

OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DESDE LA OFICINA DE FARMACIA

Arantza Viamonte Ezcurdia. Centro de Información de Medicamentos

III. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis post-menopáusica. Objetivos, criterios de eficacia. Medicamentos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis.

Introducción

Hace veinte años se consideraba la osteoporosis (OP) un proceso inevitablemente ligado al envejecimiento, y la farmacoterapia disponible no iba más allá del calcio y vitamina D, estrógenos y calcitonina. A fecha de hoy y tras haberse desarrollado al máximo las posibilidades de los bisfosfonatos y de otros fármacos que frenan la destrucción del hueso, hemos sido testigos de la aparición de los medicamentos anabólicos o formadores de hueso. Aún más recientemente, la identificación de los mecanismos reguladores del remodelado óseo ha dado lugar al desarrollo de otros fármacos, con nuevas dianas terapéuticas.

Sin embargo, junto a estos avances quedan por resolver aspectos tanto o más importantes, como son la seguridad del uso de estos fármacos a largo plazo (dado que se destinan al tratamiento de una enfermedad crónica), o la baja tasa de adherencia.¹

La información detallada al paciente sobre los medicamentos que utiliza es esencial para un uso racional de los mismos, contribuyendo a aumentar los resultados positivos de la farmacoterapia. No obstante, es habitual que las pacientes que sufren OP se quejen de la escasa información que reciben en la consulta del médico en relación a su tratamiento (efectos adversos, alternativas terapéuticas etc), y acuden al farmacéutico

en busca de información complementaria. En efecto, la farmacia comunitaria, por su disponibilidad y cercanía al paciente, ofrece una oportunidad excelente para intervenir en el cuidado de pacientes con alto riesgo de fractura por fragilidad, contribuyendo a que éstas asuman parte de la responsabilidad de su enfermedad, conozcan las características del tratamiento instaurado, y aumenten la adherencia al mismo.

En este boletín se pretende ofrecer al farmacéutico una visión actualizada de la farmacoterapia de la OP postmenopáusica, que le resulte útil para efectuar una dispensación informada de los medicamentos prescritos con esta indicación, y para dar respuesta a las consultas que las usuarias de este tipo de fármacos plantean en la oficina de farmacia.

Objetivos del tratamiento de la osteoporosis

El tratamiento de la OP tiene como objetivo primordial la reducción del riesgo de fractura, ya que la fractura es la principal complicación y problema clínico.

Considerado de forma global, dicho tratamiento estaría integrado por:²

1. Tratamiento no farmacológico: Medidas universales (ver BAT 2012: 10(2))
2. Tratamiento asociado: Encaminado a asegurar un aporte adecuado de calcio y vitamina D
3. Tratamiento farmacológico: Basado en

la elección del fármaco más adecuado para cada paciente, tras una valoración individualizada del caso

Aclarado el objetivo principal, los objetivos específicos o secundarios del tratamiento de la OP difieren ligeramente en función de que ya se hayan producido fracturas por fragilidad o no.

- Sin fracturas (prevención primaria): El objetivo principal es ralentizar la pérdida de masa ósea y evitar las caídas, origen frecuente de fracturas. Con este fin, se aplicarán *siempre medidas no farmacológicas de prevención, mientras que la utilización de un fármaco se reservará en general a mujeres que realmente vayan a beneficiarse del mismo*, en función del cálculo del riesgo absoluto de fractura.^{2,3}

- Con fracturas (prevención secundaria): En este caso el tratamiento, además de enlentecer el avance de la enfermedad y evitar nuevas fracturas, deberá orientarse hacia la mejora de la calidad de vida y el manejo de la discapacidad, y *supone siempre la utilización de un fármaco antiosteoporótico*.⁴

Criterios de eficacia

Aunque la mejora de la calidad del hueso y el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) son importantes, el objetivo principal del tratamiento y por tanto, lo que es exigible a un fármaco, es la **reducción de fracturas a corto y medio plazo**.³

Efectivamente, para que la Agencia Europea del Medicamento autorice la indicación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la OP, éste ha debido demostrar una reducción del riesgo de fracturas. También tendrá que concretar su efecto sobre las fracturas vertebrales y sobre las no vertebrales, ya que no todas responden en igual medida al tratamiento⁶; entre las no vertebrales, suelen considerarse aparte las de cadera, por su especial morbimortalidad.⁶

La información acerca de la eficacia de los fármacos utilizados en la prevención y tratamiento de la OP proviene de los ensayos clínicos publicados. Sin embargo, hay que subrayar que la validez de dichos ensayos y de sus resultados es limitada (pérdidas importantes, datos de subgrupos, significación estadística en el límite), lo que hace difícil valorar la relevancia clínica y la efectividad de estos fármacos.⁷

Además, no existen ensayos comparativos entre los distintos fármacos, por lo que al hablar de eficacia de un medicamento, ésta se refiere siempre a la comparación con placebo. También hay que señalar que todos los ensayos se han realizado con pacientes que cumplían los requerimientos de calcio y vitamina D mediante el uso de suplementos, por lo que no se puede descartar que parte de la eficacia del fármaco sea atribuible a la acción antifractura de estos últimos.

Para interpretar la eficacia antifractura de un fármaco es conveniente centrarse en las cifras absolutas, sobre todo en ciertos parámetros como la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) y el Número de pacientes a Tratar para evitar una fractura (NNT), frente a términos relativos como la Reducción Relativa del Riesgo (RRR).

La desventaja de utilizar parámetros relativos como la RRR reside en que éste *no refleja la magnitud del efecto*: al manejar cifras proporcionales, su valor *puede ser idéntico en grupos de población cuyos riesgos reales de fractura sean muy diferentes*. Precisamente las fracturas de cadera, a pesar de su impacto, no son muy frecuen-

tes incluso cuando se considera población anciana, por lo que la RRR puede llegar a sobreestimar el efecto del tratamiento. La RRR se calcula mediante el cociente entre la diferencia de riesgo de fractura en los grupos de tratamiento (Rt) y control (Rc), y el riesgo en el grupo control [$RRR = (R_t - R_c) / R_c$].

La **Reducción Absoluta del Riesgo (RAR)** es más útil para analizar si el efecto de un tratamiento es clínicamente relevante, ya que se basa en el **cálculo de la diferencia entre los riesgos de fractura en los grupos tratamiento y control** ($RAR = R_c - R_t$).

Aún más útil por su aplicabilidad directa a la práctica clínica resulta el **NNT o número de pacientes que es preciso tratar para evitar una fractura** ($NNT = 1 / RAR$), que depende directamente del riesgo de fractura en la población basal. Su aplicabilidad clínica se explica porque indica el “esfuerzo” que hay que realizar para conseguir un determinado objetivo terapéutico, siendo **más eficaz el fármaco que necesite tratar menos pacientes para evitar una fractura**.

Como en cualquier intervención preventiva, los ensayos clínicos han constatado que las mujeres que más beneficio obtienen del uso de fármacos son las que ya han su-

frido una fractura anteriormente (**prevención secundaria**), **puesto que en este grupo de pacientes sí que se ha demostrado una reducción del riesgo de fractura de cadera**.

