

Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria posmenopáusica

Características de la paciente

Fármaco de elección

Primera elección en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

- Paciente con osteoporosis posmenopáusica

ALENDRONATO 70 mg
 oral semanal

De elección en subgrupos seleccionados de pacientes

En caso de:

- Pacientes que hayan presentado intolerancia al alendronato

RISEDRONATO 35 mg
 oral semanal
RISEDRONATO 75 mg
 oral x 2 mensual

En los casos siguientes:

- Pacientes que no tengan disponible la vía oral
 - Imposibilidad para mantener una posición erguida tras la ingesta
 - Intolerancia grave a los bifosfonatos orales debida a efectos adversos esofágicos
 - Pacientes con problemas importantes para el cumplimiento terapéutico con los bifosfonatos orales

ZOLEDRONATO 5 mg
 intravenoso anual

En los casos siguientes:

- Imposibilidad para mantener una posición erguida tras la ingesta
 - Reacciones adversas graves a los bifosfonatos orales
 - Fracaso terapéutico con los bifosfonatos

**RANELATO DE
 ESTRONCIO 2 g** oral diario

En los casos siguientes:

- Mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años con una T-score < -4 DE
 - Mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años con una T-score < -3,5 DE y más de dos fracturas osteoporóticas previas
 - Mujeres posmenopáusicas entre 55 y 64 años con una T-score < -4 DE y más de dos fracturas osteoporóticas previas
 - Fracaso terapéutico con bifosfonatos o ranelato de estroncio

TERIPARATIDA 20 mcg
 subcutánea diaria

Se deben administrar suplementos de calcio y vitamina D a las mujeres posmenopáusicas que estén en tratamiento farmacológico a fin de prevenir las fracturas osteoporóticas.



Este documento es un resumen de otro más completo que incluye las referencias bibliográficas utilizadas en su elaboración y que está disponible en el portal farmacoterapéutico del Servicio de Salud de las Islas Baleares www.elcomprimido.com.

Coordinación:

Cecilia Calvo Pita. Servicio de Farmacia. Servicios Centrales del Servicio de Salud de las Islas Baleares

Revisores:

Andrés Calvo Pérez. Servicio de Ginecología. Hospital de Manacor.
Francisco Campoamor Landín. Farmacólogo clínico. Hospital Universitario Son Dureta.
Eugenia Carandell Jäger. Gabinete Técnico de la Gerencia de Atención Primaria de Mallorca.
José Miguel Catalán Larracochea. Servicio de Traumatología. Hospital Comarcal de Inca.
José María Coll Benejam. CS Verge del Toro. Área Sanitaria de Menorca.
Cinta Escuder Capafons. Servicio de Traumatología. Hospital de Manacor.
Maria Àngels Farreny Balcells. Servicio de Rehabilitación. Hospital Son Llàtzer.
Juan Miguel Femenias Rosselló. Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Son Dureta.
Jordi Fiter Aresté. Unidad de Reumatología. Hospital Universitario Son Dureta.
Margarita Gómez Suau. CS Casa del Mar. Área Sanitaria de Mallorca (sector Ponent).
Nora Izko Garztia. Farmacéutica de atención primaria. Hospital Son Llàtzer.
Carmen Pata Iglesias. Farmacéutica de atención primaria. Área Sanitaria de Ibiza-Formentera.
María Martín Rabadán-Muro. CS Eixample. Área Sanitaria de Ibiza-Formentera.
Immaculada Ros Vilamajó. Servicio de Reumatología. Hospital Son Llàtzer.
Bartomeu Togores Solivellas. Unidad de Ortopediatria, Medicina Interna. Hospital Joan March (GESMA).
Ana Urruticochea Arana. Servicio de Reumatología. Hospital Can Misses.

Apoyo administrativo:

Cristina Hernanz Urraca. Servicio de Farmacia. Servicios Centrales del Servicio de Salud de las Islas Baleares

Coordinación de la Guía Farmacoterapéutica Interniveles de las Islas Baleares:

Dirección Asistencial. Servicio de Salud de las Islas Baleares.

Fecha de la última revisión: julio de 2009
Servicio de Salud de las Islas Baleares.
DL: PM 542-2008. ISSN: 1888-7805

En este capítulo de la **Guía Farmacoterapéutica Interniveles de las Islas Baleares** se pretende hacer una selección de medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis primaria posmenopáusica y definir su lugar en la terapéutica siguiendo criterios de evidencia científica y de eficiencia.

Los criterios de selección que se han adoptado son la **eficacia** y la **seguridad** (criterios primarios) y la **conveniencia** y el **coste** (criterios secundarios).

Los criterios primarios deben valorarse en conjunto, analizando el balance entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Si en una indicación clínica este balance es más favorable para un medicamento determinado, éste es el de elección, independientemente de los criterios secundarios.

