



## OSTEOPOROSIS POSMENOPAÚSICA

### En este número:

- **INTRODUCCIÓN.**
- **DEFINICIÓN.**
- **PREVALENCIA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA ENFERMEDAD**
- **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**
- **FACTORES DE RIESGO**
- **PREVENCIÓN PRIMARIA**
- **PREVENCIÓN SECUNDARIA: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS POSMENOPAÚSICA**
- **USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EN OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA. RECOMENDACIONES GENERALES**
- **COSTE COMPARADO DE FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS**
- **CUADRO RESUMEN FARMACOS**
- **BIBLIOGRAFÍA**

### INTRODUCCIÓN

Cuando la masa ósea del adulto alcanza su valor máximo aproximadamente a los 35 años, la tasa de formación y de reabsorción ósea se hace equivalente. Este equilibrio normal entre la formación y reabsorción ósea mantiene constante la masa esquelética. A partir de los 40 años se observa una lenta reducción de la densidad de masa ósea en ambos sexos. En el hombre, cuya masa ósea es un 20% más elevada, la pérdida ósea aumenta después de los 40 años y se mantiene constante, alrededor de -0,35% al año en el hueso cortical y de -0,8% al año en el hueso esponjoso.

En la mujer la pérdida ósea se acelera notablemente después de la menopausia y alcanza del 3 al 5% anual en los años que siguen a la misma. Sin embargo, existen grandes diferencias en el ritmo de la disminución posmenopáusica del tejido óseo de unas mujeres a otras. Los factores hormonales parecen ser los determinantes fundamentales de la densidad ósea una vez aparecida la menopausia, pero también influyen otros factores relacionados con la nutrición, el tiempo pasado desde la menopausia, el estilo de vida, el número de embarazos y el uso de contraceptivos orales. Después de los 65 años la pérdida ósea en la mujer se enlentece y se hace lineal hasta alcanzar, al igual que en el hombre, un ritmo anual de aproximadamente -0,7%. En total el hombre pierde cerca del 20%

de su masa ósea entre los 20 y los 80 años, mientras que la mujer pierde un 40% durante el mismo periodo.

### DEFINICIÓN

Por consenso, la osteoporosis se define como una enfermedad esquelética caracterizada por la pérdida de masa ósea (MO) y por el deterioro de la micro-arquitectura del tejido óseo.

La definición de osteoporosis integra dos características: la cantidad (densidad) de masa ósea (DMO) (componente cuantitativo) y el concepto resistencia-fragilidad ósea (componente cualitativo). La calidad ósea se refiere a la micro-arquitectura del tejido óseo que sólo es posible objetivar mediante técnicas cruentas como la biopsia ósea lo cual, no es aplicable a la práctica clínica. Por este motivo y por el hecho de que la DMO representa un 70% de la resistencia del hueso, en la práctica habitual se tiende a equiparar la resistencia ósea con la DMO. Las fracturas son la consecuencia clínica de la osteoporosis y pueden producirse en cualquier localización, aunque las más

relevantes son las del fémur proximal, el antebrazo distal y la columna vertebral. Se estima que aproximadamente, el 40% de las mujeres caucásicas tendrán al menos una fractura osteoporótica después de los 50 años.

## PREVALENCIA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA ENFERMEDAD

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más prevalente (más de 200 millones de personas en todo el mundo). En España, afecta a un 35% de mujeres mayores de 50 años, porcentaje que se eleva a un 52% en las mayores de 70 años. Una de cada 5 mujeres de más de 50 años tiene al menos una fractura vertebral debida a la osteoporosis, que se asocia a deterioro de la calidad de vida y a riesgo aumentado de otras fracturas. La incidencia anual de fractura de fémur en mujeres de edad superior a 50 años es de 3 por 1000. La incidencia de fractura de antebrazo distal es de casi el doble. En la actualidad, el riesgo de padecer una fractura de fémur en lo que le resta de vida es, para una mujer española de 50 años, de entre un 12 y un 16%. La presencia de fracturas, especialmente la de fémur, produce un aumento de la mortalidad con relación a las pacientes sin fracturas. <sup>(2)</sup>

Según un estudio realizado en la Universidad Politécnica de Cartagena, el porcentaje de mujeres con osteoporosis observado es del 11% del total de la población. Realizando la correspondiente extrapolación se puede afirmar que este porcentaje estará comprendido entre el 10,14% y el 11,86% para el total de la población femenina de la región de Murcia, cometiendo un error máximo en la estimación de 0,86 puntos porcentuales. En el estudio se analizaron los datos de aproximadamente 5.000 encuestas sobre osteoporosis realizadas en la 1ª Campaña Regional de Osteoporosis. La incidencia es desigual dependiendo de la edad de la mujer, de tal forma que en mujeres con menos de 45 años, es prácticamente nula, entre un 8% y un 14% en mujeres entre los 45 y 70 años y entre un 27% y un 41% en mujeres mayores de 70 años. Los resultados obtenidos parecen estar en cierta consonancia con los resultados de otros estudios realizados a nivel nacional. <sup>(3)</sup>

En cuanto al impacto económico de la enfermedad, sólo en Europa, Estados Unidos y Canadá, el tratamiento de esta enfermedad tiene un coste directo anual de 48.000 millones de dólares, según los datos de 2002 de la Fundación Internacional de la Osteoporosis (IOF). Sin embargo, los costes indirectos de esta patología suponen al menos el 20% de los costes directos. Sólo en Estados Unidos, si se suman los costes indirectos de la pérdida de productividad y la mortalidad prematura derivada de las fracturas que se producen a causa de esta enfermedad, el gasto se sitúa entre los 4.500 y 6.400 millones de dólares. Los costes directos de esta patología alcanzaron en Europa los 4.800 millones de euros en el año 2000 sólo en gastos hospitalarios. En España, el coste directo de las fracturas de cadera es elevado. Este coste, derivado del gasto que suponen las hospitalizaciones, asciende a 220 millones de euros anuales. De los 3,5 millones de personas que padecen osteoporosis en España, sólo el 18% están diagnosticados.

El coste de esta enfermedad tiene un importante ritmo de crecimiento tanto de prevalencia como económico. Para el año 2050, los costes de esta enfermedad superarán los 132.000 millones de euros. La prevalencia de esta patología está directamente relacionada con el progresivo envejecimiento de la población, y muestra de ello es que el número de fracturas de cadera relacionadas con la osteoporosis en la Unión Europea superó las 480.000 en 2001, lo que ha supuesto un incremento del 25% en los cuatro años precedentes. Por otra parte, los pacientes con esta enfermedad ocupan en la actualidad medio millón de camas al año en los hospitales. Este número se doblará en los próximos 50 años. <sup>(4)</sup>

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se consideran dos **criterios principales para el diagnóstico de la osteoporosis**, uno de carácter clínico y otro de carácter densitométrico.

### Criterio clínico:

La disminución de la masa ósea, por sí misma, no produce síntomas y éstos suelen aparecer tras el desarrollo de la fractura. Las fracturas son consecuencia clínica de la osteoporosis y se pueden producir en cualquier localización, aunque las más frecuentes son en antebrazo distal, columna vertebral y fémur proximal.

El criterio clínico que define la existencia de osteoporosis es la aparición de fractura ósea por fragilidad. Hay dos requisitos mínimos que se deben cumplir para aceptar que se trata de osteoporosis:

- la fractura producida es desproporcionada al traumatismo sufrido e incluso que haya fractura en ausencia de traumatismo.
- Que no existan otros factores que originen esa fragilidad (metástasis ósea, enfermedad de Paget...)
- Otros aspectos: vejez, sexo femenino fractura en alguno de los huesos que típicamente se ven más afectados (cadera, cuerpo vertebral y muñeca)

Todo caso de osteoporosis debe ser sometido a anamnesis (antecedentes personales, hábitos alimentarios, tiempo de exposición solar, actividad física, ingesta de tóxicos como el alcohol y el tabaco, historia ginecológica y antecedentes patológicos relacionados con la osteoporosis), exploración física (debe constatar el peso y la talla, ya que es conocida la relación entre el índice de masa corporal y la densidad mineral ósea) y analítica básica que excluya otra patología subyacente. La determinación sistemática de los marcadores óseos no está recomendada en la paciente con osteoporosis, aunque puede ser de utilidad en la evaluación del riesgo de fractura y de la respuesta terapéutica.

Las radiografías de columna tienen muy poca utilidad en el diagnóstico de osteoporosis, debido a su escasa sensibilidad, excepto en los casos con fracturas. La radiografía convencional se debe indicar cuando hay sospecha de fracturas vertebrales, ya que su existencia:

- 1) permite apoyar el diagnóstico de osteoporosis (siempre que se descarten otras causas de las mismas)
- 2) es un factor de riesgo de futuras fracturas.

