados para tratar la osteoporosis en distintas localizaciones y su recomendación como primera elección o alternativa, que se establece no sólo por la eficacia sino atendiendo también a su seguridad.

Además, debe realizarse una valoración clínica periódica para comprobar la adherencia y la eficacia del tratamiento, la incidencia de fracturas y la posible aparición de efectos adversos (6).

Tabla 3. Eficacia de los fármacos para reducir las fracturas en osteoporosis postmenopáusia

	VERTEBRAL		NO VERTEBRAL		RECOMENDACIÓN
	Prevención primaria	Prevención Secundaria (a)	Prevención primaria	Prevención Secundaria (a)	
Alendrónico	+	+	SE	+ (incluyendo cadera)	1ª elección
Risedrónico	+	+	SE	+ (incluyendo cadera)	1ª elección
Ibandrónico	SE	+	SE	+ (b)	3ª elección
Zoledrónico	+	+	SE	+ (c)	2ª elección
Denosumab	+	+ (c)	+ (incluyendo cadera)	+ (c)	2ª elección
Teriparatida	SE	+	SE	+	2ª o 3ª elección
Raloxifeno	+	+	SE	SE	3ª elección
THS	+	+	+	+ (incluyendo cadera)	3ª elección

SE: sin evidencia clínica

+: fármaco eficaz

(a): mujeres con fractura vertebral previa

(b): sólo en subgrupos de pacientes (análisis post hoc)

(c): en grupos mixtos de pacientes con o sin fracturas vertebrales prevalentes

Modificada de (2,4,8)

Bifosfonatos

Indicaciones. Actualmente se utilizan los bifosfonatos nitrogenados (alendrónico, risedrónico, zoledrónico e ibandrónico) por su potencia y comodidad de administración. Constituyen el tratamiento de elección en la osteoporosis postmenopáusica (ver algoritmo 1), siendo también eficaces para osteoporosis en hombres y en la inducida por glucocorticoides (1,3,5,10,13). Se estima que el riesgo de fractura disminuye a los seis meses de instaurar su administración (13).

El **alendrónico** y **risedrónico**, de administración semanal por vía oral, se recomiendan como primera elección para prevenir fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral preexistente y/o osteoporosis confirmada por *DXA* (1,4,9,10,14). En hombres, el risedrónico semanal tiene indicación en ficha técnica, mientras que alendrónico no está autorizado para esta indicación (15).

El **zoledrónico** es de uso hospitalario y se administra por vía intravenosa (IV) cada 12 meses. En general, se considera de segunda elección en osteoporosis postmenopáusica, como alternativa a la vía oral cuando ésta no es adecuada o por falta de adherencia (1,2,4,9). También se recomienda, sin determinación densitométrica, como primera opción de tratamiento en mujeres postmenopáusicas con fractura de cadera reciente que no pueden tomar tratamiento oral (1,9,10). La guía *SIGN* propone una pauta de zoledrónico, para reducir el riesgo de fractura clínica en mujeres ≥ 65 años con osteopenia de cadera o cuello femoral, administrando inyección IV cada 18 meses (9), aunque la pauta autorizada en ficha técnica es cada 12 meses (15).

En hombres, el zoledrónico es el único que ha mostrado prevenir fracturas vertebrales en igual proporción que en mujeres, por lo que se considera de elección en éstos; sin embargo, con el resto de los bifosfonatos se desconoce la reducción del riesgo de fracturas en hombres o los resultados de los ensayos no han sido suficientemente consistentes (1,5,9,11,14).

El **ibandronico** se reserva como tercera elección cuando no pueden utilizarse los bifosfonatos anteriores (intolerancia o falta de adherencia). Está disponible para administración mensual por vía oral o cada 3 meses por vía IV y puede considerarse para la prevención de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis confirmada por *DXA*, pero no se recomienda en fracturas no vertebrales (4,13,16,17) ni de cadera por falta de datos (1,10,14,17).

