

Jesús C. Presa Lorite
Pascual García Alfaro
Milagros Martínez Medina
(eds.)

Osteoporosis

2ª edición

Meno**g**uías AEEM

Osteoporosis

Coordinación

Jesús C. Presa Lorite, Jaén.
Pascual García Alfaro, Barcelona.
Milagros Martínez Medina, Barcelona.

Autoría de los textos

Francec Baró Mariné, Barcelona.
María Fasero Laiz, Madrid.
Pascual García Alfaro, Barcelona.
Milagros González Béjar, Madrid.
Silvia P. González Rodríguez, Madrid.
Milagros Martínez Medina, Barcelona.
Borja Otero García-Ramos, Bilbao.
Irene Peña León, Zaragoza.
Jesús C. Presa Lorite, Jaén.
Pablo Romero Duarte, Almería.

Revisión

Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara, Granada.
Antonio Cano Sánchez, Valencia.
José Luis Pérez Castrillón, Valladolid.
Pilar Peris Bernal, Barcelona.
Josep Blanch Rubió, Barcelona.



Este documento debe ser citado como: Presa Lorite JC, García Alfaro P, Martínez Medina M, Baró Mariné F, Fasero Laiz M, González Béjar M, González Rodríguez SP, Otero García-Ramos B, Peña León I, Romero Duarte P, Blanch Rubió J, Cano Sánchez A, Pérez Castrillón JL, Mendoza Ladrón de Guevara N, Peris Bernal P. *Osteoporosis*, MenoGuía AEEM. Segunda edición 2022.

Esta MenoGuía AEEM actualiza a las anteriores:

- Cano A, Baró F, Cancelo MJ et al *Menoguía Osteoporosis*. ISBN: 978-84-940319-1-5. Dep. legal: B:18.824-2012 Aureagràfic SL, Barcelona 2012.
- Presa Lorite JC, García Alfaro P, Martínez Medina M et al *Menoguía Osteoporosis*. ISBN: 978-84-338-6691-2. Dep. legal: Gr./692-2020 Aureagràfic SL, Granada 2020.

© LOS AUTORES

© UNIVERSIDAD DE GRANADA

OSTEOPOROSIS

ISBN (e) 978-84-338-6990-6

Edita: Editorial Universidad de Granada.

Campus Universitario de Cartuja. Granada.

Maquetación: Raquel L. Serrano / atticusediciones@gmail.com

Diseño de cubierta: Púlsar Soluciones Gráficas.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice

Introducción	7
Definición	8
Epidemiología	9
Fisiopatología	10
Remodelado óseo	10
Estratificación del riesgo	11
Pruebas complementarias diagnósticas	14
Estrategias de prevención	15
Ejercicio y prevención de caídas.....	15
Otros factores de estilo de vida.....	15
Recomendaciones de tratamiento para suplementos de Calcio y Vitamina D	15
Tratamiento farmacológico de la osteoporosis	16
Tratamiento hormonal	17
Moduladores Selectivos de los Receptores de los Estrógenos (SERMs).....	18
Bisfosfonatos	19
Denosumab.....	22
Otras terapias.....	23
Terapias emergentes	24
Terapia secuencial.....	25
Elección del tratamiento	26
Efectos extraesqueléticos	27
Vigilancia del tratamiento	29
Examen físico y factores de riesgo	29
Monitorización de la respuesta al tratamiento.....	29
Marcadores de remodelado óseo	30
Adherencia al tratamiento	30
Conclusiones / Recomendaciones	32
Anexo: Recomendaciones de tratamiento para suplementos de Calcio y Vitamina D	35
Bibliografía	40
Información para las mujeres	45



Introducción

La osteoporosis y, principalmente, sus consecuencias, las fracturas por fragilidad, suponen un gran consumo de recursos sanitarios y una disminución en la calidad de la vida de las personas que las padecen por la morbilidad asociada. En las mujeres de más de 45 años, la osteoporosis representa más días

de hospitalización que la diabetes, los ataques al corazón o el cáncer de mama.¹

Las mujeres posmenopáusicas, debido a la disminución de estrógenos y al propio proceso del envejecimiento así como a la adquisición de un menor pico de masa ósea, presentan mayor susceptibilidad a padecerla.

Definición

La osteoporosis es una enfermedad esquelética, progresiva y sistémica que se caracteriza por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas. La resistencia ósea engloba la densidad ósea y la calidad del hueso, lo que en la osteoporosis se traduce en alteración de la microarquitectura y aumento de la fragilidad. (Tabla 1)

En la práctica clínica habitual la definición de osteoporosis basada sólo en la medición de densidad mineral ósea (DMO) se queda corta, puesto que en muchas ocasiones las fracturas se presentan en pacientes con T-score $> -2,5$.² Por lo que la *National Bone Health Alliance* ha propuesto considerar, además del criterio densitométrico, el diagnóstico de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones > 50 años con fractura por fragilidad de cadera, independientemente del valor de la DMO, así como ante una fractura de bajo impacto vertebral, húmero proximal o de pelvis asociadas a una osteopenia densitométrica, y en algunos casos de fractura distal de radio. Se incluye también como diagnóstico de osteoporosis la

presencia de un valor de riesgo, cuantificado mediante el algoritmo *Fracture Risk Assessment (FRAX®)*, $\geq 20\%$ para fractura principal (que incluye húmero, antebrazo, cadera o fractura vertebral clínica) o $\geq 3\%$ para fractura de cadera.³

Las fracturas por fragilidad, que son aquellas producidas por condiciones insuficientes para fracturar el hueso normal, es decir, la producida por traumatismos mínimos, son la parte más visible de la osteoporosis y su consecuencia clínica más relevante (tanto a nivel de uso de recursos como de calidad de vida de la paciente).

Aunque en la posmenopausia la mayoría de mujeres con osteoporosis tienen una osteoporosis primaria (bien posmenopáusica tipo-I o senil tipo-II), en algunos casos existen enfermedades y/o fármacos que también pueden asociarse al desarrollo de una osteoporosis, como enfermedades digestivas que alteran la absorción intestinal, hormonales, hematológicas y/o neoplásicas, metabólicas, o el uso de glucocorticoides (especialmente si se utilizan dosis de prednisona $\geq 5-7.5$ mg / día durante más de 3 meses), entre otros.⁴

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

La prevalencia real de la osteoporosis es difícil de establecer, ya que es una enfermedad asintomática hasta la aparición de complicaciones, lo que hace difícil la identificación de las personas que padecen la enfermedad.

Los diferentes estudios realizados llevan a estimar que la osteoporosis afecta al 35% de las mujeres mayores de 50 años y hasta el 52% de las mayores de 70 años.⁵

Entre los estudios que analizan la prevalencia de osteoporosis densitométrica en la población española femenina destaca el de Díaz-Curiel et al., que describe una prevalencia de osteoporosis lumbar del 9% y del 1% en fémur proximal, en la franja de 50-59 años, que aumenta al 24% y 5.7%, respectivamente a los 60-69 años, y al 40% y 24% a los 70-79 años⁶. Estos resultados son similares a los publicados

en el estudio FRAVO, que también incluye mujeres posmenopáusicas entre 50 y 87 años, con una prevalencia de osteoporosis densitométrica del 27% en columna lumbar y del 15% en cuello de fémur.⁷

Un estudio que analizó la incidencia de osteoporosis y fracturas en los 27 países de la Unión Europea en 2013, estimó que unos 22 millones de mujeres y 5 millones de varones tenían osteoporosis densitométrica, ocasionando 3.500.000 nuevas fracturas anuales (610.000 de cadera; 520.000, vertebrales, y 560.000, de muñeca), con un coste sanitario estimado de 37.000 millones de euros.¹

La fractura de cadera provoca una mortalidad cercana al 30% en el primer año, y más de la mitad de las que sobreviven presentan algún grado de incapacidad funcional residual.⁸

Fisiopatología

El hueso es un tejido dinámico en constante renovación mediante un proceso denominado remodelado óseo que sustituye el tejido óseo deteriorado y/o envejecido por uno nuevo de mayor resistencia. El remodelado óseo permite que el hueso responda a las necesidades mecánicas y metabólicas del organismo, ya que a su vez mantiene la homeostasis del metabolismo fosfocálcico.

En la osteoporosis se produce un desequilibrio en el proceso del remodelado y la parte predominante es la de la pérdida ósea, con lo que la destrucción ósea es mayor que la formación.

La DMO presenta variaciones a lo largo de la vida. Así, el valor máximo de DMO, denominado pico de masa ósea, suele alcanzarse alrededor de los 30 años y seguidamente se inicia un declive progresivo de la DMO, con una pérdida más marcada en los 10 años posteriores a la menopausia en la mujer, debido al déficit estrogénico. Por lo tanto, cuanto mayor sea la DMO con la que se llega a esta edad, menor será la probabilidad de desarrollar osteoporosis. El pico de masa ósea alcanzado en las mujeres es menor que en los hombres, lo que junto al déficit estrogénico, favorece la mayor incidencia de osteoporosis en el sexo femenino.⁹

Remodelado óseo

El hueso obedece a las leyes de resistencia y fatiga de materiales. La resistencia del material está conformada por la calidad y la cantidad de los componentes. (Tabla 2)

El hueso está formado por las llamadas unidades de remodelado óseo (URO) que al

activarse van a destruir el hueso por medio de los osteoclastos en un proceso que dura entre 2-4 semanas y, posteriormente, formar nuevo tejido óseo a través de los osteoblastos en un tiempo que oscila entre los 2-4 meses. Finalizando el proceso con la mineralización de la matriz ósea.

El remodelado óseo puede activarse, principalmente, por las microfracturas que se producen continuamente por cargas excesivas y/o repetitivas, pero también van a intervenir la genética, la actividad física, la gravedad, la presión sobre el hueso, factores vasculares y neurológicos. Todo ello está regulado por señales endocrinas, como los estrógenos, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D, y por factores de crecimiento que se producen a nivel local como es el ligando del receptor activador del factor nuclear kb (RANKL) y su receptor natural (RANK).

Se ha estimado que, en condiciones normales y al cabo de un año, el remodelado óseo es del orden del 4% en el hueso cortical y del 25% en el hueso trabecular, lo que nos lleva a la conclusión de que cada cuatro años, aproximadamente, se renueva todo el hueso esponjoso.

Tabla 2. Componentes fundamentales de la resistencia ósea

Cantidad	Calidad
- Masa ósea	- Macroarquitectura: forma, longitud.
- Densidad mineral ósea (DMO)	- Microarquitectura: conectividad trabecular
- Volumen óseo	- Mineralización: materiales
	- Capacidad de reparación: microfracturas

Guía Buena Práctica Clínica. Osteoporosis. 2008

Estratificación del riesgo

A la hora de estratificar el riesgo de sufrir fracturas no sólo hay que basarse en la DMO, también hay que tener en cuenta otros factores de riesgo pues se ha demostrado la presencia de fracturas en mujeres sin criterios densitométricos de osteoporosis.

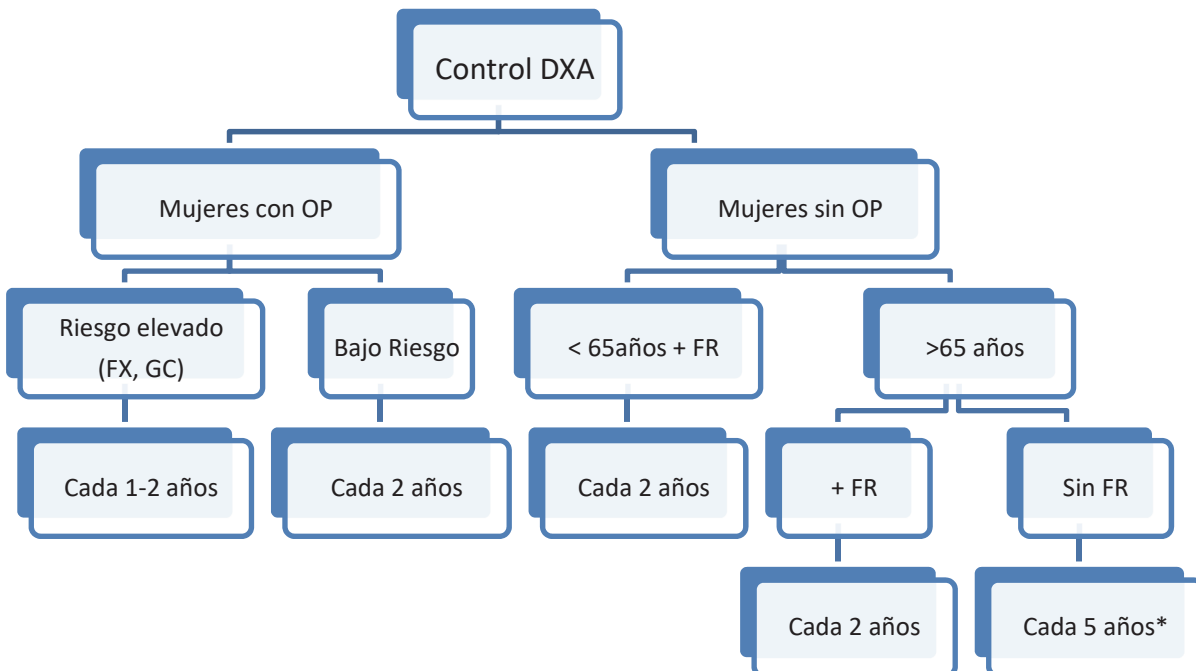
- VALORACIÓN DMO:

- Densitometría ósea (DXA): es el patrón oro para medir la DMO tanto en mujeres como en varones y el mejor predictor de riesgo de fractura (especialmente cadera, vertebral y muñeca). También es útil para la monitorización del tratamiento. (Tabla 3)

Se recomienda no realizar mediciones de rutina de la DMO en mujeres premenopáusicas ni en mujeres posmenopáusicas < 65 años sin factores de riesgo

- Ultrasonidos: también se han empleado para valorar el riesgo de fractura, y si bien, pueden ser útiles en su estimación, las principales limitaciones de esta técnica son: que no puede utilizarse en el diagnóstico de osteoporosis, ya que los criterios están establecidos para la DXA; su variabilidad, por lo que no es útil para la monitorización del paciente;

Tabla 3. Recomendaciones para la realización de controles densitométricos



OP: Osteoporosis

FR: Factores de riesgo

GC: Tratamiento con glucocorticoides

FX: Antecedente de fractura por fragilidad

*En mujeres > 65 años con osteopenia avanzada (T-Score < -2) puede estar indicado control densitométrico a los 2 años.¹³

y su limitada aplicabilidad, se realiza en calcáneo (un hueso con bajo riesgo de fracturas).¹⁰

- Trabecular Bone Score (TBS): es una técnica de imagen que evalúa indirectamente el estado de la microarquitectura trabecular ósea a partir de imágenes de DXA de la columna lumbar.¹¹ Un TBS bajo se asocia con un incremento del riesgo de fractura en todas las edades, independientemente de la DMO y los factores de riesgo clínicos.¹² La utilización de TBS junto con los valores de DMO mejora la capacidad predictiva del algoritmo FRAX®. Se necesitan más estudios para recomendar su uso en la práctica clínica. Según la ISCD (*International Society for Clinical Densitometry*), TBS no debe usarse de manera aislada para determinar el tratamiento osteoporótico.

En las mujeres con DMO basal normal que tengan factores de riesgo de pérdida ósea (por ejemplo, el uso de glucocorticoides, inhibidores de la aromatasa o enfermedades con riesgo de osteoporosis), se sugiere el seguimiento con DXA a los dos años, cuando el factor de riesgo persista

- FACTORES DE RIESGO^{14,15}:

- Sexo femenino
- Edad: factor de riesgo independiente para osteoporosis, pero está intensamente relacionado con la menopausia en la mujer. Supone la condición de riesgo más importante para esta enfermedad.
- Menopausia: Cuanto más precoz, mayor es el riesgo. Es más intenso cuando la privación hormonal es brusca.
- Masa corporal: Las pacientes con un IMC bajo (<19 Kg/m²) tienen menor DMO.

- Calcio y vitamina D: La ingesta recomendada de calcio es de alrededor 1.000-1.200 mg /día y la de vitamina D en torno a 800-1000 U.I. diarias.
- Tabaco: existe relación, dosis-dependiente, entre el consumo de cigarrillos y una menor DMO, una mayor incidencia de fractura vertebral y de cadera.
- Alcohol: El consumo crónico disminuye la actividad del osteoblasto y se asocia con alteraciones del metabolismo mineral óseo de calcio, fósforo, magnesio y vitamina D.
- Sedentarismo: El ejercicio físico es beneficioso para alcanzar una buena cantidad de hueso y mantener la calidad
- Factores hormonales, distintos de la menopausia: menarquía tardía, hipogonadismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, DM tipo I.
- Otras enfermedades: malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía, hepatopatía, artritis reumatoide, mieloma...
- Fármacos: Corticoides, tacrolimus, ciclosporina A, antiepilépticos, tratamiento con hormonas tiroideas, análogos de la GnRH, litio, diuréticos de asa, inhibidores de la bomba de protones, topiramato, etc. (Tabla 4)

- ESCALAS

Se han desarrollado varias escalas para predecir el riesgo de fractura, entre las que destacan: el índice Q-fracture, Garvan, Fracture Index y especialmente, el algoritmo FRAX®.

FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool):

Evalúa la probabilidad de presentar una fractura de cadera y/o de una fractura principal por fragilidad (incluye húmero, antebrazo, vertebral clínica y cadera) a 10 años, tanto en hombres como en mujeres mayores de 40 años. Está basada en modelos individuales que integran factores clínicos de riesgo con la

densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral. Desarrollada por la OMS en 2008.^{16,17}

Puede encontrarse en la web

www.shef.ac.uk/FRAX y está calibrada para diferentes países, entre ellos España. Las tablas de la herramienta que se encuentran en la web proporcionan las probabilidades de fractura de acuerdo con el número de factores de riesgo de cada individuo.

Se recomienda no utilizarlas en quienes ya están en tratamiento antiosteoporótico. Asimismo, en mujeres con antecedentes de fractura por fragilidad, especialmente si es reciente, se recomienda realizar tratamiento, sin necesidad de ningún cálculo adicional.

Las ventajas de esta herramienta son, principalmente, estar disponible en la web y permitir calcular en pocos minutos el riesgo de fractura. Es un avance a la hora de reconocer el riesgo de fractura como punto de partida para considerar la intervención farmacológica o la solicitud de densitometría. Además, puede ayudar en la búsqueda oportunista de casos de osteoporosis.

Como limitación nos encontramos que hay otros factores de riesgo que deberían ser incluidos en el algoritmo como son las caídas, ejercicio físico, déficit de vitamina D, número de fracturas o existencia de tratamientos previos para la osteoporosis, entre otros. Además, sólo tiene en cuenta la DMO de cuello femoral,

por lo que el riesgo de fractura vertebral puede estar infravalorado si la masa ósea de columna es mucho menor que la de fémur¹⁸.

La NOF (*National Osteoporosis Foundation*)¹⁹ de EEUU propone tratamiento farmacológico si FRAX® cadera >3% o de cualquier tipo de fractura > 20%.

La ESCEO (*European Society for Clinical and Economics Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*)²⁰, propone en población con riesgo de fractura: FRAX® sin DMO y si el riesgo resultante es bajo dar consejo, pero si por el contrario es alto se recomienda calcular DMO y reevaluar con FRAX® con DMO, y si en este caso el riesgo es alto considerar la opción de tratamiento.

La validación del FRAX en la población española ha mostrado una estimación adecuada para la fractura de cadera, pero una infraestimación en fractura principal^{21,22}. Por ello, y en base a un único estudio realizado en nuestra población para identificar umbrales riesgo que contaba con varias limitaciones metodológicas²³, la Sociedad Española de Reumatología ha sugerido utilizar unos umbrales de FRAX® en población española $\geq 10\%$, para fractura principal sin DMO y $\geq 7.5\%$ con DMO, o bien, un valor $\geq 3\%$ para fractura de cadera, como valores indicativos de alto riesgo de fractura hasta no disponer de más datos y/o de posicionamientos oficiales de alcance nacional.²⁴

Tabla 4. Factores de riesgo para osteoporosis

Factores de Riesgo Mayores	Factores de Riesgo Menores
<i>Historia materna de fractura cadera</i>	<i>Consumo alcohol > 3 unidades alcohol/día</i>
<i>Antecedente personal fractura por fragilidad</i>	<i>Tabaco</i>
<i>Tratamiento oral glucocorticoides</i>	<i>Síndromes Malabsortivos</i>
<i>Menopausia temprana*</i>	<i>Inmovilidad</i>
<i>Edad mayor de 65 de años</i>	<i>Enfermedad renal crónica</i>
<i>Bajo Peso: IMC < 19 kg/m²</i>	<i>Fármacos (inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la bomba de protones, ISRS, tiazolidinedionas)</i>
	<i>Diabetes tipo 1</i>

* Con mayor impacto si es por debajo de los 40 años, de manera brusca y sin haber realizado terapia hormonal de la menopausia (THM)

Pruebas complementarias diagnósticas

- Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo no son útiles para el diagnóstico de osteoporosis. Pueden ser potencialmente útiles en la valoración del riesgo de fractura, sin embargo, su principal aplicabilidad clínica es en la monitorización del tratamiento²⁵. Se hacen necesarios más estudios que establezcan su utilidad clínica a nivel diagnóstico, pronóstico y de seguimiento²⁶.
- El diagnóstico de las mujeres con osteoporosis debería incluir no sólo la valoración de la DMO en los casos indicados sino también el diagnóstico diferencial de otras patologías que también cursan con aumento de fragilidad ósea (como la osteomalacia o la hipofosfatasa), la exclusión de causas secundarias de osteoporosis, y el tratamiento de cualquier morbilidad asociada. Por ello, durante el proceso diagnóstico y antes de iniciar el tratamiento, se recomienda realizar un estudio analítico para descartar causas secundarias de osteoporosis.

Se recomienda una analítica básica, antes de iniciar el tratamiento, para una correcta valoración y descartar osteoporosis secundaria, debería incluir:

- Hemograma
- VSG
- Bioquímica básica: glucemia, creatinina, transaminasas
- Proteinograma
- Calcio y fósforo
- Fosfatasa alcalina
- TSH
- 25 hidroxivitamina D (calcidiol) y PTH
- Calciuria: en orina de 24 horas o en muestra de micción espontánea

- Aproximadamente 2/3 de las fracturas vertebrales son asintomáticas y/o pasan desapercibidas²⁷, pero incluso en tal caso, son un importante factor de riesgo, no solo para el desarrollo de nuevas fracturas vertebrales, sino también de otras fracturas por fragilidad como la fractura de cadera²⁸. Es por ello que la presencia de fracturas vertebrales debe ser analizada en mujeres de alto riesgo, empleando la radiografía lateral de columna dorsal y lumbar o bien mediante la imagen radiológica obtenida por DXA de la proyección lateral de columna dorsolumbar (*vertebral fracture assesment* [VFA]).

Se sugiere descartar fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis densitométrica o sospecha clínica de fractura:

- Mujeres con pérdidas de estatura (> 4 cm histórica; > 2 cm en seguimiento).
- Cifosis.
- Tratamientos recientes o a largo plazo con glucocorticoides sistémicos.
- Antecedente de fractura no vertebral después de los 50 años.
- Dorsalgia y/o lumbalgia.

Estrategias de prevención

La prevención de la osteoporosis 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 resistencia ósea y prevenir las fracturas.

Los hábitos de vida saludable, que incluyen una adecuada alimentación, ejercicio físico regular, prevención de las caídas y la ausencia de hábitos tóxicos, adquieren en la mujer posmenopáusica unas características especiales, condicionados por un estatus hormonal propio de este momento.

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 mujeres que han padecido fracturas vertebrales.

Los ejercicios que se centran en el equilibrio, como el tai-chi, o en el equilibrio y entrenamiento de la marcha deben ser considerados en las mujeres con riesgo de caídas.

Otros factores de estilo de vida

El tabaquismo se ha 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 (3 bebidas o más al día) es perjudicial para la salud del esqueleto. El consumo crónico y elevado 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.

Se recomienda un aporte proteico suficiente (1,0-1,2 g/kg/día) en la dieta para mantener la función del sistema músculo esquelético además de reducir las complicaciones en caso de fracturas osteoporóticas.

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 problemas de salud.

Recomendaciones de tratamiento para suplementos de Calcio y vitamina D (Ver Anexo, p. 35)

Tratamiento farmacológico de la osteoporosis

Todos los tratamientos que se utilizan actualmente para la osteoporosis reducen el riesgo de fractura vertebral y algunos también disminuyen el riesgo de fractura no vertebral y/o de cadera. Además, debe considerarse el balance riesgo/beneficio en función de las características clínicas de cada paciente, por lo que el tratamiento debe individualizarse a través de la toma de decisiones compartidas entre el médico y la paciente.

Existen dos grupos fundamentales de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, los osteoformadores y los antirresortivos o anticatabólicos, siendo estos últimos los que se utilizan con más frecuencia. Los antirresortivos reducen el riesgo de fractura ósea al disminuir la destrucción de hueso y preservar la masa ósea. Además, estos agentes estabilizan la microarquitectura ósea por inhibición de la actividad de los osteoclastos.

A continuación se comentarán las características de los principales tratamientos utilizados en la osteoporosis posmenopáusia.

A la hora de considerar el tratamiento antiosteoporótico habría que tener en cuenta:

- **Respecto a la paciente: el riesgo individual de fractura, la presencia de comorbilidades y las preferencias personales.**
- **Respecto al fármaco: la eficacia, seguridad y el coste/efectividad.**

Todo ello nos va a permitir sopesar correctamente los beneficios y riesgos potenciales de los tratamientos para la osteoporosis.