**Criterio densitométrico:**

El diagnóstico de osteoporosis se establece con la realización de una densitometría ósea. El método utilizado más ampliamente es la absorciometría radiológica de doble energía (DEXA), validado como predictor del riesgo de fractura. Por convención, la DEXA se acepta como patrón oro. Las zonas de medición más habituales son la columna lumbar y el cuello de fémur. <sup>(2)</sup>

Teniendo en cuenta que la MO en la población sigue una distribución normal, los valores de DMO se expresan en forma de valores absolutos (gr/cm<sup>2</sup>) y en desviaciones estándares (DE) en relación con una población de referencia, como escalas T y Z. La escala T representa el número de DE en que un valor de la MO está por debajo o por encima del valor medio de la población joven, mientras que la escala Z se refiere a individuos de la misma edad. Con este criterio, la OMS define la osteoporosis según los resultados obtenidos tras la determinación de la DMO mediante DEXA en: <sup>(1)</sup>

Categoría	Definición por DMO
Normal	DMO de menos de 1 DE por debajo del valor de un adulto joven
Osteopenia	DMO entre 1 y 2,5 DE por debajo del valor de un adulto joven
Osteoporosis	DMO de más de 2,5 DE por debajo del valor de un adulto joven
Osteoporosis establecida	DMO de más de 2,5 DE por debajo del valor de un adulto joven y la existencia de una o más fracturas por fragilidad

La ventaja de este criterio diagnóstico es que nos permite diagnosticar la osteoporosis antes de que se produzca ninguna fractura y por tanto podemos prevenirla. Sin embargo, una densitometría debe basarse en criterios que nos permitan seleccionar a las pacientes en función de factores de riesgo clínicos, con el objetivo de que la utilización de esta tecnología resulte eficiente.

Diversos organismos de evaluación de tecnologías sanitarias han elaborado listados sobre cuándo está indicado solicitar una densitometría, pero tal y como ellos reconocen, tan solo evalúan una parte de los riesgos y por ello, el listado que se utiliza con más frecuencia en el quehacer médico de atención primaria, es el propuesto por el grupo de trabajo de osteoporosis de la SEMFYC <sup>(5)</sup> (Tabla1)

## Tabla. INDICACIONES DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA POR DEXA SEGÚN EL GRUPO DE OSTEOPOROSIS DE LA SEMFYC

### 1) Factores de riesgo osteopenizantes:

- > Mujeres menopáusicas con algún factor de riesgo:
  - Historia de fractura osteoporótica en un familiar de primer grado
  - Menopausia precoz (< 45 años)
  - Ooforectomía bilateral antes de la menopausia fisiológica
  - Historia de amenorrea prolongada superior a un año
  - IMC bajo (< 19)
  - Tabaquismo
- > Antecedentes de fractura por fragilidad después de los 45 años
- > Tratamientos prolongados con corticoides (> 7,5 mg/día seis meses o más), antiepilépticos, litio.
- > Si existen patologías que afecten el metabolismo óseo, anorexia nerviosa, síndromes de malabsorción, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo primario, hipogonadismo, hipercortisolismo (síndrome de Cushing), prolactinoma, candidato a trasplante, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática grave, inmovilización prolongada y enfermedad inflamatoria crónica.

### 2) Ante la sospecha radiológica de osteopenia y/o deformidad vertebral.

### 3) Adultos con fractura por fragilidad

### 4) Adultos con enfermedad o tratamiento que se acompaña de pérdida de masa ósea.

### 5) Para la monitorización de la masa ósea durante el tratamiento farmacológico de la osteoporosis.

### 6) Siempre que el resultado implique actitud terapéutica.

## FACTORES DE RIESGO

Existen numerosos factores relacionados con el riesgo de fracturas óseas. Algunos de ellos influyen directamente sobre la resistencia ósea y otros se encuentran relacionados con la tendencia a las caídas y las características de las mismas. Tanto los factores óseos como los extraóseos actúan de forma compleja en cada individuo.

Los factores de riesgo a tener en cuenta son:

1. **Antecedente personal** de una fractura por fragilidad a partir de los 50 años.
2. **Antecedente de fractura por fragilidad** en al menos un familiar de primer grado (especialmente una historia materna de fractura de fémur).
3. **Hábitos del paciente:** vida sedentaria, tabaquismo, abuso del alcohol y en menor grado de café, dieta pobre en calcio y vitamina D (Las dietas muy pobres en calcio (300-400 mg/día) sí se asocian con menor DMO, así como dietas escasas en proteínas).
4. **Un bajo peso corporal** (índice de masa corporal [IMC] < 20 kg/m<sup>2</sup>).
5. **Edad y sexo:** aunque afecta a ambos sexos es más frecuente en mujeres mayores de 65 años.
6. **Estado hormonal:** menopausia precoz o temprana (antes de los 45 años), la menopausia quirúrgica, menopausia de más de 10 años, periodos de amenorrea prolongados de más de un año.
7. **Otras patologías concomitantes:** anorexia nerviosa, síndromes de malabsorción, hiperparatiroidismo primario, tirotoxicosis, hipogonadismo primario, prolactinoma, hipercortisolismo, osteogénesis imperfecta, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos neurológicos, mastocitosis, diabetes tipo 1 y la denominada osteoporosis post-trasplante de órganos.
8. **Tratamientos anteriores:** corticoides, antiepilépticos, anticoagulantes, tiroxina y litio. El tratamiento con glucocorticoides por vía general durante más de 2-3 meses por cualquier enfermedad, es un factor de riesgo importante de pérdida ósea y de fractura, especialmente en mujeres posmenopáusicas y varones de más de 50 años. La mayor parte de las revisiones y guías de práctica establecen una dosis diaria de prednisona de  $\geq 7,5$  mg (o equivalente) como umbral para la valoración y la intervención clínica para prevenir o tratar la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

9. **Otros:** riesgo de caídas (inestabilidad postural, caminar lentamente, haber sufrido dos o más caídas durante el último año, incapacidad para levantarse de una silla y pérdida de capacidad visual), pacientes institucionalizados.

La asociación de varios factores de riesgo, con independencia de la DMO, cuenta con un efecto sinérgico sobre el riesgo de fractura. Las mujeres con 5 ó más factores de riesgo junto con una DMO baja tienen un riesgo de fractura 12 veces superior a las mujeres con DMO normal y sin factores de riesgo clínicos.

El sobrepeso, la raza negra y el uso de estrógenos o diuréticos tiazídicos actúan como factores protectores de densidad ósea baja y de riesgo de fracturas.

Factores clínicos de riesgo de fractura	Puntuación de riesgo
• Índice de masa corporal (IMC) $\leq$ 19	1
• Antecedente personal de fractura después de los 50 años (preferentemente fractura de húmero, antebrazo, pelvis, fémur y pierna)	1
• Antecedente familiar de fractura de cadera (madre, padre, hermana)	1
• Fractura vertebral morfolométrica previa: disminución del 20% de altura del cuerpo vertebral	2

**Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, 2007<sup>(8)</sup>**

## PREVENCIÓN PRIMARIA

Se define como prevención primaria el tratamiento para prevenir una primera fractura osteoporótica.

### **1.- PREVENCIÓN PRIMARIA NO FARMACOLÓGICA**

Existen un grupo de medidas preventivas no farmacológicas de gran interés, inocuas, baratas y de demostrada eficacia para evitar las fracturas osteoporóticas (Grado de recomendación A). Estas medidas deben aconsejarse a toda la población, con especial énfasis a las mujeres con factores de riesgo, baja masa ósea o fracturas:

**-Asegurar la ingesta de calcio necesaria por edad y sexo:** alimentos ricos en calcio como los lácteos y vitamina D necesaria para la absorción del calcio. A los adultos se recomienda una ingesta diaria de calcio de 1.000mg y de 1.200-1.500mg durante el embarazo, lactancia y posmenopausia. No siempre la dieta habitual aporta estos requerimientos, por lo que en ocasiones hay que añadir suplementos farmacológicos, aunque recordando que el calcio, utilizado de manera aislada, no ha demostrado efecto significativo sobre la incidencia de fracturas en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. En la población adulta es frecuente la existencia de concentraciones séricas bajas de vitamina D. Aunque la eficacia real del aporte de vitamina D en la prevención de fracturas es un tema muy debatido, probablemente su acción depende de la dosis utilizada. En pacientes que reciben tratamiento anticatabólico es aconsejable garantizar un aporte de 1.000 a 1.500 mg de calcio y de 800 UI de vitamina D al día.

**-Tener en cuenta fármacos osteoporizantes:** corticosteroides, litio, anticonvulsivantes, tiroxina a altas dosis, heparina, citostáticos.