Si la superioridad en el balance entre el beneficio y el riesgo no está clara, se pasa a valorar los criterios secundarios, aunque teniendo presente que las mejoras en la conveniencia deben tener relevancia clínica para que sean consideradas como un valor añadido del medicamento. Si la conveniencia de ambas alternativas es similar, se elige el medicamento de menor coste para el sistema sanitario, teniendo en cuenta que, si hay igualdad en los demás criterios, en la sanidad pública deben priorizarse las alternativas más eficientes.

Una vez seleccionados los medicamentos, se posicionan en terapéutica mediante algoritmos de decisión que determinen el medicamento de elección en cada situación particular: en los casos de contraindicación, en determinados subgrupos de pacientes, en los casos de intolerancia al tratamiento, en segundas líneas de tratamiento...

Las recomendaciones encaminadas a determinar el riesgo de fractura osteoporótica de las pacientes y la consiguiente indicación de tratamiento farmacológico en la prevención primaria de las fracturas se asumen del documento *“Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid”*, editado por la Consejería de Sanidad de dicha comunidad autónoma.

1. Introducción

La osteoporosis se define como un trastorno progresivo y sistémico del esqueleto caracterizado por una baja masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente incremento de la fragilidad del hueso y de la susceptibilidad a la fractura. Se puede clasificar como primaria o secundaria, en función de la causa que la origina. La osteoporosis primaria puede ocurrir en ambos sexos, aunque es más habitual en las mujeres después de la menopausia, cuando desaparece el efecto protector de los estrógenos.

Es frecuente asociar osteoporosis a baja densidad mineral ósea (DMO). Sin embargo, el evento clínico relevante en las pacientes con osteoporosis, responsable de la morbilidad asociada, son las **fracturas por fragilidad**. Éstas son un importante problema de salud pública en nuestro medio, debido a las repercusiones sociosanitarias y económicas que suponen. Se prevé, además, que su prevalencia se vea incrementada en los próximos años por el incremento de la esperanza de vida y el consiguiente envejecimiento de la población.

El presente documento aborda la selección de medicamentos en el tratamiento de la **osteoporosis primaria posmenopáusica (OP)**. No aborda el tratamiento farmacológico de la osteoporosis secundaria (la inducida por glucocorticoides, la secundaria a artritis reumatoide, etc.), ni el de la osteoporosis premenopáusica, ni el de la osteoporosis en el varón.

Fractura ósea por fragilidad

Se entiende por fractura osteoporótica o por fragilidad ósea la ocasionada por un traumatismo de bajo impacto. Una caída estando de pie al nivel del suelo o en sedestación está incluida en este concepto. Se excluyen las fracturas que ocurren como consecuencia de una práctica deportiva o un accidente.

Las fracturas osteoporóticas pueden producirse en cualquier localización, aunque las más relevantes son las de fémur proximal, antebrazo distal y columna vertebral. Las que más repercusión tienen sobre la morbilidad de las pacientes son las de cadera y, en menor medida, las vertebrales clínicas:

Las **fracturas de cadera**, además de suponer una pérdida de calidad de vida para las pacientes, constituyen un verdadero problema de salud pública debido al incremento de morbilidad que acarrearán: uno de cada cinco pacientes que sufre una fractura de cadera no vive más de un año tras la fractura, y uno de cada tres no recupera por completo la funcionalidad que tenía antes de la fractura. En nuestro país, el 90% de las fracturas de cadera ocurren en la población de mayores de 64 años.

Las **fracturas vertebrales clínicas** producen dolor y afectan a la calidad de vida de las pacientes que las sufren, sin embargo, la mayor parte de las fracturas vertebrales son asintomáticas (fracturas vertebrales morfométricas), y éstas no implican un descenso en la calidad de vida.

Factores de riesgo de fractura por fragilidad

Se pueden considerar tres grupos de factores de riesgo que predisponen a un mayor riesgo de fractura por fragilidad: edad avanzada, DMO baja y factores de riesgo clínicos.

- La **edad avanzada** es el factor de riesgo más importante de fractura. Además, se puede considerar como un marcador subrogado de otros factores de riesgo, incluyendo la tendencia a las caídas.

- La **DMO baja** también constituye un riesgo de fractura, si bien se ha estimado que menos de un tercio del riesgo de fractura es atribuible al valor obtenido en la densitometría y que el aumento de la edad es siete veces más importante que el descenso densitométrico. Además, la relación entre la DMO y el riesgo de fractura se incrementa con la edad de la mujer. Esta circunstancia motiva que el valor predictivo positivo de la densitometría (la prueba diagnóstica que mide la DMO) también sea mayor conforme se incrementa la edad de la mujer.

- **Factores de riesgo clínicos**: se ha visto que los más relevantes son un bajo índice de masa corporal, la historia previa de fracturas y la historia familiar de fracturas.