Tabla 5. Eficacia antifractura de los principales tratamientos empleados en la osteoporosis posmenopáusia

	EFECTO EN RIESGO DE FRACTURA VERTEBRAL		EFECTO EN RIESGO DE FRACTURA NO VERTEBRAL	
	<i>Osteoporosis</i>	<i>Osteoporosis establecida(a)</i>	<i>Osteoporosis</i>	<i>Osteoporosis establecida(a)</i>
Alendronato	+	+	NE	+ (incluida cadera)
Risedronato	+	+	NE	+ (incluida cadera)
Ibandronato	NE	+	NE	+ (b)
Ácido Zoledrónico	+	+	NE	+ (c)
THM	+	+	+	+ (incluida cadera)
Raloxifeno	+	+	NE	NE
Teriparatida	NE	+	NE	+
Denosumab	+	+ (c)	+ (incluida cadera)	+ (c)

NE: Evidencia no disponible +: Tratamiento eficaz

(a): Mujer con fractura vertebral previa

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

(c): Grupo mixto de pacientes con o sin fractura vertebral

Adaptado de Kanis JA y colaboradores. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women (2018)

NOTA: La tabla con las características de los principales fármacos comercializados para la osteoporosis en España (según ficha técnica): puede consultarse en la menoguía anterior de 2012.

Tratamiento Hormonal

La terapia hormonal de la menopausia (THM) con estrógenos se considera actualmente de elección para el tratamiento de la sintomatología asociada a la menopausia²⁹. La THM, en cualquiera de sus formas (estrógenos solos o combinados con gestágenos o bazedoxifeno) presenta además un efecto antirresortivo que permite a algunos de estos preparados tener la indicación de prevención de la osteoporosis. No obstante, en el caso de pacientes con sintomatología menopáusica que reciben tratamiento con estrógenos se pueden comprobar efectos beneficiosos directos sobre el hueso aún en pacientes con osteoporosis establecida.

El efecto antirresortivo de los estrógenos es dosis dependiente pudiéndose dividir estas dosis en estándar, bajas (0,3 mg de estrógenos conjugados ó 0,5 mg de estradiol micronizado) y ultrabajas (la mitad de las dosis anteriores).

En el caso de las dosis estándar, el estudio *Women's Health Initiative (WHI)*³⁰, demostró que los estrógenos equinos conjugados, solos o en combinación con acetato de medroxi-progesterona (AMP), son capaces de reducir la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales, independientemente del grupo de DMO de las pacientes (osteoporosis u osteopenia).³¹

En el caso de las dosis bajas o ultrabajas, no existe ningún estudio que analice su impacto sobre la reducción de fracturas.

En general, los beneficios óseos de la THM desaparecen cuando se interrumpe, lo que obliga a continuar con otro tipo de tratamiento si se pretende mantener su eficacia en el hueso.

Así mismo, en mujeres con menopausia temprana, en las que se ha indicado el uso de tratamiento hormonal hasta los 50 años, debe recordarse que no precisan otro tratamiento antiosteoporótico adicional debido al efecto beneficioso sobre el hueso de la THM. Habiendo llegado a esa edad habrá que

valorar la necesidad de continuar con THM o, en el caso de discontinuar, reevaluar la necesidad de iniciar otro tipo de tratamiento para la osteoporosis en función de los factores de riesgo.³²

Tissue Selective Estrogen Complex (TSEC)

Existe una forma de terapia estrogénica para mujeres con útero basada en la combinación de estrógenos equinos conjugados (EEC) y bazedoxifeno. Pese a no tener indicación para el tratamiento de la osteoporosis en España, el efecto de dicha combinación sobre la DMO ha sido específicamente analizado en varios de sus estudios de referencia. En el estudio SMART-1, se demostró un aumento de la DMO en columna lumbar y cadera significativamente mayor para las combinaciones de EEC y bazedoxifeno frente placebo y raloxifeno.³³

Estos datos fueron confirmados en el estudio SMART-5. Si bien, en este estudio, el aumento de la DMO era menor al conseguido por la combinación de EEC y AMP, la tasa de abandono, debida a efectos secundarios, fue mayor en el grupo de EEC/AMP³⁴

No existen datos específicos sobre reducción de fracturas con esta combinación.

Tibolona

La tibolona es un esteroide sintético cuyos metabolitos poseen propiedades estrogénicas, androgénicas y gestagénicas. Tiene aceptada su indicación para el tratamiento de los síntomas asociados al déficit estrogénico pero no específicamente para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis. No obstante, mejora la DMO³⁵ y reduce el riesgo de fractura vertebral.

Un ensayo aleatorizado diseñado específicamente para evaluar el efecto de la tibolona en las fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas informó de una reducción en el riesgo absoluto de fracturas vertebrales y no vertebrales (8,6 y 6,9 por 1.000 personas/

año, respectivamente, y riesgos relativos 0,55 IC 95% 0,41- 0,74 y 0,74, IC 95% 0,58-0,93, respectivamente)³⁶. Este efecto beneficioso también se ha demostrado en pacientes con antecedente de cáncer de mama, si bien el mismo estudio demostró en ellas un aumento de las recidivas.³⁷

Indicada en mujeres con sintomatología vasomotora con disminución de la libido, mejora la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fractura vertebral

Moduladores Selectivos de los Receptores de los Estrógenos (SERMs)

Los SERMs, mediante sus efectos agonistas o antagonistas estrogénicos sobre diferentes órganos tienen un importante papel por la reducción demostrada del riesgo de cáncer de mama (tamoxifeno y raloxifeno), y por el efecto protector sobre el endometrio sólo o en combinación con estrógenos (bazedoxifeno).

En relación a sus efectos sobre el metabolismo óseo, pese a ser varios los SERMs actualmente disponibles en nuestro país, sólo dos tienen indicación para el manejo de la osteoporosis: raloxifeno y bazedoxifeno

Además de la reducción del riesgo de cáncer de mama, existen consideraciones no-esqueléticas con los SERMs que pueden desempeñar un papel importante en la selección de pacientes para la terapia, tales como: el aumento de eventos tromboembólicos, sofocos y calambres. No hay ningún efecto aparente sobre las enfermedades cardiovasculares.

Para las mujeres posmenopáusicas recientes sin síntomas vasomotores, sin riesgo de enfermedad tromboembólica y candidatas a terapia farmacológica para la osteoporosis, sugerimos los SERMs como una opción terapéutica de primera línea.

Raloxifeno

El raloxifeno está indicado para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica y posee además el valioso efecto de reducir la incidencia de cáncer de mama invasivo.

En el estudio de referencia para su desarrollo, las pacientes tratadas con 60 o 120 mg de raloxifeno al día durante 4 años mostraron reducciones de 36% y 43% del riesgo de fracturas vertebrales. No se ha demostrado efecto sobre fracturas no vertebrales.³⁸

Este fármaco ha demostrado reducción del riesgo de cáncer de mama infiltrante de manera tan eficaz como el tamoxifeno. Esta reducción de riesgo no se ha demostrado, no obstante, para el carcinoma in situ de mama.³⁹

Por otro lado, y teniendo en cuenta los efectos de clase de los SERM, no estimula la hiperplasia endometrial o el 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 cardíaca coronaria.

El raloxifeno ha sido el SERM más ampliamente utilizado y es eficaz en la reducción del riesgo de fractura vertebral.

Bazedoxifeno

Además de estar aprobado como terapia frente la osteoporosis, el bazedoxifeno tiene un reconocido efecto antagonista estrogénico endometrial que ha permitido desarrollar su combinación con EEC.

En su principal estudio de referencia realizado en 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%).⁴⁰

Si bien este estudio no demostró una reducción del riesgo de fracturas no vertebrales, un reanálisis posterior del mismo mostró una reducción del 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.⁴¹

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.

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®.⁴²

Junto al mencionado potente antagonismo endometrial⁴³, bazedoxifeno ha demostrado un aumento del riesgo de tromboembolismo similar al del raloxifeno. A nivel mamario, la incidencia de enfermedad fibroquística de mama fue menor con bazedoxifeno que con placebo o raloxifeno a los tres años de tratamiento. Las tasas de cáncer de mama fueron bajas y distribuidas equitativamente entre los grupos.⁴⁴

El bazedoxifeno ha demostrado una eficacia similar al raloxifeno en las fracturas vertebrales, así como eficacia en un subgrupo de pacientes de alto riesgo de fracturas no vertebrales.

Tamoxifeno

Aunque no tiene aprobada su indicación en la osteoporosis, dado el frecuente uso de este SERM en el tratamiento del cáncer de mama, se hace una mención a sus efectos esqueléticos que serán diferentes en función del estatus menopáusico de la paciente. Así, en las pacientes posmenopáusicas se ha indicado que puede prevenir la pérdida de DMO

y disminuir el riesgo de fractura osteoporótica; mientras que su uso en pacientes premenopáusicas está asociado a un descenso significativo de la DMO.⁴⁵

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato, una sustancia natural que inhibe la mineralización ósea. Inhiben la destrucción ósea mediante la inhibición de la acción de los osteoclastos. Durante el proceso de remodelado óseo, los bisfosfonatos, que se unen a los cristales de hidroxiapatita, se liberan y son internalizados por los osteoclastos, inhibiendo su actividad y promoviendo su apoptosis. Los bisfosfonatos también interfieren en la activación y diferenciación de células precursoras osteoclasticas en osteoclastos maduros, disminuyendo su capacidad de adherencia a la superficie del hueso.

Los bisfosfonatos actualmente disponibles ofrecen flexibilidad en la administración (oral o intravenosa) y pauta de administración (diaria, semanal, mensual, y anual). Su absorción es muy baja a nivel de mucosa gástrica solo un 1% del total, por lo que se debe tomar en ayunas con una cantidad de líquido suficiente (1 vaso de agua) para que su absorción sea la correcta⁴⁶. Esta liturgia hace que no sea amable su ingesta y contribuye a la baja adherencia de estos tratamientos, no llegando en el primer año al 40%.

Debido a que estos fármacos pueden permanecer en el hueso durante años, y posteriormente ser liberados durante el proceso de resorción ósea, se debe tener precaución cuando se indiquen los bifosfonatos en la mujer joven premenopáusica, ya que en modelos animales cruzan la barrera placentaria.

En los últimos años, el concepto de "vacaciones terapéuticas", que implica una discontinuación temporal del tratamiento, se ha convertido en una estrategia terapéutica para minimizar algunas complicaciones muy

infrecuentes que pueden estar relacionadas con el uso a largo plazo (más de 5 años) de los bisfosfonatos, como por ejemplo, el desarrollo de osteonecrosis mandibular (ONM) y de fractura atípica de fémur (FAF)

Alendronato

El alendronato es el bisfosfonato del que se dispone mayor experiencia clínica. En mujeres posmenopáusicas, ha demostrado un aumento de la DMO y disminución del riesgo de fractura vertebral y no vertebral, un 45% y un 23%, respectivamente, incluida la fractura de cadera en la que ha demostrado una reducción del 53%. Está disponible en forma oral diaria (10 mg) y semanal (70 mg), y también en una tableta que combina una dosis fija semanal que contiene alendronato 70 mg y 2.800 ó 5.600 UI de vitamina D.

Este bisfosfonato tiene una eficacia demostrada en la prevención de las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, que mantiene a largo plazo, con datos de seguimiento a 10 años.

Risedronato

El risedronato aumenta la DMO, preserva la microarquitectura ósea y reduce las fracturas vertebrales un 40-50%, las no vertebrales un 30-36% y las de cadera un 40 % en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida.⁴⁷ Está disponible en forma oral diaria (5 mg), semanal (35 mg) y mensual (75 mg/24h, dos días seguidos), formulaciones que están aprobados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Ha demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales a los 6 meses de tratamiento.

Una nueva formulación que retrasa su liberación en la presentación de 35 mg semanal ha demostrado una ganancia similar en la DMO tanto a nivel de columna como de cadera, comparado con la toma tradicional de 5 mg/día. Esta nueva formulación gastrorresistente

y de liberación en intestino delgado, permite tomarlo después del desayuno, ofreciendo así una potencial mejora sobre la adherencia y la persistencia del tratamiento, ya que es mejor tolerado.⁴⁸

Ibandronato

Es un bisfosfonato que se administra mensualmente (150mg/mes por vía oral). Ha demostrado disminuir las fracturas vertebrales un 49% en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y fracturas vertebrales previas. No ha demostrado reducir el riesgo de fractura de cadera o de otras fracturas no vertebrales, ni reducir las fracturas vertebrales en mujeres sin fractura previa. Se ha sugerido que su administración mensual podría mejorar la adherencia al tratamiento, aunque la conveniencia de la dosificación mensual debe balancearse frente a la falta de datos sobre la prevención de fracturas no vertebrales.

Aunque ibandronato oral pueda ser más cómodo para las pacientes, por su toma mensual, no tiene eficacia demostrada en la reducción del riesgo de fractura de cadera

Ácido Zoledrónico

El ácido zoledrónico, se administra por infusión intravenosa (5mg) una vez al año para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Debe administrarse en un centro u hospital de día para mejor confort y control del proceso. 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 fragilidad, disminuyendo la mortalidad. El ácido zoledrónico reduce el riesgo de fractura

vertebral en un 70% en comparación con el placebo (RR 0,3, IC 95% 0,24–0,38) y en un 40% el de fractura de cadera.⁴⁹

El ácido zoledrónico ha demostrado eficacia para la prevención de fracturas en pacientes con fractura previa y especialmente indicado en pacientes con mala adherencia y/o intolerancia o contraindicación al tratamiento por vía oral.

Seguridad de los bisfosfonatos

Los bisfosfonatos se deben evitar en pacientes con alteración de la función renal, filtrado glomerular < 30 ml/min.