**-Prevenir caídas y usar protectores de cadera en personas mayores con alto riesgo de sufrir caídas:** se recomienda que en el lugar donde se habita haya el mínimo de obstáculos, buena iluminación, suelos no resbaladizos, escaleras adecuadas; corrección de déficit visuales y auditivos, uso de bastones o andadores, control del uso de fármacos que producen somnolencia o disminuya la capacidad de reacción. --Evitar la hipotensión ortostática y utilizar calzado adecuado.







**-Ejercicio físico:** aunque no hay datos sobre cual es el ejercicio físico más efectivo, sí se ha visto que las intervenciones mediante ejercicios reducen el riesgo de caída el 12% y el número de caídas el 19%. Una revisión sistemática elaborada por la colaboración Cochrane concluye que ejercicios como subir escaleras, caminar rápido y el ejercicio aeróbico son efectivos en el incremento de la DMO vertebral; por otro lado, el ejercicio moderado y pasear aumenta la DMO de cadera disminuyendo el riesgo de fractura.

-**Otras medidas**, sin evidencia concluyente que las respalde (grado de recomendación B o C): evitar dietas hipo e hiperproteicas, o ricas en sodio ;evitar el sedentarismo; evitar el tabaquismo que podría actuar indirectamente sobre la DMO; evitar el abuso de alcohol por su posible influencia en la DMO y sobre todo por el riesgo de caídas

-**No recomendar más de 4 tazas de café al día** por el riesgo de calciuria

-Información sobre las **medidas de detección e intervención sobre riesgos intrínsecos, extrínsecos y medioambientales** de caída.

Tabla. Intervenciones preventivas no farmacológicas y grado de recomendación <sup>(2)</sup>

Intervención	DMO	Fractura vertebral	Fractura de fémur
Ejercicio físico 	A	B o C	B
Suplementos de calcio (+/- vitamina D) 	A	B o C	B o C*
Calcio dietético 	B o C	B o C	B o C
Cese de fumar 	B o C	B o C	B o C
Reducción del consumo de alcohol 	D	D	B o C
Protectores de cadera 	-	-	A

\*Una revisión sistemática sugiere esta eficacia, mientras varias revisiones sistemáticas sostienen que no existen suficientes datos para afirmarla. Extraído de: Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM).

## 2.- PREVENCIÓN PRIMARIA FARMACOLÓGICA

Las mujeres cercanas a la menopausia, con factores de riesgo y valores densitométricos en el intervalo definido anteriormente como osteopenia, en ausencia de fractura, son susceptibles de recibir un tratamiento preventivo individualizado.

Para la prevención de la pérdida de masa ósea, los estrógenos, los bifosfonatos y el raloxifeno han demostrado ser eficaces. Para la prevención primaria de fracturas vertebrales hay datos de eficacia para raloxifeno y estrógenos. Para la prevención primaria de fractura de fémur tan sólo hay datos para estrógenos. Sin embargo, se trata de mujeres sin enfermedad clínica y con riesgo bajo de fractura. Dados los potenciales efectos secundarios y el elevado número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento, su utilización debe restringirse a casos muy concretos, excepto que el tratamiento se justifique por otros factores diferentes a la prevención de osteoporosis.

FÁRMACOS DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	
<b>ANTICATABÓLICOS O ANTIRRESORTIVOS</b>	* Estrógenos
	* Bifosfonatos: <b>Etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato y zoledrónico</b>
	* Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM): <b>Raloxifeno</b>
	* Calcitoninas
<b>ANABÓLICOS U OSTEOFORMADORES</b>	* Análogos de la paratohormona: <b>Teriparatida</b>
<b>ACCIÓN MIXTA</b>	* <b>Ranelato de estroncio</b>
<b>OTROS</b>	* <b>Calcio + vitamina D</b>

## FARMACOS ANTICATABOLICOS O ANTIRRESORTIVOS

### Tratamiento hormonal: Estrógenos

Los estrógenos, por vía oral o transdérmica, han demostrado su capacidad para reducir la incidencia de fracturas vertebrales y periféricas. A pesar de su acción beneficiosa sobre el hueso, su recomendación debe decidirse después de comparar los riesgos y beneficios, ya que hay evidencia suficiente para afirmar que los estrógenos aumentan el riesgo de cáncer de mama, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y tromboembolia venosa. En estas circunstancias es dudoso que tengan alguna indicación en el tratamiento de la osteoporosis, ya que disponemos de otros fármacos que, manteniendo una eficacia igual o superior, presentan mayor seguridad. En pacientes posmenopáusicas que utilicen estrógenos para el tratamiento de los trastornos climatéricos u otras alteraciones ginecológicas, es preciso controlar la evolución de la DMO, sobre todo si se prescriben a dosis bajas, valorándose la asociación de bifosfonatos si se objetiva osteoporosis densitométrica o aparición de fracturas por fragilidad. Finalmente, al suspender la terapia estrogénica debe realizarse una valoración clínica y densitométrica y prescribir tratamiento antiosteoporótico si estuviera indicado, teniendo en cuenta que el efecto positivo de los estrógenos en el hueso desaparece tras su retirada. <sup>(1)</sup>

Conclusión: la terapia estrogénica es eficaz en la prevención de la pérdida ósea y fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, los riesgos asociados son relevantes. Por tanto, la terapia estrogénica no debe ser recomendada para el manejo a largo plazo de condiciones crónicas como la osteoporosis posmenopáusica donde otras opciones terapéuticas deben ser consideradas en cada caso (recomendación A). <sup>(6)</sup>

### Bifosfonatos

Los bifosfonatos disminuyen la actividad de resorción ósea producida por los osteoclastos y constituyen el tratamiento farmacológico mejor estudiado en el tratamiento de la osteoporosis comprobada.

En general se recomiendan como primera opción de tratamiento. La elección del bisfosfonato en cada paciente es individual teniendo en cuenta la valoración de la evidencia disponible, la tolerancia y el coste.

La duración óptima del tratamiento con bifosfonatos no está establecida. El tratamiento con alendronato hasta 10 años parece seguro, aunque ya se han notificado casos de osteonecrosis mandibular con bisfosfonatos orales. Las mujeres con mayor riesgo de fractura vertebral (fracturas previas, edad avanzada, alto riesgo de caídas, etc) son las que podrían beneficiarse de continuar el tratamiento más allá de 5 años.

Los bifosfonatos aprobados en nuestro país actualmente para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica son alendronato, risedronato, etidronato, ibandronato y zoledrónico. Una revisión sistemática reciente, para determinar la eficacia de estos fármacos, concluye que los bisfosfonatos consiguen un mayor beneficio en la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (T-score < -2,5 DE o fracturas por fragilidad previas), y que su efecto es mayor cuanto más avanzada es la edad. Alendronato y risedronato son los que disponen de mayores evidencias: en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años con osteoporosis, reducen el riesgo relativo de incidencia de fracturas no vertebrales, incluyendo cadera (un 53% para alendronato y un 26% para risedronato) y de fracturas vertebrales (un 39-45%).

Sin embargo, los bisfosfonatos no han demostrado impacto directo en fracturas clínicamente importantes en mujeres sin osteoporosis ni en menores de 60 años, ya que ninguno ha demostrado reducir en estas pacientes fracturas de cadera, muñeca, ni otras fracturas no vertebrales. En cuanto a etidronato, no ha demostrado en ningún caso reducir fracturas no vertebrales, por lo que se considera menos eficaz que los anteriores.

Todos los datos de reducción de fracturas se han obtenido en ensayos que utilizaron las presentaciones de administración diaria, aunque estudios posteriores de bioequivalencia han permitido comercializar presentaciones semanales para alendronato y risedronato. Alendronato está comercializado además como genérico, lo que permite un ahorro de más de un 30% respecto a la marca original.

Recientemente se han comercializado ibandronato por vía oral, para administrar una vez al mes, así como risedronato en dosis de 75mg dos días al mes. En el caso de Ibandronato, sólo ha demostrado eficacia en reducir el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas y fractura previa; no obstante, no ha demostrado reducir fracturas no vertebrales (incluidas las de cadera). Los ensayos clínicos llevados a cabo para risedronato 75mg se basaron en el incremento de la DMO lumbar tras un año de tratamiento, en los que la dosis mensual no resultó inferior a la dosis diaria.

De forma teórica, las pautas de dosificación más prolongada (semanal, mensual) o su administración parenteral resultarían de más fácil cumplimiento; no obstante, no se ha establecido que su mayor facilidad de empleo posibilite un mejor cumplimiento del tratamiento.

