



*De la práctica
centrada en
la enfermedad
a la atención
centrada en
las personas*

pautas de actuación y seguimiento

Fragilidad ósea



Actividad
acreditada con
1,5 créditos
(N.º Exp. 13/7124)





De la práctica
centrada en
la enfermedad
a la atención
centrada en
las personas

Fragilidad ósea

pautas de actuación y seguimiento

Coordinador General:

Dr. Jesús Lozano Olivares

*Director de la Fundación para la Formación
de la Organización Médica Colegial*

Coordinador Científico:

Dr. Xavier Nogués Solán

*Jefe Clínico de Servicio de Medicina Interna.
Hospital del Mar. Barcelona.
Coordinador de la Unidad de Investigación
en Fisiopatología Ósea y Articular.
Instituto Municipal de Investigación Médica
RETICEF. Universidad Autónoma
de Barcelona*

Autores:

Dra. Cristina Carbonell Abella

*Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Via Roma de Barcelona.
Miembro del Grupo de Trabajo de Osteoporosis
de CAMFIC. Profesora Asociada Medicina.
Universidad Central de Barcelona*

Dr. Daniel Martínez Laguna

*Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
CAP Sant Martí de Provençals. Barcelona.
Miembro del Grupo de Trabajo en Osteoporosis
de la CAMFIC*

Dr. Manuel Muñoz Torres

*Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.
Profesor Asociado de Ciencias de la Salud.
Universidad de Granada*

Dr. Xavier Nogués Solán

*Jefe Clínico de Servicio de Medicina Interna.
Hospital del Mar. Barcelona.
Coordinador de la Unidad de Investigación
en Fisiopatología Ósea y Articular.
Instituto Municipal de Investigación Médica
RETICEF. Universidad Autónoma de Barcelona*

Dr. Álvaro Pérez Martín

*Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Centro. Santander.
Miembro del Grupo Nacional de Enfermedades
Reumatológicas de la Sociedad Española
de Medicina Familiar y Comunitaria*



Actividad
acreditada con
1,5 créditos
(N.º Exp. 13/7124)





Cedaceros, 10
28014 Madrid
Tel.: 91 426 06 21. Fax: 91 426 06 40
www.ffomc.org



Alberto Alcocer, 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-242-4
Depósito Legal: M-35549-2013

Sumario

Prólogo	5
Introducción	7
<i>Dr. Xavier Nogués Solán</i>	
Fragilidad ósea. Concepto y causas	9
<i>Dr. Xavier Nogués Solán, Dr. Manuel Muñoz Torres</i>	
Factores de riesgo de la fractura por fragilidad	13
<i>Dr. Xavier Nogués Solán</i>	
Importancia de utilizar correctamente los métodos de evaluación del riesgo de fractura. Escalas y procedimientos diagnósticos	19
<i>Dra. Cristina Carbonell Abella</i>	
Prevención de fracturas por fragilidad: medidas no farmacológicas, nutrición y estilo de vida, vitamina D y prevención de caídas	29
<i>Dr. Álvaro Pérez Martín</i>	
Tratamiento farmacológico	41
<i>Dr. Manuel Muñoz Torres</i>	
Optimización del abordaje terapéutico. Itinerario en la práctica clínica	53
<i>Dr. Daniel Martínez Laguna</i>	
Test de evaluación para acreditación	61

Prólogo

En el año 2002, la Organización Médica Colegial (OMC), con la colaboración del Ministerio de Sanidad y Consumo, puso en marcha un singular proyecto de información y formación activa a los profesionales sanitarios a través de las Guías de Buena Práctica Clínica, dirigidas fundamentalmente a los médicos de Atención Primaria, y las Guías de Evidencia, dirigidas a los profesionales de Atención Especializada.

Durante 10 años se han puesto a disposición de los profesionales sanitarios casi un centenar de estas guías, abarcando la práctica totalidad de las áreas clínicas y de los diagnósticos más prevalentes en los diferentes niveles asistenciales.

En este año 2013, el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España (CGCOM) y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) continúan la colaboración, encaminada a proporcionar a los profesionales sanitarios documentos de ayuda a la toma de decisiones a través de las **pautas de actuación y seguimiento (pas)**, serie de publicaciones sucesivas y complementarias, cuya finalidad es impulsar el paso de una práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en el enfermo, la cual tiene en cuenta no solo la consulta, sino también la continuidad de la asistencia y el seguimiento del paciente.

El programa de publicaciones **pas**, coordinado por la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (FFOMC), está dirigido tanto a los profesionales de Atención Primaria como a los profesionales de Atención Especializada, y constituirá una herramienta de formación médica acreditada, accesible desde el campus virtual de la FFOMC, a través de la cual los profesionales actualizarán su conocimiento científico.

Los contenidos científicos serán elaborados por expertos en cada materia, a partir de la mejor información útil disponible en la bibliografía actual, siguiendo de manera rigurosa la metodología de revisión crítica de literatura científica y, al mismo tiempo, se redactarán de forma sencilla, práctica y didáctica, con objeto de cumplir su doble misión, informativa y formativa.

Por último, y como elemento diferencial de esta serie, se introducen elementos clínico-deontológicos que permitirán al profesional médico tener como constante asistencial los criterios éticos que deben estar presentes siempre en su práctica diaria.



Tanto para el CGCOM como para el MSSSI supone una gran satisfacción el desarrollo de estas publicaciones, que esperamos sean de gran utilidad para la mejora de la atención a los pacientes.

D. Juan José Rodríguez Sendín

Presidente FFOMC

D.^a M.^a Mercedes Vinuesa Sebastián

*Directora General de Salud Pública,
Calidad e Innovación (MSSSI)*

Introducción

Dr. Xavier Nogués Solán

Jefe Clínico de Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar. Barcelona. Coordinador de la Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular. Instituto Municipal de Investigación Médica RETICEF. Universidad Autónoma de Barcelona

La fractura por fragilidad es un concepto derivado fundamentalmente de una enfermedad como es la osteoporosis. Otros procesos que también reducen la masa y la calidad ósea pueden producir fracturas por fragilidad. Además factores no relacionados con enfermedades como las caídas o el equilibrio contribuyen al proceso de la génesis de la fractura.

Actuar en todos los pacientes que tienen riesgo de fractura por fragilidad o que ya la han tenido por igual sería incorrecto. Es importante seleccionar para cada paciente una pauta de actuación diferente adaptada a su perfil de riesgo de nuevas fracturas.

La importancia de la actuación eficaz y razonada radica en evitar no tan solo las nuevas fracturas sino las complicaciones de las mismas. La mortalidad de una fractura de fémur se sitúa alrededor del 30% dentro del primer año tras la fractura y la de vértebra la incrementa en un 23% (1-3) Además este exceso de mortalidad permanece más allá de los 5 años (4) y sitúan la mortalidad por fractura vertebral a nivel de otras patologías prevalentes como cardiovascular o cáncer de mama.

Las implicaciones socio-sanitarias y económicas de la fractura por fragilidad hacen necesario que se conozca la realidad del problema y su magnitud. Es importante establecer pautas de actuación prácticas que permitan establecer un itinerario de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada paciente de forma individualizada.

La optimización de recursos se producirá si los facultativos establecemos las medidas necesarias según el riesgo de cada paciente y evitamos la generalización de pruebas y tratamientos.

La forma más responsable para utilizar los recursos es la formación adecuada y basar las decisiones en bibliografía contrastada y en guías de práctica clínica basadas en evidencias.



Bibliografía

1. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2009; 301(5):513-21.
2. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, Santora AC, 2nd, Black DM. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000; 48(3):241-9.
3. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2000; 11(7):556-61.
4. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353(9156):878-82.

Fragilidad ósea. Concepto y causas

Dr. Xavier Nogués Solán

Jefe Clínico de Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar. Barcelona. Coordinador de la Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular. Instituto Municipal de Investigación Médica RETICEF. Universidad Autónoma de Barcelona

Dr. Manuel Muñoz Torres

Especialista en Endocrinología. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. Profesor Asociado de Educación de la Salud. Universidad de Granada

La fragilidad ósea es la principal característica de una enfermedad ósea sistémica que denominamos osteoporosis. La osteoporosis se define como un trastorno esquelético sistémico caracterizado por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consecuente incremento de la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas. La resistencia ósea refleja fundamentalmente la unión de densidad y calidad óseas. A su vez, el concepto de calidad pretende integrar todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso, e incluye la microarquitectura, el grado de recambio, el acúmulo de lesiones o microfracturas y el grado de mineralización (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1994 unas definiciones basadas en mediciones de masa ósea en columna lumbar, cadera o antebrazo en mujeres posmenopáusicas de raza blanca. Así, se considera como masa ósea normal valores de densidad mineral ósea (DMO) superiores a -1 desviación estándar (DE) con relación a la media de adultos jóvenes (T -score > -1); osteopenia, valores de DMO entre -1 y $-2,5$ DE (T -score entre -1 y $-2,5$); osteoporosis, valores de DMO inferiores a $-2,5$ DE (T -score inferior a $-2,5$), y osteoporosis establecida cuando, junto con las condiciones previas, se asocia una o más fracturas por fragilidad (2). También es posible considerar el Z -score en grupos de pacientes como niños y adultos jóvenes, que expresa la masa ósea en comparación a la esperada para igual edad y sexo.

La consecuencia más directa de la osteoporosis es el incremento de la incidencia de fracturas por fragilidad. Las fracturas osteoporóticas son aquellas localizadas en zonas de baja DMO, o bien aquellas que ocurren tras una caída desde la propia altura. La

presencia de fracturas por fragilidad se asocia a un mayor riesgo de presentar nuevas fracturas osteoporóticas, así como a un aumento de la mortalidad y una disminución de la calidad de vida en varones y mujeres. Las fracturas osteoporóticas se pueden presentar en múltiples sitios, pero se consideran típicamente osteoporóticas las fracturas de la extremidad proximal del fémur, distal del radio, húmero y vértebras, siendo estas últimas las más frecuentes (3).

La fragilidad ósea característica de la osteoporosis debe considerarse como un verdadero problema de salud pública, lo que justifica la implementación de medidas preventivas y terapéuticas eficaces. Así, el objetivo primario debe ser prevenir la primera fractura y preservar la integridad ósea, aumentando la masa ósea y mejorando la calidad del hueso (4).