En cambio, en mujeres con baja masa ósea (OP densitométrica) y presencia de otros factores de riesgo pero sin fractura previa (prevención primaria), la terapia farmacológica sólo consigue reducir las fracturas vertebrales*. Precisamente por ello, desde algunos sectores se defiende la postura de no instaurar tratamiento en mujeres sin fractura previa, puesto que con él no se evitan las fracturas de mayor morbimortalidad, es decir, las de cadera.⁷

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis

En el tratamiento de la osteoporosis han demostrado su eficacia, al aumentar la DMO y reducir el riesgo de fracturas, dos grupos de fármacos:

- **Calcio y vitamina D**, que siempre deben asociarse a cualquier otro tratamiento de la osteoporosis
- **Fármacos antiosteoporóticos**

Entre los denominados “fármacos antiosteoporóticos”, se establecen tres grupos en función de la fase del remodelado óseo sobre la que actúan (Ver Figura 1 y Tabla 1):

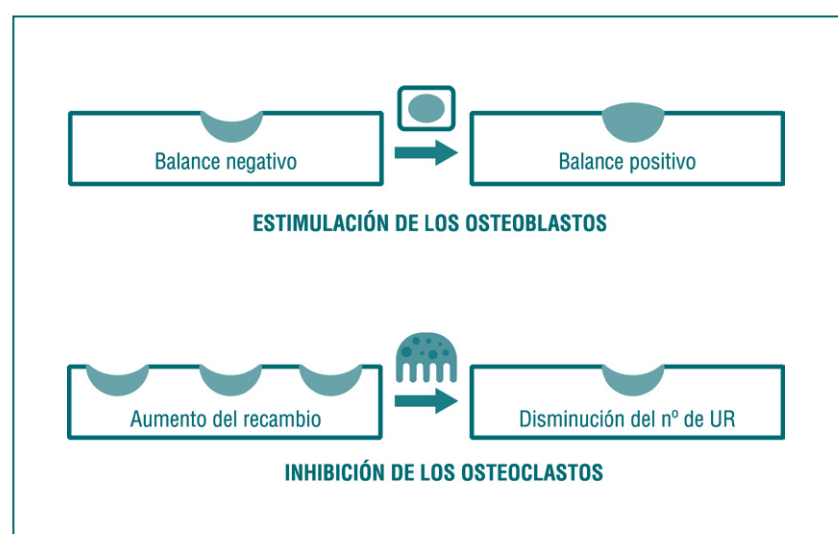


Figura 1:
Mecanismos de acción de los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis:

Osteoformadores: Actúan estimulando los osteoblastos, y a través de ello aumentando la formación ósea.

Antirresortivos: Actúan inhibiendo los osteoclastos, y a través de ello disminuyendo la resorción ósea

* Alendronato reduce el riesgo de fractura de cadera en mujeres sin fractura previa, según un análisis de subgrupos en un estudio pivotal

► **Antirresortivos o anticatabólicos:** frenan la resorción ósea mediante una inhibición de los osteoclastos, de forma que se activan menos unidades de remodelación, y por tanto existen menos lugares en los que, por existir un balance negativo, se pierde hueso. La reducción de la resorción ósea determina secundariamente una reducción de la formación, aunque en menor grado; este desacoplamiento genera un balance positivo, que unido al aumento de la mineralización que se deriva de la reducción del recambio óseo, da lugar a un incremento de la fuerza y resistencia del hueso.

► **Anabólicos u osteoformadores:** actúan sobre los osteoblastos y producen un aumento del remodelado óseo con predominio de la formación sobre la resorción, induciendo un aumento de la masa y resistencia óseas.

► **Agentes de acción mixta,** que participan de los dos mecanismos anteriores al presentar propiedades anticatabólicas y anabólicas.^{2,6,8}

Se presenta a continuación la relación de los fármacos actualmente disponibles en el mercado para el tratamiento de la OP. Se especifican en cada uno de ellos sus características principales y su eficacia antifractura en términos absolutos (RAR, NNT), lo que en conjunto determina la posición que ocupa dentro del arsenal farmacoterapéutico para el tratamiento de la enfermedad. La Tabla 2 recopila las cifras absolutas para todos los fármacos en cuanto a prevención de fractura vertebral y no vertebral, y la Tabla 3 respecto a prevención de fractura de cadera.

Estrógenos (Terapia Hormonal Sustitutiva-THS):

La administración de estrógenos como terapia hormonal sustitutiva (THS) consigue, entre otros efectos, frenar la pérdida ósea ligada a la privación estrogénica; recordemos que los estrógenos inhiben la actividad de los osteoclastos y promueven la absorción intestinal de calcio, reduciendo también su eliminación renal.⁹

El tratamiento hormonal combinado en mujeres sanas, a dosis de 0.50 mg de etinilestradiol/día durante dos años, consigue un aumento de la densidad mineral ósea

1. ANTIRRESORTIVOS

1.1 Bisfosfonatos: Etidronato, Alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato

1.2. Relacionados con las hormonas sexuales:

1.2.1. Estrógenos (THS)

1.2.2. SERMs: Raloxifeno, bazedoxifeno

1.3. Calcitonina

1.4. Denosumab

2. ANABÓLICOS

2.1. Análogos del la PTH: PTH 1-34 (Teriparatida), PTH 1-84

3. ACCIÓN MIXTA

3.1. Ranelato de estroncio

Tabla 1: Fármacos antiosteoporóticos

con reducción del riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales.² Como estos efectos positivos revierten al interrumpir el tratamiento, y la máxima reducción del riesgo de fractura se consigue en mujeres de al menos 70 años (dado que la incidencia de fracturas está directamente ligada a la edad), sería necesario someter a las mujeres a tratamientos prolongados. Y, precisamente, los tratamientos a largo plazo con estrógenos combinados han demostrado un *incremento del riesgo de cáncer de mama y endometrio, y de la probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares y tromboembólicos.*

Fue el muy nombrado WHI (*Women's Health Initiative*), diseñado para evaluar los riesgos/beneficios de la THS en mujeres sanas post-menopáusicas, el que mostró que al cabo de un año de tratamiento la THS conseguía evitar 5 fracturas de cadera por cada 100.000 mujeres, pero *daba lugar a 8 casos más de cáncer de mama, ó 7 eventos coronarios*¹⁰. Con ese balance beneficio-riesgo de la terapia hormonal claramente negativo, *la THS no figura hoy entre los tratamientos de primera línea para la OP.*

En este momento, se considera que el balance beneficio-riesgo de la THS: -es favorable para el tratamiento de los

síntomas climatéricos que afecten negativamente a la calidad de vida, utilizando la dosis mínima efectiva durante el tiempo más breve posible (no más de 2-3 años). -es desfavorable para la prevención de OP como tratamiento de primera línea a largo plazo.