Por otra parte, en los estudios con bifosfonatos (alendrónico, risedrónico) en los que se utilizaron las fracturas como criterio de evaluación de su eficacia se empleó la forma de administración diaria; mientras que, con las formas de administración semanal o mensual, sólo se ha estudiado su efecto sobre la DMO. <sup>(15)</sup>

El ácido alendrónico, y el risedrónico, son los bifosfonatos más ampliamente estudiados en los ensayos clínicos en los que se empleó las fracturas como criterio de evaluación de la eficacia. <sup>(18)</sup> Ninguno de estos dos agentes ha mostrado su eficacia para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas (de cadera y no vertebrales) en pacientes con un bajo riesgo de fractura. Es en las mujeres que, presentan un riesgo elevado de fractura donde se ha puesto de manifiesto un efecto significativo sobre la aparición de nuevas fracturas tras la administración de varios bifosfonatos: ácido alendrónico, risedrónico o zoledrónico.

A la vista de lo anterior en las mujeres que no presentan una baja DMO, no parece que existan argumentos que apoyen la propuesta de utilizar bifosfonatos, salvo tras la aparición de una fractura osteoporótica. En la población que presenta un bajo riesgo, su efecto sobre el riesgo de fracturas es inexistente o se limita a las vertebrales.

El problema de seguridad mejor conocido de los bifosfonatos es la toxicidad gastrointestinal. Los bifosfonatos por vía parenteral como ibandronato y zoledrónico podrían suponer una alternativa para aquellas pacientes que no tolerasen la vía oral. Ambos son de utilización en el medio hospitalario y su administración debe llevarse a cabo por personal de enfermería adiestrado en el “hospital de día”. <sup>(19)</sup>

Es importante la comunicación estrecha entre niveles asistenciales (primaria y especializada), para evitar las posibles duplicidades en el tratamiento con bifosfonatos (oral y parenteral), así como para reforzar la necesidad de suplementos de Calcio y Vitamina D en los tratamientos intravenosos hospitalarios.

Conclusión:

El alendronato tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, previniendo –o reduciendo– su pérdida. Disminuye los niveles de los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, incluidas las de cadera (recomendación A).

El risedronato tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, previniendo –o reduciendo\_ su pérdida. Disminuye los niveles de los marcadores de remodelado. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, incluidas las de cadera (dosis diaria) (recomendación A).

El ibandronato previene la disminución de la DMO y reduce los niveles de los marcadores de remodelado en mujeres posmenopáusicas. En mujeres con osteoporosis reduce las fracturas vertebrales (recomendación A). En subgrupos de alto riesgo el ibandronato podría ser eficaz en la disminución de fracturas no vertebrales (recomendación B). La administración oral mensual y la intravenosa bi o trimestral no son inferiores a la oral diaria. <sup>(6)</sup>

El Zoledrónico intravenoso también ha demostrado reducir las fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años con osteoporosis y las fracturas clínicas en pacientes que habían sufrido una fractura de cadera previa. Su experiencia clínica es aún limitada para establecer grados de recomendación.



## **OSTEONECROSIS DEL MAXILAR (ONM) ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS**

En los últimos años ha suscitado interés la posible aparición de osteonecrosis de la mandíbula tras recibir tratamiento con bifosfonatos. De acuerdo con los resultados de una revisión sistemática, la mayor parte de los casos (94%) se presentaron tras su administración intravenosa a dosis elevadas en pacientes con cáncer. <sup>(16)</sup> En los estudios realizados con bifosfonatos en pacientes con osteoporosis, administrado por vía oral o intravenosa, no se han descrito ningún caso de osteonecrosis mandibular; no obstante, ocasionalmente se han descrito casos esporádicos, aunque no hay que olvidar que este cuadro puede aparecer en algunos pacientes con osteoporosis que no han recibido tratamiento con bifosfonatos. <sup>(17)</sup>

En septiembre de 2009, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó una Nota Informativa con recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos, así como aquellos factores de riesgo más importantes para su aparición. <sup>(34)</sup>

Factores de riesgo:

1-Mayor potencia del bisfosfonato. Zoledronato es el bisfosfonato más potente, seguido por el pamidronato, Ambos se usados por vía intravenosa. Respecto al resto, los nitrogenados (alendronato, ibandronato y risedronato) son más potentes que los no nitrogenados (etidronato, clodronato y tiludronato).

2-Vía de administración intravenosa.

3-Dosis acumulada de exposición a bisfosfonatos. Los bisfosfonatos se acumulan en el hueso y permanecen en él durante un tiempo prolongado, incluso años, después de dejar de administrarse.

4-Intervenciones dentales de diferentes tipos están presentes como antecedente en la mayoría de los casos de ONM.

### **Recomendaciones:**

1-La indicación de los bisfosfonatos en osteoporosis debe estar guiada por el riesgo de fracturas en cada paciente, y la necesidad de su prevención farmacológica. Por ello:

a-Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con bisfosfonatos se realice una vez evaluados los beneficios y riesgos para el paciente individual, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la ONM.

b-Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los respectivos Servicios de Salud de las CCAA y por sociedades científicas.

1-Una vez decidida la necesidad de tratamiento con bisfosfonatos, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes.

2-Los pacientes que desarrollen una ONM, deberá recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología.” <sup>(34)</sup>

## **Moduladores selectivos de los receptores estrógenicos (SERM).**

### **Raloxifeno**

Los SERM tienen carácter agonista sobre el tejido óseo, por lo que favorecen su mantenimiento. El Raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos que ha demostrado su capacidad para disminuir el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis posmenopáusia con y sin fracturas. No se ha demostrado eficacia en reducir el riesgo de fracturas no vertebrales. Tiene un efecto beneficioso en el perfil lipídico y disminuye la incidencia de cáncer de mama con receptor estrogénico positivo. Se administra por vía oral a dosis de 60 mg/día sin relación con la ingesta de alimentos.

Entre sus efectos secundarios más frecuentes destacan los calambres y los sofocos. Ocasionalmente se asocia a episodios tromboembólicos venosos, por lo que está contraindicado en mujeres con antecedentes o riesgo elevado de enfermedad tromboembólica. <sup>(15)</sup>

Conclusión: el raloxifeno es eficaz para prevenir fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis (con y sin fracturas vertebrales prevalentes) y osteopenia. En las mujeres posmenopáusicas el tratamiento con raloxifeno disminuye sustancialmente el riesgo de cáncer de mama invasivo (recomendación A).<sup>(6)</sup>

Nuevos SERM:<sup>(20)</sup>

### **lasofoxifeno**

No autorizado ni comercializado pero con dictamen positivo para su autorización a fecha de elaboración de este boletín.

- Indicación: tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo de fractura incrementado.
- Lasofoxifeno actúa uniéndose a los receptores de estrógenos y produciendo la activación de algunas rutas estrogénicas y el bloqueo de otras. En el hueso produce un efecto agonista similar al de los estrógenos.
- Ha demostrado reducir los niveles de los marcadores de recambio óseo en suero y orina, incrementar la densidad mineral en hueso y disminuir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales.
- Las reacciones adversas más comunes son espasmos musculares, sofocos y flujo vaginal. La reacción adversa más grave descrita son los eventos tromboembólicos venosos.

### **Bazedoxifeno**

Autorizado por el AEMPS en junio de 2009 pero sin notificación de comercialización a fecha de elaboración de este boletín.

- Indicación: “tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con riesgo elevado de fractura. Se ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de fracturas vertebrales, no habiéndose establecido su eficacia en fracturas de cadera. Cuando se realice la valoración de este u otros tratamientos, incluyendo estrógenos, para cada mujer posmenopáusica concreta, se deberían considerar los síntomas menopáusicos, efectos en el tejido uterino y mamario, y riesgos cardiovasculares y beneficios (sección 5.1 de ficha técnica)”
- Se trata de un modulador selectivo de los receptores estrogénicos. Tiene efectos agonistas sobre los receptores estrogénicos en varios tejidos, como el hueso, y efectos antagonistas o neutros sobre otros tejidos, como la mama.
- En los ensayos clínicos se ha observado una reducción del 42% en la tasa de nuevas fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas tratadas durante tres años con 20 mg de bazedoxifeno al día, en comparación con placebo. También incrementó la densidad mineral ósea en la columna lumbar y en otras localizaciones.
- Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron sofocos y espasmos musculares (incluyendo calambres en las piernas). Las reacciones adversas más graves relacionadas con este medicamento fueron episodios tromboembólicos.

### **Calcitonina**

La calcitonina de salmón, administrada por vía intranasal a dosis de 200 UI/día, reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales previas, pero no el riesgo de fracturas periféricas. Presenta un moderado efecto analgésico en la raquialgia secundaria a fractura vertebral reciente. Sus efectos adversos más frecuentes son rinitis, sequedad nasal, rubefacción, náuseas y vómitos.