Las principales causas que producen la fragilidad ósea son la pérdida de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura y calidad ósea. Es por ello que fundamentalmente se correlaciona fragilidad con osteoporosis posmenopáusica y/o secundaria a enfermedades osteopenizantes. Sin embargo, existen otras situaciones y enfermedades que van a causar fragilidad ósea que no se relacionan directamente con la pérdida de la masa ósea, sino con otros factores como la mineralización o alteraciones de las proteínas, como el colágeno (tabla 1) (5, 6).

Tabla 1. Causas de fragilidad ósea

Osteoporosis posmenopáusica
Osteoporosis secundarias
Osteomalacia
Osteomalacia inducida por tumores
Osteogénesis imperfecta
Displasia diafisaria progresiva (enfermedad de Camurati-Engelmann)
Osteopetrosis
Pycnodisostosis
Hipofosfatasia
Acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Marfan
Enfermedad de Paget
Fluorosis

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001; 285:785-95.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO. Technical report series. Ginebra. Suiza, 1994.
3. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez MD. Osteoporosis. Definición. Epidemiología. Rev Osteoporos Metab Miner 2010; 2(Suppl. 3):S5-S7.
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM); 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM n.º 2007/02.
5. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. Endocr Rev 2007; 28:151-64.
6. Unnanuntana A, Rebolledo BJ, Khair MM, DiCarlo EF, Lane JM. Diseases affecting bone quality: beyond osteoporosis. Clin Orthop Relat Res 2011; 469:2.194-206.

Factores de riesgo de la fractura por fragilidad

Dr. Xavier Nogués Solán

Jefe Clínico de Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar. Barcelona. Coordinador de la Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular. Instituto Municipal de Investigación Médica RETICEF. Universidad Autónoma de Barcelona

Introducción

Conocer los principales factores de riesgo para la osteoporosis va a permitir al facultativo determinar un riesgo específico para cada paciente que le va a ayudar a tomar decisiones y pautas de actuación en cuanto a diagnóstico y tratamiento.

Cada vez más, es importante englobar a los pacientes en un perfil de riesgo determinado y establecer en base a ello un objetivo determinado de tratamiento. Esta manera de trabajar permite clasificar a los pacientes en alto, medio y riesgo bajo, en función del peso de cada uno de los factores de riesgo de baja masa ósea y de fractura que cada paciente tiene. Este es un modelo seguido por las principales guías nacionales, como la del Reino Unido (1).

En este documento se van a repasar, según las evidencias publicadas, los factores de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis, establecidos y reconocidos por los diferentes estudios epidemiológicos.

Factores de riesgo de baja masa ósea y de fractura por fragilidad

Clásicamente se van a dividir según sean o no modificables (tabla 1) y en factores de riesgo considerados como mayores y menores (tabla 2).

Considerar siempre primero la edad, porque es un factor de riesgo que no podemos modificar y porque tiene una gran relevancia; de hecho, en todas las escalas de riesgo siempre se contempla, y en general, por cada década, va a aumentar el riesgo de fractura entre 1,4 y 1,8 veces.

Tabla 1. Factores de riesgo predictores de baja masa ósea

No modificables	Modificables
<ul style="list-style-type: none"> – Edad – Sexo – Raza – Historia familiar de fractura – Menopausia precoz 	<ul style="list-style-type: none"> – Peso (índice de masa corporal) – Tabaco y alcohol – Dieta – Ejercicio físico – Enfermedades y fármacos osteopenizantes

Tabla 2. Factores de riesgo predictores de baja masa ósea

Mayores	Menores
<ul style="list-style-type: none"> – Historia personal de fx en edad adulta – Historia familiar de fx – Bajo peso (< 57,606 kg) – Tabaquismo – Uso de corticoides durante más de 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> – Mala visión – Menopausia precoz (< 45) – Demencia – Salud débil – Caídas frecuentes – Baja ingesta de calcio – Actividad física escasa – Alcohol (> 2 unidades por día)

Considerar el **sexo** como otro factor de riesgo no modificable. Las mujeres tienen mayor riesgo de fractura que los varones con la misma masa ósea.

El **peso** es un factor modificable que tiene gran trascendencia y está presente en todas las escalas. De hecho, un bajo peso, que se situaría entre los 57 y 60 kg, sería indicativo de baja masa ósea.

Antecedente familiar de fractura es un factor no modificable porque interviene la genética, y se considera que pueden llegar a doblar el riesgo de fractura de cadera las mujeres cuyas madres han sufrido una fractura de cadera antes de los 80 años.

Antecedente personal de fractura por fragilidad. Desde un punto de vista práctico y tras considerar los factores de riesgo anteriores, se debería realizar primero la siguiente pregunta:

¿Ha tenido el paciente una fractura previa por fragilidad?

Es importante diferenciar, desde el punto de vista práctico, si un paciente ya tiene osteoporosis establecida o no, es decir, si ya ha tenido una fractura por fragilidad.

Las cuatro fracturas más importantes y que, seguro a partir de los 45-50 años, deben ser consideradas como osteoporóticas ante un traumatismo de bajo impacto son: **vértebra, húmero, cadera, fémur.**

Es muy importante asegurar que se trata realmente de una fractura por fragilidad, que vendrá definida por caídas o esfuerzos mínimos. Se han de descartar fracturas vertebrales antiguas producidas por accidente y que no se conocían o fracturas actuales producidas por traumatismos de alto impacto, como caídas por las escaleras o accidentes de tráfico.

Si existe fractura previa por fragilidad, el riesgo de nuevas fracturas es alto y debe iniciarse tratamiento.

Sería un error no tratar a un/a paciente con una fractura vertebral previa o reciente, porque su riesgo aumenta de forma importante (tabla 3). El riesgo relativo de sufrir una nueva fractura se incrementa en mujeres hasta prácticamente el doble y en varones hasta 3,5, y este riesgo se mantiene hasta 10 años si no se trata debidamente (2).

Tabla 3. Riesgo de sufrir una nueva fractura según el tipo de fractura inicial

Fractura	Mujer	Varón
Cadera	2,79 (2,06-3,77)	4,92 (2,77-8,75)
Vértebra	2,52 (1,99-3,19)	6,18 (4,17-9,14)
Extremidad superior	1,69 (1,35-2,12)	3,21 (1,76-5,84)
Costilla	1,84 (1,10-3,06)	1,31 (0,62-2,76)
Extremidad inferior	1,39 (1,00-1,93)	2,87 (1,68-4,90)
Tobillo	0,84 (0,40-1,78)	4,59 (2,45-8,61)

¿Si el paciente no ha tenido una fractura por fragilidad?

En este caso es donde deben aplicarse los instrumentos disponibles que utilizan a los principales factores de riesgo, tanto de baja masa ósea como algunos de riesgo de fracturas, para cuantificar un riesgo que sirva para realizar una actuación diagnóstica o terapéutica. Así, se dispone de herramientas como las escalas de riesgo: *Osteoporosis Risk Assessment Instrument* (ORAI), *Osteoporosis Self-Assessment Tool* (OST), *Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation* (SCORE), *Fracture Risk Index* (3) y, más recientemente, el FRAX® para ponderar el riesgo (4, 5) (material suplementario).

También va a ser muy importante valorar enfermedades, procesos o tratamientos que puedan acelerar la pérdida de masa ósea (tabla 4) y los factores que puedan favorecer las caídas (tabla 5) (6). Estos dos puntos es muy importante considerarlos de forma conjunta a los factores principales y, sobre todo, a la edad. Una persona relativamente joven para presentar fracturas pero con un proceso o enfermedad que facilite la pérdida de masa ósea, como una enfermedad inflamatoria intestinal o una celiaquía y que además tenga riesgo de caídas por algún problema neuromuscular, puede ser de alto riesgo de fracturas si comprobamos que es una persona con caídas frecuentes.

Tabla 4. Enfermedades, procesos y medicaciones que influyen en la pérdida de masa ósea

Enfermedades endocrinológicas

Hipertiroidismo no controlado o hipotiroidismo con exceso de suplementación

Hipogonadismo

Enfermedad de Cushing

Hiperparatiroidismo primario

Enfermedades gastrointestinales

Celiaquía

Síndrome de intestino corto, cirugía bariátrica (*by-pass*)

Intolerancia a la lactosa

Enfermedades hematológicas

Mieloma múltiple

Mastocitosis

Enfermedad de Gaucher

Procesos renales

Insuficiencia renal crónica

Hipercalciuria idiopática

Enfermedades neuromusculares

Inmovilización por hemiplejias, paroplejias o tetraplejias

Fármacos

Corticosteroides

Uso crónico de inhibidores de bomba de protones, inhibidores selectivos de receptores de serotonina

Antiepilépticos

Tiazolidinedionas

Inhibidores de la aromatasas (letrozol, anastrozol, exemestano) para cáncer de mama

Terapia de privación androgénica para cáncer de próstata

Tabla 5. Factores de riesgo de caídas

Enfermedades neurológicas
Enfermedad de Parkinson
Miopatías
Polineuropatías periféricas
Accidente vascular cerebral
Demencia
Dificultad para caminar y/o para mantener el equilibrio
Hipotensión ortostática
Problemas de audición o visuales
Sarcopenia
Fármacos
Inductores del sueño y sedantes
Antihipertensivos
Analgésicos opiáceos
Factores ambientales
Iluminación pobre
Escaleras
Suelos resbaladizos y alfombras
Pavimentos mojados o deslizantes por el hielo o la lluvia
Obstáculos o cables de teléfono o de iluminación
Animales de compañía

Los **corticoides** son un factor de riesgo muy importante, pues deterioran rápidamente la calidad del hueso y por ello, aunque exista una densitometría (DXA) sin osteoporosis, se considera necesario iniciar tratamiento preventivo de fracturas en pacientes en los que se prevea tratamiento durante más de 3 meses y a dosis superiores a 7,5 mg de prednisona o equivalente (7).

¿Cómo determinar desde un punto de vista práctico el riesgo de fractura por fragilidad y así considerar el tratamiento preventivo de una nueva fractura?

Se debe conocer fundamentalmente la edad, el peso y la talla de la paciente, los antecedentes personales y familiares de fractura. Además, se debe considerar si tiene alguna de las enfermedades o condiciones que favorecen la pérdida de masa ósea y de caídas.

Una primera aproximación práctica sería considerar el punto de corte de edad 65 años y el peso 57 kg; con estos dos datos, las escalas OST y ORAI van a permitir clasificar al paciente de bajo, moderado o alto riesgo.