Seguridad. Se distinguen cuatro grupos de efectos adversos de especial importancia (1):

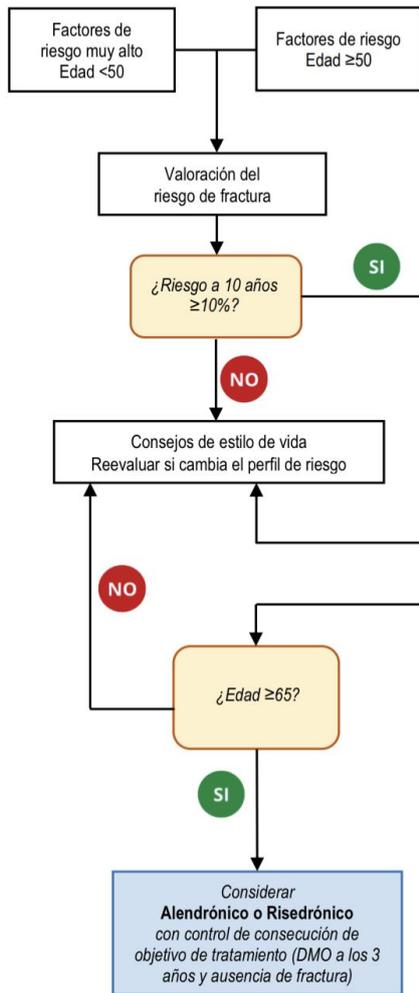
- Molestias en el **tracto gastrointestinal superior**. Los efectos adversos gastrointestinales de los bifosfonatos orales (irritación esofágica, disfagia y acidez gástrica) representan una barrera potencial para su tolerabilidad y adherencia. Para disminuir su frecuencia, debe

asegurarse una adecuada administración, tomando el comprimido en ayunas (sin machacar ni masticar) con un vaso completo de agua y que el paciente permanezca en posición erecta (sentado o de pie) durante al menos 30 minutos después de su administración, sin comer ni beber, para evitar daños en el esófago (esofagitis, ulceraciones y erosiones). En pacientes con anomalías del esófago que cursan con retardo del vaciado (estenosis o acalasia) están contraindicados alendrónico y risedrónico; y se recomienda usar zoledrónico con precaución. Aunque numerosos estudios han señalado que los bifosfonatos orales podrían asociarse con la aparición de cáncer de esófago, no se ha establecido una asociación causal (4,9,10,13).