En los últimos años, han aparecido ciertas alertas sobre los efectos adversos a largo plazo. Estos incluyen el riesgo de ONM y FAF, lo que ha llevado a una advertencia de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para reevaluar su uso tras 5 años de tratamiento.⁵⁰

En cuanto a la asociación entre el uso de bisfosfonatos y la FAF debe señalarse que este tipo de fractura es extremadamente infrecuente. 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 la FAF. La advertencia de seguridad de la EMA actualizó la ficha técnica alentando a interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos si las pacientes desarrollan síntomas compatibles con una FAF, como la aparición de dolor súbito en el muslo y/o en la ingle, pero mantiene que el balance beneficio-riesgo sigue siendo claramente favorable a la utilización de los bisfosfonatos. De hecho, en mujeres con alto riesgo de fractura y tratamiento prolongado con bisfosfonatos, tanto en forma oral (> de 5 años) o endovenosa (> de 3 años), se recomienda no suspender el tratamiento ya que el riesgo de FAF es muy bajo y los beneficios superan los riesgos. Así, el riesgo de FAF es muy bajo para las

pacientes que toman bisfosfonatos para tratamiento de la osteoporosis, con un rango que oscila entre 3,2 a 50 /100.000 pacientes/año⁵¹.

Se ha informado del desarrollo de ONM en mujeres sometidas a terapia con bisfosfonatos, en particular tras terapia intravenosa con bisfosfonatos en pacientes con cáncer. Si bien, el riesgo de ONM no está aclarado, se ha indicado que es muy bajo para pacientes que toman bisfosfonatos para tratamiento de la osteoporosis, con un rango que oscila entre 0-90/100.000 pacientes/año⁵².

Los bisfosfonatos orales no se deben utilizar en mujeres con antecedentes de reflujo gastroesofágico y están contraindicados en pacientes con esófago de Barrett o con una insuficiencia renal severa.

Intervenciones dentales

Antes de comenzar el tratamiento:

- Se aconseja realizar una correcta higiene dental y revisión por un odontólogo si se objetiva una mala salud buco-dental.
- Si la paciente con osteoporosis está pendiente de un procedimiento odontológico, exodoncia o implante, puede ser recomendable posponer el inicio del tratamiento antirresortivo (bisfosfonatos o denosumab) hasta finalizar el procedimiento.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos:

- Se recomiendan revisiones regulares por su especialista en odontología y una correcta higiene dental.
- Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).

- Si la paciente ya está en tratamiento no se recomienda suspender el tratamiento con bisfosfonatos o denosumab excepto si hay factores de riesgo de ONM (diabetes, inmunodeficiencia, tabaquismo, enfermedad periodontal) o vaya a hacerse un proceso muy extenso. En estos casos parece aconsejable dejar el tratamiento de forma temporal.⁵³ El factor fundamental que va a determinar la continuidad del tratamiento será el riesgo individual de fractura de nuestra paciente.

No hay datos que sugieran que la interrupción de rutina de los bisfosfonatos previa a los procedimientos dentales reduzca el riesgo de ONM.

No existe evidencia actual disponible para el empleo de marcadores de remodelado, como el CTX, para indicar el momento adecuado de realizar un proceso de manipulación dental.

Vacaciones terapéuticas

Debido a su gran afinidad por el tejido óseo, los bisfosfonatos tienen un efecto residual en la inhibición del remodelado óseo que se mantiene tras su discontinuación y que se asocia, a su vez, a un mantenimiento de la DMO. Habitualmente, cuanto mayor es su afinidad ósea, mayor suele ser la duración de su efecto residual. Así por ejemplo, se ha observado una disminución mantenida del remodelado óseo y el mantenimiento de la DMO a los tres años de haber administrado zoledronato, tras dos años de finalizar alendronato, y al año de finalizar risedronato. Esta particularidad, permite valorar la posibilidad de discontinuar temporalmente el tratamiento.

La posibilidad de unas vacaciones terapéuticas podría plantearse en pacientes de bajo riesgo (sin antecedente de fractura; T-Score

$>-2,5$)⁵⁴ y con una correcta monitorización posterior densitométrica y de marcadores de remodelado, ya que en pacientes de alto riesgo, su discontinuación se asocia a un incremento en el riesgo de nuevas fracturas.

La duración de dichas vacaciones no está clara, será una decisión individualizada en función de los factores de riesgo asociados, el tipo de tratamiento previo (oral o endovenoso) y la duración del mismo, aunque algunos autores proponen un periodo de entre 1-3 años, dependiendo del bisfosfonato utilizado.

El planteamiento de vacaciones terapéuticas no estaría indicado para el resto de fármacos antirresortivos, como los SERMs y el denosumab, ya que no se incorporan en el tejido óseo ni tienen efecto residual; ni tampoco para el tratamiento osteoformador con teriparatida.

En pacientes tratadas con alendronato durante cinco años que mantengan una DMO estable (T-score ≥ -2.5), sin fracturas vertebrales previas y con bajo riesgo de fractura, puede valorarse la discontinuación temporal del fármaco. Seguidamente, se aconseja un seguimiento densitométrico, control de factores de riesgo de fractura y valorar realizar marcadores de remodelado óseo.

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 destrucción ósea en el hueso trabecular y cortical.

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

- Una menor tasa de nuevas fracturas vertebrales, con disminución del 69% (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 40% (0,7 frente al 1,2%) y no vertebrales un descenso del 20% (6,5 frente al 8,5%).⁵⁵

El denosumab 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, en las que tienen antecedentes de fractura y en las hayan presentado una respuesta inadecuada o mala tolerancia a otras terapias disponibles.

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

Se recomienda asociarlo con calcio y vitamina D. Deben monitorizarse los niveles de calcio en pacientes con predisposición a la hipocalcemia. Se ha observado un discreto aumento de infecciones cutáneas (celulitis, erupciones cutáneas, eczemas) y urinarias, y se ha informado de raros casos de ONM y también de FAF, al igual que ocurre con los bisfosfonatos.

Denosumab mantiene la eficacia durante el tratamiento a largo plazo. La extensión abierta del estudio de referencia (FREEDOM) evalúa la eficacia a largo plazo de denosumab. Así, tras cinco años, la incidencia de fracturas se mantuvo baja (2,8 y 2,5% de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales, respectivamente), sin aumento de efectos adversos. El *FREEDOM extension study* ha continuado hasta completar los 10 años de tratamiento, observándose un aumento progresivo de la DMO tanto en columna lumbar como en fémur y una persistencia de la eficacia antifractura, sin aumento de efectos secundarios, comunicándose en total hasta 13 casos de ONM y 1 de FAF.⁵⁶

Existe una evidencia que sugiere que al discontinuar el tratamiento se produce un "efecto rebote", con aumento de los marcadores de remodelado óseo y pérdida de la DMO que se ha adquirido durante el tratamiento; en ocasiones, este hecho se puede asociar al desarrollo de fracturas vertebrales múltiples. Por ello, se ha de reconsiderar en estas pacientes una transición a otro tratamiento antirresortivo, preferiblemente con bisfosfonatos, para prevenir la pérdida de masa ósea; recomendándose una terapia secuencial y sincronizada durante 1 o 2 años, de forma adicional.⁵⁷

Dada la reversibilidad del denosumab, al suspender el tratamiento se puede producir un cese rápido del efecto antirresortivo y descenso a valores de DMO basales. Se recomienda la opción de realizar una transición a tratamiento con bisfosfonatos para evitar un efecto rebote.

Otras terapias

Existen otras terapias para la osteoporosis posmenopáusica que se utilizan con menor frecuencia por especialistas en ginecología, como son los tratamientos osteoformadores.

Hormona paratiroidea

Los tratamientos anabólicos u osteoformadores se dirigen especialmente a aumentar la actividad de los osteoblastos, sustituyendo el hueso perdido mediante un aumento de la formación ósea. Varias formas de terapia con PTH se han considerado durante años. El preparado disponible en la actualidad para el tratamiento de la osteoporosis es un análogo de la PTH, la teriparatida, un fragmento aminoacídico sintético 1-34 de la PTH. Se ha visto que su administración subcutánea diaria (20 mcg/día) estimula la formación de hueso en pacientes con osteoporosis.

La teriparatida ha demostrado una disminución de fractura vertebral en pacientes con fractura previa y también de fractura no vertebral en pacientes con osteoporosis y fractura previa. Aunque clásicamente la teriparatida no ha demostrado su eficacia sobre la fractura de cadera⁵⁸, un reciente meta-análisis que analizó su eficacia en la prevención de este tipo de fractura, evidenció una disminución del riesgo (OR, 0.44; 95% CI, 0.22-0.87, $p=0.019$).⁵⁹

La teriparatida se administra mediante inyección subcutánea diaria durante un máximo de 2 años, al finalizar el tratamiento las pacientes deben cambiar a un agente antirresortivo para mantener los beneficios de esta terapia. Los eventos adversos más comunes asociados con el uso de teriparatida incluyen cefalea, mareos y calambres en las piernas. La teriparatida está contraindicada en pacientes con: enfermedades metabólicas óseas distintas de la osteoporosis (incluyendo la enfermedad ósea de Paget y el hiperparatiroidismo), hipercalcemia, insuficiencia renal severa, radioterapia previa, tumores o metástasis óseas

La terapia con anabólicos amplía las opciones de tratamiento para las pacientes que tiene una osteoporosis severa

asociada a múltiples fracturas, o aquellas que continúan perdiendo masa ósea y/o presentan fracturas durante el uso correcto de un antirresortivo.

Terapias emergentes

Abaloparatida

Es un péptido sintético de la familia de la PTH (PTHrp). En administración subcutánea diaria, obtuvo una reducción significativa de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales frente a placebo, sin diferencias frente a teriparatida.⁶⁰

La EMA de momento ha denegado su comercialización en Europa.

Romozumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la esclerostina (un inhibidor de la osteoblastogénesis), por lo que estimula la actividad osteoblástica y, además, actúa indirectamente sobre el sistema RANKL-RANK, inhibiendo de forma adicional la destrucción ósea. Ha sido aprobado recientemente por la FDA y por la EMA para el tratamiento de la osteoporosis (dosis de 210 mg/mensual, de administración subcutánea).

Indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura (antecedentes de fractura por osteoporosis) o en pacientes que no obtuvieron buenos resultados clínicos con otros tratamientos disponibles contra la osteoporosis. El efecto anabólico de romozumab disminuye tras 12 meses de tratamiento, por lo que se ha limitado la duración del tratamiento a un año⁶¹.

Se ha advertido que puede aumentar el riesgo cardiovascular, por lo que no está indicado iniciar el tratamiento en

pacientes que hayan tenido un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el año anterior.

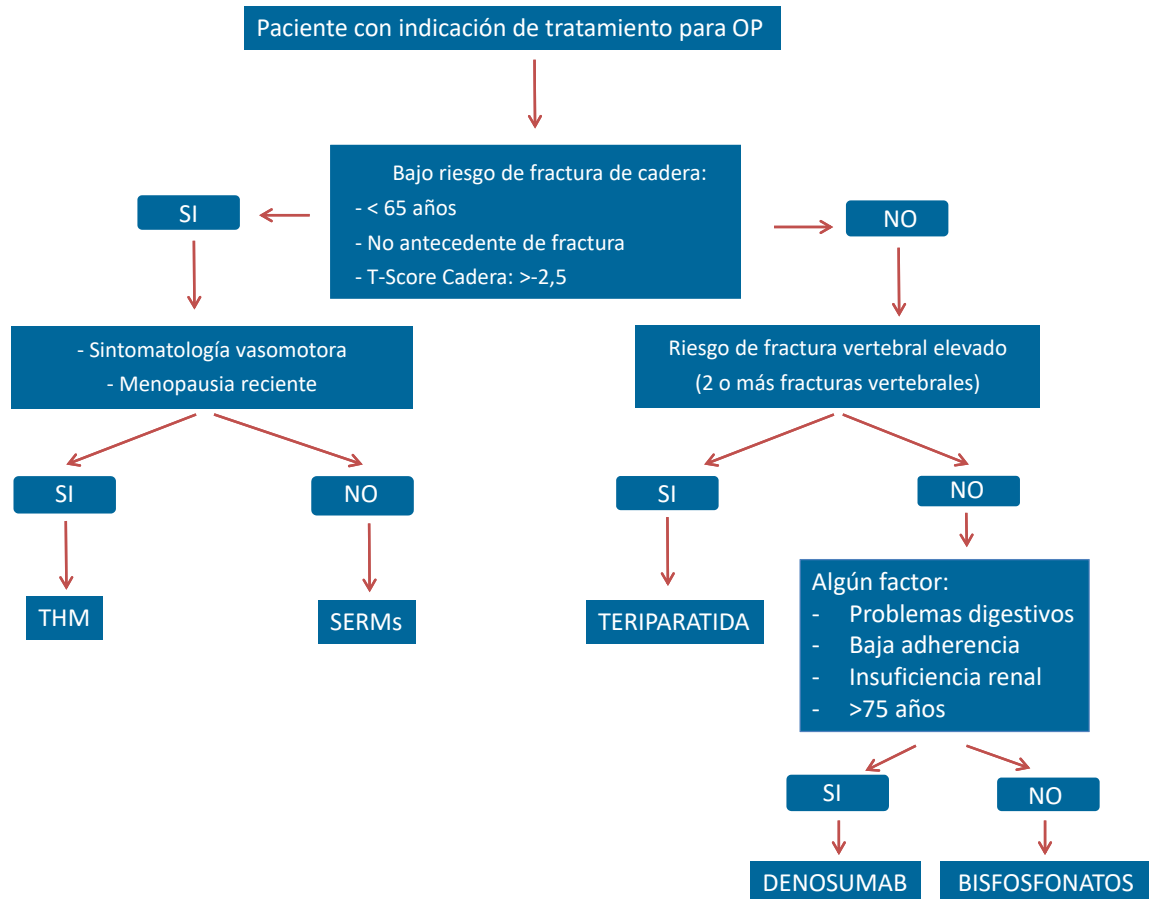
Terapia secuencial

- Dado que la premenopausia, la perimenopausia y la posmenopausia son estados fisiológicos dinámicos, puede requerirse un tratamiento específico para cada etapa.
- Consiste en diseñar una estrategia terapéutica que mantenga el tiempo suficiente uno

o distintos fármacos, con una secuencia óptima para conseguir su máximo beneficio con el mínimo riesgo y buena adherencia, para posteriormente poder pasar a otro que cumpla los mismos requisitos. Al instaurar un tratamiento se deben de tener en cuenta varios factores, como son: el fármaco más apropiado según el riesgo de fractura que presenta la paciente en ese momento, los efectos indeseados del uso prolongado de algunos fármacos y la eficacia según la edad de la paciente.