Un segundo paso sería aplicar el FRAX[®], que nos va a dar el riesgo absoluto en los próximos 10 años de tener una fractura mayor y específicamente de cadera.



Un paso final sería considerar los otros factores no incluidos en las anteriores valoraciones, como riesgo de caídas, procesos que favorezcan la pérdida de masa ósea o la propia densitometría, sobre todo en los casos en los que al aplicar el FRAX® resulta un valor bajo, pero tenemos una DXA de columna realmente disminuida, por ejemplo, menor de -3 de *T-score*.

En general pues, es importante utilizar los factores de riesgo como predictores de una actuación diagnóstica y terapéutica manteniendo un juicio crítico que permita seguir las guías clínicas (8) y encuadrar al paciente en un perfil de riesgo determinado de fractura.

Bibliografía

1. National Clinical Guideline Centre. Osteoporosis: Fragility Fracture Risk: Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. London; 2012.
2. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2007; 297(4):387-94.
3. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoesly MS, Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2001; 12(7):519-28.
4. Cadarette SM, McIsaac WJ, Hawker GA, Jaakkimainen L, Culbert A, Zarifa G, Ola E, Jaglal SB. The validity of decision rules for selecting women with primary osteoporosis for bone mineral density testing. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2004; 15(5):361-6.
5. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O, McCloskey E: FRAX® and its applications to clinical practice. *Bone* 2009; 44(5):734-43.
6. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2010; 16(Suppl. 3):1-37.
7. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgstrom F, Cooper C, Pérez AD, Eastell R, Hofbauer LC, et al. An appendix to the 2012 IOF-ECTS guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Archives of osteoporosis* 2012; 7(1-2):25-30.
8. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, Del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, Pérez-Edo L, Díaz B, Jódar E, Hawkins F. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp* 2008; 208(Suppl. 1):1-24.

Importancia de utilizar correctamente los métodos de evaluación del riesgo de fractura. Escalas y procedimientos diagnósticos

Dra. Cristina Carbonell Abella

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Vía Roma de Barcelona. Miembro del Grupo de Trabajo de Osteoporosis de CAMFIC. Profesora Asociada Medicina. Universidad Central de Barcelona

La probabilidad individual de sufrir una fractura osteoporótica está condicionada por múltiples factores, que además pueden ser distintos según la edad y localización de la fractura. Cada lugar específico de fractura puede tener un perfil de factores de riesgo determinado. Dichos factores no actúan de modo aislado, sino que es la combinación de varios de ellos lo que aumenta notablemente el riesgo de fractura.

Se ha de identificar a la población con mayor riesgo de fractura osteoporótica, en una fase silente, precoz, antes de que se presente la primera fractura. La baja masa ósea es uno de los predictores más potentes de fractura por fragilidad, y su medición por densitometría (DXA) es el "gold estándar" para identificar pacientes con osteoporosis (OP) y alto riesgo de fractura, y prueba imprescindible para el diagnóstico de OP en ausencia de fractura (1). Sin embargo, no se recomiendan las estrategias de cribado masivo poblacional, sin ningún tipo de selección de la población diana, ya que el coste-beneficio de esta estrategia ha sido reiteradamente analizado y repetidamente se muestra poco adecuado (2, 3). En diversas revisiones acerca de las aplicaciones clínicas de la densitometría, se sugiere que los clínicos necesitan herramientas para identificar aquellos individuos que con mayor probabilidad se beneficiarán de esta técnica diagnóstica (4, 5).

Del riesgo relativo al riesgo absoluto

Se están elaborando desde hace años instrumentos que permitan identificar a los pacientes con mayor riesgo de fractura. Las escalas son instrumentos de evaluación de riesgo que permiten seleccionar, sobre la base de unos factores de riesgo clínicos (FR) fáciles de ob-

tener en la consulta diaria, a los pacientes tributarios de una prueba diagnóstica como es la medición de la densidad de masa ósea. De esta forma se pretende mejorar la eficiencia de la prueba o directamente evaluar el riesgo absoluto de fractura, con o sin la concurrencia de la medición de la densidad de masa ósea (DMO). Si disponemos de esta información, nos ayudan a estratificar el riesgo de fractura dentro de un mismo valor de DMO.

En estos últimos 10 años, son numerosas las escalas que se han desarrollado (SCORE, ORAI, OST, OSIRIS, SOFSURF, Índice de Fractura y FRAMO, entre otras), pero recientemente, tres instrumentos o "calculadoras de riesgo" son las que más se están utilizando y que pueden obtenerse en la web: FRAX[®] (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) (6, 7), Qfracture (www.qfracture.org) (8, 9) y Garvan (www.garvan.org) (10).

La herramienta FRAX[®] (Fracture Risk Assessment Tool)

Figura 1

http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp

Apple España (63) Yahoo! AbleStock

http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool...

FRAX[®] Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura
Organización Mundial de la Salud (OMS)

Inicio Herramienta de Cálculo Tablas FAQ Referencia

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: Reino Unido Nombre/ID: Sobre los Factores de riesgo

Cuestionario:

- Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:
- Sexo Hombre Mujer
- Peso (kg)
- Estatura (cm)
- Fractura previa No Sí
- Padres con Fractura de Cadera No Sí
- Fumador Activo No Sí
- Glucocorticoides No Sí
- Artritis Reumatoide No Sí
- Osteoporosis secundaria No Sí
- Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí
- DMO de Cuello Femoral
Seleccione BMD:

Fue publicada en el 2008 por el grupo de trabajo de Sheffield, liderado por Kanis y bajo el auspicio de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Incluye como variables la edad, el sexo, el peso, la talla, el antecedente personal de fractura, el antecedente familiar de fractura, el tratamiento con corticoides, la artritis reumatoide, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y un grupo seleccionado de osteoporosis secundarias. También incluye la DMO, aunque de forma opcional. El índice FRAX[®] está diseñado para definir el riesgo absoluto a 10 años de las fracturas osteoporóticas mayores (cadera, muñeca, húmero y sintomática de columna) y, más específicamente, el riesgo absoluto de fractura de cadera.

La probabilidad de fractura varía de modo notable en las distintas regiones del mundo, por lo que FRAX[®] debe calibrarse en los países donde vaya a emplearse, utilizando las tasas específicas de cada país de fractura y de mortalidad. Es importante porque algunos factores de riesgo afectan al riesgo vital, así como al de fractura, por ejemplo: la edad, el índice de masa corporal (IMC), la baja DMO o el tabaco. Todo ello hace que estas herramientas dependan en gran parte de los correctos datos epidemiológicos que se utilizan para elaborarlas.

Para la elaboración de FRAX[®] se utilizó la información de nueve grandes cohortes poblacionales en todo el mundo, que incluía centros de Norteamérica, Europa, Asia y Australia. Se seleccionaron aquellos factores de riesgo que incrementaban el riesgo de fractura de manera independiente basado en metaanálisis. Además, han sido validadas otras 11 cohortes independientes, también con distribución geográfica mundial.

Limitaciones: la mayoría de variables son dicotómicas (fractura previa, sí/no; tabaco, sí/no; glucocorticoides, sí/no). Hemos de tener presente que probablemente no tiene el mismo riesgo de fractura una paciente que ha sufrido una o tres fracturas, y FRAX[®] tampoco considera el efecto tiempo. Es decir, el riesgo de fractura a 10 años lo considera de manera constante, no tiene en cuenta que es superior en los primeros años tras la fractura. Además, no contempla algunos factores de riesgo que se han considerado relevantes, como son las caídas en el último año, el déficit de vitamina D u otros. Solo puede utilizarse en pacientes no tratados, aunque ya hay algunos trabajos que apuntan la posible utilidad en el seguimiento del riesgo del paciente. Y necesitamos estudios que analicen la eficacia en términos de reducción de fractura en pacientes con alto riesgo seleccionados según parámetros de FRAX[®] y no por la presencia de fractura vertebral prevalente y/o baja masa ósea, como disponemos hasta el momento.

En Reino Unido, las guías recomiendan la utilización de la herramienta FRAX® para saber si el paciente tiene un riesgo bajo y, por tanto, no necesita tratamiento farmacológico, si debe realizar la medición de DMO o si es candidato de tratamiento directamente. El umbral de intervención para cada edad es el del riesgo equivalente al de haber sufrido una fractura y, por tanto, aumenta con la edad (11).

En nuestro país distintos grupos de trabajo [AAQIS (12), Fridex (13), Ecosap (14), Gómez Vaquero (15)] han analizado el comportamiento de esta herramienta. Con los datos hasta hoy publicados, la herramienta infraestima el riesgo de fractura, fundamentalmente para fracturas principales, no tanto para fractura de cadera, donde parece que se ajusta más. Hemos de establecer los puntos de corte para intervención, ya sea para indicar la medición de DXA o para tratar directamente al paciente si es de alto riesgo.

La calculadora Garvan

Figura 2



The image shows a screenshot of a web browser displaying the 'Fracture Risk Calculator' from Garvan. The browser address bar shows the URL: <http://garvan.org.au/promotions/bone-fracture-risk/calculator/>. The page title is 'Fracture Risk Calculator'.

The main heading is 'FRACTURE RISK CALCULATOR'. Below it, the instruction reads: 'Fill out the following to estimate your fracture risk'.

The form contains the following fields and options:

- Full Name (optional):
- Sex? Male Female
- Age:
- Fractures since the age of 50 (excluding major trauma, e.g. car accidents):
- Falls over last 12 months:
- Do you have a Bone Mineral Density (BMD) measurement? Yes No
- T-scores:
- OR
- Densitometer: by DXA GE Lunar by DXA Hologic
- Actual BMD: g/cm²

At the bottom, there is a 'Disclaimer' section with the text: 'The results produced by our calculator should serve as a guide only. If concerned about your fracture risk, it is also important to consult your doctor or a bone specialist.' Below the disclaimer is a checkbox: I have read and understand the disclaimer.

En el 2007, se publicó otra calculadora de riesgo de fractura basada en los datos del estudio Dubbo de Australia (<http://garvan.org.au/bone-fracture-risk/>). En otro estudio posterior el modelo se extendió para establecer el riesgo de fractura por fragilidad a 5 y 10 años. El modelo utiliza factores de riesgo clínicos, como el antecedente de fractura (uno, dos o más de dos), la historia de caídas en el último año (uno, dos o más de dos), la edad, el peso o el valor de la DMO. Los autores desarrollaron dos modelos, uno con peso y otro con DMO. La diferencia en la precisión de la predicción es modesta, con lo que si no disponemos de DMO, puede utilizarse el modelo que solo incluye el peso. Limitaciones: no incluye otros factores de riesgo que sí incluye FRAX[®], por lo que si hay muchos FRC, puede infraestimar el riesgo; solo está disponible para pacientes mayores de 60 años y se basa en datos australianos, y no está validada en otras poblaciones.