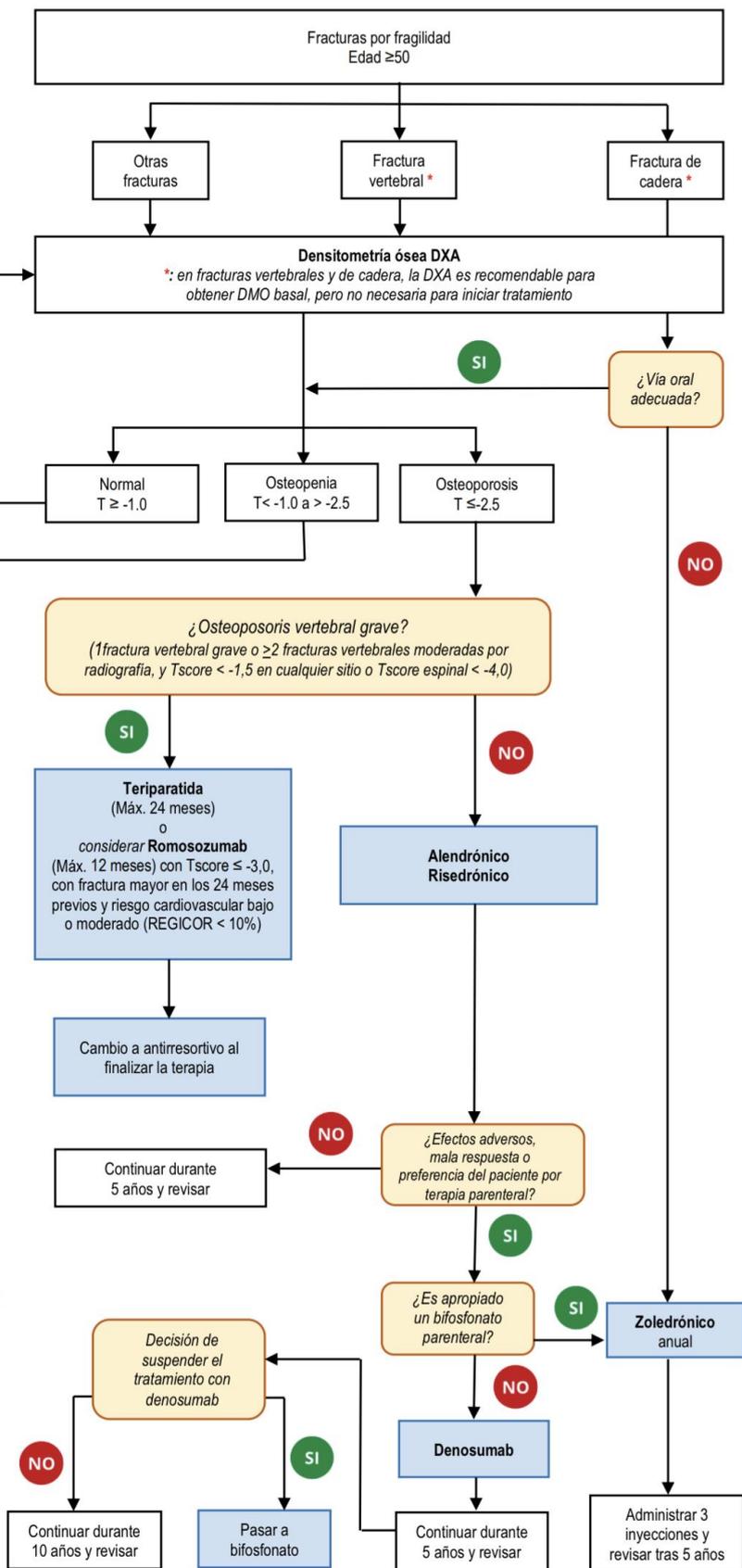
- **Osteonecrosis mandibular.** El uso de bifosfonatos (y denosumab), durante más de 8 semanas, se ha asociado con la aparición muy poco frecuente de osteonecrosis mandibular, siendo la incidencia calculada entre 1/10.000 y 1/25.000 en pacientes que reciben bifosfonatos orales. El riesgo parece aumentar cuando el tratamiento dura más de 3 años. Como factores de riesgo se incluyen: cirugía de manipulación ósea oral y extracciones dentales, mala salud bucal, mal ajuste de aparatos dentales, diabetes y glucocorticoides. Por ello se recomienda buena higiene bucal y revisión odontológica antes de iniciar este tratamiento (4,9,13,17). La SER hace las siguientes recomendaciones al respecto (6):
 - Si al paciente con osteoporosis se le indica algún procedimiento odontológico invasivo (exodoncia o implante) se aconseja posponer el inicio del tratamiento antirresortivo hasta la cicatrización completa de la herida quirúrgica.
 - En pacientes tratados con antirresortivos a los que se vaya a realizar un procedimiento dental no se recomienda interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos ni con denosumab. Si existen otros factores adicionales de riesgo de osteonecrosis de los maxilares o el procedimiento quirúrgico va a ser extenso, se puede considerar una suspensión temporal del tratamiento con bisfosfonatos.
- **Fractura atípica de fémur.** Los bifosfonatos (y denosumab) se han asociado con la aparición poco frecuente de fracturas femorales atípicas en tratamientos prolongados. El beneficio supera al riesgo, estimándose que el riesgo se hace evidente después de 2-3 años de tratamiento y es de aproximadamente 1/1.000 después de 8-10 años de tratamiento (3,13,14). En pacientes con alto riesgo de fractura y tratamiento prolongado con bisfosfonatos se recomienda no suspender el tratamiento, ya que los beneficios en reducción de fracturas superan ampliamente el riesgo, que es muy bajo (6). No obstante, en caso de que se presenten fracturas de este tipo, debería considerarse la interrupción del tratamiento (9).