Elección del tratamiento

Tabla 6. Esquema de elección del tratamiento



Adaptado Guía de práctica clínica de osteoporosis postmenopáusica de la sociedad española de investigación ósea y metabolismo mineral (SEIOMM)

- Paciente con riesgo menor de fractura de cadera (mujer < 65 años, DMO en cuello femoral > -2.5 T-Score y sin fracturas previas) y sintomatología climatérica, se podría iniciar el tratamiento con terapia hormonal clásica, tibolona o TSEC.
- Paciente con riesgo menor de fractura de cadera y sin sintomatología climatérica, se podría iniciar el tratamiento con un SERM (Bazedoxifeno, Raloxifeno)
- Pacientes con alto riesgo de fractura vertebral y/o cadera, como opción de primera línea, se podría iniciar el tratamiento con bisfosfonatos o denosumab.
- Paciente con osteoporosis severa (asociada a múltiples fracturas) o en las que fracasen otras terapias antirresortivas (fracturas con pérdida de DMO), serían candidatas la uso de teriparatida.
- Las pacientes en tratamiento activo deberían recibir calcio (1000 mg/día), preferiblemente dietético, y vitamina D 800-1000 UI/día para mantener niveles de 25-OHD, como mínimo, por encima de 20 ng/ml.

Efectos extraesqueléticos

El inicio de un tratamiento frente a la osteoporosis debe ser valorado conjuntamente por la mujer y su especialista, siempre teniendo presente el balance riesgo-beneficio. En esta toma de decisiones puede influir los efectos extraesqueléticos que dependerán del fármaco, siendo importante tener constancia de ellos ya que podrían favorecer la adherencia al tratamiento o ser causa de abandono.

- La indicación de THM está limitada a pacientes con sintomatología vasomotora. Pero su empleo en la posmenopausia además de protector óseo, puede tener un efecto preventivo a nivel cardiovascular si se emplea en la menopausia reciente ("hipótesis del momento")⁶².
- Existen muchos estudios y datos controvertidos sobre la vitamina D. Se sugiere que los suplementos de vitamina D serían eficaces en la prevención de caídas, especialmente en ancianos con déficit de vitamina D⁶³. Más discutidos son sus beneficios en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular y cáncer. Sus potenciales beneficios podrían depender de los niveles basales de vitamina D al iniciar la terapia.⁶⁴
- Para los SERMs, a largo plazo (hasta 8 años) se ha documentado la quimiopreención primaria del cáncer de mama receptor de estrógenos 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.⁶⁵
- Los bisfosfonatos son un grupo terapéutico de amplio uso, especialmente en pacientes oncológicos. Un meta-análisis valoró los riesgos y beneficios de los bisfosfonatos en paciente con cáncer de mama, concluyendo que reducen la probabilidad de metástasis ósea y mejoran la supervivencia en dicho cáncer.⁶⁶
- Denosumab dado que no tiene eliminación renal, es especialmente útil en pacientes con insuficiencia renal. También ha sido estudiado su efecto sobre la prevención de la erosión ósea en la artritis reumatoide. Los resultados de un ensayo clínico (ABCSG-18), en fase 3, han evidenciado que denosumab, en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente y tratamiento con inhibidores de la aromatasas, reduce de manera significativa el riesgo de fractura y aumenta la supervivencia libre de enfermedad. (RR 0, 82; IC 95% 0,69-0,98).⁶⁷

En general los fármacos empleados son seguros y bien tolerados, aunque durante su vigilancia post-comercialización se han detectado ciertos efectos adversos potenciales de los que interesa tener informados a los pacientes:

- Si bien, se trata de un tema controvertido, se ha sugerido una asociación entre el tratamiento con bisfosfonatos iv (zoledronato) y la fibrilación auricular⁶⁸. Además, son conocidos los efectos negativos a nivel digestivo como pirosis y dispepsia, siendo conveniente informar a los pacientes de dichos efectos y las precauciones a tomar en cuenta, para evitar abandonos. Los bisfosfonatos endovenosos, tras su administración, pueden inducir una reacción

transitoria de fase aguda con fiebre y dolor muscular que suele mejorar y/o desaparecer en las siguientes administraciones.

- Los suplementos con altas dosis de calcio pueden aumentar el riesgo de cálculos renales.
- El empleo de denosumab puede aumentar el riesgo de celulitis, aunque no se ha relacionado con el sitio de inoculación.
- Se ha notificado presencia de dolores musculares y calambres en pacientes con teriparatida. Puede causar hiper calciuria e hipercalcemia, generalmente leves y que se resuelven de forma espontánea o con la interrupción de los suplementos de calcio.

Vigilancia del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis es reducir el riesgo de fracturas. Es recomendable realizar un seguimiento adecuado de la paciente con el fin de controlar la respuesta terapéutica 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 osteoporosis. La pérdida de altura y la cifosis pueden ser signos de fractura vertebral. Debe realizarse un control periódico de peso y talla, valorando la pérdida histórica de talla > 4 cm y la pérdida constatada > 2 cm durante el seguimiento como signos sugestivos de fractura vertebral. El dolor de espalda localizado a la altura de T11-T12 y L1 son los lugares más frecuentes de fracturas seguidos de la localización en T6 y T9.

Otras exploraciones físicas sencillas que nos pueden hacer pensar en una fractura por fragilidad oculta son:

- Test pared-occipucio: se coloca a la paciente de espaldas en bipedestación contra la pared, con los talones y las caderas en contacto con la pared, apoyando el occipucio contra la pared. Si dicha distancia es > 0 cm, el test es positivo: diagnóstico de sospecha de fractura vertebral dorsal.
- Test distancia costilla-pelvis: cuando la distancia entre la última costilla y la cresta iliaca es < 3 traveses de dedo, sugiere la presencia de fractura vertebral lumbar oculta.

Durante el seguimiento médico hay que reevaluar los factores de riesgo. Respecto a los no modificables, como la edad y el antecedente de fractura, nos pueden orientar sobre si la paciente precisa continuar el tratamiento farmacológico, plantear nueva línea terapéutica o si es posible realizar unas vacaciones terapéuticas. Respecto a los modificables hay que recalcar su importancia y modificar estilos de vida: abandono de tabaco y alcohol, actividad física con impacto, adecuada ingesta de calcio, etc.

Se debe evaluar el riesgo de caídas, teniendo en cuenta que puede deberse a una mayor debilidad muscular, coordinación alterada, dificultad para andar o permanecer de pie, artrosis de las extremidades 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.

Monitorización de la respuesta al tratamiento

No hay consenso en relación a una estrategia óptima para monitorizar pacientes en tratamiento. En general, no se aconseja repetir la medición de la DMO antes de los 2 años, pero no existen estudios de calidad sobre la frecuencia correcta para monitorizar la densitometría en pacientes con tratamiento. Teniendo en cuenta esto, una opción adecuada sería:

- Mujeres con alto riesgo de fractura (tratamiento con corticoides, antecedente de fractura, etc.) densitometría cada 1-2 años

- Mujeres sin factores de riesgo o con riesgo bajo, se puede espaciar los controles densitométricos cada 2-5 años.

Se debe ser prudente al valorar la respuesta en el seguimiento densitométrico y tener en cuenta la variabilidad del equipo y artefactos que pueden alterar la medición.

Actualmente no podemos definir con precisión si existe o no fracaso terapéutico, pero debe valorarse el cambio de tratamiento cuando en pacientes con adherencia mayor o igual al 80% ocurran las siguientes circunstancias:

- Aparición de 2 fracturas sucesivas
- Presencia de 2 de los siguientes factores:
 - desarrollo de una nueva fractura
 - disminución significativa de la DMO valorada en términos absolutos (gr/cm²), lo que equivaldría a >4-5%
 - reducción no significativa, al menos del 30%, de los marcadores de remodelado óseo.

Marcadores de remodelado óseo

Teniendo en cuenta la evidencia disponible, no se recomienda su determinación sistemática para valorar el riesgo de fractura, si bien, algunas sociedades, como la Sociedad Europea de Endocrinología y la NOF, aconsejan su uso en la monitorización del tratamiento^{69 70}.

Tras el inicio de la terapia antirresortiva se produce un descenso significativo tanto en los marcadores de destrucción ósea (en un plazo de 4 a 6 semanas), como en los de formación ósea (entre 2 y 3 meses). En la mayoría de los casos existe un valle que se alcanza entre 2 y 3 meses después del comienzo del tratamiento y se

mantiene constante mientras la paciente continúa con el fármaco. El hecho de no observar estos niveles de reducción indicaría una mala adherencia al tratamiento por parte de la paciente o la administración inadecuada del fármaco.⁷¹ Debe recordarse que algunos de estos marcadores tienen ritmo circadiano, y que existen varias fuentes de variabilidad que pueden alterar sus resultados, como son: la ausencia de ayuno previa a la recogida de la muestra, fracturas recientes, la insuficiencia renal y la hepatopatía crónica, entre otros, que deberán tenerse en cuenta al interpretar los resultados.

De entre todos los marcadores séricos de remodelado óseo disponibles, la *National Bone Health Alliance* recomienda el uso del propéptido N-terminal del protocógeno tipo I (PINP) como marcador de formación y el telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX) como marcador de destrucción ósea.⁷²

Adherencia al tratamiento

Debemos perseguir un resultado óptimo del tratamiento a través de la eficacia, adherencia, persistencia y tolerabilidad, ya que más de la mitad de las pacientes habrá abandonado el tratamiento tras el primer año.⁷³ La no adherencia al tratamiento es un problema general de salud pública y está asociado a un mayor riesgo de fractura

La adecuada adherencia al tratamiento no sólo es beneficiosa para la salud de los pacientes, sino que también resulta en una mejora coste-efectividad de la terapia farmacológica de la osteoporosis.

El abordaje de la paciente con osteoporosis debe ser multidisciplinar como se realiza en las unidades FLS (*Fracture Liaison Service*). Las unidades FLS son un modelo multidisciplinar de atención al paciente,

que de forma coordinada, asume la responsabilidad de identificar, tratar y apoyar a los pacientes con fracturas por fragilidad, interviniendo de forma adecuada sobre cada paciente, reduciendo así, la probabilidad de que sufran otra fractura.

Dentro de los objetivos fundamentales de un FLS, están:⁷⁴

- Identificación de casos.
- Evaluación basada en la evidencia: estratificar el riesgo, identificar las causas secundarias de osteoporosis, terapia personalizada.
- Iniciar o recomendar un tratamiento de acuerdo con las guías más relevantes.
- Mejorar la adherencia a largo plazo de la terapia.

Entre los factores que determinan la reducción de la adherencia estarían la frecuencia de administración y los efectos adversos. Utilizar presentaciones farmacológicas que faciliten su administración y confirmar un buen cumplimiento, podría mejorar la adherencia al tratamiento.

Conclusiones / Recomendaciones

Niveles de evidencia según el Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia Para estudios que evalúan terapia, prevención o daño

Nivel	
1a	Revisiones sistemáticas de ECA con homogeneidad entre los estudios individuales o varios ECA con resultados similares.
1b	ECA individual con intervalo de confianza estrecho.
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes con homogeneidad entre los estudios individuales.
2b	Estudio de cohortes individual o un ECA de baja calidad.
2c	Investigación de "resultados"; estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles con homogeneidad entre los estudios individuales.
3b	Estudio individual de casos y controles.
4	Series de casos y estudios de baja calidad de cohortes y casos y controles
5	Opiniones de expertos sin valoración crítica explícita, o basada en la fisiología, investigación básica o "primeros principios".