La Qfracture

Figura 3

Es una herramienta de cálculo de riesgo de fractura realizada y validada en el Reino Unido. Se basa en datos recopilados en Atención Primaria de 357 médicos que incluyen más de 2 millones de pacientes (hombres y mujeres) (www.qfracture.org). Como FRAX®, registra tóxicos óseos, como el alcohol y el tabaco, y el antecedente familiar de fractura de cadera u osteoporosis. Incluye distintas comorbilidades y enfermedades y tratamientos farmacológicos que se asocian habitualmente a osteoporosis. A diferencia del FRAX®, sí incluye caídas (sí/no) y excluye fractura previa y DMO. Recientemente ha sido actualizado, mejorando la predicción de riesgo de fractura.

Las diferencias entre ellas se reflejan en la tabla 1.

Tabla 1. Comparación de las distintas escalas (Adaptado de cita 16)

	Garvan	Qfracture	FRAX®
Validez externamente	Sí	Sí	Sí
Calibrada	No	Sí (R. Unido)	Sí
Aplicabilidad	Desconocida	Reino Unido	45 países
Incluye caídas	Sí	Sí	No
Incluye DMO	Sí	No	Sí
Incluye fractura previa	Sí	No	Sí
Incluye antecedente familiar	No	Sí	Sí
Principal resultado	Incidencia	Incidencia	Probabilidad
Resultado al tratamiento evaluado	No	No	Sí

Pruebas en la valoración del paciente con riesgo de fractura osteoporótica

Determinaciones hematológicas y bioquímicas

Tienen que ser normales en la osteoporosis primaria, sin embargo, son importantes para descartar las OP secundarias más frecuentes.

Marcadores de recambio óseo

Proporcionan información sobre las tasas de resorción y formación ósea, sobre la actividad metabólica ósea. En la posmenopausia se aprecian aumentos de los marcadores de resorción y formación al mismo tiempo, observándose cambios similares en las osteoporosis de

recambio elevado, mientras que el tratamiento antirresortivo provoca un descenso en la producción de estos.

Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos marcadores no son lo suficientemente altas como para ser instrumentos diagnósticos útiles en la práctica clínica diaria.

Radiología convencional

La radiología convencional no es útil para el diagnóstico de OP. Los signos de osteopenia radiológica son más evidentes donde predomina el hueso trabecular (esqueleto axial y extremo distal de huesos largos, como fémur y radio), más sensible a los cambios metabólicos que este experimenta. Estos son evidentes cuando se ha perdido más del 30% de la masa ósea. Siempre se ha de solicitar una Rx de columna dorsal y lumbar cuando una paciente nos explica una caída y dolor en la espalda, o bien se ha producido una pérdida de altura de 3 cm o más.

La utilidad práctica de la radiología simple es la identificación de fracturas vertebrales, que pueden ser en forma de acuñaamientos, aplastamientos o biconcavidades.

Densitometría ósea

Permite el diagnóstico de OP sin fractura, proporciona información pronóstica acerca de la probabilidad de fractura y sirve de punto de partida para conocer la evolución de la masa ósea (MO), tanto en pacientes tratados como en no tratados. Aunque existen otras técnicas para medir la MO, la absorciometría radiológica de doble energía (DXA) es la más ampliamente utilizada. Destaca su elevada reproductibilidad, baja dosis de irradiación y capacidad para medir la densidad mineral ósea. Es una prueba no agresiva, que dura unos pocos minutos. La precisión de las determinaciones disminuye en presencia de osteofitos, calcificaciones extraesqueléticas, escoliosis y deformidad vertebral.

Es importante utilizar siempre el mismo aparato para medir la masa ósea mediante DXA y no comparar dos mediciones realizadas con diferentes instrumentos, debido a los coeficientes de variación de los instrumentos y del operador y a las diferentes tablas de referencia entre fabricantes.

Si tenemos en cuenta que la MO en la población sigue una distribución normal, los valores de DMO se expresan en forma de valores absolutos (g/cm^2) y en desviaciones estándar (DE) en relación a una población de referencia (escalas T y Z). La escala T representa el número de DE que un valor de la MO está por debajo o por encima del valor medio de la población joven,

mientras que la escala Z se refiere a individuos de la misma edad. Cada disminución de 1 DE en la DMO en cuello femoral, duplica el riesgo de fractura.

Así, la OMS categorizó en 1994 el valor de la MO en:

- **Normal:** el valor de contenido mineral óseo (CMO) o densidad mineral ósea (DMO) del paciente es superior a -1 DE, respecto al valor de referencia del adulto sano.
- **Osteopenia:** el valor de CMO o DMO del paciente está comprendido entre 1 y 2,5 DE por debajo de la media de referencia del adulto joven del mismo sexo.
- **Osteoporosis:** el valor de CMO o DMO del paciente se sitúa por debajo de 2,5 DE, respecto a la media de referencia del adulto joven del mismo sexo. Implica un elevado riesgo de fractura.
- **Osteoporosis severa o establecida:** cuando, junto a una DMO de OP, el paciente padece fractura ósea por fragilidad.

¿Cuándo debe solicitarse una densitometría?

- Mujeres menopáusicas que tengan uno más de los siguientes factores de riesgo: historia familiar de osteoporosis/fractura, menopausia precoz < 45 años, ooforectomía bilateral antes de la menopausia fisiológica, amenorrea prolongada > 1 año, IMC bajo ($< 19 \text{ kg/m}^2$), fumadoras activas.
- Antecedente de fractura por fragilidad después de los 45 años.
- Si existen patologías que afecten al metabolismo óseo o tratamientos osteopenizantes (ver tabla 4 del capítulo "Factores de riesgo de la fractura por fragilidad").
- Sospecha radiológica de osteoporosis y/o deformidad vertebral.
- Monitorización de la masa ósea durante el tratamiento farmacológico de la osteoporosis.
- Cuando así lo recomiende la herramienta FRAX®.

Debemos precisar que la densitometría ósea está justificada en aquellos pacientes en los que el resultado obtenido influirá en las decisiones terapéuticas.

En resumen, hemos de poder identificar a los pacientes con mayor riesgo de fractura. La presencia de factores de riesgo clínicos de fractura y la determinación de la DMO (mediante DXA u otra técnica) nos ayudarán. Se recomienda evaluar el riesgo individual absoluto de padecer

una fractura osteoporótica para cada paciente concreto. En este sentido debe considerarse la utilización de una calculadora de riesgo como parte de esta valoración global del riesgo de fractura de nuestro paciente e interpretar con precaución el riesgo en mayores de 80 años, pues el riesgo a 10 años puede infraestimar el riesgo a corto plazo.

Bibliografía

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994; 843:1-129.
2. Espallargues M, Estrada MD, Sampietro-Colom L, Granados A. Cribado de la osteoporosis en las personas mayores. *Med Clin (Barc)* 2001; 116:77-82.
3. Walker-Bone K, Reid DM, Cooper C. Is screening for osteoporosis worthwhile. *British Medical Bulletin* 1998; 54:915-27.
4. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288:1.889-97.
5. Bates DW, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry: clinical application. *JAMA* 2002; 288:1.898-900.
6. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX® and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385-97.
7. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1.033-46.
8. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFracture Scores. *BMJ* 2009; 339:b4.229.
9. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012; 344:e3.427.
10. Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, et al. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX® algorithm and Garvan nomogram. *Osteoporos Int* 2010; 21:863-71.
11. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:1.395-408.
12. Tebé Cordero C, Del Río LM, Di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, Espallargues M. Validation of the FRAX®. Predictive Model for Major Osteoporotic Fracture in a Historical Cohort of Spanish Women. *J Clin Densitom* 2013 Apr; 16(2):231-7.



13. Azagra R, Roca G, Encabo G. FRAX[®] tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 2012 October 22; 13-204.
14. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX[®] and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone* 2012; 50(1):373-7.
15. Gómez-Vaquero C, Roig-Vilaseca D, Bianchi M, Santo P, Narváez J, Nolla JM. Assessment of a set of FRAX[®]-based criteria for the indication of bone densitometry in Spanish postmenopausal women. *Med Clin (Barc)* 2013; 140(10):439-43.
16. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012. DOI 10.1007/s00198-012-2074-y.

Prevención de fracturas por fragilidad: medidas no farmacológicas, nutrición y estilo de vida, vitamina D y prevención de caídas

Dr. Álvaro Pérez Martín

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Miembro del Grupo Nacional de Enfermedades Reumatológicas de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Centro. Santander

Anular o disminuir el riesgo de fractura es el objetivo final de toda actuación sobre las personas susceptibles de padecerlas, siendo para ello fundamental conocer tanto la posible existencia de factores de riesgo como la modificación que sufre la masa ósea a lo largo de la vida. La aplicación de medidas no farmacológicas como las que fomentan hábitos de vida saludables y de fortalecimiento del hueso son tan importantes o más que un tratamiento farmacológico. Además, se ha demostrado que informar correctamente no aumenta el nivel de estrés y sí favorece la prevención.

El tejido óseo está en constante renovación a lo largo de toda la vida, alcanzándose el pico máximo de masa ósea aproximadamente entre los 25-35 años, perdiéndose lentamente a partir de esta edad; por ello, en los primeros años es donde más se puede actuar sobre el hueso y prevenir las posibles fracturas futuras.

Estas medidas no farmacológicas son aplicables tanto a la prevención primaria (desarrollo del máximo pico de masa ósea en edades tempranas) como secundaria (evitar una pérdida acelerada o un traumatismo) o terciaria (cuando ya se ha producido una fractura por fragilidad).

Deben, pues, recomendarse y aplicarse, salvo excepciones, en todos los pacientes con riesgo de fractura, así como en la población general.

Las medidas preventivas no farmacológicas incluyen:

- Hábitos dietéticos sanos.
- Eliminación de hábitos tóxicos.

- Actividad física.
- Aporte adecuado de vitamina D.
- Prevención de caídas.
- Uso de protectores de cadera.