2. Abordaje terapéutico, ¿cuándo tratar?

Puesto que las fracturas óseas por fragilidad son las responsables de la morbimortalidad asociada a la OP, las medidas terapéuticas y de modificación del estilo de vida deben estar encaminadas a su prevención, debiendo ser aplicadas sobre aquellos grupos poblacionales con mayor riesgo de sufrirlas.

A la hora de abordar el tratamiento farmacológico de la OP se deben distinguir dos situaciones diferenciadas:

- **Prevención secundaria** es la intervención sobre personas que han sufrido previamente fracturas osteoporóticas clínicas.

- **Prevención primaria** es la intervención sobre personas que no han sufrido previamente fracturas osteoporóticas clínicas.

La prevención secundaria implica la actuación sobre pacientes que presentan un elevado riesgo de sufrir una nueva fractura osteoporótica. Por ello, en estos pacientes se recomienda instaurar un tratamiento farmacológico.

En prevención primaria, la valoración conjunta de los factores de riesgo de fractura –edad, baja DMO y factores de riesgo clínicos– permite estimar el riesgo global de sufrir una fractura osteoporótica para cada paciente concreta. Existe, por tanto, una gran similitud entre la capacidad que presenta el valor de la DMO de un paciente para predecir su riesgo de fractura por fragilidad y la capacidad que tiene la concentración plasmática de colesterol o la presión arterial para predecir el riesgo cardiovascular. Así, al igual que empleamos tablas de predicción del riesgo cardiovascular para tomar decisiones acerca de la prevención primaria en la hipertensión arterial o en la hipercolesterolemia, resulta útil disponer de escalas de predicción del riesgo de fractura en mujeres con OP, con el fin de adoptar decisiones relacionadas con el abordaje terapéutico de la osteoporosis.

Para el presente documento se asumen las tablas de riesgo de fractura de la publicación *“Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid”*,

basadas en el modelo matemático del estudio Rotterdam y en datos de fractura de cadera de su CMBD. Dichas tablas recogen unas recomendaciones acerca de la indicación de tratamiento farmacológico y de la necesidad de densitometría en función del riesgo.

Pero, además de valorar la posible instauración del tratamiento farmacológico, no debemos olvidar que el 90% de las fracturas de cadera se producen como consecuencia de una **caída**. Por tanto, las medidas encaminadas a prevenir las caídas constituyen la primera línea en la prevención de fracturas, especialmente en los ancianos con antecedentes de fractura previa por fragilidad.

3. Tratamiento no farmacológico

La medida preventiva más importante para disminuir las fracturas por fragilidad en la vejez es seguir desde el nacimiento un estilo de vida saludable que permita obtener un pico de masa ósea máximo en la madurez y tratar de mantenerlo a lo largo de la vida, evitando o disminuyendo los factores que intervienen en la pérdida de masa ósea. Las medidas que más favorecen la consecución de una adecuada masa ósea durante la niñez y adolescencia son: una correcta ingesta de calcio, una suficiente exposición a la luz solar –de tal forma que permita la síntesis de la cantidad necesaria de vitamina D₃– y la realización de ejercicio físico regular.

En las mujeres con OP, el tratamiento no farmacológico comprende las medidas de estilo de vida, que evitan la pérdida de masa ósea, y las medidas encaminadas a prevenir las caídas:

Modificación del estilo de vida

Las medidas necesarias para prevenir el deterioro óseo que conduce al desarrollo de una osteoporosis en mujeres sanas posmenopáusicas son una dieta equilibrada y con un aporte correcto de calcio y vitamina D, una exposición a la luz solar suficiente (sobre todo en pacientes institucionalizadas), ejercicio físico, abandono del hábito tabáquico y moderación de la ingesta de alcohol y de cafeína.

Prevención de caídas

Las caídas están ocasionadas por una falta de adaptación del entorno a las dificultades motoras de las personas mayores y muchas veces son el resultado de procesos patológicos o de los efectos adversos de tratamientos farmacológicos que reciben las pacientes (benzodiacepinas, antihipertensivos, etc.).

Para evitar las caídas, se deben realizar actuaciones sobre el paciente y su entorno (hogar o residencia). Sobre el paciente se recomienda la corrección del déficit visual o auditivo, el control de patologías que afecten al equilibrio y la marcha, el seguimiento de fármacos que disminuyan la capacidad de reacción y agilidad, la valoración y tratamiento de la incontinencia urinaria y el empleo de calzado con suela firme, bastones o andadores. El entorno de la paciente debe presentar una buena iluminación y no debe tener suelos deslizantes. También se deben fijar las alfombras, eliminar los cables sueltos y evitar los obstáculos. Así mismo, puede resultar útil el empleo de protectores de cadera en población de alto riesgo.