*En mujeres sin sintomatología climatérica no está justificado en ningún caso el tratamiento con THS.*¹¹

Calcitonina:

La calcitonina es un péptido sintetizado por la glándula tiroidea, capaz de unirse a los osteoclastos e inhibir la resorción ósea, sobre todo a nivel vertebral.²

También presenta actividad analgésica, ya que reduce el dolor en pacientes con fractura vertebral reciente; se ignora el mecanismo que explica dicha actividad, aunque podría estar mediado por un incremento en los niveles de endorfinas. Curiosamente, este efecto antiálgico no figura como indicación en la ficha técnica, y tampoco existen ensayos que comparen calcitonina y otros tratamientos analgésicos.^{2,11}

Aunque la calcitonina se ha usado durante muchos años, el estudio PROOF (año 2000) fue el primero con un diseño adecuado para evaluar su eficacia antifractu-

ra. Dicho estudio, que incluyó a mujeres con OP establecida (*prevención secundaria*), demostró que la calcitonina de salmón consigue un discreto aumento de la masa ósea en columna lumbar, y reduce en un 6,3% el riesgo de sufrir una *fractura vertebral* (RAR= 6,3%; NNT=16). No ha demostrado tener efecto a nivel de fracturas no vertebrales.^{2,4}

En cuanto a las características de administración, calcitonina presenta una pobre absorción oral, lo que hace preciso recurrir a su administración nasal o parenteral (subcutánea-intramuscular). La bioequivalencia es diferente para ambas vías, por lo que también lo es la posología (100 UI/día por vía subcutánea, 200 UI/día vía intranasal).¹¹

Se utiliza más la intranasal, cuya absorción es más lenta y sostenida y consecuentemente, presenta menos efectos indeseables.²

Hoy en día la calcitonina es una **opción terapéutica válida en el tratamiento de la OP establecida**; está especialmente indicada para la *reducción del riesgo de fracturas vertebrales, el tratamiento de fracturas vertebrales recientes y sintomáticas, o en pacientes ancianos polimedcados y con intolerancia a otros tratamientos para la OP*.

No se considera, sin embargo, un **tratamiento de primera línea**, al existir otros fármacos más efectivos en la prevención de la pérdida ósea y en la reducción de fracturas no vertebrales, como los bisfosfonatos.^{2,8}

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs)

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos tienen carácter *agonista sobre el tejido óseo (por lo que favorecen su mantenimiento)*, sistema cardiovascular y hemostasia, y antagonista sobre la mama y el endometrio. Ello les confiere las ventajas propias de la THS sobre el hueso, obviando sus efectos negativos a nivel de otros tejidos.^{2,4,11,12} Hasta la fecha son dos los fármacos comercializados dentro de este grupo, raloxifeno y bazedoxifeno.

Como ventaja adicional a su acción anti-fractura, raloxifeno ha demostrado un

efecto protector sobre el cáncer de mama, y un efecto positivo sobre el perfil lipídico (reduce el colesterol total y el LDL-colesterol, sin afectar a los triglicéridos ni al HDL-colesterol), sin que esto último suponga una reducción del riesgo cardiovascular.

En términos de eficacia, raloxifeno reduce el riesgo de *fractura vertebral tanto en prevención primaria* (RAR= 2,1%, NNT = 46) *como secundaria* (RAR=6,5%, NNT = 16)^{2,4,8}. Sin embargo, no tiene el mismo efecto a nivel de fractura no vertebral ni de cadera.

En cuanto a las características de su administración, la cómoda posología de raloxifeno, con una toma diaria en cualquier momento del día y sin tener en cuenta las comidas ni la administración de suplementos de calcio o antiácidos, supone una ventaja frente a otros medicamentos.

Por otra parte, es un fármaco en general bien tolerado, destacando como efectos adversos el agravamiento de los sofocos (sobre todo si la menopausia es reciente), y la aparición de calambres y edemas en las piernas, que por lo general no suelen requerir la supresión del tratamiento.¹¹

Sin embargo, no hay que olvidar que su administración conlleva un **aumento del riesgo tromboembólico similar al de la THS**, sin afectar al riesgo coronario. Se ha calculado que la reducción absoluta del riesgo de sufrir fracturas vertebrales sintomáticas con raloxifeno está muy próxima al incremento absoluto de sufrir eventos tromboembólicos, lo que reduce considerablemente el perfil de seguridad del fármaco.

Según todo lo anterior, el perfil que define las características *ideales* de una paciente a tratar con raloxifeno, en el sentido de conseguir la máxima eficacia y seguridad del fármaco, es el de una mujer de 65-67 años (todavía se beneficia de la reducción de riesgo de cáncer de mama), sin síntomas climatéricos intensos, sin riesgo de eventos tromboembólicos, y con riesgo importante de experimentar fracturas vertebrales.

En cuanto a bazedoxifeno, no hay datos que evidencien una eficacia superior a raloxifeno, en tanto que su perfil de seguri-

dad está menos contrastado. En el ensayo clínico que sustenta su comercialización, de tres años de duración, ha demostrado eficacia en la reducción de *fracturas vertebrales* (RAR=1,7%, NNT= 59).¹³

Bisfosfonatos:

Los bisfosfonatos son los fármacos más utilizados para el tratamiento de la OP postmenopáusica por su eficacia y buena tolerancia, que los sitúan como **fármacos de primera línea en esta enfermedad**. Con esta indicación se encuentran aprobados etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato.

Son fármacos estructuralmente semejantes al pirofosfato natural, regulador endógeno del metabolismo del calcio, en el que el enlace P-O-P se sustituye por un enlace P-C-P. Esta modificación impide la destrucción por parte de las pirofosfatasas del esqueleto, permitiéndoles ejercer su acción antirresortiva. Se fijan preferentemente en las zonas de mayor remodelado óseo donde quedan *secuestrados* por largo tiempo (pueden permanecer en el organismo durante décadas, ya que la cantidad depositada en hueso se acumula con el uso).

Depositados en el hueso, actúan desde allí como **inhibidores de la resorción ósea mediada por osteoclastos** a través de diversos mecanismos: pueden reducir la capacidad de reclutamiento de los osteoclastos, su actividad, pueden inducir su muerte celular programada (apoptosis) etc. Ahora bien, un tiempo después de haber frenado la resorción, se reduce igualmente la formación del hueso debido al fenómeno de acoplamiento entre resorción y formación. Por tanto, **el principal efecto de los bisfosfonatos es la reducción del remodelado óseo**.¹⁴

Con respecto a la eficacia en la prevención de fracturas:

- En *prevención secundaria* (reducción del riesgo de fracturas en mujeres que ya han sufrido fracturas previas), **alendronato y risedronato reducen el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera**. Ibandronato y etidronato sólo reducen el riesgo de *fracturas vertebrales*.
- En *prevención primaria* (mujeres sin fracturas previas), sólo **alendronato ha demostrado prevenir la aparición de fracturas vertebrales**.