Algoritmo 1. Tratamiento de la osteoporosis.

Prevención primaria de fracturas



Prevención secundaria de fracturas



DMO: Densidad mineral ósea.
DXA: Densitometría o Absorciometría por rayos X.

- **Uveítis y escleritis.** El uso de bifosfonatos se ha asociado a la aparición muy poco frecuente de estos síndromes inflamatorios de la órbita ocular (9), que parecen más ligados al uso de zoledrónico. Se cree que forman parte de la reacción de fase aguda de la administración IV de bifosfonatos, una respuesta con síntomas inflamatorios transitorios leves o moderados que ocurren en el 12-42% de los pacientes dentro de las 72 horas posteriores a la administración de la primera infusión (13).

Adicionalmente, los bifosfonatos están **contraindicados** en pacientes con **hipocalcemia**, siendo especialmente importante tratar la hipocalcemia por déficit de vitamina D antes de comenzar el tratamiento con zoledrónico. En cuanto a la insuficiencia renal grave, zoledrónico y risedrónico están contraindicados y alendrónico e ibandrónico deben utilizarse con precaución (10).

Seguimiento y duración del tratamiento. Puede considerarse una *DXA* tras 3 años de tratamiento con bifosfonatos, para evaluar la respuesta (9).

En líneas generales, se recomienda un periodo de tratamiento inicial de 5 años para los bifosfonatos orales y de 3 años para el zoledrónico IV, considerando tratamientos más largos en pacientes con mayor riesgo (p. ej.: DMO de cadera persistente baja) (2,3,5,6,10,13,16). Así, en osteoporosis postmenopáusica el alendrónico puede mantenerse hasta 10 años, especialmente en caso de alto riesgo de fractura vertebral; y risedrónico hasta 7 años. El zoledrónico puede mantenerse durante 3 años, y algunos documentos indican que por encima de este periodo el beneficio es incierto (4,9,17), mientras que otros consideran que zoledrónico puede mantenerse hasta 6 años en hombres y mujeres con elevado riesgo de fractura (6,8,10).

Debido al riesgo de efectos adversos musculoesqueléticos, se ha sugerido la interrupción temporal de bifosfonatos (“vacaciones terapéuticas”), especialmente en pacientes con riesgo de fractura bajo o moderado. Aunque no se dispone de ensayos clínicos aleatorios que apoyen esta práctica clínica, la interrupción de bifosfonatos no conduce a la pérdida ósea inmediata, lo que permite instaurar periodos de descanso, de 2 años de media (1 año para risedrónico; 1-2 años para alendrónico; y, 3 años para zoledrónico) y luego reiniciar los bifosfonatos (2,5-7,10,16,17).

En hombres no se ha establecido la duración óptima del tratamiento, pero en hombres con osteoporosis ≥ 50 años no existen razones para hacer recomendaciones diferentes a las de las mujeres con osteoporosis postmenopáusica (1).

Denosumab

Indicaciones. Este anticuerpo monoclonal humano, que se administra en inyección subcutánea cada 6 meses, se recomienda para prevenir fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis confirmada por *DXA* en las que los bifosfonatos orales no se pueden usar por contraindicación, intolerancia o imposibilidad de cumplir el tratamiento. También es la alternativa a los bifosfonatos en osteoporosis inducida por glucocorticoides y en hombres con osteoporosis que no responden o no toleran los bifosfonatos y en los que padecen insuficiencia renal (1,3-5,9,10,11,14,16,18). El denosumab aumenta la DMO en hombres con baja masa ósea,

pero no ha mostrado reducir el riesgo de fractura, excepto en aquellos con cáncer de próstata que reciben terapia de privación de andrógenos (11).