Conclusión: la calcitonina ha demostrado eficacia sobre prevención de pérdida de DMO y la prevención de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis posmenopáusica establecida. La calcitonina puede ser utilizada para prevenir la aparición de fracturas vertebrales cuando existan contraindicaciones para utilizar otros fármacos de mayor eficacia (recomendación B). Puede ser de utilidad para controlar el dolor temporalmente en caso de fracturas vertebrales agudas (recomendación A).<sup>(6)</sup>

## FARMACOS ANABÓLICOS U OSTEOFORMADORES

### Análogos de la parathormona<sup>(21, 22)</sup>

La hormona paratiroidea endógena de 84 aminoácidos (PTH) es la reguladora principal del metabolismo del calcio y del fósforo en el hueso y el riñón. Las acciones fisiológicas de la PTH incluyen la estimulación de la formación de hueso por efecto directo sobre las células formadoras de hueso (osteoblastos) aumentando indirectamente la absorción intestinal de calcio y aumentando en el riñón la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfato. Teriparatide es el fragmento activo (1-34) la hormona paratiroidea humana endógena, y posee una potente actividad anabólica sobre la actividad ósea. Actualmente es el único fármaco osteoformador disponible. Administrado en dosis de 20-40mcg/día vía subcutánea durante 18-24 meses (duración máxima) produce un incremento de la densidad mineral ósea y una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera. La PTH (teriparatide) ha sido aprobada tanto por la FDA como por las autoridades sanitarias europeas para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis establecida con fracturas, tanto en hombres como en mujeres. Este fármaco debe reservarse para aquellos pacientes ya fracturados debido por una parte, a la necesidad de inyección diaria y, por otra, a su elevado coste (pluma precargada de 28 dosis 400.18€). Entre sus efectos adversos se incluye hipotensión ortostática, hipercalcemia transitoria, náuseas, artralgia, calambres musculares en extremidades inferiores. A altas dosis incrementa el riesgo de osteosarcoma por lo que está contraindicado su uso en pacientes con riesgo de osteosarcoma, enfermedad de Paget, pacientes sometidos previamente a radiación, o elevaciones de niveles de fosfatasa alcalina no justificados.

Los beneficios de la teriparatida sobre la DMO parecen disminuir tras la retirada del tratamiento, a menos que vaya seguido de la administración de un fármaco antirresortivo

Este fármaco suele reservarse para aquellos pacientes que ya han sufrido la fractura, debido, por una parte, a la necesidad de inyección diaria, y, por otra, a su elevado coste.<sup>(21)</sup>

Conclusión: el tratamiento con teriparatida aumenta la DMO, particularmente en columna lumbar. La teriparatida reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave o establecida (recomendación A).<sup>(6)</sup>

rPTH (1-84) (Hormona paratifoidea Recombinante) (autorizado en abril de 2009 pero no comercializado a fecha de elaboración de este boletín)

El tratamiento durante un año con rPTH (1-84) produce un aumento progresivo, dependiente de la dosis, de la DMO lumbar, con cambios no significativos en el fémur. Estos cambios se asocian a un aumento precoz de los marcadores del remodelado óseo, especialmente de los de formación (nivel de evidencia 1b).<sup>(23)</sup> Se ha publicado la disminución del riesgo de fractura vertebral del 58% (RR = 0,42; IC95% = 0,24- 0,72) con rPTH (1-84), 100 µg/día por vía subcutánea tras 18 meses de tratamiento.<sup>(24)</sup>

Conclusión: el tratamiento con rPTH (1-84) aumenta la DMO lumbar y los marcadores del remodelado óseo (recomendación A).

## FARMACOS DE ACCIÓN MIXTA

### Ranelato de Estroncio.

Se trata del único fármaco disponible con un mecanismo de acción dual. Se administra a dosis de 2 g/día diluidos en agua en ayunas, preferiblemente por la noche. Ha demostrado eficacia en la reducción del riesgo de fractura vertebral y de cadera en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Sus efectos secundarios más frecuentes son la dispepsia y las diarreas. Ocasionalmente puede originar tromboembolias, por lo que está contraindicado en pacientes con riesgo tromboembólico elevado. En el seguimiento densitométrico debe tenerse en cuenta que la DMO obtenida con el tratamiento se ha de corregir por una constante debido a la mayor absorción de los RX por el estroncio (aproximadamente dividir por 2).

En 2007, la AEMPS emitió una nota de seguridad<sup>93</sup> advirtiendo del desarrollo de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes en tratamiento con Ranelato de Estroncio. En la Unión Europea se han notificado 16 casos, dos de ellos mortales, de un cuadro clínico

conocido como DRESS, que cursa con erupción cutánea, fiebre y afectación de diversos órganos como riñón e hígado. Los síntomas aparecieron entre 3 y 6 semanas después de iniciar el tratamiento. Cualquier sospecha de reacción cutánea debe implicar una suspensión indefinida del tratamiento con Ranelato de Estroncio. <sup>(35)</sup>

Conclusión: el ranelato de estroncio es un fármaco eficaz en la disminución de fracturas vertebrales y no vertebrales en las mujeres con osteoporosis (recomendación A). En subgrupos de alto riesgo el ranelato de estroncio podría ser eficaz en la disminución de fracturas de cadera (recomendación B). <sup>(6)</sup>

#### Otros : Tibolonas, Tiazidas, Isoflavonanas, Denosumab.

**La tibolona** es un esteroide sintético que presenta propiedades estrogénicas, progestogénicas y androgénicas. Se ha utilizado como alternativa a la THS como medio para aliviar la sintomatología climatérica en mujeres posmenopáusicas. A corto plazo, es eficaz para aumentar la DMO de forma similar a los estrógenos, si bien no existe información sobre su eficacia en la prevención de las fracturas osteoporóticas. Los datos sobre su seguridad a largo plazo son limitados. La tibolona se ha visto asociada con un aumento de peso, cefalea y dolor mamario. Los efectos adversos a largo plazo son todavía poco conocidos, aunque sí se ha observado un discreto aumento de la incidencia de cáncer de mama (OR = 1,45; IC 95% = 1,25-1,68) en un estudio observacional y fenómenos trombóticos. <sup>(25)</sup>

**Tiazidas:** no existen datos que avalen el uso de las tiazidas para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. En ciertos casos con hipercalciuria o hipertensión arterial leve moderada su uso podría favorecer el control de la osteoporosis, aunque no existen datos de eficacia en asociación con otros tratamientos de la enfermedad. <sup>(6)</sup>

**Isoflavonas** son moléculas presentes en abundancia en las semillas de soja y sus alimentos derivados. La ipriflavona es un derivado sintético de las isoflavonas. Los principales ECA con isoflavonas en mujeres posmenopáusicas han mostrado resultados inconsistentes sobre la DMO y los marcadores de remodelado. <sup>(26)</sup> Los efectos de la intervención con isoflavonas sobre los síntomas vasomotores, perfil lipídico y función cognitiva también son inconsistentes. En las mujeres tratadas con ipriflavona se ha descrito un incremento significativo (13,2%) de linfocitopenia subclínica que cuestiona su perfil de seguridad. <sup>(27)</sup>

Conclusión: las evidencias disponibles sobre el efecto de la intervención con isoflavonas sobre la prevención de pérdida ósea y el riesgo de fracturas son limitadas y poco consistentes (recomendación C). <sup>(6)</sup>

**Denosumab** <sup>(28-32)</sup>, anticuerpo monoclonal específico que bloquea el ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ -B (RANK-L) y, por tanto, disminuye la resorción ósea, no comercializado. Se administra dos veces al año por vía subcutánea. Los ensayos clínicos fase II y fase III publicados hasta la fecha, han demostrado que 60 mg subcutáneos administrados cada 6 meses producen a los 12 y 24 meses, respectivamente, incrementos de masa ósea en todos los sectores estudiados (columna lumbar, cadera total, tercio distal del radio y corporal total) superiores a placebo y, en el caso del ensayo en fase II, similares a los observados en una rama del estudio en los que las pacientes recibían 70 mg de alendronato una vez por semana <sup>158</sup>. Los cambios observados en los marcadores de remodelado óseo mostraron una disminución rápida y significativa de los marcadores de resorción y, secundariamente y de forma más tardía, de los marcadores de formación, similares a los observados en el grupo de pacientes que recibió alendronato. No existen datos publicados acerca del efecto sobre el riesgo de fracturas.

#### TERAPIA COMBINADA Y SECUENCIAL

No se ha demostrado que la asociación de dos fármacos antirresortivos produzca ninguna reducción adicional del riesgo de fractura. Por otra parte, el considerable incremento del precio y el aumento de efectos secundarios hacen desaconsejable esta asociación.

Una excepción general a esta regla, ya mencionada, sería la adición de calcio y, en determinadas poblaciones de riesgo, vitamina D, a los diversos fármacos.