Hábitos dietéticos sanos

Es uno de los factores modificables más importantes. Una alimentación equilibrada debe ser rica en todos los nutrientes básicos, los oligoelementos y las vitaminas, prestando especial atención al calcio y a la vitamina D. Debe evitarse un exceso de proteínas (> 1,5 g por kg/día), sodio y fosfatos; la dieta hiperproteica puede disminuir la absorción de calcio, mientras que un exceso de sodio puede aumentar la calciuria.

Asegurar una ingesta adecuada de calcio es muy importante tanto para alcanzar el pico de masa ósea como para disminuir su pérdida. El calcio inhibe el remodelado óseo reduciendo las concentraciones de paratohormona (PTH) circulante; sin embargo, se absorbe muy mal, por eso la mejor forma de adquirirlo es a través de la dieta, debiéndose usar suplementos farmacológicos solo si existe una imposibilidad de adquisición a través de los alimentos. La tabla 1 recoge el contenido en calcio de los alimentos.

Tabla 1. Contenido de calcio en los alimentos

Alimento	Cantidad (g)	Calcio (mg)
Lácteos		
Leche entera	100	118
Leche descremada	100	133
Leche semidesnatada	100	120
Leche condensada	100	250
Nata	100	300
Yogur natural	100	150
Yogur desnatado	100	180
Queso bola	100	900
Queso manchego	100	800
Queso Cheddar	100	740
Requesón	100	100
Cuajada	100	175

Tabla 1. Contenido de calcio en los alimentos (continuación)

Alimento	Cantidad (g)	Calcio (mg)
Pescado		
Sardinias en aceite	100	354
Anchoas en aceite	100	273
Legumbres y verduras		
Repollo	100	535
Col	100	200
Habas	100	115
Frutos secos		
Avellanas	100	250
Almendras	100	234
Frutas		
Cerezas	100	267
Naranja	100	41

La absorción del calcio se produce por un mecanismo dual: primero, mediante un transporte activo hasta alcanzar los 300-400 mg, y después, por difusión pasiva y de forma más lenta hasta un máximo de 600-800 mg.

Existen varios metaanálisis que demuestran el efecto beneficioso del calcio sobre la reducción de las fracturas; así, Tang y cols. (1) analizaron la utilización tanto de calcio solo como combinado con vitamina D en personas de más de 50 años, demostrando que se conseguía una reducción del 12% en el riesgo de sufrir una fractura, recomendando dosis de calcio y vitamina D de 1.200 mg/día y 800 UI/día, respectivamente.

Actualmente se recomienda una ingesta diaria de calcio dependiendo de la edad (tabla 2).

Tabla 2. Ingesta diaria recomendada de calcio según la edad

Edad	Dosis recomendada (mg/día)
0-6	400
6-12	400-700
1-6	600
6-10	1.000
10-24	1.200
Adulto	1.000
Mujer menopáusica	1.500
Embarazo y lactancia	1.200-1.400
Mayores de 65 años	1.200-1.600

Los suplementos farmacológicos producen con frecuencia efectos secundarios, como estreñimiento y más raramente nefrolitiasis; además ciertos fármacos, como el omeprazol y sus derivados, pueden interferir en su absorción; tampoco deben administrarse en pacientes con hipercalcemia o cálculos renales. Su administración es preferible que sea con la comida y cena para evitar la litiasis renal.

Es importante siempre potenciar la toma de calcio con otras medidas, como la adquisición de unos niveles adecuados de vitamina D.

Eliminación de hábitos tóxicos

Una recomendación saludable es evitar siempre todas las sustancias que puedan resultar tóxicas para el hueso; entre ellas se encontrarían el tabaco, el alcohol y otras sustancias, como la cafeína.

El **tabaco** es el principal factor a eliminar; está demostrado que produce una aceleración en la pérdida de la masa ósea, a través tanto de un efecto tóxico directo sobre las células óseas como de una alteración en la absorción intestinal del calcio. Todo esto aumenta el riesgo de fractura. Si además este consumo se produce en la época de la vida de formación del pico de masa ósea, el efecto negativo es mayor, de ahí la importancia de concienciar a los jóvenes en la adquisición de hábitos de vida saludables.

Existen estudios que demuestran también un descenso en los niveles sanguíneos de estrógenos en mujeres fumadoras, lo que supone un descenso del papel protector de estos (2). Se calcula que una mujer que fume un paquete al día en la época adulta tendrá aproximadamente un 5-10% menos de masa ósea en el inicio de la menopausia con respecto a una no fumadora.

En numerosas ocasiones se encuentra presente una asociación de tóxicos y factores de riesgo, ya que se asocian el tabaco, el alcohol y la falta de ejercicio físico con la consiguiente potenciación de la pérdida ósea.

El **alcohol** presenta efectos en el hueso tanto sobre la formación ósea como sobre la resorción, aunque de una manera más intensa sobre la primera.

Con la ingesta excesiva se produce una acción inhibitoria sobre los osteoblastos, además de aumentar el número de caídas por inestabilidad, lo que incrementa el riesgo de fractura ósea; además, la ingesta crónica puede producir un aumento de la resorción ósea a través

de un incremento en el número de osteoclastos, asociado con niveles más altos de calcio sérico y descenso de PTH.

En los alcohólicos crónicos se ha encontrado también una disminución de la vitamina D y de los niveles séricos de osteocalcina.

Parece existir un efecto dual, ya que con ingestas pequeñas existe una ligera ganancia de masa ósea, probablemente debido a un aumento de estrógeno endógeno, mientras que con ingestas altas existe un incremento del riesgo de fractura ósea; se considera que aumenta el riesgo de fractura en consumos de más de 3 unidades de etanol al día (1 unidad: 8-10 g de alcohol). Este efecto del alcohol sobre la masa ósea no parece relacionarse con la aparición o no de cirrosis.

A los pocos días de cesar la ingesta alcohólica ya se aprecia una mejoría ósea, aunque es necesario casi 2 años para que esta se pueda apreciar mediante densitometría ósea.

El efecto de la **cafeína** sobre la masa ósea está más discutido, produce mayor pérdida urinaria de calcio, por lo que se recomienda no superar las cuatro tazas de café al día.

Actividad física

Tiene efectos beneficiosos, en la época de crecimiento mejora el pico de masa ósea, disminuye la pérdida posterior tras la menopausia, e incluso produce alivio del dolor articular. Es importante para mejorar la función muscular, los reflejos y el equilibrio, lo que contribuye a reducir las caídas.

No existe un tipo de ejercicio específico óptimo, este debe ser sistémico, individualizado y adaptado a cada sujeto según su capacidad física, aunque suele ser recomendable cualquiera de intensidad moderada, que suponga esfuerzo contra gravedad o resistencia y en el que intervengan varios grupos musculares. Es importante evitar la inactividad física, ya que produce un aumento muy rápido de la pérdida de hueso, y el ejercicio excesivo cuando se acompaña de mala nutrición o grasa corporal reducida.

En mujeres posmenopáusicas existe un efecto pequeño estadísticamente significativo sobre la mejora de la densidad ósea con la realización de ejercicio físico, siendo los de resistencia progresiva los más efectivos a nivel de cuello de fémur, mientras que lo son a nivel de columna vertebral los programas que incluyen más de un tipo de ejercicio (3).

A nivel de columna son útiles los ejercicios de extensión, estando contraindicados los de flexión forzada por el riesgo de producir fracturas.

Entre los ejercicios más fácilmente aplicables se encuentra el andar de forma moderada casi todos los días, aproximadamente 30-60 minutos al día, remarcando la necesidad de la constancia en el tiempo para su eficacia.

Los ejercicios de reeducación del equilibrio y control postural, como el taichi, o el baile, son recomendables para mejorar el balance muscular, fomentando la potencia y elasticidad muscular, produciendo más seguridad al paciente y descenso en el número de caídas.

El ejercicio es fácil de aplicar y de reducido coste, por lo que debe considerarse como una intervención básica.

Aporte adecuado de vitamina D

La vitamina D interviene de manera muy activa sobre el metabolismo mineral óseo, pero también se conocen cada vez más sus efectos beneficiosos extraóseos.

Casi toda la vitamina D de nuestro organismo (90%) proviene de la transformación ocurrida en la piel por exposición a la radiación ultravioleta, no existiendo peligro de intoxicación, ya que el exceso se degrada; el otro 10% se obtiene por la dieta. Con los años se va perdiendo la capacidad de adquirir vitamina D mediante la exposición solar. En los países con pocas horas de sol, la dieta supone un importante complemento para conseguir cifras adecuadas de vitamina D, usando principalmente alimentos fortificados, ya que estos de por sí contienen poca cantidad (tabla 3).

Tabla 3. Contenido de vitamina D en los alimentos

Alimento	Contenido vitamina D (UI/100 g)
Crustáceos, moluscos	Trazas
Leche, yogur	0,4-1,6
Queso	1,2-20
Huevo	70
Mantequilla	40-120
Pescados grasos (salmón, atún, sardina)	600-1.000
Aceite de hígado de bacalao	12.000

La vitamina D actúa sobre las células intestinales aumentando la absorción de calcio, y sobre el riñón y el hueso regulando el metabolismo del calcio y del fósforo, que son imprescindibles para una correcta mineralización; un descenso del calcio en sangre produce un aumento de la PTH y a su vez un estímulo para aumentar la producción renal de 1,25(OH)2D.

Existen receptores para la vitamina D en muchas células de numerosos tejidos (cerebro, mama, músculo, colon, piel, corazón, vasos sanguíneos, próstata, sistema inmune), por lo que presentan acciones extraóseas muy importantes, entre ellas se encuentra la mejora de la función y coordinación neuromuscular, que supone una reducción del riesgo de caídas y, por tanto, del de fracturas.

Existen diferentes valores séricos de vitamina D en poblaciones tanto sanas como enfermas, por lo que es difícil definir un nivel óptimo. La forma más aceptada de medir el nivel de vitamina D de un sujeto es mediante la concentración sérica de 25(OH)D3, y aunque su medida presenta en ocasiones problemas de precisión y reproducibilidad, se ha calculado que con niveles superiores a 30-40 ng/ml (75-100 nmol/l) se consigue la máxima absorción intestinal de calcio y los niveles más bajos de PTH; por tanto, los niveles recomendados deberían estar entre 30 y 75 ng/ml, considerando que hay una insuficiencia con cifras entre 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) y deficiencia por debajo de 20 ng/ml (< 50 nmol/l) (esto supone un riesgo de osteomalacia o raquitismo) (4).