Seguridad. Al igual que los bisfosfonatos, la utilización de denosumab se ha asociado a **osteonecrosis de mandíbula y fractura atípica de fémur**.

Está **contraindicado en hipocalcemia** y su uso puede inducirla, especialmente en caso de insuficiencia renal crónica, por lo que se recomienda asegurar una adecuada ingesta de calcio y vitamina D, investigando la hipocalcemia preexistente y tratarla si se debe a un déficit de vitamina D, antes de iniciar el denosumab. Posteriormente, hay que determinar el nivel plasmático de calcio 2 semanas antes de iniciar tratamiento, en todos los pacientes; y, en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), 2 semanas después del tratamiento (1,5,9,10,18).

Seguimiento y duración del tratamiento. Se recomienda un cuidadoso seguimiento con las fechas de inicio y administración pautadas. Puede considerarse una *DXA* a los 2-3 años de tratamiento con denosumab, para evaluar la respuesta, aunque se estima que el fármaco debería mantenerse durante 5 años y hasta 10 años en pacientes con alto riesgo de fractura (3,6,9,16,18).

La interrupción de denosumab induce una disminución de la masa ósea en un tiempo relativamente corto (3-6 meses) habiéndose notificado “fracturas de rebote” que pueden aparecer 8-16 meses tras de la última dosis. Por ello, al interrumpir el denosumab se aconseja instaurar un tratamiento alternativo (habitualmente un bifosfonato) (1,3,4,6,7,9,10,16,17,18).

Raloxifeno y bazedoxifeno

Indicaciones. Son moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) que actúan como antirresortivos débiles, reduciendo el riesgo de fracturas vertebrales, pero no las de cadera o de otras localizaciones. Suelen considerarse alternativas de segunda o tercera elección en mujeres postmenopáusicas con riesgo bajo de trombosis venosa profunda, cuando otros tratamientos están contraindicados o no se pueden utilizar (1,3,4,9,10), y también en aquellas con elevado riesgo de cáncer de mama (7,16).

Seguridad: El perfil de seguridad a corto plazo es similar en ambos, pero el raloxifeno ha sido más estudiado a largo plazo, siendo el principal efecto adverso el **aumento de eventos trombóticos**, especialmente en mujeres con factores de riesgo de cardiopatía coronaria ya que se asocia con un mayor riesgo de muerte por ictus (1,2,7).

Duración del tratamiento. Aunque existen datos de eficacia y seguridad hasta 8 años, la duración máxima del tratamiento con SERM está condicionada por el riesgo de complicaciones (p. ej, tromboembolismo), más frecuentes en pacientes mayores de 70 años (6,8).

Terapia hormonal sustitutiva

Indicaciones. La terapia hormonal sustitutiva (THS) se ha usado ampliamente para controlar los sofocos y otros síntomas de la menopausia, y se asocia a una reducción del riesgo de fractura. Se utilizan estrógenos solos o estrógenos+progestágenos, dependiendo de que la mujer postmenopáusica esté histerectomizada o no, respectivamente (1).

La THS se puede considerar para prevención de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas jóvenes, pudiendo ser una elección razonable en mujeres con síntomas climatéricos. En ausencia de síntomas menopáusicos, sería una alternativa de tercer nivel para casos de ineffectividad o intolerabilidad a otros tratamientos (1,3,4,7,9,10,16,).

Seguridad. Se asocia a un aumento de riesgo de **ictus o tromboembolismo, enfermedad cardiovascular y cáncer**, especialmente en las mujeres más mayores y con tratamiento prolongado. La decisión de instaurar este tratamiento debería basarse en una evaluación individualizada de los beneficios y riesgos para cada paciente. Debe valorarse el riesgo global, incluyendo el riesgo cardiovascular, particularmente en mujeres mayores de 60 años. La evidencia de los riesgos de la THS en mujeres con menopausia prematura es limitada. Sin embargo, el riesgo basal para las mujeres más jóvenes es bajo, y la relación beneficio-riesgo puede ser más favorable que en las más mayores (1,7).