ECA: Ensayos clínicos aleatorizados

Grados de recomendación (GR) del Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia según los niveles de evidencia

Recomendación	Tipo de estudios
A	Estudios de nivel 1 (ensayos clínicos aleatorizados) consistentes. Por consistencia se entiende homogeneidad (concordancia) en los resultados de los distintos estudios individuales.
B	Estudios de nivel 2 (estudios de cohortes) o 3 (estudios de casos y controles) consistentes o extrapolaciones de estudios de nivel 1.
C	Estudios de nivel 4 (series de casos y estudios de baja calidad de cohortes o casos y controles) o extrapolaciones de estudios de nivel 2 ó 3.
D	Pruebas de nivel 5 (opiniones de expertos o estudios no concluyentes o inconsistencia problemática entre ellos, cualquiera que sea su nivel.

Grado de consenso (GC) del grupo del panel de expertos redactor:

Bajo consenso: +
Consenso medio: ++
Alto consenso: +++

La evaluación de la calidad de las guías de práctica clínica consultadas ha sido realizada mediante el sistema AGREE II.

Diagnóstico de osteoporosis

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.

GR: B / GC: +++

Cribado Densidad Mineral Ósea (DMO)

- Se sugiere la evaluación de la DMO a todas las mujeres mayores de 65 años de edad y presencia de otro factor de riesgo de fractura.

GR: C / GC++

- Se sugiere la evaluación de la DMO en las mujeres posmenopáusicas menores de 65 años, si dos de los factores de riesgo antes mencionados están presentes.

GR: C / GC+++

Después del Cribado

- La valoración de los factores de riesgo clínicos combinada con la medición de la DMO es un método eficaz de valoración del riesgo de fractura.

GR: A / GC+++

Medidas no farmacológicas

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

GR: C / GC+++

- Medidas adicionales importantes en el estilo de vida para todas las mujeres posmenopáusicas con o sin osteoporosis incluyen:

GR: A / GC+++

- Ejercicio.
- Abandono del tabaco.
- Asesoramiento sobre la prevención de caídas.

- Evitar el consumo excesivo de alcohol: ≥ 3 unidades/día.

Medidas Farmacológicas

- Además de las medidas no farmacológicas, se recomienda que se traten con un agente farmacológico las mujeres posmenopáusicas con:

GR: C / GC+++

- Fractura por fragilidad (cadera o vertebral)
- Pacientes con osteoporosis (*T-score* < -2,5) teniendo en cuenta la edad y otros factores de riesgo.

- Las pacientes con osteopenia (*T-score* entre -1,0 y -2,5) deben ser consideradas para intervención farmacológica basándose en el alto riesgo de fractura: tratamiento con glucocorticoides, inhibidores de la aromata-sa, edad avanzada, menopausia temprana.

GR: C / GC++

Terapia hormonal

TH clásica

- A dosis estándares sólo está indicada en mujeres posmenopáusicas sintomáticas como la terapia más eficaz para el alivio de los síntomas menopáusicos y además es una opción razonable para la prevención de la pérdida de masa ósea y las fracturas.

GR: A / GC+++

TSEC

- Es una buena alternativa para mujeres sintomáticas en las que no estén indicados los gestágenos. Teniendo en cuenta que aunque ha demostrado aumento de DMO no hay datos en prevención de fracturas.

GR: A / GC++

Moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMs)

- Sugerimos los SERMs en mujeres posmenopáusicas < 65 años, con osteoporosis, bajo riesgo de fractura de cadera y sin fracturas por fragilidad.

GR: D / GC+++

Bisfosfonatos

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

GR: A / GC+++

- Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento con bisfosfonatos en cada paciente, particularmente después de 5 años de tratamiento.

GR: D / GC+++

- En mujeres con alto riesgo de fractura y tratamiento prolongado de bisfosfonatos (más de 5 años para preparados orales o más de 3 años para preparados endovenosos) se recomienda mantener el tratamiento ya que el riesgo de fractura atípica de fémur es muy bajo y los beneficios superan los riesgos.

GR: D / GC+++

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.

GR: A / GC+++

- Denosumab es una opción alternativa para las pacientes que no toleren los bisfosfonatos orales, que tengan dificultades con los requisitos de dosificación o tengan insuficiencia renal.

GR: D / GC+++

Hormona paratiroidea

- Es una opción terapéutica para las pacientes que continúan perdiendo masa ósea o experimentan fracturas durante el uso correcto de un antirresortivo.

GR: A / GC+++

Seguimiento y Duración del tratamiento

- No conocemos la duración exacta del tratamiento de la osteoporosis excepto el uso de la PTH, limitada a 24 meses. Para el resto de fármacos sabemos que debe ser mayor.

GC+++

- Para pacientes con bisfosfonatos tras cinco años de tratamiento, si mantienen el riesgo de fractura (fracturas previas, edad avanzada, alto riesgo de caídas, etc.), se aconseja continuar el tratamiento.

GR: D / GC+++

Fracaso Terapéutico

- 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, hipercalciuria, consumo inadecuado de calcio y vitamina D, o el desarrollo de una enfermedad o trastorno con efectos adversos sobre el esqueleto.

GC++

Anexo

Recomendaciones de tratamiento para suplementos de Calcio y vitamina D

Introducción

La vitamina D se obtiene a partir de la exposición solar mediante la síntesis cutánea endógena, y también a partir de los alimentos de la dieta mediante su absorción en el intestino delgado en presencia de ácidos biliares, además mejora la absorción intestinal de calcio y fósforo. Los alimentos son pobres en vitamina D, por lo que en humanos la fuente principal es la síntesis cutánea a partir de la radiación solar (UVB). La dieta aporta sólo el 10% de los requerimientos diarios de vitamina D. El marcador sérico utilizado para medir el estado de vitamina D endógena es 25-hidroxivitamina D ó 25(OH) D. Cuando el aporte de calcio de la dieta es insuficiente, se aconsejan suplementos de calcio y vitamina D

La vitamina D tiene un papel de gran importancia en la homeostasis del calcio y proporciona múltiples beneficios para la función y coordinación muscular; su insuficiencia puede incrementar el riesgo de caídas y de fracturas osteoporóticas. Las bajas concentraciones de vitamina D (< 20 ng/ml) se asocian con una absorción de calcio deteriorada, un balance negativo de calcio y un aumento compensatorio de la hormona paratiroidea (PTH), lo que resulta en una resorción ósea excesiva, disminuyendo la densidad y la calidad ósea.

Diferentes estudios han demostrado una muy alta prevalencia de unos niveles insuficientes de vitamina D, se estima que la mitad de la población tiene valores <20 ng/ml de 25(OH) D. En particular, en España la prevalencia del déficit de vitamina D en personas mayores de 65 años es del 80-100%⁷⁵. La principales sociedades científicas consideran que los niveles séricos óptimos de vitamina D deben estar entre 30 y 50 ng/ml, no siendo aconsejado sobrepasar los 60 ng/ml ⁷⁶.

También es importante recordar que la vitamina D desempeña un papel muy importante como inmunomodulador, protegiendo frente a unas patologías infecciosas y autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, diabetes tipo 1, etc.); además, el mantenimiento de unos niveles adecuados de vitamina D parece estar relacionado con un efecto protector frente al cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de mama, linfoma no Hodgkin, e incluso con un mejor control de la diabetes tipo 2 y un menor riesgo de progresión de prediabetes a diabetes; por último, diversos estudios han demostrado que los pacientes obesos tienen cifras más bajas de vitamina D que los no obesos.

Aumentar la ingesta de calcio ha demostrado pequeños incrementos en la densidad mineral ósea (DMO). Falta evidencia de que el calcio aisladamente reduzca el riesgo de fractura. Ha existido una reciente preocupación por estudios que podrían sugerir que la suplementación con calcio con o sin vitamina D aumentaría el riesgo de infarto de miocardio. Aunque en este sentido, un meta-análisis con 18 ensayos clínicos e información sobre 63.563 participantes, no encontró evidencia suficiente para establecer una asociación significativa entre los suplementos de calcio y el riesgo cardiovascular⁷⁷, la suplementación con calcio sí que incrementa el riesgo de nefrolitiasis y los efectos adversos gastrointestinales.

Los datos de una revisión Cochrane sobre la vitamina D y la prevención de fracturas concluyen que existe evidencia de alta calidad de que es poco probable que la vitamina D sola (en los formatos

y dosis probados), sea efectiva para prevenir la fractura de cadera o cualquier nueva fractura. Por el contrario, se evidenció que la vitamina D más calcio produce una pequeña reducción del riesgo de fractura de cadera (nueve ensayos, 49 853 participantes; CR 0,84; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,74 a 0,96; valor de p 0,01) y también se asoció con una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales. Dicha reducción no resultó significativa para fracturas vertebrales⁷⁸. Los resultados anteriores son apoyados por otro reciente meta-análisis realizado por Eleni⁷⁹, donde concluye que los suplementos de calcio y vitamina D pueden producir un efecto beneficioso en la reducción del número total de fracturas osteoporóticas, incluyendo las fracturas de cadera.

El tratamiento del déficit de vitamina D mediante la utilización de suplementos puede ayudar en la mejora de la fuerza y capacidad funcional en el paciente anciano. Esto permitirá que se reduzca el número de caídas y, con ello, el riesgo de fracturas no vertebrales⁸⁰.

En lo que sí hay un claro consenso, y así lo indican todos los grandes ensayos clínicos realizados para la aprobación regulatoria de los fármacos que utilizamos para el tratamiento de la osteoporosis, que siempre que se emplee un antirresortivo, es necesario añadir un tratamiento de calcio y vitamina D. Unos niveles de vitamina D adecuados son esenciales para una eficacia óptima de tratamientos antirresortivos.

Opciones terapéuticas para el déficit de Vitamina D.

Para el tratamiento de la deficiencia de 25(OH) D se dispone de diferentes metabolitos comercializados en España: colecalciferol (vitamina D3) y calcifediol para patologías carenciales además de calcitriol y alfacalcidol para poblaciones con patologías especiales. La suplementación con vitamina D debe basarse preferiblemente en el uso de colecalciferol o calcifediol⁸¹.

Los metabolitos disponibles son diferentes, tanto en la vida media como en la potencia para aumentar los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D y la rapidez de acción.

Entre las dos opciones de tratamiento más comunes para suplementar vitamina D exógena, el colecalciferol es el más ampliamente usado en los ensayos clínicos y meta-análisis revisados, siendo su posología una de las más empleadas en las guías clínicas reconocidas sobre el tratamiento de la osteoporosis.

El colecalciferol, a diferencia del calcifediol, garantiza una dosis exacta en UI (Unidades Internacionales) de vitamina D y tiene propiedades farmacocinéticas que permiten la administración diaria o incluso semanal, quincenal o mensual en sus dosis equivalentes, que puede facilitar la adherencia al tratamiento. Independientemente del patrón de administración, con un buen perfil de seguridad a largo plazo⁸².

En cambio, el calcifediol oral produce un aumento más rápido de la 25(OH) D sérica en comparación con el colecalciferol oral, por lo que se necesitan dosis más bajas. También presenta curva dosis-respuesta lineal, independientemente de la 25(OH) D sérica basal, mientras que el aumento de la concentración sérica de 25(OH) D es menor después del colecalciferol oral, cuando la 25(OH) D sérica basal es más alta.

El calcifediol oral tiene una mayor tasa de absorción intestinal y por ello puede estar especialmente indicado en pacientes con insuficiencia hepática o síndromes de malabsorción intestinal grave⁸³.

Recomendaciones de las principales sociedades científicas

- National Osteoporosis Society (NOS) (Reino Unido)⁸⁴, 2014:
 - Las dosis recomendadas son en un régimen inicial de choque para proporcionar un total de 30.000 UI de vitamina D (repartidas en dosis bien semanales bien diarias durante 6-10 semanas); para continuar con un régimen de mantenimiento consistente en dosis de 800-2.000 UI diarias de colecalciferol.
- American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology en sus guías del 2020 para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología⁸⁵ incluyen entre sus recomendaciones las siguientes referidas a los suplementos de calcio y vitamina D:
 - Dar suplementos de vitamina D si es necesario para mantener unos niveles séricos óptimos de 25(OH) D, para lo cual son necesarias dosis de 1.000 a 2.000 UI de colecalciferol diarias como terapia mantenida.
 - Dosis más altas pueden ser necesarias en presencia de ciertos factores, como: obesidad, malabsorción, pacientes trasplantados, determinadas etnias, o en ancianos.
 - Se debe aconsejar a los pacientes mantener una adecuada ingesta de calcio de 1.200 mg/día para las mujeres mayores de 50 años, que si no es conseguida por la dieta debe ser complementada con suplementos.
- International Osteoporosis Foundation (IOF), 2019:⁸⁶
 - Los suplementos combinados de calcio y vitamina D en una dosis diaria de 0,5 a 1,2 g y 400 a 800 UI, respectivamente, se recomiendan generalmente en pacientes que reciben terapia de protección ósea.
 - Los suplementos de vitamina D aislados pueden reducir el riesgo de fractura y caídas cuando se administran en dosis diarias superiores a 700 UI.
- Sociedad Española de Reumatología (SER), 2019²⁴
 - En pacientes con osteoporosis, cuando sea necesario, se aconsejan suplementos de vitamina D con una dosis entre 800 y 2000 UI/día dependiendo de los niveles basales
- Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), 2021⁷⁶
 - En población general se recomienda una exposición solar óptima y nutrición adecuada, y en el caso de no ser suficiente debe suplementarse con 800 UI/día (20 μ g/día) de colecalciferol (o 25.000 UI/mes; 625 μ g/mes)
 - En pacientes con osteoporosis o población de riesgo de déficit de vitamina D, se recomienda la suplementación con colecalciferol a dosis de 1.000-2.000 UI/día (25-50 μ g/día) o calcifediol a dosis de 8-12 μ g/día (480-720 UI/día). En caso de preferir una pauta con menor frecuencia de administración, se recomienda la administración de 25.000-30.000 UI de colecalciferol/15 días (50.000-60.000 UI/mes) o 266 μ g de calcifediol cada 3-4 semanas
 - Se recomienda, para una buena salud ósea, acompañar la suplementación o el tratamiento con una ingesta adecuada de calcio (1.000-1.200 mg/día preferentemente de los alimentos).