Fármaco	Ensayo/ duración tratamiento	Tipo de prevención	RAR (de Fractura vertebral)	NNT (para evitar una fractura vertebral)	RAR (de Fractura no vertebral)	NNT (para evitar fractura no vertebral)
Alendronato	FIT-I (3 años)	Secundaria	7%	14	2,8%	36
	FIT-II (4 años)	Primaria	1,6%	59	ns	ns
Risedronato	VERT Multinacional (3 años)	Secundaria	10%	10	ns	ns
	VERT Norteamérica (3 años)	Secundaria	5%	20	2,3%	43
Ibandronato	BONE (3 años)*	Secundaria	4,9%	20	-	-
Calcitonina	PROOF (5 años)	Secundaria	6,2%	16	ns	ns
Raloxifeno	MORE (3 años)	Secundaria	6,5%	15	ns	ns
		Primaria	2,2%	45	ns	ns
Bazedoxifeno	Silvermann et al 2008 (3 años)	Mixta	1,7%	59	ns	ns
Ranelato de estroncio	SOTI (3 años)	Secundaria	12%	9	-	-
	TROPOS (3 años)	Mixta	-	-	1,7%	59
Teriparatida	Neer (19 meses)	Secundaria	9,3%	11	2,9%	34
PTH 1-84	TOP (18 meses)	Mixta	2,05%	48 (Primaria) 22 (Secundaria)	ns	ns
Denosumab	FREEDOM (3 años)	Secundaria	4,8%	21	1,5%	67

Tabla 2:

Tabla resumen de eficacia de los distintos fármacos en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales, en función de los parámetros absolutos RAR (Reducción Absoluta del Riesgo, o porcentaje en que el uso del fármaco reduce la incidencia de fracturas), y NNT (número de pacientes que es necesario tratar durante un tiempo determinado, para evitar una fractura)

*El ensayo BONE se realizó con ibandronato diario. El estudio MOBILE, un ensayo de "no inferioridad" de ibandronato mensual respecto a diario, midió la equivalencia de ambos en el incremento de la DMO lumbar, pero no se ha investigado la equivalencia terapéutica en cuanto a reducción del riesgo de fracturas

Fármaco	Ensayo/duración del tratamiento	RAR (de Fractura de cadera)	NNT (para evitar una fractura de cadera)
Alendronato	FIT-I (3 años)	1,1%	90
Risedronato	HIP (3 años)	1%	99
Denosumab	FREEDOM (3 años)	0,5%	200

Tabla 3.

Tabla resumen de eficacia de los distintos fármacos en la prevención de fracturas de cadera, en función de los parámetros absolutos RAR (Reducción Absoluta del Riesgo, o porcentaje en que el uso del fármaco reduce la incidencia de fractura), y NNT (número de pacientes que es necesario tratar durante un tiempo determinado, para evitar una fractura)

En cualquier caso, y a pesar de su acción protectora frente a las fracturas de cadera, la magnitud de dicho efecto es modesta: alendronato evita alrededor de 3 fracturas vertebrales sintomáticas y una fractura de fémur por cada 100 pacientes tratadas durante 3 años. En prevención primaria únicamente ha demostrado reducir dos fracturas vertebrales asintomáticas por cada 100 pacientes tratadas durante 3-4 años.¹⁵

Por otra parte, la eficacia de los bisfosfonatos está fuertemente condicionada por la adherencia terapéutica, que según concluye una amplia mayoría de los estudios resulta ser baja. La adherencia se relaciona estrechamente con las características de administración del medicamento: los bisfosfonatos orales deben tomarse en ayunas, y esperar un tiempo antes de ingerir alimentos, debido a su escasa absorción intestinal (sólo se absorbe el 1% de la dosis administrada). En cuanto a la pauta, los hay de administración **diaria** (alendronato y risedronato), **semanal** (alendronato y risedronato) y **mensual** (risedronato e ibandronato). Los estudios sobre adherencia con bisfosfonatos señalan que **los resultados mejoran algo con la administración semanal respecto a la diaria**. La administración mensual, que teóricamente podría suponer una ventaja frente a la diaria o semanal, no ha mostrado su superioridad en estudios bien diseñados.^{2,4}

En lo que respecta a la seguridad, los bisfosfonatos presentan **buena tolerancia en general**, con escasos efectos adversos típicos. Los más frecuentes entre los bisfosfonatos orales son los de tipo digestivo: dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, náuseas.²

Sólo ocasionalmente provocan irritación del tracto digestivo superior, tendiendo a producir **esofagitis, úlceras esofágicas y gástricas**. El reflujo facilita el desarrollo de úlceras esofágicas, ya que el contenido gástrico con el fármaco retorna al esófago; por este motivo se recomienda no tumbarse o inclinarse tras la toma del medicamento. La irritación esofágica se relaciona más con la frecuencia de administración que con la dosis, por lo que la tasa de esofagitis es menor con las administraciones semanales de alendronato y risedronato que con las diarias.^{2,12}. Su-

puestamente, risedronato resulta menos irritante para la mucosa digestiva, sin embargo esta afirmación no se ha demostrado a través de estudios adecuados^{2,4}. A pesar de la preocupación generada por el riesgo de esofagitis asociada a bisfosfonatos orales, su incidencia es muy baja si se administran de la forma correcta: en ayunas con un vaso grande (200 mL) de agua, evitando la toma de alimentos o el decúbito hasta 30-60 minutos tras la ingestión del comprimido.

En cualquier caso, no se utilizarán en pacientes con enfermedad activa del tracto digestivo superior (hemorragia digestiva alta reciente, úlcera péptica activa, esófago de Barret), reflujo gastroesofágico o alteraciones de la motilidad esofágica (estenosis, acalasia), y se interrumpirá el tratamiento antes cualquier signo sugestivo de esofagitis. Si a pesar de todas las consideraciones anteriores un paciente desarrolla dispepsia relacionada con el uso de un bisfosfonato, se aconsejará el cambio a la vía intravenosa, o bien la utilización de otro grupo terapéutico.

Lo que en ningún caso debe hacerse es utilizar inhibidores de la bomba de protones (IBP) de forma prolongada, por su incidencia negativa sobre la masa ósea y el incremento del riesgo de fracturas.¹⁶ Tampoco se recomienda la administración concomitante de AINEs, por el riesgo de irritación de la mucosa digestiva.

Seguridad a largo plazo

Aunque el perfil de seguridad de los bisfosfonatos es aceptable, se han manifestado algunos efectos adversos ligados al uso a largo plazo; la aparición de tales efectos indeseables se sitúa en un contexto caracterizado por un aumento importante de la prescripción de estos fármacos, que no ha mostrado correspondencia con una reducción proporcional de las fracturas.

Entre dichos efectos adversos figuran algunos relacionados con la acción de los bisfosfonatos sobre el remodelado óseo (osteonecrosis maxilar-ONM y fracturas atípicas), junto a otros como la fibrilación auricular y el dolor músculo-esquelético grave.