Duración del tratamiento. La THS debe utilizarse a la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible (9).

Calcio y vitamina D

Indicaciones. Estos suplementos no se recomiendan, ni por separado ni en combinación, para prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores, ni tampoco existe evidencia de que mejoren la eficacia de los medicamentos para la osteoporosis. La ingesta de vitamina D recomendada para adultos de todas las edades es de 400 UI/día, pero en el contexto de la osteoporosis son apropiados niveles más altos de al menos 800 UI/día (e incluso hasta 2.000 UI/día) cuando existe deficiencia, especialmente en pacientes frágiles o confinados (en domicilio o residencias geriátricas) con alto riesgo de deficiencia de vitamina D (4,6-10). No es necesario determinar el nivel plasmático de vitamina D, salvo sospecha clínica de osteomalacia (9).

Es importante asegurarse de que los pacientes bajo tratamiento antirresortivo tienen una ingesta suficiente de calcio y vitamina D, evaluando la dieta y la administración de suplementos de vitamina D (sola o asociada a calcio) (7,9,16).

Teriparatida

Indicaciones. Se administra mediante inyección subcutánea diaria durante un máximo de 24 meses (15). Tiene efecto anabólico, por lo que estimula la formación de hueso especialmente trabecular, y se recomienda para la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis grave, pero no en fracturas de cadera (4,7,9,10,14,15). Se prefiere a los bifosfonatos en mujeres que han tenido 1 fractura vertebral grave o >2 moderadas por trauma leve (9). También puede ser una

alternativa a los bifosfonatos en osteoporosis asociada a terapia sistémica prolongada con glucocorticoides (10,12,15). En cuanto a su uso en hombres, la evidencia es insuficiente para recomendar su uso para la prevención de fracturas por fragilidad (9), aunque puede utilizarse como alternativa cuando el paciente desarrolla una fractura vertebral durante el tratamiento con zoledrónico (5,10,11) ya que en ficha técnica figura como indicación autorizada en este grupo de pacientes (15).

Seguridad. Está **contraindicada en hipercalcemia** preexistente e insuficiencia renal grave. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, cefalea, mareo, calambres en piernas e hipercalcemia leve (1,15).

La asociación teórica a riesgo de osteosarcoma no se ha comprobado según los datos de los registros de cáncer de EEUU (1), pero son la causa de su limitación de uso máxima de 2 años (3).

Seguimiento y duración del tratamiento. La duración máxima del tratamiento es 2 años para conseguir una máxima eficacia, tanto en hueso trabecular como cortical, y no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente (6,8,16). Está contraindicada en situaciones caracterizadas por un recambio óseo anormalmente elevado (hipercalcemia preexistente, hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget, metástasis óseas, etc.) (4).

La interrupción de teriparatida se asocia a pérdida ósea, por lo que cuando se ha completado el tratamiento con teriparatida, debería considerarse pasar a un antirresortivo para mantener o aumentar la densidad ósea (1,3,9,10,16,7).

Romsozumab

Indicaciones. Es un anticuerpo monoclonal humanizado con mecanismo de acción dual (anabólico y antirresortivo) sobre el remodelado óseo, que se ha autorizado para el tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres postmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura ($T\text{-score} \leq -3.0$) previamente tratadas con bifosfonatos, o con contraindicación a éstos, que hayan experimentado una fractura previa por fragilidad (fractura osteoporótica mayor en los 24 meses previos) (10,19).

Se administra en forma de dos inyecciones subcutáneas consecutivas, en lugares separados, una vez al mes; durante 12 meses. Además, se debe acompañar de suplementos de calcio y vitamina D (10,19).

Seguridad. Su uso está **contraindicado** en pacientes con antecedentes de **infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial coronaria** (incluidas revascularizaciones y hospitalización por angina inestable). Los pacientes deben tener un riesgo cardiovascular bajo o moderado, según REGICOR (un riesgo < 10% en las tablas de Framingham-REGICOR) o un riesgo bajo o moderado < 5% en las tablas del SCORE. Por tanto, debe evaluarse cuidadosamente la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, insuficiencia renal o tabaquismo) al inicio y durante el tratamiento (7,19).