Con la aparición de teriparatide, un fármaco anabólico que actúa exclusivamente sobre los osteoblastos, se pensó en combinarla simultáneamente con un fármaco antirresortivo, concretamente con alendronato, para por una parte formar hueso a la vez que por la otra se frenaba la destrucción del mismo. Sin embargo, los resultados no fueron satisfactorios. Por ello, en la actualidad se aconseja la

combinación de estos fármacos de forma secuencial: iniciar primero el tratamiento con teriparatide (cuando está indicado) y a continuación, tras los 18 meses pertinentes, continuar con un antirresortivo indefinidamente. <sup>(6)</sup>

## CALCIO Y VITAMINA D

Aunque los distintos estudios realizados no han establecido con claridad la dosis óptima, The National Osteoporosis Foundation, actualizado en julio de 2007, recomienda como adecuada una ingesta diaria de calcio y vitamina D que proporcionen 1g de calcio elemental y 400-800 UI de vitamina D para adultos menores de 50 años y alrededor de 1000-1200mg de calcio (hasta 1500mg según la Sociedad Española de Investigación ósea y del metabolismo mineral) y 800-1000 UI de vitamina D en adultos mayores de 50 años.

La utilización de esta asociación ofrecería una ligera protección frente a las fracturas en la cadera y otras localizaciones, pero no para las vertebrales; además, probablemente este beneficio se limita a la población mayor de 70 años que vive en instituciones, en la cual se ha observado una reducción de un 25% en el riesgo de padecer estas fracturas. Los resultados de un reciente metanálisis apoyan que la administración de calcio y vitamina D protegería frente a las fracturas, cuando se dan una serie de condiciones: empleo de dosis altas (1-1,2 g de calcio + 800 UI de vitamina D), administración regular y existencia de una carencia previa. <sup>(14)</sup>

Con los datos disponibles la administración sistemática de calcio y vitamina D debería considerarse en aquellas pacientes que presenten una carencia comprobada y en las que se estima dicha carencia como inevitable (mayores de 80 años y residentes en instituciones).

Los análogos de la vitamina D (calcifediol, alfacalcidol) han mostrado reducir el riesgo de las Fracturas de cadera, no estando tan claro su efecto sobre las vertebrales u de otras localizaciones. Adicionalmente, no se ha demostrado una mayor eficacia de los nuevos análogos con relación al colecalciferol, siendo el riesgo de toxicidad mayor. No existe ningún dato que indique que la administración en monoterapia de la vitamina D o sus análogos, tras una primera fractura, prevenga la aparición de fracturas posteriores.

La administración de suplementos de calcio y, generalmente, de vitamina D se ha asociado a cualquier intervención farmacológica en los estudios clínicos realizados en osteoporosis, por lo que deben ser utilizados sistemáticamente en todos los pacientes. <sup>(15)</sup>

Conclusión: los suplementos de calcio y vitamina D reducen la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte de calcio y vitamina D insuficiente y en personas institucionalizadas. Las pacientes tratadas con fármacos antirresortivos o anabólicos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D (recomendación A). <sup>(6)</sup>

## USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EN OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA. RECOMENDACIONES GENERALES

### **Cuando iniciar un tratamiento farmacológico**

La National Osteoporosis Foundation y el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud han realizado recomendaciones concretas de inicio de tratamiento en osteoporosis posmenopáusica, basadas en los valores densitométricos. Existen otros condicionantes, como las fracturas previas, la edad y otros factores de riesgo de fractura, los potenciales efectos secundarios, la observancia del tratamiento y las consideraciones de coste/efectividad, que también hay que tener en cuenta al tomar una decisión terapéutica. Según esto, estaría indicado iniciar tratamiento farmacológico en las siguientes circunstancias:

-En la menopausia espontánea precoz (< 45 años) y la quirúrgica (cualquier edad), se ha de tomar la decisión terapéutica según el resultado de la densitometría y la presencia de otros factores de riesgo. En caso de síndrome climatérico, estarían indicados los estrógenos.

-Junto con las medidas no farmacológicas, se recomienda el tratamiento farmacológico en mujeres con osteoporosis establecida (T-score  $\leq$  -2.5), o con presencia de fracturas por fragilidad (vertebrales o de cadera)

-Fractura por traumatismo de baja intensidad, independientemente del valor de DMO.

### **¿Durante cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento y cómo valorar su eficacia?**

Se han publicado datos de la eficacia y seguridad del alendronato hasta 10 años, risedronato y etidronato hasta 7 años, calcitonina hasta 5 años, raloxifeno hasta 6 años y del ranelato de estroncio hasta 5 años. Es conveniente evaluar la respuesta al tratamiento mediante densitometría, conjuntamente con la evaluación clínica, sobre todo de la aparición de nuevas fracturas. Los marcadores de remodelación ósea pueden ser útiles para controlar la evolución precoz de la eficacia. En el caso de los análogos de PTH, el tratamiento no debe exceder los 24 meses.

### **¿Qué fármaco antiosteoporótico es el más indicado? <sup>(33)</sup>**

La selección del fármaco debe individualizarse tomando en consideración el riesgo de fractura en cada paciente, la eficacia antifractura demostrada en estudios controlados, la DMO en columna vertebral y en tercio proximal del fémur, la edad, las diferencias de eficacia de los fármacos disponibles, los efectos secundarios de cada fármaco, sus contraindicaciones, comodidad de administración y el cumplimiento previsto, así como el precio.

Es aconsejable asociar a todos estos tratamientos la dosis adecuada de Calcio y Vitamina D.

#### **PRIMERA OPCIÓN: Bifosfonatos [Grado A]**

Para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, los bifosfonatos constituirían los fármacos de primera línea, siendo de elección dentro de éstos, alendronato y risedronato sobre el resto del mismo grupo, ya que han demostrado su eficacia sobre fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Ambos son de administración aceptablemente cómoda (presentaciones de administración semanal y mensual) y con efectos secundarios escasos si se utilizan correctamente. La decisión de iniciar el tratamiento con el alendronato genérico, se realiza en base al coste-efectividad más favorable.

El uso de bifosfonatos con formulación intravenosa se reservaría para aquellas pacientes que no toleran los bifosfonatos orales, o presentan dificultades en el cumplimiento de requerimientos de administración, como el hecho de no poder permanecer de pie durante 30-60 minutos tras la toma, y estar contraindicado el uso de raloxifeno o ranelato de estroncio. Los bifosfonatos con formulación intravenosa requieren su administración a nivel hospitalario.

#### **SEGUNDA OPCIÓN: Ranelato de Estroncio [Grado A]**

Ranelato de estroncio está recomendado como alternativa de tratamiento a los bifosfonatos (primera opción), en los siguientes casos y siempre y cuando no presenten contraindicaciones al mismo (episodios tromboembólicos venosos, sofocos):

- Contraindicación a los bifosfonatos (I).
- Dificultad de cumplimentar la forma de administración de los bifosfonatos.
- No respondedoras o con intolerancia a los Bifosfonatos (II).

#### **TERCERA OPCIÓN: Raloxifeno [Grado A].**

Raloxifeno está recomendado como alternativa de tratamiento al ranelato de estroncio (segunda opción), en los siguientes casos:

- Contraindicación al ranelato de estroncio.
- No respondedoras o con intolerancia al ranelato de estroncio (III).

I. Mujeres no respondedoras al tratamiento: aquellas que tienen otra fractura de fragilidad a pesar de recibir tratamiento durante 1 año completo o aquellas mujeres donde se demuestra que una disminución en la DMO basal al inicio del tratamiento.

II. Intolerancia a los bifosfonatos: definida como ulceración y/o erosión esofágica suficientemente grave para justificar la suspensión del tratamiento con un bifosfonato.

III. Intolerancia al Ranelato de estroncio: definida como la náusea persistente o diarrea, que justifique la suspensión del tratamiento con ranelato de estroncio.