La hipótesis del daño por supresión del remodelado óseo se fundamenta en el hecho de que, aunque los bisfosfonatos

frenan la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos, en el proceso del remodelado son los osteoclastos los que inducen la formación de hueso; esto significa que *la inhibición de la resorción también produce un descenso en la actividad formadora del hueso*. Por otro lado, la mayor densidad ósea observada tras el tratamiento con bisfosfonatos puede ser la traducción de un *hueso más frágil, debido a un mayor contenido mineral* del mismo. Todas estas circunstancias dan crédito a la hipótesis señalada.¹⁷

El primer efecto adverso óseo descrito en pacientes tratados con bisfosfonatos fue la **osteonecrosis de maxilares (ONM)**. En dos tercios de los pacientes existe el antecedente de una extracción dental, implante o cualquier otro tipo de cirugía oral. Se asocia preferentemente al uso de los bisfosfonatos más potentes y de administración parenteral (zoledronato), pero también se relaciona con una *duración prolongada del tratamiento*, ya que el riesgo es proporcional a la dosis acumulada, y por ello puede desarrollarse con los bisfosfonatos orales. Puesto que el manejo del problema una vez presente suele resultar complejo, *la prevención es un factor clave*¹⁷. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) difundió entre los profesionales sanitarios una serie de medidas preventivas dentales, que se estratifican en función del riesgo del paciente.¹⁸

El otro efecto adverso óseo, la aparición de **fracturas atípicas de fémur**, suele manifestarse en mujeres de edad avanzada que *han utilizado alendronato durante años*. Las fracturas aparecen de forma espontánea o con mínimos traumatismos, y son precedidas en las semanas o meses previos por dolor en la zona del muslo. Esto sugiere la existencia de "fisuras de estrés", cuya *capacidad de curación se ve disminuida por el bajo recambio óseo*.¹⁶

La supresión excesiva del recambio y la fragilidad ósea resultante del mismo tras el tratamiento prolongado con bisfosfonatos hicieron a la AEMPS recomendar la **reevaluación de la necesidad de seguir administrando el fármaco al cabo de 5 años de tratamiento**, según se recoge en una Nota Informativa de la Agencia emitida en abril de 2011.¹⁹

Para maximizar la relación beneficio-riesgo de los bifosfonatos sería preciso *optimizar la selección de pacientes candidatos a recibir tratamiento*. Evidentemente, el mayor beneficio del tratamiento se obtendrá en pacientes con un mayor riesgo de sufrir fracturas por fragilidad ²⁰. Este es el motivo por el cual comienzan a proliferar las **recomendaciones de no iniciar tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con bajo riesgo de fractura osteoporótica, y valorar su interrupción a los 5 años de tratamiento si el riesgo de fractura es moderado**.

Ranelato de estroncio:

El ranelato de estroncio tiene un efecto dual sobre el metabolismo óseo, ya que aumenta la formación y disminuye la resorción. El resultado neto es la formación de un hueso de buena calidad, bien mineralizado y con resistencia aumentada.¹²

Los datos relativos a la eficacia antifractura de ranelato provienen de dos ensayos clínicos:

- uno de **prevención secundaria** (mujeres con osteoporosis establecida), en el que la administración del fármaco durante 3 años resultó eficaz reduciendo el riesgo de *nuevas fracturas vertebrales* (RAR=12%; NNT=9).
- otro de **prevención primaria y secundaria** (población mixta), en el que la administración del fármaco durante el mismo tiempo demostró reducir el riesgo de *fracturas no vertebrales* (RAR=1,7%, NNT=59).

No obstante, los resultados de este último ensayo deben valorarse con precaución, ya que el límite superior del intervalo de confianza estuvo muy próximo a la falta de significación estadística. Por otro lado, aunque su diseño no estaba concebido ni tenía potencia suficiente para demostrar diferencias sobre fractura de cadera, en este mismo estudio se analizó *a posteriori* el efecto del fármaco en un subgrupo de mujeres con riesgo elevado de sufrir dicha fractura. Se mostró una reducción del *riesgo de fractura de cadera* en ese grupo, aunque nuevamente en el límite de la significación estadística.

Según lo dicho, a pesar de que ranelato tiene como indicación aprobada la prevención de fractura vertebral y de cadera, la evidencia de su efecto preventivo sobre fracturas de cadera está muy dis-

cutida, y es poco consistente en cuanto a la prevención de fracturas no vertebrales en general. Ranelato **sólo demuestra de forma consistente la reducción del riesgo de fractura vertebral en mujeres con riesgo alto (prevención secundaria)**²¹

En cuanto a la comodidad de administración, que como ya se ha dicho condiciona la adherencia terapéutica y, secundariamente, la efectividad del fármaco, hay que señalar que **ranelato debe administrarse fuera de las comidas**; se recomienda tomar el sobre de 2 g disuelto en un vaso de agua al acostarse, como mínimo 2 horas después de cenar. Ello es debido a que la biodisponibilidad del estroncio es baja (aproximadamente del 25%), y se ve considerablemente reducida cuando se combina con alimentos o con suplementos de calcio.^{2,4}

Los efectos adversos mas frecuentes (incidencia del 1-10%) asociados al uso de ranelato son náuseas, diarrea, cefalea, dermatitis y eczema. Suelen ser leves y transitorios, y tienden a desaparecer con el uso continuado.

No obstante, el uso de este fármaco se asocia también a un **incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y embolia pulmonar**. Este efecto adverso se conocía ya desde los primeros ensayos clínicos, pero fue en 2011, a partir de la publicación en Francia de un estudio alertando sobre eventos tromboembólicos, cuando se optó por revisar el balance beneficio-riesgo del fármaco. En marzo de 2012 la AEMPS establece la **inclusión en ficha técnica de nuevas contraindicaciones de uso de ranelato, en concreto en pacientes con TEV actual o previo (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), o con inmovilización temporal o permanente**.²²

También se han relacionado con ranelato algunos casos de síndromes de hipersensibilidad graves, para los que el mayor riesgo de aparición se da en las 3-6 primeras semanas de tratamiento. Por ello, ante cualquier signo de erupción cutánea se debería interrumpir el uso del fármaco de forma indefinida.^{2,4,23}

A modo de conclusión puede decirse que ranelato de estroncio se encuentra **entre los fármacos de primera línea para**

el tratamiento de la OP, utilizándose generalmente *cuando no sea recomendable el uso de bisfosfonatos* (contraindicación, intolerancia, escasa posibilidad de cumplimiento), *o tras fracaso terapéutico de los mismos*.^{3,4}

Análogos de parathormona (PTH):

La hormona paratiroidea es el principal regulador de la homeostasis del calcio, favoreciendo la reabsorción del hueso para movilizar el calcio hacia el torrente sanguíneo. Sin embargo, su administración intermitente (en inyección diaria) tiene paradójicamente efectos osteoformadores por mecanismos aún no conocidos, y puede prolongar la vida de los osteoblastos, tanto si se administra completa o sólo la fracción amino-terminal.

Se comercializan dos moléculas como análogos de PTH:

- **teriparatida (Trp) o rhPTH 1-34**, administrada a dosis de 20 mcg/día por vía subcutánea;
- **rhPTH 1-84 (PTH 1-84)**, que se administra a dosis de 100 mcg/día por idéntica vía.