4. Tratamiento farmacológico

La información acerca de la eficacia -y en menor medida, la seguridad- de los fármacos empleados en la prevención y tratamiento de la OP proviene de los ensayos clínicos publicados. Se han seleccionado aquellos de mayor tamaño y de varios años de duración, que **miden fracturas óseas** y no otro tipo de variables subrogadas relacionadas con el incremento de la DMO o con la modificación de las concentraciones de marcadores óseos, puesto que no se ha establecido una relación lineal entre estas variables y la reducción de fracturas. Las variables de fractura medidas más habitualmente en los ensayos clínicos son: fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales y fracturas de cadera. Estas últimas son las de mayor relevancia clínica, debido a su repercusión en la morbilidad de los pacientes.

No existen estudios comparativos entre diferentes fármacos que midan la reducción del número de fracturas en el tratamiento de la OP. Los ensayos clínicos con este tipo de variable se han realizado siempre **frente a placebo**. Por este motivo, se

seleccionarán aquellos que hayan demostrado eficacia frente a placebo mediante variables de relevancia clínica -en particular la reducción de fracturas de cadera- y que presenten el balance beneficio/riesgo más favorable.

Los ensayos clínicos con estos fármacos se han realizado suplementando a los pacientes en estudio con calcio y vitamina D, por lo que debe considerarse la suplementación en todos aquellos pacientes que estén en tratamiento farmacológico para la OP.

Los fármacos evaluados en el tratamiento de la OP son: bifosfonatos, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, calcitonina, ranelato de estroncio y derivados de la hormona paratiroidea. No es objeto de este documento la terapia hormonal sustitutiva, debido a que el balance beneficio/riesgo de la misma -por el incremento del riesgo de eventos tromboembólicos, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y cáncer de mama- se considera desfavorable para la prevención de la osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo.

4.1 Selección de grupo farmacológico

Los bifosfonatos orales son los medicamentos que presentan un mejor balance beneficio/riesgo en el tratamiento farmacológico de la OP: dos fármacos -alendronato y risedronato- han demostrado reducir la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera, con un perfil de reacciones adversas asumible. La posología oral semanal parece ofrecer beneficios en la mejora de la adherencia al tratamiento.

Zoledronato -un bisfosfonato intravenoso- también ha demostrado reducir el riesgo de fractura de cadera, aunque su perfil de seguridad -menos favorable que el de los bifosfonatos orales- hace que deba emplearse en pacientes seleccionados.

Del resto de medicamentos, sólo teriparatida y ranelato de estroncio han demostrado reducir las fracturas no vertebrales -el último en un ensayo clínico con unos resultados muy ajustados- pero no han demostrado eficacia sobre fracturas de cadera.

4.2 Selección dentro del grupo de bifosfonatos: ¿qué molécula?

Los bifosfonatos que tienen autorizada la indicación de tratamiento de la OP son: etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato.

Etidronato redujo las fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con fractura osteoporótica previa en estudios de pequeño tamaño. No se ha puesto de manifiesto su eficacia sobre fracturas no vertebrales.

En los ensayos FIT, **alendronato** de administración diaria (10 mg/día) demostró reducir a los tres años de tratamiento las fracturas vertebrales y no vertebrales en prevención secundaria, incluidas las fracturas de cadera (NNT = 90). Sin embargo, en prevención primaria únicamente se puso de manifiesto la reducción de fracturas vertebrales. Alendronato semanal cumplió los criterios de equivalencia con alendronato diario en lo que respecta al incremento de la DMO lumbar, en un estudio de equivalencia terapéutica.

También **risedronato** dispone de evidencia de eficacia en prevención secundaria: en un ensayo clínico de tres años de duración, risedronato a dosis de 5 mg diarios redujo las fracturas vertebrales y no vertebrales. En otro ensayo, diseñado específicamente para evaluar la reducción de fracturas de cadera, risedronato diario (2,5 mg o 5 mg) redujo las fracturas de cadera a los tres años de tratamiento (NNT = 99). Las posologías semanal y mensual de risedronato (dos días al mes) demostraron no

inferioridad frente a risedronato diario en lo que respecta al incremento de la DMO medida en columna lumbar.

Ibandronato dispone de un único ensayo clínico que mide reducción de fracturas para su presentación diaria (2,5 mg/día, no comercializada en España). Así, en un ensayo en prevención secundaria -también de tres años de duración- ibandronato diario demostró reducir las fracturas vertebrales, pero no las no vertebrales. No se han publicado estudios de ibandronato en la prevención primaria de las fracturas por fragilidad. Ibandronato a dosis de 150 mg mensuales (la presentación oral comercializada en nuestro país) dispone un estudio de no inferioridad en el incremento de la DMO lumbar frente a la posología diaria.