Existe la paradoja de que los países del norte de Europa presentan niveles de vitamina D más altos que los del sur donde hay mayor exposición solar, esto es debido al incremento del uso de alimentos fortificados.

Debemos tener especial precaución en los ancianos, ya que frecuentemente existe un déficit de absorción intestinal de vitamina D y de síntesis a través de la piel, lo que, unido a una menor exposición solar por estar institucionalizados o inmovilizados en su domicilio, hace necesario un aporte exógeno de vitamina D con frecuencia.

La International Osteoporosis Foundation (IOF) recomienda una dosis de 800-1.000 UI/día, pudiendo subir hasta 2.000 UI si existe riesgo de niveles bajos (osteoporosis, baja exposición solar, etc.) (5).

El riesgo de producir toxicidad ha limitado las recomendaciones máximas, considerando 150 ng/ml (375 nmol/l) séricos de 25(OH)D el límite de seguridad para evitar una hipercalcemia; en resumen y aunque en condiciones normales la dosis adecuada de vitamina

D podría definirse como 800 UI/día en adultos sanos, se necesitan cifras superiores para obtener el beneficio de las acciones extraesqueléticas de la vitamina D, por lo que diversos autores recomiendan cantidades superiores, entre 1.000-2.000 UI, para obtener niveles más altos sin riesgo de toxicidad (6).

Con dosis diarias de 700-800 UI de vitamina D y calcio se ha apreciado un descenso del riesgo de fractura no vertebral del 23% y de cadera del 26%, no encontrándose protección con dosis más bajas (inferiores a 400 UI/día) (7); tampoco se ha encontrado reducción del riesgo de fractura con la administración de vitamina D en monoterapia (sin calcio).

Con la vitamina D se han encontrado otros efectos beneficiosos extraóseos, debido a la existencia de receptores en numerosas localizaciones, entre los más importantes se encuentran la reducción de la mortalidad total y de las caídas (8).

Un déficit de vitamina D se asocia a debilidad muscular y afectación mayor en la musculatura proximal, ya que influye en la maduración y correcto funcionamiento del músculo.

Un metaanálisis apreció un descenso en el riesgo de caídas del 22% con la administración de vitamina D en comparación con los que solo recibieron calcio o placebo (9); también una reciente revisión Cochrane apreció una reducción del riesgo de caída con la administración de suplementos de vitamina D en sujetos con bajos niveles séricos (10).

Un aporte de vitamina D en personas con deficiencia, como pueden ser muchos ancianos, puede producir un incremento de la fuerza muscular, una mejora del equilibrio y, por tanto, de la capacidad funcional, disminuyendo las caídas y el riesgo de fracturas no vertebrales.

Otros estudios han sugerido la existencia de una relación inversa entre la intensidad del dolor musculoesquelético y los niveles de vitamina D (11).

Es aconsejable que los pacientes con un tratamiento farmacológico (anabolizante o anti-resortivo) para reducir el riesgo de fractura reciban suplemento tanto de calcio como de vitamina D, ya que todos los estudios se han realizado con ellos, siempre y cuando las necesidades de calcio y vitamina D no queden cubiertas con la dieta.

Prevención de caídas

Es tan importante evitar las caídas como mantener la masa ósea. Es difícil calcular su incidencia, ya que suelen ser minusvaloradas por considerarlas algo normal en los ancia-

nos, pero se calcula que aproximadamente el 35% de los mayores de 75 años se caen, fracturándose en el 4-6% de estas caídas. Sin embargo, tan solo el 1% aproximadamente sufrirá una fractura de cadera, lo que demuestra que existen otros factores implicados como la dirección de la caída o la absorción del impacto. El riesgo de caídas aumenta con la edad, siendo más frecuente en las mujeres.

Algunos de los factores de riesgo de las caídas serán evitables, otros no, pero conocer y evitar todos los que se pueda es una medida muy útil para reducir el riesgo de fractura; podemos clasificarlos en extrínsecos al paciente e intrínsecos (por condiciones o enfermedades del propio sujeto) (tabla 4).

Tabla 4. Factores de riesgo de las caídas

Extrínsecos	Intrínsecos
– Mala iluminación	– Edad avanzada
– Barreras arquitectónicas	– Caídas previas
– Alfombras sueltas	– Trastornos visuales o auditivos
– Escaleras	– Déficit cognitivo
– Sillas bajas	– Alteraciones de la marcha, equilibrio, postura
– Baño mal adaptado	– Déficit de vitamina D
– Suelo deslizante	– Toma de fármacos: hipnóticos, antihipertensores
– Cama de altura inadecuada	– Otros: síncope, vértigo, hipotensión ortostática, diabetes
– Mascotas	

La medida más eficaz para reducir las caídas consiste en la aplicación de programas multifactoriales centrados en una evaluación sistemática de los factores de riesgo, seguido de una intervención individualizada (12).

Uso de protectores de cadera

Su objetivo es evitar traumatismos sobre la cadera, ya que, a diferencia de las fracturas vertebrales, casi todas las de cadera presentan un antecedente traumático.

A la hora de producirse una fractura existen factores relacionados con ella, como son la energía, la orientación de la caída, la localización del impacto, la longitud de los huesos y la energía absorbida por los tejidos.

La aplicación de protectores es especialmente útil en regiones como el trocánter mayor y en sujetos institucionalizados, con alteraciones físicas, neurológicas o de la estabilidad;

actúan a través de amortiguar el impacto. Sin embargo, la aceptabilidad de los protectores puede ser un problema debido a la incomodidad que en ocasiones produce.

La tabla 5 recoge las diferentes medidas no farmacológicas y su grado de recomendación.

Tabla 5. Grados de recomendación de las diferentes medidas no farmacológicas

Intervención	DMO	Fractura vertebral	Fractura fémur
Calcio dietético	B o C	B o C	B o C
Suplemento de calcio (vitamina D)	A	B o C	B o C
Ejercicio físico	A	B o C	B
Cese de fumar	B o C	B o C	B o C
Reducción consumo alcohol	D	D	B o C
Protectores cadera	–	–	A

Las recomendaciones se clasifican en grados de evidencia: A: basado en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o al menos un ECA bien diseñado; B: estudios sistemáticos de cohortes, casos y controles, ECA de baja calidad; C: series de casos, estudios de cohortes de baja calidad, y D: opinión de expertos. Tomado de González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, Del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp 2008; 208(Suppl. 1):1-24.

Puntos clave

- Es importante realizar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todas las etapas de la vida.
- Se debe recomendar la realización de ejercicio, adaptándolo a la edad y a las características físicas del paciente.
- Para prevenir caídas se deben aplicar medidas generales de prevención y medidas individualizadas, siendo especialmente rentable en ancianos institucionalizados.

Bibliografía

1. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370(08):657-66.

2. Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. Cigarette Smoking, Serum Estrogens, and Bone Loss During Hormone-Replacement Therapy Early After Menopause. *New England Journal of Medicine* 1985; 313(16):973-5.
3. Howe T, Shea B, Dawson L, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour R, Caldwell L, Creed G. Ejercicios para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 7. Art. No.: CD000333. DOI: 10.1002/14651858.CD000333.
4. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3; 1:53-64.
5. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 27(7):1.151-4.
6. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010; 340:b5664. doi:10.1136/bmj.b5664.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(18):2.257-64.
8. Avenell A, Gillespie W, Gillespie L, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub3.
9. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: A 3-Year Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med* 2006; 166:424-30.
10. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15:CD007146.
11. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1.448-52.
12. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttrop MJ, et al. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMJ* 2004; 328:680-7.

Tratamiento farmacológico

Dr. Manuel Muñoz Torres

Especialista en Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. Profesor Asociado de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada

Consideraciones generales

La capacidad de los fármacos para reducir el riesgo de fractura se encuentra establecida fundamentalmente en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (valores de densidad mineral ósea $< 2,5$ DE o fracturas por fragilidad prevalentes). La evidencia de la eficacia antifractura de las intervenciones farmacológicas disponibles en pacientes con osteopenia y sin fracturas prevalentes es, por el momento, limitada. La reducción del riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis establecida no es dependiente de la edad. Así, los pacientes de edad avanzada se benefician tanto del tratamiento farmacológico como aquellos más jóvenes (www.effectivehealthcare.ahrq.gov/lbd.cfm) (1).

Todas las intervenciones farmacológicas disponibles para prevenir fracturas por fragilidad pueden presentar efectos adversos. Esta circunstancia debe ser considerada cuando se establece un plan de actuación terapéutica individualizado. La adherencia y persistencia de los tratamientos farmacológicos es variable y tiene una influencia relevante en los resultados finales. La duración del tratamiento farmacológico es controvertida. Para fracturas no vertebrales la efectividad de tratamientos prolongados se ha descrito para mujeres con criterios densitométricos de osteoporosis ($T\text{-score} < 2,5$ DE) o fracturas por fragilidad prevalentes (2).

En España, los fármacos utilizados con más frecuencia para prevenir las fracturas por fragilidad incluyen: bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato), denosumab, teriparatida, ranelato de estroncio y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (raloxifeno y bazedoxifeno). Todos estos fármacos han mostrado su capacidad para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Además, algunos han mostrado su eficacia en fracturas no vertebrales y otros, de forma específica, para fracturas de cadera (3). En la tabla 1 se resume la eficacia de los diferentes fármacos sobre las principales fracturas por fragilidad.

Tabla 1. Eficacia anti fractura de los fármacos antiosteoporóticos en la osteoporosis posmenopáusia

Fármaco	Vertebral	No vertebral	Cadera
Alendronato	√	√	√
Risedronato	√	√	√
Zoledronato	√	√	√
Ibandronato	√	*	ND
Denosumab	√	√	√
Teriparatida	√	√	ND
Ranelato de estroncio	√	*	*
Raloxifeno	√	ND	ND
Bazedoxifeno	√	*	ND

√: eficacia demostrada, *: Eficacia demostrada en subpoblaciones (análisis *post hoc*), ND: eficacia no demostrada.
Adaptado de Kanis JA, et al. (4)

Agentes específicos

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea que ejercen su efecto mediante la reducción del reclutamiento y actividad de los osteoclastos y el aumento de su apoptosis. La biodisponibilidad de los bifosfonatos orales es baja (alrededor del 1%) y se altera con la ingestión concomitante de alimentos, bebidas y calcio. Una vez depositados en el hueso su vida media es muy larga (4).