Por su mecanismo de acción son **fármacos osteoformadores**, cuyo efecto es fundamentalmente anabólico.^{8,11}

La indicación aprobada para Trp es el tratamiento de la OP en mujeres postmenopáusicas y en varones con un riesgo aumentado de fractura. Su eficacia se ha demostrado en *prevención secundaria*, a partir de un estudio realizado en mujeres con OP establecida: el tratamiento con Trp durante 18-23 meses redujo el riesgo de sufrir *nuevas fracturas vertebrales* (RAR=9,3%; NNT=11), y también *no vertebrales* (RAR=3% y NNT=34). No se obtuvieron resultados concluyentes sobre fractura de cadera.^{3,12}

La indicación de PTH 1-84 es el tratamiento de la OP en mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fractura. Los datos de eficacia provienen de un estudio realizado sobre población mixta (*prevención primaria y secundaria*), en el que tras 18 meses de uso se demostró una *reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales* (RAR=2,05%). Los beneficios fueron superiores en las mujeres con mayor riesgo de fractura (NNT=22 en mujeres con fractura vertebral previa,

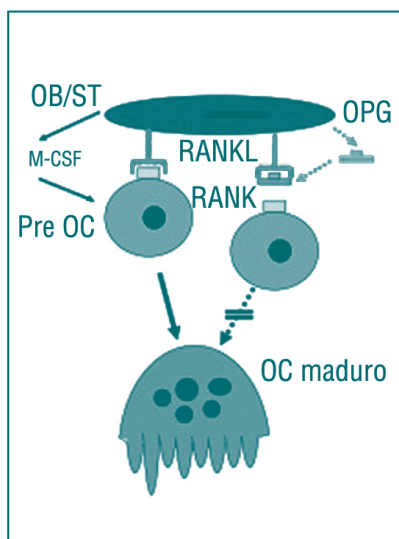


Figura 2:
Acción del sistema RANK-RANKL-OPG en el remodelado óseo
OB/ST: osteoblastos/células estromales
M-CSF: Factor estimulante de colonias macrofágicas
Pre OC: Pre-osteoclasto

y NNT=48 en mujeres sin fracturas). El estudio no demostró diferencias significativas en cuanto a la incidencia de fracturas no vertebrales.

Los efectos adversos más frecuentes de los análogos de PTH incluyen náuseas, cefalea, vértigo, calambres en las piernas, o irritación en el lugar de la inyección, sin consecuencias clínicas destacables. Junto a los efectos anteriores destacan la hipercalcemia e hipercalcúria, que hacen recomendable estudiar los niveles de calcio en sangre y orina en los pacientes que inicien tratamiento, aunque la monitorización de aquéllos sólo es necesaria para PTH 1-84.⁸ Ambos efectos suelen ser leves, y aparecen más frecuentemente en los primeros 6 meses de tratamiento.

Existe para ambos productos un límite de 2 años en la duración del tratamiento, como consecuencia de la aparición de osteosarcomas en ratas; en humanos no está demostrada esta asociación.

En nuestro medio, ambos fármacos se recomiendan fundamentalmente **en mujeres mayores de 65 años con una respuesta clínica inadecuada a bisfosfonatos, y con un elevado riesgo de fracturas.**¹²

Denosumab:

Con la descripción del sistema RANK/RANKL/OPG como efector final del remodelado óseo, surge la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la OP.

En este contexto se acaba de comercializar denosumab, un nuevo fármaco antirresortivo. Se trata de un **anticuerpo monoclonal que inhibe la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos, actuando sobre el sistema RANK/RANKL/OPG.**

Los osteoblastos y sus precursores son capaces de expresar dos proteínas diferentes:

- El ligando del RANK (RANKL), cuya unión a su receptor natural (RANK), situado en la superficie celular de los osteoclastos, estimula la fusión de los pre-osteoclastos, promueve la adherencia de los osteoclastos al hueso, activa su función y su supervivencia.
- la osteoprotegerina (OPG), que actúa como "receptor señuelo", impidiendo que el RANKL se una al RANK, con lo que consigue reducir el número de

osteoclastos, además de aumentar su apoptosis o "muerte celular programada" (Ver Figura 2).

Vistos los efectos antagónicos de las proteínas RANKL y OPG, es fácil de entender que la remodelación ósea depende en última instancia del equilibrio entre ambas, el cual a su vez está influido por los múltiples factores reguladores del remodelado óseo. Por eso se considera este sistema como el efector final de la mayoría de dichos factores.

Denosumab es una "variante farmacológica alternativa de la OPG", que al unirse específicamente al RANKL impide la destrucción ósea acelerada propia de la OP. Su funcionamiento le sitúa, por tanto, **entre los fármacos antirresortivos**, aunque el suyo es un *mecanismo de acción fisiológico y único*, consistente en la inhibición de la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos.²⁴

En cuanto a eficacia, el ensayo que respalda la comercialización del fármaco, realizado sobre población mixta (*prevención primaria y secundaria*) demuestra que al cabo de 3 años de tratamiento denosumab reduce la incidencia de nuevas *fracturas vertebrales* (RAR=4,8%; NNT=21), *no vertebrales* (RAR= 1,5%; NNT=67) y de *cadera* (RAR= 0,5%; NNT=200).²⁵

La acción de denosumab es rápida, prolongada y reversible. La demostrada reversibilidad de sus efectos lo diferencian de los bisfosfonatos, ya que a diferencia de ellos no se incorpora en la matriz ósea.

La principal incertidumbre en términos de seguridad de denosumab reside en sus efectos a largo plazo y en **su posible efecto sobre la inmunidad, puesto que el RANKL se expresa tanto en osteoclastos como en células inmunitarias (dudas sobre la posible incidencia de infecciones y neoplasias con este fármaco).**²⁴

Suplementos de calcio y vitamina D:

Tanto el calcio como la vitamina D son indispensables para la integridad del esqueleto. En el supuesto de que con la dieta habitual no se cubran los requerimientos necesarios, será preciso modificarla o recurrir al uso de suplementos farmacológicos.

Existe cierta controversia sobre la cuestión de si el uso aislado de suplementos (sin simultañarlo con la administración de otros medicamentos para la OP) reduce significativamente el riesgo de fracturas, y a qué dosis lo hace. En este sentido, hoy se acepta que *la administración de dosis de ≥ 1.200 mg/día de calcio y ≥ 800 UI/día de vitamina D previene fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres mayores de 65 años, especialmente en aquellas ingresadas en residencias.*

Por otra parte, los ensayos clínicos con fármacos para la OP siempre se han realizado suplementando a las mujeres con calcio y vitamina D, y no hay constancia de que su eficacia hubiese sido la misma sin dicha suplementación.

Dicho lo anterior, se acepta que en general, los suplementos de calcio y vitamina D deberían administrarse:

- **a mujeres postmenopáusicas en las que se sospecha o se conoce una carencia de calcio y vitamina D, aunque no estén en tratamiento farmacológico para prevenir fracturas.**
- **a mujeres postmenopáusicas que estén en tratamiento farmacológico para prevenir las fracturas osteoporóticas.**

Cuando hay aporte suficiente de calcio pero no de vitamina D, deben suministrarse cantidades suficientes de ésta, para corregir la situación. Se administrarán suplementos a las dosis adecuadas -que algunos autores sitúan en torno a las 800-1.000 UI diarias de colecalciferol- conjuntamente con los fármacos específicos para la osteoporosis²⁰. La dosis de vitamina D que puede llegar a ser tóxica no se conoce exactamente, pero se situaría en torno a las 2.000 UI/día.

Existen varias sales cálcicas en el mercado (carbonato, fosfato, lactato, pidolato) que aportan distinto contenido en calcio elemental. El carbonato cálcico es la sal con la que se han hecho la gran mayoría de los ensayos importantes, y además es la que aporta mayor cantidad de calcio en relación al peso. Aunque aún no está comercializado en España, también presenta buena evidencia el citrato cálcico.