Recientemente se han comercializado dos bifosfonatos inyectables para el tratamiento de la osteoporosis, de prescripción y administración hospitalaria. **Ibandronato** intravenoso (3 mg en administración intravenosa directa cada tres meses) demostró no inferioridad en el incremento de la DMO lumbar tras dos años de tratamiento frente a la posología oral diaria.

Por su parte, **zoledronato** intravenoso sí demostró reducir fracturas osteoporóticas: administrado en una dosis de 5 mg anuales, redujo las fracturas vertebrales y de cadera (NNT = 91) en el ensayo HORIZON, de tres años de duración. En otro ensayo con mujeres y varones mayores de 50 años que habían sufrido una fractura de cadera osteoporótica en los 90 días previos, zoledronato redujo las fracturas clínicas a los dos años de tratamiento.

Tabla 1. Posología de los bifosfonatos comercializados con la indicación para el tratamiento de la osteoporosis

Fármaco	Posología oral diaria	Posología oral larga	Posología intravenosa
Etidronato	400 mg/día en pauta cíclica de 14 días cada tres meses (no más de 20 ciclos)	—	—
Alendronato	10 mg/día	70 mg/semana	—
Risedronato	5 mg/día	35 mg/semana, 150 mg/mes (2 días de 75 mg)	—
Ibandronato	—	150 mg/mes	3 mg cada 3 meses
Zoledronato	—	—	5 mg/año

En lo que respecta a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes son los que se producen a nivel gastrointestinal: dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, gastritis, náuseas, esofagitis, duodenitis y glositis. No se han evidenciado diferencias en la incidencia de este tipo de efectos adversos entre los bifosfonatos orales e intravenosos. Especial mención merecen las alteraciones a nivel esofágico que pueden originar los bifosfonatos orales: esofagitis, erosiones y úlceras esofágicas, raramente seguidas de estenosis esofágica.

Los efectos adversos gastrointestinales pueden ocasionar la interrupción del tratamiento. En ese caso procedería el empleo de un fármaco alternativo. Se considera que un paciente presenta **intolerancia a un bifosfonato** cuando sufre efectos a nivel del tracto gastrointestinal superior lo suficientemente molestos como para interrumpir el tratamiento y que ocurren a pesar de que la paciente siga correctamente las instrucciones sobre la adecuada administración del mismo.

Se han descrito casos de osteonecrosis mandibular, siendo éste un efecto adverso raro pero grave que se puede presentar tras meses o años de tratamiento. Esta reacción adversa se asocia a los bifosfonatos de administración intravenosa, aunque también se han notificado casos de osteonecrosis en pacientes que recibían tratamiento oral.

En el ensayo HORIZON de zoledronato, el grupo tratado con el fármaco presentó una mayor incidencia de arritmias-en concreto fibrilación auricular grave- que el grupo que recibió placebo. La relevancia clínica de este efecto adverso con zoledrónico en osteoporosis deberá aclararse con los datos del período post-comercialización.

Tras la administración de los bifosfonatos intravenosos, pueden aparecer síntomas transitorios de tipo pseudogripal, con fiebre y malestar general. Son más frecuentes con ibandronato -oral de administración mensual e intravenoso- y con zoledronato. Los intravenosos también pueden ocasionar hipocalcemia tras su administración.

Los bifosfonatos orales requieren unas condiciones de administración especiales: deben ingerirse en ayunas, antes de la primera comida del día: 30 minutos antes en el caso de alendronato y risedronato y 1 hora en el caso de ibandro-

nato. Además, la paciente debe permanecer erguida (de pie o sentada) durante ese tiempo para evitar el reflujo esofágico. Los comprimidos deben tragarse enteros, sin permitir que se disuelvan en la boca y sin masticar, acompañados de un vaso grande de agua (120-240 mL). Esta circunstancia dificulta el cumplimiento del régimen terapéutico. La mayoría de los estudios que analizan el cumplimiento y la adherencia con la posología semanal destacan que éstos son algo mejores con la administración semanal que con la diaria. Sin embargo, no hay estudios que demuestren una mayor adherencia con la posología mensual.

Si se analiza el coste del tratamiento anual con los tres bifosfonatos que han demostrado reducir las fracturas de cadera –alendronato, risedronato y zoledronato-, alendronato es el más barato, situación favorecida por la existencia de especialidades farmacéuticas genéricas.

*Por lo expuesto, **alendronato 70 mg oral de administración semanal por vía oral** es el medicamento de elección en el tratamiento de la OP, dado que presenta uno de los balances eficacia/seguridad más favorables y la posología que mejor promueve la adherencia al tratamiento, al menor coste.*

4.3 Otros medicamentos para el tratamiento de la OP

Como se ha visto, los bifosfonatos orales –en concreto alendronato- son los fármacos de elección en el tratamiento de la OP. Sin embargo, por sus diferentes características en cuanto al mecanismo de acción, el perfil de seguridad y la conveniencia, el resto de medicamentos podrían tener un papel en el tratamiento de determinados subgrupos de pacientes que presenten unas características concretas.