Recomendaciones sobre los suplementos de Vitamina D

Se recomienda corregir los niveles de calcio y vitamina D, preferiblemente a través de: la dieta, hábitos saludables de exposición solar, cese del tabaco y limitar la ingesta de alcohol a dos unidades al día. Pero en aquellos pacientes con niveles bajos a pesar de las medidas conservadoras, con déficit severo o tratamiento farmacológico para la osteoporosis habrá que recurrir al uso de suplementos de calcio y vitamina D.

La cantidad de vitamina D necesaria para tratar eficazmente la deficiencia de vitamina D depende, en parte, del nivel basal de suero 25(OH) D y también de la capacidad absorbente de vitamina D de un individuo, capacidad para convertir vitamina D a 25(OH) D en el hígado y, en cierta medida, determinantes genéticos desconocidos. Los niveles bajos de 25-hidroxivitamina D están relacionados con: la menopausia, la dieta, el estilo de vida, cambios en la composición corporal, sensibilidad a la insulina y reducción de la actividad física.

Es importante tener en cuenta que no existe una relación lineal directa entre la dosificación suplementaria y el nivel de suero 25-hidroxivitamina D. Las personas con niveles bajos al inicio (<10 ng/mL) generalmente tienen un aumento en 25(OH) D de 1.0 a 1.5 ng/mL por cada 100 unidades internacionales de vitamina D; sin embargo, los individuos en niveles superiores a 20 ng/ml muestran un aumento atenuado del suero 25(OH) D (es decir, generalmente 0,5 ng/ml por cada 100 unidades internacionales)⁸⁷.

Recomendaciones para pautas de tratamiento en función de los niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre:

- Niveles de déficit severo: <10 ng/mL
 - Colecalciferol: 1000-2000 UI/día, 25.000 – 30.000 /semanal ó 50.000 UI/ quincenal durante 6-8 semanas.
(Posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia).
 - Calcifediol 266 µg/semana (16.000 UI/semana) durante 4-5 semanas.
(Posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia).
- Niveles de Insuficiencia : 10-30 ng/mL
 - Colecalciferol: 25.000-30.000 UI/quincenal ó 50.000/ UI mes durante 1-2 meses.
(Posteriormente 800-1000 UI/día ó 25.000-30.000 UI/mes).
 - Calcifediol: 266 µg /mes (16.000 UI/mes).

Cada vez son más las recomendaciones y posicionamientos en guías de práctica clínica que proponen aumentar el aporte de los niveles de vitamina D en un régimen de mantenimiento con 800-2.000 UI diarias. La dosis de hasta 2000 UI de vitamina D diarias, podría estar especialmente indicada en pacientes con:

- Déficit importante de vitamina D < 20 ng/ml.
- Pacientes con diagnóstico de osteoporosis.
- Institucionalizados.
- Tratamiento crónico con corticoides, análogos, antiepilépticos, glucocorticoides, rifampicina o antirretrovirales.
- Con problemas malabsortivos, cirugía bariátrica.
- Obesidad

Recomendaciones sobre los suplementos de calcio

Se recomienda una ingesta diaria de calcio de entre 1000 a 1200 mg mediante la dieta y sólo se realizará suplementación farmacológica si esta ingesta resulta menor de 700 mg/día⁸⁸. La ingesta total de calcio (dieta más suplementos) no debe exceder rutinariamente 2000 mg/día, debido a la posibilidad de efectos adversos.

Bibliografía

- Hernlund EI, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013 Dec; 8(1-2): 136
- Siris ES, Brennan SK, Barret-Connor E, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int*. 2006; 17: 565-574
- Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. *The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group*. *Osteoporos Int*. 2014; 25(5):1439-1443
- Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. *Clínica y diagnóstico diferencial. Anales sistema sanitario de Navarra*. 2003; (26) 3
- Torrijos A. Osteoporosis: definición, etiopatogenia, epidemiología y clasificación. Osteoporosis secundaria. En: Blanco FJ, Carreira P, Martín E, Mulero J, et al. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 4ª Edición. Madrid: Médica Panamericana. 2004:391-394
- Díaz-Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Perez-Cano R, Rapado A et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2001; 116: 86-88.
- Sanfélix-Genovés J, Reig-Molla B, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Graells-Ferrer M, Vega-Matínez M, Giner V. The population-based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO Study). *Bone*. 2010; 47(3):610-616.
- Carbonell C, Martín JA, Valdés C. Atención Primaria de Calidad. *Guía de Buena Práctica Clínica en Osteoporosis*. 2ª edición actualizada. OMC y Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.
- Semergen Doc. Documentos Clínicos SEMERGEN. Osteoporosis. 2ª edición. 2009. Disponible en: <http://www.semergen.es>.
- International Society for Clinical Densitometry. 2019 ISCD Official Positions - Adults. Disponible en: <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult>
- Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int*. 2012 May; 23(5):1489-501.
- McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie W, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2016; (31):5,940-948
- Gourlay ML et al. Bone-density testing Interval and transition for osteoporosis in older women. *N Engl J Med* 2012; 366; 225-33.
- González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, Pérez Edo L, Bernardino Días J, Jódar Gimeno E, Hawkins Carranza F. *Guías de práctica clínica en las osteoporosis postmenopáusicas, glucocorticoidea y del varón*. Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo Minera. *Rev Clin Esp*. 2008; 208 Supl1:1-24
- Franceschi S, Schinella D, Bidoli E, Dal Maso L, La Vecchia C, Parazzini F, Zecchin R. The influence of body size, smoking, and diet on bone density in pre- and postmenopausal women. *Epidemiology*. 1996; 7(4):411-4.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008; 19(4):385-397.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, 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(8):1033-1046
- Vargas Negrín F, Pérez Martín A, López Lanza JR. Los principales problemas de salud. *Osteoporosis*. AMF 2010; 6(5):240-251.
- National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington DC; National Osteoporosis Foundation, 2010.
- Guía Europea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica. ESCEO. Disponible en: <http://www.iofbonehealth.org>
- Prieto-Alhambra D, Díez-Pérez A. Do we need to fine-tune the spanish version of the FRAX predictive tool?. *J Clin Densitom*. 2013; 16: 133-4.
- Tebe C, Del Rio L, Di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, et al. Validation of the FRAX Predictive Model for Major Osteoporotic Fracture in a Historical Cohort of Spanish Women. *J Clin Densitom*. 2013; 16:231-7.
- Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, Aguyé A, Díez Pérez A. Umbrales de FRAX® para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clín*. 2015; 144:1-8.
- Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Santos Castañeda S, Fiter Aresté J, Gifre L, Gómez Vaquero C, Candelas Rodríguez G, Francisco Hernández FM, Guañabens Gay N. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatología Clínica*. 2109; 15(4):188-210.
- Johansson H, Odén A, Kanis JA, McCloskey EV, Morris HA, Cooper C, Vasikaran S, the IFCC-IOF Joint

- Working Group on standardisation of biochemical markers of bone turnover A meta-analysis of markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2014; 94:560–567.
26. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, Kanis JA. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49:1271–1274.
 27. Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? *J Bone Miner Res.* 2005; 20:1216–1222.
 28. Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Kanis JA. Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2014; 25:235–241
 29. Sanchez Borrego R, Llanaez Coto P, Mendoza Ladrón de Guevara N, Comino Delgado R, Ferrer Barriendos J, Baquedano Mainar L, et al. AEEEM-SEGO position statement on menopausal hormone therapy. *Prog Obstet Ginecol.* 2018; 61(3):232-6.
 30. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2006, Jun; 21(6):817-28.
 31. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The women's health initiative randomized trial. *JAMA.* 2003, Oct 1; 290(13):1729-38.
 32. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD004143.
 33. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril.* 2009, Sep; 92(3):1018-24.
 34. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, Pan K, Chines AA, Mirkin S, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: A randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, Feb; 99(2):E189-98.
 35. Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van Os S, Nijland EA. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008, Aug; 19(8):1153-60.
 36. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, Oct; 86(10):4717-26.
 37. Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart JM, Sismondi P, et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res.* 2012, Jan 17; 14(1):R13.
 38. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigators. *JAMA.* 1999, Aug 18; 282(7):637-45.
 39. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006, Jun 21; 295(23):2727-41
 40. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: Results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008, Dec; 23(12):1923-34.
 41. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone.* 2009, Jun; 44(6):1049-54.
 42. Kaufman JM, Palacios S, Silverman S, Sutradhar S, Chines A. An evaluation of the fracture risk assessment tool (FRAX®) as an indicator of treatment efficacy: The effects of bazedoxifene and raloxifene on vertebral, nonvertebral, and all clinical fractures as a function of baseline fracture risk assessed by FRAX®. *Osteoporos Int.* 2013, Oct; 24(10):2561-9.
 43. Pinkerton JV, Archer DF, Utian WH, Menegoci JC, Levine AB, Chines AA, Constantine GD. Bazedoxifene effects on the reproductive tract in postmenopausal women at risk for osteoporosis. *Menopause.* 2009; 16(6):1102-8.
 44. Archer DF, Pinkerton JV, Utian WH, Menegoci JC, de Villiers TJ, Yuen CK, et al. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator: Effects on the endometrium, ovaries, and breast from a randomized controlled trial in osteoporotic postmenopausal women. *Menopause.* 2009; 16(6):1109-15.
 45. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol.* 2006, Feb 1; 24(4):675-80.
 46. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, Beneton MN, Gertz BJ, Sciberras DG, Holland SD, Orgee J, Coombes GM, Rogers SR, Porras AG. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1997; 12:1700–1707.
 47. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, Brown J, Eriksson EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999; 282 (14):1344–1352
 48. McClung MR, Balske A, Burgio DE, Wenderoth D, Recker RR. Treatment of postmenopausal

- osteoporosis with delayed-release risedronate 35 mg weekly for 2 years. *Osteoporos Int.* 2013; 24:301–310
49. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356:1809–1822.
 50. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017; 20:8–24.
 51. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014 Jan; 29(1):1-23.
 52. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan; 30(1):3-23.
 53. Fung P, Bedogni G, Bedogni A, Petrie A, Porter S, Campisi G, Bagan J, et al. Time to onset of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a multi-centre retrospective cohort study. *Oral Dis.* 2017; 23: 477–483.
 54. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: The FLEX study. *JAMA Intern Med.* 2014; 174:1126–34.
 55. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361:756–765
 56. H.G. Bone, R.B. Wagman, M.L. Brandi, et al., 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (7): 513-523.
 57. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, Roux C, Törring O, Valter I, Wang AT, Brown JP. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018; 33:190–198
 58. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344:1434–1441
 59. Diez-Perez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodriguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2019; 120:1-8
 60. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 316(7):722-733.
 61. Cosman F, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis *N Engl J Med.* 2016; 375:1532-1543.
 62. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al; for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med.* 2016; 374(13):1221-1231.
 63. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016; 27:367–76.
 64. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019; 380: 33-44
 65. Pinkerton JV, Thomas S.J. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 142:142-54.
 66. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015; 386:1353-61.
 67. Gnant M, Pfeiler G, Steger G, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(3):339-351.
 68. Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, Kim CA, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: A meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10:e0122646.
 69. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1; 104(5):1595-1622.
 70. Cosman F, de Beur S.J., LeBoff M.S, Lewiecki E.M., B. Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25(10): 2359–2381
 71. Singe MD, Frederick R, Eyre D, David R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med.* 2008; 75:739–50.
 72. Szulc P, Naylor K, Pickering ME, Hoyle N, Eastell R, Leary E. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Ann Biol Clin (Paris).* 2018 Aug 1; 76(4):373-391
 73. Carbonell-Abella C et al. Early (1-year) Discontinuation of Different Anti-osteoporosis Medications Compared: A Population-Based Cohort Study. *Calcif Tissue Int.* 2015; 97(6):535-41

74. The best practice framework for fracture liaison service. Disponible en: <http://www.capturethefracture.org/slide-kits-reports>.
75. Varsavsky M, Moreno PR, Fernández AB, Fernández IL, Gómez JMQ, Rubio VÁ, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2017;64:7-14
76. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, Neyro JL, Del Pino J, Sosa M, De Paz HD, Blanch-Rubió. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021;13(2):84-97
77. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, Chen JS, Simpson JM, Lappe JM, Mosekilde L, Prentice RL, Prince RL. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: A collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res*. 2015;30:165-175.
78. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD 000227.
79. Eleni A, Panagiotis P. A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3571-9.
80. de Tejada Romero MG, Henríquez MS, Montes JDP, Gimeno EJ, Gómez JQ, Hidalgo MC, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo mineral*. 2011;3(1):53-68
81. Pérez-López, F. R., Chedraui, P., & Pilz, S. (2020). Vitamin D supplementation after the menopause. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 11, 2042018820931291.
82. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Colecalciferol o Calcifediol en el manejo de la deficiencia de vitamina D. *nutrientes*. 2020 31 de mayo;12(6):1617. doi: 10.3390/nu12061617. PMID: 32486496; PMCID: PMC7352679
83. Quesada-Gómez JM, Bouillon R. Es calcifediol mejor que el colecalciferol para la suplementación con vitamina D? *Osteoporos Int*. 2018 Ago;29(8):1697-1711. doi: 10.1007/s00198-018-4520-a. Epub 2018 Abr 30. PMID: 29713796
84. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing*. 2014;43(5):592-5.
85. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS et al. American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. 2020 UPDATE. *Endocr Pract*. 2020; 26 (Suppl 1):1-46.
86. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44.
87. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2011
88. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, Hope S, Kanis JA, McCloskey EV, Poole KES, Reid DM, Selby P, Thompson F, Thurston A, Vine N; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):43.