Alendronato (70 mg/semana/vo) y risedronato (35 mg/semana/vo) son los compuestos más utilizados. En ensayos clínicos, alendronato ha mostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera en un 50% en mujeres con fracturas vertebrales prevalentes (5). En mujeres no fracturadas, alendronato reduce en un 35% el riesgo de fracturas clínicas en aquellas con una DMO de cadera < 2,5 DE (6). Risedronato, en mujeres con fracturas vertebrales prevalentes, ha mostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales (40-50%) y no vertebrales (30-36%) (7). En mujeres osteoporóticas entre 70-79 años, risedronato disminuye el riesgo de fractura de cadera hasta en un 40% (8).

Ibandronato (2,5 mg/día/vo) reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 50-60% en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida (9). El efecto sobre fracturas no vertebrales solo se ha estimado mediante análisis *post hoc*. La dosis de 150 mg/mensual (la formulación disponible en España) ha mostrado ser equivalente a la dosis diaria en estudios farmacológicos (10). Ensayos clínicos amplios con zoledronato (5 mg/año/iv durante 3 años) en mujeres con osteoporosis posmenopáusica han mostrado la eficacia de esta pauta para reducir la incidencia de fracturas vertebrales (70%) y de cadera (40%) (11). Además, se ha descrito su efecto para reducir mortalidad (16%) cuando se administra precozmente tras una fractura de cadera (12).

No obstante, dado que las reducciones en valores absolutos de fracturas de cadera son bajos, es necesario tener en cuenta dichos valores y los NNT (*number needed to treat*) a la hora de tomar decisiones clínicas.

El perfil global de seguridad de los bifosfonatos es favorable. Los bifosfonatos administrados por vía oral pueden ocasionar trastornos gastrointestinales, en general, leves. La osteonecrosis de mandíbula (ONJ) se ha descrito con una frecuencia baja (1/100.000) en pacientes osteoporóticos tratados con bifosfonatos administrados por vía intravenosa y oral (13). La relación causal no está adecuadamente establecida. El uso de bifosfonatos a largo plazo se ha relacionado con mayor riesgo de fractura subtrocantérea atípica. La magnitud de este efecto no se encuentra establecida y la prevalencia de esta fractura es muy baja (14).

Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal frente a ligando de RANK (RANKL) que actúa inhibiendo la diferenciación y activación de los osteoclastos. De esta forma su mecanismo de acción es el de un potente y reversible antirresortivo. En el ensayo clínico pivotal (FREEDOM *trial*) se evaluó la eficacia del tratamiento con denosumab (60 mg/6 meses/sc) en mujeres con osteoporosis posmenopáusica (23% con fracturas vertebrales prevalentes). En la evaluación a los 3 años de la duración del ensayo, las pacientes tratadas mostraron una disminución de la incidencia de fracturas vertebrales del 68%, no vertebrales del 20% y de cadera del 40% (15). Estudios de extensión a 5 y 6 años (no aleatorizados y no comparativos frente a placebo u otros tratamientos) indican que la DMO continúa aumentando y la eficacia anti fractura se mantiene (16). La eficacia de denosumab sobre el riesgo de fractura es particularmente relevante en pacientes de alto riesgo estimado por la herramienta FRAX® (17). Los datos disponibles en la actualidad indican

que el perfil global de seguridad es favorable, sin que se haya demostrado acumulación del fármaco en el tejido óseo. En los estudios de extensión en pacientes con osteoporosis posmenopáusica, se han descrito casos aislados de ONJ y fracturas atípicas de fémur (16). Metaanálisis de ensayos clínicos en pacientes con osteoporosis no han identificado diferencias frente a placebo en efectos adversos graves (18). La principal contraindicación del fármaco es la presencia de hipocalcemia, recomendándose la monitorización de la calcemia en pacientes con enfermedad renal crónica.

Teriparatida

Teriparatida es el fragmento 1-34 de la hormona paratiroidea humana sintetizada por técnicas de recombinación de ADN (rhPTH 1-34). Su administración subcutánea diaria resulta en un aumento del número y actividad de los osteoblastos, lo que conduce a un aumento de la masa ósea y una mejoría de la arquitectura trabecular y cortical. En mujeres con osteoporosis posmenopáusica y fracturas vertebrales prevalentes, el tratamiento con teriparatida (20 mcg/día/sc) durante una mediana de 21 meses ha demostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales (65%) y no vertebrales (35%) con significativos aumentos de la DMO en columna y cadera (19). La duración máxima aprobada del tratamiento es de 24 meses por razones de seguridad. Se han descrito efectos beneficiosos sobre fracturas no vertebrales hasta 30 meses después de suspender el tratamiento (20). Los efectos adversos más comunes son náuseas, calambres en piernas, cefaleas y mareos, que raramente obligan a suspender el tratamiento. Aunque pueden producirse leves y transitorios aumentos de la calcemia, no se requiere su monitorización (4). Las contraindicaciones para el uso de teriparatida incluyen otras enfermedades óseas distintas de la osteoporosis: hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, elevación inexplicada de fosfatasa alcalina y radioterapia previa sobre el tejido óseo (21).

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio es una molécula compuesta por una parte orgánica (ácido ranélico) y dos átomos de estroncio. Aunque estudios en modelos animales sugieren que ranelato de estroncio puede desacoplar el remodelado óseo (disminuir la actividad osteoclástica y aumentar la actividad osteoblástica), su mecanismo de acción en humanos no se encuentra bien establecido. El tratamiento con ranelato de estroncio (2 g/día/vo) en mujeres con osteoporosis posmenopáusica establecida disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en un 41% (22). En pacientes de alto riesgo también se ha comprobado una

reducción del riesgo de fracturas no vertebrales del 16% (23). El efecto sobre fracturas de cadera solo se ha descrito en análisis *post hoc* (24). Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales (náuseas y diarrea). Análisis de seguridad han mostrado un discreto aumento (RR: 1,42) del riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, por lo que está contraindicado en pacientes con un riesgo aumentado de estos eventos (25). En la actualidad se están realizando análisis para evaluar la seguridad cardiovascular global.

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) constituyen un grupo de compuestos, de estructura diversa, que se unen al receptor de estrógenos ejerciendo una acción agonista o antagonista sobre diversos tejidos diana. Raloxifeno fue el primer SERM con indicación aprobada para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas. El tratamiento con raloxifeno (60 mg/día/vo) en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas, con o sin fracturas vertebrales prevalentes, disminuye el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en un 30-50% (26). No se ha evidenciado una reducción significativa de fracturas de cadera ni del conjunto de las no vertebrales. El tratamiento con raloxifeno es bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes descritos han sido sofocos, calambres en miembros inferiores y la aparición de un leve edema periférico. El efecto adverso grave más común ha sido el incremento en el riesgo de episodios de trombosis venosa profunda (RR: 1,4). Los datos de seguridad a largo plazo (5-8 años) indican que raloxifeno no incrementa la mortalidad global ni modifica el riesgo de enfermedad coronaria (27). Se ha descrito una disminución en riesgo de cáncer de mama invasivo (alrededor del 60%) en mujeres posmenopáusicas en tratamiento con raloxifeno (27).

Bazedoxifeno es un nuevo SERM que ha sido aprobado en algunos países de Europa. En ensayos clínicos en fase 3 en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas (56% con fracturas vertebrales prevalentes) el tratamiento con bazedoxifeno (20 mg/día/vo) disminuyó el riesgo de fracturas vertebrales en un 42% (28). El efecto sobre fracturas no vertebrales (reducción de un 30%) solo ha podido ser determinado en análisis *post hoc* (29). En contraste con raloxifeno, la eficacia de bazedoxifeno es dependiente del nivel de riesgo de fractura evaluado determinado mediante la herramienta FRAX®. El perfil de seguridad es comparable al descrito para raloxifeno (30).

Otros agentes farmacológicos

La terapia hormonal sustitutiva (THS) y la calcitonina han sido utilizadas para la prevención de las fracturas por fragilidad. En la actualidad no tienen esta indicación aprobada. En ensayos clínicos, la THS ha mostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales (incluyendo fractura de cadera) en un 25% (31). Sin embargo, el estudio *Women Health Initiative* (WHI) mostró un aumento de riesgo de cáncer de mama, enfermedad cardiaca coronaria e ictus (32). El balance global se consideró desfavorable. Los estudios con calcitonina han mostrado un modesto beneficio sobre el riesgo de fracturas vertebrales, pero sin efectos sobre fracturas no vertebrales o de cadera (33). Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEPMS) ha suspendido la comercialización de las formulaciones intranasales tras comprobarse un aumento de la incidencia de neoplasias en tratamientos prolongados (34).

Perfiles de pacientes y tratamiento basado en objetivos

La ausencia de estudios *head to head* evaluando riesgo de fracturas entre las diferentes intervenciones farmacológicas implica un componente de arbitrariedad para diseñar un algoritmo de intervención farmacológica. La estrategia óptima debería ser una pauta de tratamiento basada en objetivos encaminados a reducir hasta un punto aceptable el riesgo de fractura. Esta aproximación debe ser individualizada considerando la eficacia de la intervención, sus efectos adversos, el perfil de riesgo, las comorbilidades, el impacto económico y las preferencias del paciente (35, 36). Con la evidencia disponible en la actualidad, una aproximación sencilla puede establecerse con escenarios básicos:

- Agentes de primera línea (con eficacia demostrada en reducción de fracturas vertebrales, cadera y no vertebrales, algunos de ellos con un único estudio de referencia): alendronato (5, 6), risedronato (7, 8) y zoledronato (11). Para seleccionar la intervención más adecuada, debe ser establecida una estrategia que incluya análisis de coste-efectividad. Denosumab (15) puede considerarse como alternativa en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas.
- Pacientes de muy alto riesgo o fracaso a antirresortivos (más de 2 fracturas vertebrales): teriparatida (37).
- Agentes de segunda línea (sin eficacia demostrada en reducción de fracturas en todas las localizaciones o haberlo hecho en análisis *post hoc* de subpoblaciones específicas): ibandronato, ranelato de estroncio, raloxifeno y bazedoxifeno.