El pidolato podría ser una alternativa al carbonato cuando exista intolerancia

digestiva a dicho preparado, y también en personas en tratamiento con IBPs, ya que no precisa un medio ácido para su absorción.

En la administración de los suplementos de calcio se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Usar preparados masticables, líquidos o efervescentes, que favorecen la biodisponibilidad.
- Ingerir con las comidas para mejorar su absorción (el carbonato precisa un medio ácido).
- Administrar en dosis fraccionadas de 500-600 mg por toma, pues el calcio presenta un límite en la absorción intestinal a partir de esa cantidad.

En los últimos tiempos se ha alertado sobre la presencia de riesgos a nivel renal y cardiovascular, derivados del uso de estos suplementos. La asociación con el desarrollo de litiasis renal no ha llegado a demostrarse, pero debido a que no es una variable considerada como principal en los estudios realizados, no puede afirmarse con rotundidad la ausencia de dicha asociación. Tampoco hay evidencia suficiente de la asociación con el riesgo de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio o accidente cerebro-vascular) y, como en el caso anterior, son necesarios más estudios de diseño adecuado para analizarla.^{2,4,11,26}

Osteoporosis...¿cuándo tratar?

En realidad, la instauración de tratamiento es un punto de difícil consenso, como queda de manifiesto por la disparidad de recomendaciones entre las distintas sociedades médicas. Las indicaciones de tratamiento varían desde algunas guías que lo aconsejan a toda mujer postmenopáusica con OP, e incluso con osteopenia sin factores de riesgo asociados, a otras mucho más restrictivas, basadas en conceptos de coste-efectividad.¹¹

- **En prevención secundaria** (mujeres postmenopáusicas que hayan sufrido una fractura de cadera, cualquier otra fractura no vertebral por fragilidad o una fractura vertebral clínica), hay un acuerdo amplio al recomendar la **instauración de tratamiento farmacológico para la OP.**

■ **En prevención primaria** (mujeres que aún no han sufrido una fractura osteoporótica), se recomienda una **valoración individualizada del riesgo de fractura** en pacientes seleccionadas, considerando los factores de riesgo clínicos y los valores de DMO de la paciente (esta última cuando sea oportuno medirla).

De esta forma se podría **optimizar el uso de la terapia farmacológica limitándola únicamente a aquellas situaciones en las que resulte eficaz**, y es que el beneficio de la intervención precoz, al comienzo de la menopausia (15-20 años antes de que aparezcan las fracturas), sobre la reducción de las mismas no está demostrado. Tampoco hay ensayos clínicos que hayan incluido sólo a mujeres menores de 65 años, los que han incorporado a mujeres de esta edad son muy escasos y en ellos los fármacos no han demostrado su eficacia.^{3,4,7}

Recientemente se ha publicado un informe técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Ciencia e Innovación, en el que se evalúa la relación coste-utilidad del uso de bisfosfonatos, raloxifeno y ranelato de estroncio, en comparación con calcio y vitamina D o placebo, para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas en España. En dicho informe se afirma que **ninguno de los fármacos evaluados presenta un balance coste-utilidad aceptable si el tratamiento se inicia antes de los 69 años de edad**, y a partir de esa edad, sólo alendronato cubre satisfactoriamente las expectativas.²⁰

Por este motivo, desde algunos sectores comienza a cuestionarse la utilización de fármacos para la reducción de fracturas, tratando de difundir la idea de que **el abordaje más adecuado es la prevención de la OP a través de medidas higiénico-dietéticas, y tratando de evitar las caídas, especialmente en el caso de los pacientes ancianos.**

En cualquier caso, la herramienta FRAX® (ver BAT 2012; 10(1): 5) puede ayudar al facultativo en la toma de decisiones, y precisamente se recomienda su aplicación sistemática en pacientes en los que se esté valorando la posibilidad de iniciar un tratamiento para la OP.⁸

¿Con qué medicamento tratar?

Como ya se ha dicho más arriba, no se dispone de ensayos comparativos respecto a eficacia antifractura de los distintos fármacos, por lo que no es posible jerarquizar su uso según la magnitud de su efecto.

La selección del fármaco específico para un paciente con OP debería basarse en:

- a) evidencia de la eficacia en pacientes de sus características: si se busca obtener los mismos resultados que en los ensayos clínicos, habrá que aproximar las circunstancias del paciente a aquéllas en las que el fármaco ha probado su eficacia.
- b) ausencia de contraindicaciones
- c) posibilidades reales de alcanzar un buen cumplimiento terapéutico
- d) eventos adversos (perfil de tolerabilidad del fármaco)
- e) eficiencia de su prescripción (coste).⁸

Es difícil diseñar un esquema de indicaciones, siendo totalmente necesario individualizar la decisión tras un análisis minucioso de los diferentes factores que confluyen en cada paciente. De forma teórica:

■ en mujeres en periodo postmenopáusico, se recomendaría la THS en presencia de síntomas climatéricos y durante no más de 3 años. Les sustituirían los SERMs (raloxifeno), por su efecto preventivo frente a la fractura vertebral, que es la predominante en este grupo de edad; y por su potencial efecto beneficioso sobre el cáncer de mama, que en este rango etario todavía tiene un peso representativo.

■ a partir de los 65 años, se introducirían los bisfosfonatos (alendronato y risedronato), o ranelato de estroncio, por su efecto frente a las fracturas vertebral y periférica.

■ entre los 70-75 años, cuando existe una considerable reducción de la formación de hueso, se recomendaría la hormona paratiroidea.

■ la calcitonina estaría indicada en todos los rangos de edad siempre que no se toleren otros antirresortivos, y cuando se busca un efecto antiálgico por la existencia de una fractura vertebral reciente.

Combinación de tratamientos

El uso concomitante de un fármaco antirresortivo con la PTH se podría considerar una opción atractiva, al combinar diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, hasta la fecha no hay datos que pongan de manifiesto que las combinaciones de fármacos (2 antirresortivos, o 1 antirresortivo + 1 anabólico) mejoren la eficacia antifractura de los fármacos individuales, por más que dichas combinaciones produzcan mayores incrementos de la DMO.

A fecha de hoy no se recomienda la combinación de tratamientos, puesto que aumenta los costes y los efectos secundarios, excepción hecha de la asociación de cualquier fármaco con calcio y vitamina D.

Tratamiento secuencial

El uso de bisfosfonatos o raloxifeno tras un tratamiento con PTH tiene un efecto sinérgico, al mantener la masa ósea pre-

viamente conseguida con el agente anabólico, aunque no hay evidencia respecto al efecto antifractura. En efecto, la discontinuación del tratamiento con PTH conduce a una pérdida rápida de masa ósea, por lo que la administración de un antirresortivo permite mantener la ganancia de DMO obtenida con el agente anabólico.