Además, puede inducir, de forma muy poco frecuente, **hipocalcemia** (<0,1%), **osteonecrosis de mandíbula** y **fractura atípica de fémur** (10,19).

Seguimiento y duración del tratamiento. La duración máxima del tratamiento es 12 meses, y después de este tiempo se recomienda continuar con un tratamiento antirresortivo (9,10,19).

El IPT de romosozumab en su conclusión considera que la dudosa relevancia clínica de los efectos observados en cuanto a la reducción de fracturas clínicamente relevantes y las dudas sobre la seguridad, especialmente a nivel cardiovascular, hacen muy difícil encontrar un perfil de pacientes susceptibles de beneficiarse de un tratamiento con romosozumab. Y se ha emitido resolución de **no financiación en el Sistema Nacional de Salud** (19).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Pérez Venegas JJ et al. Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas. [Osteoporosis. Servicio Andaluz de Salud. 2022.](#)
- 2- Prevención de fracturas osteoporóticas y duración del tratamiento. [Bol Ter Andal. 2015; 30\(5\): 29-35.](#)
- 3- Compston JE et al. Osteoporosis. [Lancet. 2019; 393\(10169\):364-76.](#)
- 4- Kanis JA et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. [Osteoporos Int. 2019; 30\(1\):3-44.](#)
- 5- Vilaca T et al. Osteoporosis in men. [Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10\(4\): 273-83.](#)
- 6- Recomendaciones SER sobre osteoporosis. [Sociedad Española de Reumatología \(SER\). 2020.](#)
- 7- Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. [Menopause. 2021; 28\(9\):973-97.](#)
- 8- Osteoporosis. Manejo: prevención, diagnóstico y tratamiento. Osteoporosis. [Semfyc. Guías de actualización 13. 2014.](#)
- 9- Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. [SIGN 142. 2021.](#)
- 10- Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. [NOGG. 2021.](#)
- 11- Finkelstein JS, Yu EW. Treatment of osteoporosis in men. [UpToDate. 2021.](#)
- 12- Rosen MN. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. [UpToDate. 2021.](#)
- 13- Maraka S et al. Bisphosphonates for the prevention and treatment osteoporosis. [BMJ. 2015; 351:h3783. doi: 10.1136/bmj.h3783.](#) (+ Infographic).
- 14- Qaseem A et al. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians. [Ann Intern Med. 2017; 166\(11\):818-39.](#)
- 15- Fichas Técnicas. [CIMA. 2022.](#)
- 16- Eastell R et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. [J Clin Endocrinol Metabolism. 2019; 104\(5\):1595-1622.](#)
- 17- Anagnostis P et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. [Maturitas. 2017; 101: 23-30.](#)
- 18- Rosen HN. Denosumab for osteoporosis. [UpToDate. 2021.](#)
- 19- Informe de Posicionamiento Terapéutico de romosozumab (Evenity®) en osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. [IPT, 23/018. V2. AEMPS. 2022.](#)

Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME
Programa de la Consejería de Salud dirigido por la
Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:

Escuela Andaluza de Salud Pública.

Cuesta del Observatorio nº 4

18080 Granada

Tfno: 958027400

E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es

WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hoces.
REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espínola, Estrella
Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto
Rodríguez, Antonio Olry de Labry Lima.

DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros

COMITÉ EDITORIAL: Emilio Alegre del Rey, Sonia Anaya
Ordoñez, Idoia Arrillaga Ocampo, Regina Sandra Benavente
Cantalejo, Jose Luis Castro Campos, Beatriz García
Robredo, Pedro Martín Muñoz, María Jesús Ordoñez Ruiz,
Isabel Rodríguez Bravo, María Dolores Sánchez Mariscal,
Ismael Tinoco Racero.



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)