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

Raloxifeno a dosis de 60 mg diarios demostró reducir las fracturas vertebrales, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, en el ensayo MORE, de tres años de duración. No hay evidencia de que reduzca la incidencia de fracturas no vertebrales.

Los efectos adversos más frecuentes con raloxifeno son: sofocos (24,3%), calambres en las piernas, síndrome gripal y edema periférico. Merecen especial mención los episodios tromboembólicos venosos, que incluyen la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y la trombosis venosa de la retina, que limitan enormemente el balance beneficio/riesgo de este fármaco.

La posología de raloxifeno es de una administración diaria. A diferencia de los bifosfonatos, su absorción no se ve alterada con la ingesta de alimentos, de modo que se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comidas, lo que supone una ventaja respecto a éstos. Tampoco requiere mantener una posición erguida tras su administración.

Calcitonina

En el ensayo PROOF en prevención secundaria de las fracturas osteoporóticas, la calcitonina redujo el riesgo de sufrir fracturas vertebrales a los cinco años de tratamiento, sin efecto sobre las fracturas no vertebrales.

Los efectos adversos con la calcitonina son frecuentes y molestos: reacciones locales tales como rinitis (sequedad, edema, congestión, estornudos o rinitis alérgica) y molestia nasal (irritación nasal, alteración del olfato, *rash* papular, parosmia, eritema de la mucosa nasal, excoriación de la mucosa). Su mala tolerabilidad, unida a una vía de administración incómoda, hacen que la adherencia al tratamiento sea muy baja.

Ranelato de estroncio

Ranelato de estroncio (RE) dispone de dos ensayos clínicos frente a placebo, de tres años de duración, en los que se investigó la reducción de fracturas osteoporóticas. En el ensayo SOTI, en prevención secundaria, RE redujo la incidencia de fracturas vertebrales. En el ensayo TROPOS, realizado con una población mixta (prevención primaria y secundaria), RE resultó eficaz en la reducción de las fracturas vertebrales y las no vertebrales, aunque en este último caso en el límite de la significación estadística; no se evidenciaron diferencias en la incidencia de fracturas de cadera entre el grupo que recibió RE y el grupo que recibió placebo.

Los efectos adversos más frecuentes con RE son náuseas, diarrea y cefalea. Las náuseas y diarrea

fueron los principales motivos de abandono del tratamiento en las mujeres participantes en los ensayos clínicos. También se ha asociado con un incremento del riesgo de padecer tromboembolismo venoso y embolia pulmonar y con un cuadro clínico conocido como síndrome DRESS (por *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), que se manifiesta con erupción cutánea y que está provocado por una reacción de hipersensibilidad grave que obliga a la suspensión definitiva del tratamiento.

La biodisponibilidad del RE es baja y, al igual que para los bifosfonatos, disminuye cuando se administra con alimentos, calcio, antiácidos de aluminio y magnesio y también con algunos medicamentos. Por ello, se recomienda administrarlo fuera de las comidas. Sin embargo, a diferencia de los bifosfonatos, no requiere mantener una posición erguida tras la ingesta

Hormona paratiroidea y análogos

La hormona paratiroidea endógena (PTH) es el principal mediador del metabolismo del calcio y fósforo a nivel renal y óseo, y estimula la formación del hueso al activar a los osteoblastos. Los fármacos derivados de la PTH disponibles para el tratamiento de la OP son teriparatida y hormona paratiroidea humana recombinante (rPTH).

Los ensayos clínicos de ambos medicamentos tuvieron que suspenderse prematuramente al detectarse el desarrollo de osteosarcoma en animales de investigación que estaban siendo empleados en estudios preclínicos. Por este motivo, la duración máxima de tratamiento con teriparatida y rPTH no debe exceder en ningún caso los 24 meses.

En un ensayo en prevención secundaria, **teriparatida** presentó eficacia en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales, aunque los resultados no fueron concluyentes para la reducción de fracturas de cadera. Por su parte, **rPTH** sólo redujo las fracturas vertebrales en un único ensayo clínico realizado con una población mixta.

Para teriparatida, las reacciones adversas más comunes son dolor en las extremidades, calambres, náuseas, mareo y cefalea. Se han notificado episodios aislados de hipotensión ortostática tras la administración. Por su lado, rPTH tiene un perfil de

seguridad menos favorable que teriparatida. Así, las reacciones adversas más comunes con rPTH son: alteraciones de las concentraciones plasmáticas de calcio (en mayor medida que con teriparatida) y náuseas; también se han descrito: cefalea, mareos, vómitos, eritema en el punto de inyección y aumento del ratio calcio/creatinina en orina.