En cambio, es posible que la administración de un antirresortivo justo antes del tratamiento con PTH altere la respuesta al agente osteoformador; al menos cuando el antirresortivo tiene un potente efecto inhibitor sobre el remodelado óseo (alendronato, peji). Por este motivo, puede recomendarse una pausa de 6 meses entre la discontinuación de alendronato y la prescripción de PTH.^{2,8}

Duración del tratamiento

No hay constancia de ello, aunque se asume que el tratamiento farmacológico frente a la OP debería ser largo, y continuado. Sólo en el caso de los dos análogos de PTH se establece un periodo máximo de tratamiento de 2 años. El resto ha demostrado su eficacia y seguridad durante periodos variables, 8 años para raloxifeno, 5 para calcitonina, 3 para denosumab, y hasta 8 años para ranelato de estroncio.

En cuanto a los bisfosfonatos, no existe un acuerdo general sobre la duración óptima del tratamiento aunque se aconseja un periodo medio de 5 años, a partir del cual se deberá evaluar la continuación, la suspensión temporal o definitiva del tratamiento, o su sustitución por otro fármaco, teniendo en cuenta el riesgo residual de fractura estimado en ese momento.^{8,11}

BIBLIOGRAFÍA:

1. Guañabens N. Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2006;2(6):281-2. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/273/273v2n6a13095556pdf001.pdf>
2. Carrasco E, Gálvez J, Hidalgo I, Linares L, Marín P, Marras C, Martínez H et al. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN-MURCIA), Sociedad Murciana de Ginecología (SEGO), Sociedad Murciana de Medicina Familiar y Comunitaria (SMUMFYC), Sociedad Murciana de Reumatología (SMR). Recomendaciones para el manejo de la osteoporosis en Atención Primaria, 2009. Disponible en: http://www.semergen.es/semergen/contentFiles/13560/es/guia_osteoporosis.pdf
3. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Comunidad de Madrid. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid, 2007. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=adena&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1181252112581&ssbinary=true>
4. Servicio de Salud de las Islas Baleares. Guía Farmacoterapéutica Interniveles de las Islas Baleares. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria post-menopáusica, 2009. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/GFIB/pdf/osteoporosis_largo.pdf
5. Anónimo. Actualización en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. *Bol Ter Andal* 2008; 24(4). Disponible en: http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2008_24_4.pdf
6. González J, Nan D. Osteoporosis. Curso de formación acreditado. Actualizaciones El Médico. Madrid: Grupo Saned, 2009. Disponible en: <http://2011.elmedicointeractivo.com/Documentos/doc/OSTEOPOROSIS.pdf>
7. Miguel F, Montero MJ, Merino A, Sanz R, Maderuelo JA. Las cifras mágicas en la prevención farmacológica de la enfermedad cardiovascular y de fracturas. Una valoración crítica. *BIT* 2009; 17(4). Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+17/Bit+17+4.htm
8. Pérez LI et al. Actualización 2011 del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2011;7(6):357-379. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/Consenso_OP.pdf
9. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Guía de buena práctica clínica en osteoporosis. Laboratorios Faes Farma (Ed), 2004. Disponible en: <http://www.segg.es/sites/default/files/page/guiaOsteoporosis.pdf>
10. Anónimo. Terapia Hormonal Sustitutiva ¿aún está indicada? *INFAC* 2002; 10 (7) : 38-39. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/cevime/datos/infac_v10n7.pdf
11. SEMERGEN. Osteoporosis. SEMERGEN DoC. Madrid: Grupo Saned, 2006. Disponible en: <http://www.semergen.es/semergen/contentFiles/13665/es/osteoporosis.pdf>
12. SEMERGEN. Osteoporosis (2ª Ed). SEMERGEN DoC. Madrid: Grupo Saned, 2009. Disponible en: <http://www.semergen.es/semergen/contentFiles/13696/es/osteoporosis2.pdf>
13. Tofiño MI, De la Hija, Arroyo V. Bazedoxifeno. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha 2011; 12(1). Disponible en: http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/fich_descarga_Bazedoxifeno.pdf
14. Carbonell C. Papel de los bisfosfonatos en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya* 2004; 16(5). Disponible en: <http://www.cedimcat.info/html/es/dir1516/esbit504.pdf>
15. Rodríguez G, Pellicer MA. ¿Qué hacemos con el consumo crónico de bifosfonatos? A propósito de fracturas y de fibrilación auricular. *Aten Primaria* 2011. doi:10.1016/j.aprim.2011.05.001 Disponible en: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0212-6567\(11\)00243-5.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0212-6567(11)00243-5.pdf)
16. Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Efectos adversos de los bisfosfonatos. *Reumatol Clin* 2011. doi:10.1016/j.reuma.2010.10.005. Disponible en: http://www.reumatologiaclinica.org/reuma/ctl_servlet?f=40&ident=90002510
17. Ertvi J. Problemas óseos asociados al uso de bisfosfonatos: ¿evitan o producen fracturas? *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2009; 17(5): 65-75. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+17/Bit+vol+17+n+5.htm
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa: Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. Ref 2009/10. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/NI_2009-10_bisfosfonatos.htm
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa. Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur. Referencia: MUH (FV) /04/2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_04-2011.htm
20. Jamart L, Herrero S, Barreda C. ¿Está justificado el gasto en fármacos contra la osteoporosis? *FMC. Form Med Contin Aten Prim*. 2011; 18(6):317-320

21. AsturSalud. Portal de Salud de la Sanidad Asturiana. Informe estroncio ranelato, 2006. Disponible en: <http://www.asturias.es/portal/site/astursalud/menuitem.2d7ff2df00b62567dbdfb51020688a0c/?vgnnextoid=18ee15142a483210VgnVCM10000097030a0aRCRD>

22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa. Ranelato de estroncio (Osseor®, Prote-los®): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso. Referencia: MUH (FV), 04/2012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano/seguridad/2012/ni-muh_04-2012.htm

23. GEIOS.Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Guía de Práctica Clínica. Osteoporosis, 2010. Disponible en: http://www.geios.es/documentos/?imr=21&p=3.8&opc=det&doc_cat=1&doc=469

24. Neyro JL, Palacios S, Cano A. Perfil de acción de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner 2011 3;4:183-188. Disponible en: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomeneral.com/pdf/articulos/I2011030401830188.pdf>

25. Servicio Navarro de Salud-Osasuñbidea. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Navarra. Informe de evaluación. Denosumab. Disponible en: http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/2CC7393F-7975-4A00-B0FB-FA89C02A4B27/208200/FET_2012_2_1.pdf

26. Loza E. Calcio y vitamina D, ¿a todos?. Reumatol Clin. 2011. doi:10.1016/j.reuma.2011.06.004 Disponible en: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S1699-258X\(11\)00188-4.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S1699-258X(11)00188-4.pdf)

Centro de Información de Medicamentos

Farmacéuticos: M^a Pilar Ardanaz, Arantza Viamonte, Marta Irujo, Ana Conchillo, Manuel Serrano.

Teléfono: 948 222 111 • **Fax:** 948 221 616 • **e-mail:** cimna@redfarma.org

Edita Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra. c/ Navas de Tolosa, 19-3º. 31002 PAMPLONA

Depósito legal NA-569/2003

Horario del CIM

Lunes a Viernes: de 8,30 h. a 19,30 h. ininterrumpido

Sábados: de 8,30 h. a 13,30 h.