#### CUARTA OPCIÓN: Teriparatide [Grado A].

El uso de análogos de PTH se reservaría para:

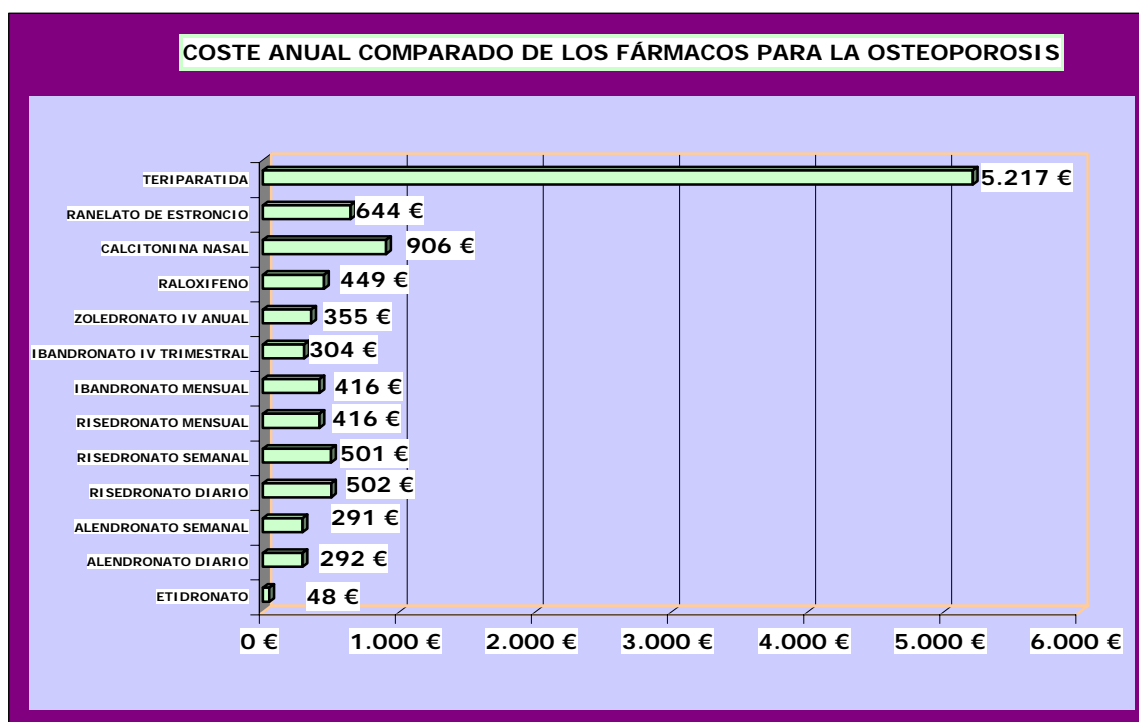
-Mujeres con osteoporosis posmenopáusica severa [T score <-2.5] y con al menos una fractura por fragilidad, que no toleran ninguno de los bifosfonados disponibles.

-Mujeres con osteoporosis posmenopáusica severa [T score <-2.5] y con al menos una fractura por fragilidad, que continúan con fracturas después de un año en tratamiento con bifosfonatos.

-Mujeres con osteoporosis posmenopáusica que presentan contraindicaciones relativas para el uso de bifosfonatos (acalasia, anomalías esofágicas), junto con contraindicaciones relativas para el uso de SERMS (trombosis, sofocos) o en las que fracasan otros tratamientos.

### COSTE COMPARADO DE FARMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS

Se ha calculado el coste anual del tratamiento de cada uno de los fármacos comercializados actualmente en nuestro país para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Para aquellos de administración oral (intranasal en el caso de calcitonina) se ha utilizado el PVP más bajo o el precio de referencia en caso de que exista a partir del Nomenclátor de facturación de octubre 2009 del MSC. Para aquellos de administración parenteral, se ha utilizado el PVL.



MEDICAMENTO	PRECIO EN EUROS
ETIDRONATO	48 €
ALENDRONATO DIARIO	292 €
ALENDRONATO SEMANAL	291 €
RISEDRONATO DIARIO	502 €
RISEDRONATO SEMANAL	501 €
RISEDRONATO MENSUAL	416 €
IBANDRONATO MENSUAL	416 €
IBANDRONATO IV TRIMESTRAL	304 €
ZOLEDRONATO IV ANUAL	355 €
RALOXIFENO	449 €

CALCITONINA NASAL	906 €
RANELATO DE ESTRONCIO	644 €
TERIPARATIDA	5.217 €



**CUADRO .CARACTERISTICAS DE LOS PRINCIPALES FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS**

**ANTICATABÓLICOS O ANTIRRESORTIVOS**

**BIFOSFONATOS<sup>(9)</sup>**

Principio Activo	Dosis	Reducción riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas			Vía de administración/Posología	Efectos secundarios contraindicaciones más relevantes	Precauciones especiales de empleo. Pacientes con pluripatología y polimedicados	Condiciones de dispensación
		V	NV	C				
<b>ALENDRONATO</b>	10mg/día 70mg/semana	SÍ	SÍ	SI	Vía Oral En ayunas 30 minutos antes del primer alimento, bebida o medicamento del día, con agua del grifo únicamente. Tragar entero, no masticar. Después de tomar el comprimido, el paciente no debe tumbarse hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos y hasta después de su primera comida del día.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intolerancia digestiva o dispepsia.</li> <li>• Esofagitis asociada a la toma inadecuada del fármaco.</li> </ul> <b>Contraindicaciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormalidades esofágicas que retrasan el vaciamiento esofágico, como las estenosis o la acalasia.</li> <li>• Imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos.</li> <li>• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.</li> <li>• Hipocalcemia</li> </ul>	No recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 35 ml/min). Antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores concomitantes de riesgo de osteonecrosis maxilar (por ejemplo, cáncer, Quimioterapia, radioterapia, corticoides o poca higiene dental), se debe considerar un examen dental con las apropiadas medidas preventivas. Mientras dure el tratamiento, estos pacientes deberían evitar cirugía dental preventiva, en la medida de lo posible.	Receta médica ○
<b>RISEDRONATO</b>	5mg/día 35mg/semana 75mg 2 días consecutivos/mes	SÍ	SÍ	SI	Vía Oral Igual que para Alendronato	Similar a Alendronato	Similar a Alendronato	Receta médica ○
<b>ETIDRONATO</b>	400mg/día durante 14 días c/ 3 meses	SÍ	NE	-	Vía Oral Ingerir la medicación con el estómago vacío para facilitar su absorción y hacerlo preferentemente en una sola toma al día. Es importante no tomar alimentos (especialmente aquellos ricos en calcio como los lácteos) ni antiácidos, ni laxantes, ni suplementos vitamínico-minerales al menos desde 2 horas antes y hasta 2 horas después de la ingesta de etidronato	<b>Intolerancia digestiva.</b> <b>Contraindicaciones:</b> <b>Estenosis y acalasia esfágica, Intolerancia, osteomalacia, I.R. grave</b>	Se desaconseja la ingesta de Etidronato en enfermos con diarrea crónica o con tendencia a la misma. En los casos de insuficiencia renal y en pacientes con historial de cálculos renales debe administrarse con precaución.	Receta médica ○

**ANTICATABÓLICOS O ANTIRRESORTIVOS**

**BIFOSFONATOS<sup>(9)</sup>**

Principio Activo	Dosis	Reducción riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas			Vía de administración/Posología	Efectos secundarios contraindicaciones más relevantes	Precauciones especiales de empleo. Pacientes con pluripatología y polimedicados	Condiciones de dispensación
		V	NV	C				
<b>IBANDRONATO</b>	150mg/mes (oral) 3 mg c/3 meses (IV)	SÍ	NO	NO	<p><b>Vía Oral:</b> En ayunas, y al menos 1 hora antes del desayuno o de la primera bebida (distinta del agua) del día o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio). Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua (de 180 a 240 ml) sentadas o de pie. Las pacientes no se podrán tumbar hasta 1 hora después de tomar Ibandronato.</p> <p><b>Vía IV:</b> Administrar como inyección intravenosa durante 15 - 30 segundos.</p>	<p>Similares a los anteriores. Con Ibandronato iv, se han comunicado casos de síntomas de Pseudo-gripales relacionados con la primera dosis. Los síntomas fueron generalmente de corta duración, de intensidad leve o moderada, y remitieron sin requerir medidas adicionales mientras se continuó el tratamiento.</p>	<p>Similares a Alendronato. Las pacientes que presenten enfermedades concomitantes o que utilicen medicamentos con potenciales reacciones adversas sobre el riñón deben ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento de acuerdo a la práctica clínica habitual.</p>	<p>Oral receta médica ○ IV uso Hospitalario H</p>
<b>ZOLEDRÓNICO</b>	5mg/año	SÍ	SÍ	SI	<p><b>Perfusión:</b> Se administra mediante un sistema de perfusión con toma de aire y a una velocidad de perfusión constante. El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 15 minutos</p>	<p>Similares a los anteriores</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal tras la administración de ácido zoledrónico, en pacientes con compromiso renal previo o factores de riesgo adicionales</li> <li>• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a cualquier bisfosfonato</li> </ul> <p><b>Contraindicaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.</li> <li>• Hipocalcemia</li> </ul>	<p>En los pacientes de edad avanzada y para los que reciben tratamiento con diuréticos, hidratar adecuadamente antes de la administración. I.R. grave (no se recomienda), I.H. grave. Evitar sobrehidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardiaca. Vigilar Ca, P y Mg séricos periódicamente. Monitorizar función renal. Se indica precaución cuando se administra Zoledrónico conjuntamente con medicamentos que pueden afectar significativamente a la función renal (p.ej. aminoglucósidos o diuréticos que pueden causar deshidratación).</p>	<p>Uso Hospitalario H</p>