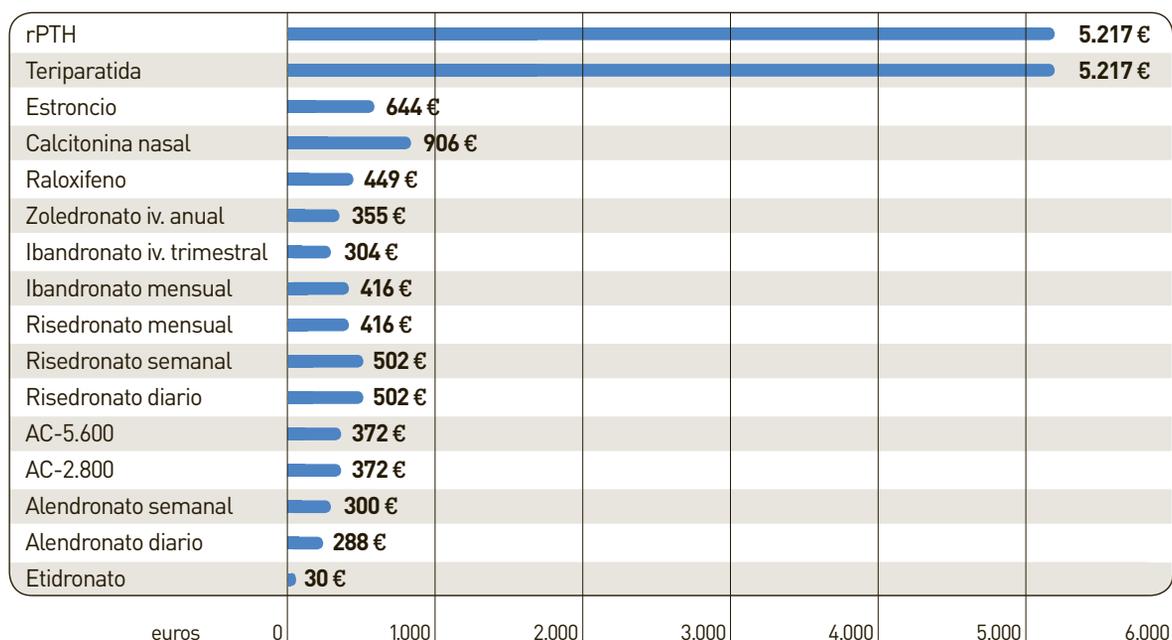
Ambas se administran por vía subcutánea una vez al día. Esta vía de administración es menos conveniente que la oral del resto de medicamentos para el tratamiento de la OP. El coste anual de tratamiento con ambos fármacos supera en 17 veces el de alendronato.

Tabla 2. Resumen de la eficacia antifractura de los medicamentos empleados en el tratamiento de la OP.

Fármaco	Fracturas (vs. placebo)		
	Vertebrales	No vertebrales	De cadera
Etidronato	•		
Alendronato	•	•	•
Risedronato	•	•	•
Ibandronato	•		
Zoledronato	•	•	•
Raloxifeno	•		
Calcitonina	•		
Ranelato de estroncio	•	•	
Teriparatida	•	•	
rPTH	•		

4.4 Coste comparado de los medicamentos para el tratamiento de la OP

Se ha calculado el coste anual del tratamiento con cada uno de los medicamentos considerados previamente, a partir del Catálogo corporativo de medicamentos del ib-salut del mes de abril de 2009:



AC-2.800: alendronato 70 mg + colecalciferol 2.800 UI de administración semanal.

AC-5.600: alendronato 70 mg + colecalciferol 5.600 UI de administración semanal.

Los costes se han calculado basándose en los precios menores en el caso de los medicamentos orales y basándose en el precio de venta del laboratorio (PVL) en el caso de los medicamentos de administración intravenosa.

4.5 Selección y lugar en la terapéutica de los medicamentos para el tratamiento de la OP

Alendronato 70 mg semanal es el medicamento de elección para el tratamiento de la osteoporosis primaria posmenopáusica, dado que presenta uno de los balances eficacia/seguridad más favorables y la posología que mejor promueve la adherencia al tratamiento, al menor coste.

Risedronato presenta un balance eficacia/seguridad similar a alendronato, aunque con un coste de tratamiento superior. La posología semanal es la que ha demostrado favorecer en mayor medida la adherencia al tratamiento, aunque la posología mensual podría resultar de utilidad en pacientes seleccionadas.