Información para las mujeres: Osteoporosis

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, del diagnóstico o del tratamiento. Busque siempre la opinión de su especialista o de cualquier profesional de la salud respecto a cualquier duda. © AEEM

¿Qué es la osteoporosis?

La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por una disminución de la densidad de los huesos a causa de la pérdida del tejido óseo normal. Esto conlleva una disminución de la resistencia del hueso frente a los traumatismos o la carga, con la consiguiente aparición de fracturas.

La prevención debe empezar años antes de la menopausia, en la infancia y adolescencia, procurando alcanzar un adecuado pico de masa ósea y mantener un hueso sano. Realizar una cantidad razonable de actividad física y una exposición mínima a la luz solar, junto con un alto consumo de calcio procedente de los lácteos. Así, con la menopausia, es importante que las mujeres sean conscientes y piensen en una adecuada prevención

La osteoporosis no presenta síntomas en sus etapas iniciales y así es conocida en ocasiones como la "epidemia silenciosa". No causa dolor y progresivamente el hueso pierde densidad. Es en

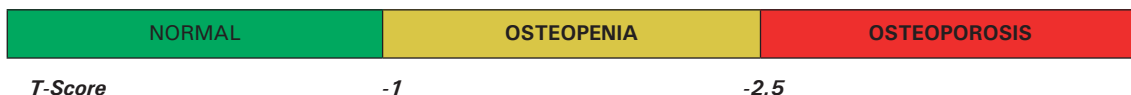
el momento de aparición de la primera fractura cuando se descubre la enfermedad. Sobre todo, estas fracturas **suelen afectar a la columna vertebral, las muñecas, la cadera, la pelvis y el húmero.**

Diagnóstico y pruebas médicas

El diagnóstico se basa en la historia clínica detallada, una exploración física, un análisis de sangre, y radiografías de la columna vertebral dorsal y lumbar, para valorar la deformidad de la columna vertebral.

También una densitometría ósea, prueba diagnóstica por excelencia para conocer la densidad del hueso. Con dicha prueba se establece el diagnóstico de osteoporosis según un valor llamado T-Score.

Una explicación de las puntuaciones para valorar el estado de la densidad ósea, en función de se representa en la figura siguiente:



Prevención

Entre las medidas preventivas de la osteoporosis, se incluirían la dieta, el ejercicio y evitar el consumo de alcohol y tabaco.

Dieta

Una dieta adecuada para mantener un hueso sano debería aportar suficientes calorías y los requerimientos diarios de calcio y vitamina D necesarios para mantener la formación de hueso y así mantener una densidad mineral óptima.

La dieta debe tener un aporte adecuado de magnesio, fósforo, vitamina K y D.

Necesidades de Calcio

Se recomienda una cantidad adecuada de calcio para todas las mujeres posmenopáusicas con o sin osteoporosis. En general, se recomienda 1000-1.200 mg de calcio elemental diario total. Los principales alimentos ricos en calcio serían la leche y otros productos lácteos (queso, yogurt...), frutos secos, verduras verdes (acelgas, col rizada...), legumbres.

Recomendaremos suplementos de calcio, en forma de carbonato o citrato de calcio, para las mujeres que no puedan obtener suficiente calcio con su dieta. Por lo general, se toleran mejor cuando se administran con alguna comida.

Tabla de alimentos ricos en calcio

ALIMENTO	mg de calcio por 100 gramos de porción comestible
Queso parmesano	1350
Queso manchego	835
Leche de Vaca	122
Yogur natural desnatado	166
Soja en grano	280
Aceitunas	100
Garbanzos	149
Almendra	254
Pistacho	136
Besugo	225
Almejas	120
Yema de Huevo	140
Pan	100

Necesidades de vitamina D

La principal fuente de obtención de vitamina D, es la exposición solar produciendo su síntesis en la piel. Es recomendable tomar el sol, fundamentalmente en primavera-otoño-invierno, pero hacerlo con sentido común. Se ha calculado que bastaría con la exposición al sol de cara y brazos durante 15-20 minutos diarios para obtener vitamina D suficiente.

Los principales alimentos ricos en provitamina D son el hígado, pescados grasos, bacalao, ostras, huevos, leche y el queso

Cuando no se pueda realizar una exposición solar adecuada, se recomendaría suplementar la vitamina D. En cuanto a las dosis diarias de vitamina D que se recomiendan en las mujeres posmenopáusicas serían de 800 a 1000 UI.

Suplementos de proteínas

Se recomendarían los suplementos proteicos en aquellas personas que no tengan una ingesta diaria suficiente de proteínas. Esta medida puede ser particularmente importante en personas que ya han tenido una fractura osteoporótica o que tienen una disminución de masa muscular.

Tabaco

Las personas fumadoras, especialmente mujeres, tienen una menor densidad mineral ósea y una mayor velocidad de pérdida ósea que las no fumadoras.

El daño que provoca el tabaco sobre el hueso es dosis-dependiente, pero también es reversible al suspender el consumo. El tabaco ejerce un efecto directo sobre el hueso y también influye sobre los niveles hormonales que modulan el remodelado.

Alcohol

No se observa un aumento significativo del riesgo de osteoporosis para consumos de 2

unidades o menos por día (por ejemplo, 2 vasos de 120 ml de vino). Beber tres o más bebidas con alcohol al día, se asocia a una disminución de la densidad del hueso y aumento del riesgo de fractura.

Ejercicio

Se debe recomendar a toda la población, adaptándolo tanto a la edad como a las características físicas de la paciente

Cuando realizamos una vida sedentaria, se produce una pérdida de la densidad del hueso, por eso se recomienda realizar ejercicio de manera regular y constante para ayudar a mantener la masa ósea, la masa muscular y disminuir el riesgo de caídas.

Se recomienda hacer ejercicio por lo menos 30 minutos al día, 3-5 veces por semana; uno de los mejores es caminar, en general deportes que tengan impacto que no sea fuerte. Los ejercicios aeróbicos como los de carga y contrarresistencia demostraron utilidad para mejorar la masa ósea.

Todos los ejercicios que mejoren la coordinación y el control postural, y los que refuercen la musculatura y la flexibilidad de los miembros, son útiles para reducir el riesgo de caídas y, por tanto, el de fracturas, entre éstos se encontrarían el tai-chi, el baile o el *jogging*. Además, la buena forma física permite una mejor agilidad y mayor reacción de respuesta ante imprevistos (caídas)

Caídas

En las pacientes con osteoporosis, la resistencia ósea está disminuida y sus huesos se fracturan más fácilmente. La intensidad del traumatismo necesaria para producir una fractura es cada vez menor según aumenta la edad del paciente y la gravedad de la osteoporosis. En los casos avanzados, la fractura se produce ante traumatismos mínimos o "de bajo impacto" (caídas desde la bipedestación o de menor

altura), que la paciente a veces ni siquiera recuerda,

Algunas medidas para evitar las caídas serían:

- Evitar los suelos deslizantes, las alfombras, cables eléctricos sueltos o pequeños objetos del suelo.
- Evitar caminar por zonas poco iluminadas, tanto en domicilio como fuera de él.
- Corregir los déficits visuales.
- Utilizar preferiblemente plato de ducha que bañera y colocar barras para sujetarse en la ducha.
- Mejorar el equilibrio con el uso de bastones o andadores.
- Evitar fármacos implicados en caídas

Medicamentos para la osteoporosis

En función de los factores de riesgo y los valores obtenidos con la medición de la densidad ósea mediante la densitometría, en algunas mujeres estará indicado iniciar un tratamiento médico para la osteoporosis.

Estos tratamientos estarán indicados en las personas con mayor riesgo de fractura.

Terapia hormonal de la menopausia

El tratamiento hormonal de la menopausia tiene su indicación principal en el control de los síntomas de la menopausia, pero como el efecto fisiológico de los estrógenos en el hueso consiste en disminuir la pérdida ósea, las mujeres con síntomas que tienen riesgo de osteoporosis podrían beneficiarse de este tratamiento.

Actualmente existen consensos de sociedades científicas y personas expertas que recomiendan el tratamiento hormonal en las mujeres que presenten una menopausia precoz, al ser un tratamiento adecuado para la prevención de la osteoporosis en este grupo de mujeres.

Los estudios clínicos mostraron que el tratamiento hormonal producía una disminución del riesgo de fractura vertebral y cadera, pero podrían aumentar ligeramente el riesgo de cáncer de mama y accidente cerebrovascular, aunque ese riesgo dependerá del tipo, dosis y duración del tratamiento.

Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs, *en inglés*),

Es un grupo de fármacos no hormonales que producen efectos similares a los estrógenos en el hueso. Estos medicamentos producen una disminución de la destrucción ósea y pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tiene un riesgo elevado de padecerlo.

Los SERMs no están indicados en mujeres que todavía no están en menopausia. Son de toma diaria y no precisan de ninguna instrucción para su toma. Los efectos secundarios más frecuentes que podrían aparecer serían algunos sofocos y calambres en las piernas.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son fármacos que disminuyen la destrucción del hueso. Es el tratamiento más utilizado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

Estos medicamentos deben tomarse por la mañana, en ayunas y con un vaso de agua. Una vez tomado se debe esperar al menos media hora antes de comer o de tomar otros medicamentos. Actualmente existe un preparado gastrorresistente que no precisa ayuno y permite su toma después del desayuno. Tras la toma 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.

Los efectos secundarios más frecuentes asociados a la toma de los bisfosfonatos, son

los gastrointestinales (dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, diarrea...)

Últimamente se ha producido una gran preocupación con la toma de los bisfosfonatos en personas que requieren algún tipo de intervención bucodental (extracción dental o un implante). El problema es conocido como osteonecrosis de la mandíbula. El riesgo de este problema es muy pequeño, por lo que inicialmente no habría que suspender el tratamiento. Aunque en las personas que realizan tratamientos inmunosupresores, en fumadoras, en tratamientos prolongados, tendrían un mayor riesgo.

Sin embargo, si la situación lo requiere se podría aconsejar suspender temporalmente el tratamiento antes de que se les practique cualquier intervención dental. Todo ello siempre bajo la supervisión de su especialista.

Denosumab

El denosumab es un anticuerpo dirigido contra un factor del remodelado del hueso denominado RANKL, produciendo una disminución de la destrucción ósea y una reducción del riesgo de fracturas. Se administra mediante una inyección subcutánea una vez cada seis meses.

Por lo general, es un tratamiento bien tolerado, con pocos efectos secundarios pero en ocasiones puede presentar alguno de los siguientes efectos secundarios: infecciones de la piel (celulitis), disminución leve y transitoria de los niveles de calcio en sangre, y se ha informado de algún caso de osteonecrosis mandibular y también de fractura atípica.

Cuando se interrumpe la administración del tratamiento se produce una rápida

disminución de la eficacia del tratamiento con pérdida de la densidad ósea y aumento de fractura vertebral, por lo que su especialista le indicará el tratamiento a seguir cuando se tenga que interrumpir el denosumab.

Hormona paratiroidea (PTH)

La PTH es una hormona producida por las glándulas paratiroides que estimula la destrucción de hueso, pero administrada de manera continuada, tiene un efecto formador de hueso.

Se administra mediante una inyección diaria, durante un máximo de tiempo de 2 años y solo se puede realizar este tratamiento una vez en la vida por lo que estaría indicado para el tratamiento de la osteoporosis con alto riesgo de fractura o pacientes con presencia de fracturas vertebrales.

Seguimiento de la osteoporosis

Durante la realización del tratamiento, se realizan una serie de controles para valorar la respuesta al tratamiento y dependerán de cada paciente. Para esta evaluación puede estar recomendado realizar alguna de las siguientes pruebas: análisis de sangre, densitometría y radiografía de columna.

Un punto fundamental en el seguimiento de los tratamientos de las osteoporosis es que las pacientes realicen correctamente el tratamiento, con todas las tomas y durante el tiempo indicado. La osteoporosis es una "enfermedad silenciosa" y el abandono del tratamiento por parte del paciente es una causa importante de aparición de fracturas.



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

eug EDITORIAL
UNIVERSIDAD
DE GRANADA