**FARMACOS ANTICATABÓLICOS O ANTIRRESORTIVOS**

**MODULADORES SELECITIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS (SERM)**

Principio Activo	Dosis	Reducción riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas			Vía de administración/Posología	Efectos secundarios contraindicaciones más relevantes	Precauciones especiales de empleo. Pacientes con pluripatología y polimedicados	Condiciones de dispensación
		V	NV	C				
<b>RALOXIFENO</b>	60mg/día	SI	NO	NO	<p>Vía oral: La dosis recomendada es de un comprimido al día por vía oral; se puede administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•vasodilatación (sofocos)</li> <li>•episodios tromboembólicos venosos,</li> </ul> <p>Contraindicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.</li> <li>•Antecedentes pasados o actuales de episodios tromboembólicos venosos, incluyendo colestasis.</li> <li>•Insuficiencia renal grave.</li> <li>•Sangrado uterino inexplicado.</li> </ul>	<p>No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática. El tratamiento con raloxifeno se asocia aun incremento del riesgo de episodios tromboembólicos venosos En caso de enfermedad o de una situación que previsiblemente suponga un periodo prolongado de inmovilización, se debe suspender el tratamiento. Se suspenderá tan pronto como sea posible en caso de enfermedad o tres días antes de que se produzca la inmovilización. No se debe volver a iniciar dicho tratamiento hasta que la situación se haya resuelto y la paciente haya recuperado completamente la motilidad.</p> <p>No se debe utilizar en pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio. No se recomienda su uso en mujeres que presenten sofocos ocasionados por la menopausia.</p>	<p align="center">Receta médica ○</p>

**CALCITONINAS**

<b>CALCITONINA</b>	200 UI/día	SI	NO	NO	Vía Inhalatoria	<p>Rinitis, epistaxis, rubefacción facial, náuseas y vómitos</p> <p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Alergia a proteínas</li> </ul>	<p>No existe evidencia de una disminución de la tolerancia o de la necesidad de cambiar la pauta posológica en pacientes ancianos. Esto mismo puede aplicarse a pacientes con la función renal o hepática alterada. La calcitonina intranasal puede causar vértigo de forma transitoria. Nota: requiere conservación en frigorífico.</p>	<p align="center">Receta médica ○</p>
--------------------	------------	----	----	----	-----------------	--	--	---

## ANABÓLICOS U OSTEOFORMADORES

### ANALOGOS PARATOHORMONA

Principio Activo	Dosis	Reducción riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas			Vía de administración/Posología	Efectos secundarios contraindicaciones más relevantes	Precauciones especiales de empleo. Pacientes con pluripatología y polimedicados	Condiciones de dispensación
		V	NV	C				
<b>TERIPARATIDA</b>	20mcg/día (duración máxima del tratamiento 24 meses)	SÍ	SÍ	NO	Vía Subcutánea	<p>Náuseas, dolor en miembros, cefalea y mareo.</p> <p>Contraindicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo y lactancia</li> <li>• Hipercalcemia preexistente.</li> <li>• Insuficiencia renal severa.</li> </ul> </li> <li>• Pacientes con enfermedades óseas metabólicas distintas a la osteoporosis primaria (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso).</li> <li>• Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.</li> <li>• Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.</li> <li>• Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.</li> </ul>	<p>No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal severa; usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.</p> <p>Utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.</p> <p>Se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.</p>	Receta médica ○

### ACCION MIXTA

<b>RANELATO DE ESTRONCIO</b>	2g/ día	sí	no	sí	<p>Vía oral</p> <p>La absorción del ranelato de estroncio disminuye con los alimentos, la leche y los productos lácteos; debe administrarse entre las comidas, preferiblemente al acostarse, si es posible, dos horas después de cenar como mínimo.</p> <p>Los gránulos contenidos en los sobres se toman en forma de suspensión en un vaso de agua.</p>	<p>Los acontecimientos adversos más frecuentes consistieron en náuseas y diarrea que, por regla general. Reacciones de hipersensibilidad graves (DRESS)</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.</p>	<p>El ranelato de estroncio no se recomienda para las pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).</p> <p>En los estudios de fase III, controlados con placebo, el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con una mayor incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV), incluida la embolia pulmonar. Debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo elevado de TEV, incluyendo las pacientes con antecedentes de TEV. Cuando se trate a pacientes de riesgo, de TEV o en las que esté apareciendo ese riesgo, se prestará atención a los posibles signos y síntomas de la tromboembolia venosa y se adoptarán las medidas preventivas pertinentes.</p>	Receta médica ○
------------------------------	---------	----	----	----	--	---	---	--------------------

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Documento de Consenso 2006 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. *Reumatol Clin.* 2007;3 Supl 1:26-32.
2. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Clin Esp* 2003;203(10):496-506.
3. García Córdoba, José A, López Hernández, Fernando A, Ruiz Marín, Manuel. INCIDENCIA DE LA OSTEOPOROSIS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MURCIA: FACTORES DE RIESGO Y MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA. XIX Reunión Anual ASEPELT. Facultad de C.C.E.E. y Empresariales. Badajoz 8 a 11 de junio de 2005.
4. Jorge Alvarez. Prevención de la osteoporosis: El coste de la desinformación del paciente. *Rev Esp Econ Salud Nov-Dic* 2002;1(4): 24-26.
5. Grupo de osteoporosis de la SEMFYC. Guía práctica para el abordaje de la osteoporosis 2002. Recomendaciones SEMFYC.
6. GONZÁLEZ MACÍAS J ET AL. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA, GLUCOCORTICOIDEA Y DEL VARÓN. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL *Rev Clin Esp.* 2008;208 Supl 1:1-24.
7. Tirado Peláez MJ, Sáez Valencia G, Simarro Córdoba E, Lloret Callejo A, Tejada Cifuentes F. Tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenopáusica. *Boletín farmacoterapéutico de Castilla – La Mancha*, 2006 vol VII, Nº 5.
8. “Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid”. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, 2007.
9. GRUPO DE TRABAJO EN OSTEOPOROSIS, AREA 6. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA (Atención Primaria y Especializada, Área 6, Madrid). *Boletín información terapéutica*, nº 11 enero 2006. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Comunidad de Madrid).
10. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD000333.
11. OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA: ¿estamos previniendo las fracturas?. *Infac VOLUMEN 14 • Nº 10 • NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2006.*
12. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic position statement on the prevention and treatment of osteoporosis in adults. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008; 65:343–57.
13. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* (2008) 19:399–428.
14. Boonen S et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-23.
15. Actualización en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. *Bol Ter Andal* 2008; 24 (4).
16. Woo SB. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Ann Int Med* 2006; 144: 753-61.
17. Rizzoli R et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 841-7.

18. MacLean C et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Int Med* 2008; 148: 197-213.
19. Hillel N Rosen, Clifford J Rosen, Kenneth E Schmader, Jean E Mulder. Bisphosphonates in the management of osteoporosis in postmenopausal women. In: UpToDate (Consultado el 27/05/2009 en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)). Last literature review version 17.1: enero 2009 | This topic last updated: febrero 5, 2009.
20. Nota mensual AEMPS DIC-08 Y FEB-09. disponible en [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es)
21. Margaret Gourlay. Osteoporosis Screening: Mixed Messages in Primary Care. [American Family Physician](#). Feb 1, 2009. Vol. 79, Iss. 3; pg. 189, 2 pgs.
22. Hodsmán AB, Bauer DC, Dempster D et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev.* 2005; 26:688–703.
23. Hodsmán AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone (1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5212-20.
24. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146(5):326-39.
25. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormonereplacement therapy in the Millon Women Study. *Lancet.* 2003;362:419-27.
26. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Effects of genistein and hormone- replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1904-12.
27. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, et al. Ipriflavone Multicenter European Fracture Study. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:1482-8.
28. McClung, MR, Lewiecki, EM, Cohen, SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354:821.
29. Lewiecki, EM, Miller, PD, McClung, MR, et al. Two-Year Treatment With Denosumab (AMG 162) in a Randomized Phase 2 Study of Postmenopausal Women With Low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1832.
30. Bone, HG, Bolognese, MA, Yuen, CK, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2149.
31. Brown, JP, Prince, RL, Deal, C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24:153.
32. Miller, PD, Bolognese, MA, Lewiecki, EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover inpostmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43:222.
33. Adolfo Hervás Angulo, Maite Hermoso de Mendoza Macua, Tarsicio Forcén Alonso, Rafael Bartolomé Resano. Documento para el Manejo de la Osteoporosis en Atención Primaria (Actualización Diciembre 2006). Dirección de Atención Primaria del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.
34. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis

del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. Nota informativa 2009/10. En: [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI\\_2009-10\\_bisfosfonatos.htm](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-10_bisfosfonatos.htm)

35. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ranelato de estroncio (Protelos®, Osseor®): riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad. Nota informativa 2007/17. En: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/protelos-nov07.htm>