Al igual que alendronato y risedronato, zoledronato también ha demostrado reducir el riesgo de fractura de cadera, aunque su perfil de seguridad,

Características de la paciente

Fármaco de elección

Primera elección en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

- Paciente con osteoporosis posmenopáusica

ALENDRONATO 70 mg
oral semanal

De elección en subgrupos seleccionados de pacientes*

En caso de:

- Pacientes que hayan presentado intolerancia al alendronato

RISEDRONATO 35 mg
oral semanal
RISEDRONATO 75 mg
oral x 2 mensual

En los casos siguientes:

- Pacientes que no tengan disponible la vía oral
- Imposibilidad para mantener una posición erguida tras la ingesta
- Intolerancia grave a los bifosfonatos orales debida a efectos adversos esofágicos
- Pacientes con problemas importantes para el cumplimiento terapéutico con los bifosfonatos orales

ZOLEDRONATO 5 mg
intravenoso anual

En los casos siguientes:

- Imposibilidad para mantener una posición erguida tras la ingesta
- Reacciones adversas graves a los bifosfonatos orales
- Fracaso terapéutico con los bifosfonatos

RANELATO DE ESTRONCIO 2 g oral diario

En los casos siguientes:

- Mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años con una T-score < -4 DE
- Mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años con una T-score < -3,5 DE y más de dos fracturas osteoporóticas previas
- Mujeres posmenopáusicas entre 55 y 64 años con una T-score < -4 DE y más de dos fracturas osteoporóticas previas
- Fracaso terapéutico con bifosfonatos o ranelato de estroncio

TERIPARATIDA 20 mcg
subcutánea diaria

menos favorable que el de los bifosfonatos orales, hace que deba emplearse en pacientes que presenten dificultades para la administración oral.

Ranelato de estroncio ha demostrado reducir las fracturas vertebrales y no vertebrales y constituye una alternativa a los bifosfonatos cuando no estén indicados o en caso de fracaso terapéutico.

Teriparatida ha demostrado reducir las fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con riesgo alto de fractura, por lo que es una opción para pacientes de riesgo elevado (se asumen las recomendaciones de la guía NICE de prevención secundaria de fracturas) o en caso de fracaso terapéutico con los fármacos anteriores.

(*) Se considera que una paciente presenta **intolerancia a un bifosfonato** cuando sufre efectos adversos en el tracto gastrointestinal superior que son lo suficientemente molestos como para suspender el tratamiento y que ocurren a pesar de que la paciente siga correctamente las instrucciones sobre la adecuada administración del tratamiento.

Se considera que hay **fracaso terapéutico** a los bifosfonatos en caso de que la paciente presente una nueva fractura ósea por fragilidad a pesar de haber estado tomando bifosfonatos durante un año.

5. Suplementos de calcio y vitamina D

El calcio y la vitamina D son dos nutrientes imprescindibles para un correcto desarrollo y mantenimiento del tejido óseo y del esqueleto.

La ingesta óptima de **calcio** que minimiza la pérdida de masa ósea tras la menopausia es de 1.500 mg diarios (mujeres posmenopáusicas que no estén a tratamiento con THS). Para pacientes con OP hay que calcular la cantidad de calcio que ingiere en la dieta y completarla con suplementos hasta alcanzar el valor de la ingesta óptima.

La **vitamina D** incrementa la absorción intestinal de calcio y es fundamental para mantener la homeostasis del calcio en el organismo. Las principales fuentes de vitamina D son la síntesis cutánea por acción directa de la luz solar (90%) y la ingesta con los alimentos (10%). La administración de su-

plementos de vitamina D podría ser necesaria en caso de aporte insuficiente a través de sus fuentes naturales. En mujeres con una edad superior a los 65 años, una dieta inadecuada, una absorción intestinal reducida y una movilidad limitada incrementan el riesgo de insuficiencia de vitamina D, especialmente en aquellas que se encuentran institucionalizadas o recluidas en sus domicilios. Además, se ha descrito una disminución de la síntesis cutánea en las ancianas. Por tanto, las mujeres posmenopáusicas constituyen una población de riesgo de sufrir hipovitaminosis D, y por ello pueden necesitar una suplementación extra.

Existe cierta controversia acerca de si el calcio y la vitamina D solos (sin otro tratamiento farmacológico activo) pueden reducir el riesgo de fracturas y a qué dosis. En diversos ensayos y metanálisis se ha puesto de manifiesto que los suplementos de calcio asociados a 800 UI de vitamina D diarios son eficaces en la prevención de fracturas por fragilidad en población mayor de 65 años, sobre todo en el caso de mujeres institucionalizadas. Por tanto, se deben administrar suplementos a aquellas mujeres posmenopáusicas en las que se sospeche o se conozcan carencias de calcio y vitamina D, aunque no estén en tratamiento farmacológico para prevenir las fracturas osteoporóticas.

Por otra parte, los ensayos clínicos con fármacos para la osteoporosis 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. Por este motivo, las mujeres posmenopáusicas que estén en tratamiento farmacológico para prevenir las fracturas osteoporóticas deben recibir suplementos de calcio y vitamina D de manera concomitante.