Otras enfermedades con aumento de la fragilidad ósea

Otras enfermedades distintas de la osteoporosis posmenopáusica se asocian a fragilidad ósea y un aumento significativo del riesgo de fractura. Entre estas merecen especial atención la osteoporosis del varón y la osteoporosis inducida por glucocorticoides (GC). En estas enfermedades la evidencia sobre la eficacia de las intervenciones farmacológicas es limitada y se basa fundamentalmente en los cambios en la DMO. En la osteoporosis del varón, las guías clínicas nacionales e internacionales recomiendan en pacientes con alto riesgo de fractura el tratamiento con bifosfonatos (alendronato, risedronato, zoledronato) o teriparatida (3, 38). En varones con carcinoma de próstata, alto riesgo de fractura y tratamiento con terapia de privación androgénica, la intervención con denosumab o zoledronato ha mostrado beneficios (39).

La administración de GC es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. En la pérdida ósea influyen la dosis diaria y el tiempo de administración (dosis acumulada). No se puede establecer con exactitud la dosis mínima por debajo de la cual no se produce pérdida ósea. En conjunto, la incidencia de osteoporosis se estima en un 50% en enfermos tratados durante más de 6 meses (3). Los fármacos con indicación aprobada para prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides incluyen a bifosfonatos (alendronato, risedronato, zoledronato) y teriparatida. La duración del tratamiento no se encuentra establecida (40).

Diversas enfermedades endocrinológicas y nutricionales se asocian a un aumento de la fragilidad ósea. La diabetes mellitus, los estados de hipogonadismo, el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo, la anorexia nerviosa y los pacientes sometidos a cirugía bariátrica son las más destacadas. Aunque la evidencia de las intervenciones farmacológicas para prevenir las fracturas por fragilidad en estos desórdenes es limitada, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición ha publicado recientemente unas guías de práctica clínica para abordar su manejo (www.seen.es) (41).

Bibliografía

1. Treatments To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: An Update to the 2007 Report, Comparative Effectiveness Review No. 53, prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center, a Rand Health Center, under Contract No. HHS 290-2007-10062-1 for the Agency for Healthcare Research and Quality, March 2012.
2. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *N Engl J Med* 2012; 366:2.051-3.

3. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, Pérez Edo, Díaz López JB, Jódar Gimeno E, Hawkins F Carranza. Guías de práctica clínica en osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp 2007; 207 (Supl 4):3-13.
4. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int 2008; 19:733-59.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348:1.535-41.
6. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280:2.077-82.
7. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282:1.344-52.
8. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001; 344:333-40.
9. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19:1.241-9.
10. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. Curr Med Res Opin 2008; 24:237-45.
11. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356:1.809-22.
12. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. New Engl J Med 2007; 357:1-11.
13. Rizzoli R, Burllet N, Cahall D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. Bone 2008; 42:841-7.
14. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2010; 25:2.267-94.
15. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361:756-65.

16. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, Wang A, Bradley MN, Franchimont N, Geller ML, Wagman RB, Cummings SR, Papapoulos S. The Effect of 3 or 6 Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Aug 26. [Epub ahead of print].
17. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A, Lewiecki EM, Lorenc R, Libanati C, Kanis JA. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res* 2012; 27:1.480-6.
18. Von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride JE, Xie F. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41:178-86.
19. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1.434-41.
20. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, Halse J, Lindsay R, Dalsky GP, Mittlak BH. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1.507-13.
21. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24:23-57.
22. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
23. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2.816-22.
24. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV (2011) A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX®. *Osteoporos Int* 2011; 22:2.347-55.
25. Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate) EMA/258269/2013.
26. Ettinger B, Black DM, Mittlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-45.

27. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355:125-37.
28. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1.923-34.
29. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Teglbjaerg CS, Felsenberg D, Mairon N, Constantine GD, Adachi JD. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012; 23:351-63.
30. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009; 44:1.049-54.
31. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1.729-38.
32. Roussow JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix A, Kooperberg C, Stefanick ML. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
33. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:570-8.
34. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/07/news_detail_001573.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1 (enlace revisado el 24 de julio de 2012).
35. Cummings SR, Cosman F, Eastell R, Reid IR, Mehta M, Lewiecki EM. Goal-directed treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2013; 28:433-8.
36. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, Petak SM. AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010; 16 (Suppl 3):1-37.
37. Oswald AJ, Berg J, Milne G, Ralston SH. Teriparatide Treatment of Severe Osteoporosis Reduces the Risk of Vertebral Fractures Compared with Standard Care in Routine Clinical Practice. *Calcif Tissue Int.* 2013 Sep 13. [Epub ahead of print].
38. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013.
39. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, Finkelstein JS. Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1.802-22.

40. Lekomwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, Cooper C, Díez Pérez A, Eastell R, Hofbauer LC, Kanis JA, Langdahl BL, Lesnyak O, Lorenc R, McCloskey E, Messina OD, Napoli N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Sambrook PN, Silverman S, Sosa M, Stepan J, Suppan G, Wahl DA, Compston JE; Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23:2.257-76.
41. Reyes García R, Jódar Gimeno E, García Martín A, Romero Muñoz M, Gómez Sáez JM, Luque Fernández I, Varsavsky M, Guadalix Iglesias S, Cano Rodríguez I, Ballesteros Pomar MD, Vidal Casariego A, Rozas Moreno P, Cortés Berdonces M, Fernández García D, Calleja Canelas A, Palma Moya M, Martínez Díaz-Guerra G, Jiménez Moleón JJ, Muñoz Torres M; Grupo de Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Clinical practice guidelines for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions. *Bone Metabolism Working Group of the Spanish Society of Endocrinology*. *Endocrinol Nutr* 2012; 59:174-96.

Optimización del abordaje terapéutico. Itinerario en la práctica clínica

Dr. Daniel Martínez Laguna

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CAP Sant Martí de Provençals. Barcelona.

Miembro del Grupo de Trabajo en Osteoporosis de la CAMFIC

El seguimiento de los pacientes con osteoporosis debe ser básicamente clínico. En las diferentes consultas de Atención Primaria es útil revisar aspectos en relación con la correcta toma del fármaco y el cumplimiento del mismo. Otro aspecto clave es la necesidad de reevaluar el tratamiento periódicamente, y particularmente después de 5 años.

Los bifosfonatos deben ser tomados en ayunas y con un vaso de agua, y durante 30-60 minutos el paciente no debe permanecer en decúbito; ranelato de estroncio se ha de separar de la toma de los alimentos unas 2 horas y, siguiendo las recomendaciones del ensayo clínico, mejor después de 2 horas de cenar. Denosumab debe ser administrado de forma subcutánea cada 6 meses. Es importante mantener esta frecuencia y no adelantar ni atrasar más allá de 2 semanas la administración semestral. El resto de fármacos para la osteoporosis no tienen una recomendación específica de toma. En caso de no seguir estas recomendaciones, la absorción del fármaco y la eficacia disminuyen y, por tanto, su efecto puede reducirse y también pueden aparecer más efectos adversos.

Diferentes estudios (1, 2) sobre el cumplimiento en osteoporosis observan que al año de haber iniciado el tratamiento entre un 40 y un 50% no lo continúa. En un trabajo realizado en Atención Primaria en Cataluña (3), donde se analizaron los pacientes que iniciaban un fármaco para la osteoporosis entre 2007 y 2011, se observó que las tasas de discontinuación del tratamiento oscilaban entre el 50 y el 77%, según el fármaco. Los pacientes que cumplen el tratamiento presentan una reducción del riesgo relativo de fractura de fémur del 60%, en comparación a aquellos que no lo cumplen (4), o del 14% de cualquier tipo de fractura (5). Además, la adherencia al tratamiento se asocia a una reducción del 9% de los costes totales sanitarios a los 3 años y una disminución cercana al 50% de la probabilidad de ingreso hospitalario (6).

A diferencia de otras enfermedades crónicas asintomáticas, en la osteoporosis no disponemos de una herramienta clínica que nos permita detectar los pacientes incumplidos.

dores; la densitometría no nos aporta ninguna información en este sentido. Podemos utilizar cuestionarios de cumplimiento terapéutico genéricos, como son Morinsky-Green o Haynes-Sackett. Recientemente ha sido publicado un cuestionario específico para valorar el cumplimiento terapéutico en la osteoporosis, el cuestionario ADEOS (7), validado también al castellano y con una sensibilidad superior al 80% y un valor predictivo negativo próximo al 90% (8).

Así pues, debemos de buscar estrategias para asegurar un correcto cumplimiento del tratamiento. En primer lugar es necesario dar al paciente toda la información que nos solicite sobre la enfermedad y el tratamiento, y nos debemos asegurar que haya entendido toda la información proporcionada. A la hora de elegir el tratamiento, además de considerar la eficacia del fármaco para prevenir fracturas, también hemos de tomar en consideración otros aspectos, como pueden ser el coste del tratamiento o las preferencias del paciente. Un metaanálisis (9) concluye que los pacientes prefieren [RR = 2,42 IC95% 2,11-2,82 $p < 1 \times 10^{-8}$] y consideran más adecuado [RR = 3,10 IC95% 2,62-3,62 $p < 1 \times 10^{-8}$] el tratamiento a base de una sola dosis mensual de ibandronato que una dosis semanal de alendronato. El estudio DAPS (10) es un ensayo cruzado en el que participan 250 mujeres no tratadas previamente y pretende analizar la adherencia y preferencia de denosumab en comparación a alendronato semanal. A los 12 meses la adherencia es superior en las pacientes que reciben denosumab (88,1% vs. 76,6%; $p = 0,026$). A los 12 meses se realiza un cambio en el tratamiento y la adherencia a los 24 meses continúa siendo superior en las pacientes tratadas con denosumab (92,5% vs. 63,5%; $p < 0,001$). De las 198 mujeres que manifiestan sus preferencias sobre tratamiento, el 92,4% prefiere inyecciones subcutáneas cada 6 meses que un comprimido oral semanal.

Otro aspecto que debemos considerar durante el seguimiento de los pacientes tratados es la aparición de nuevas fracturas. Es bien conocido que la reducción del riesgo de fractura para las diferentes localizaciones depende del tipo de fármaco, pero nunca es del 100%; en el mejor de los casos podemos conseguir una reducción del 70% del riesgo de fractura vertebral o del 50% de fractura de cadera. Por tanto, es lógico esperar que, a pesar de un correcto cumplimiento, el paciente padezca una fractura. Ante la aparición de una fractura sería lógico plantearse un cambio de tratamiento, pero también mantenerlo, por todo lo explicado anteriormente. Un grupo de expertos ha trabajado en la definición del concepto de respuesta inadecuada al tratamiento (11), es decir, aquella situación en la que, asegurado un correcto cumplimiento y descartada una causa secundaria de osteoporosis, es necesario un cambio del tratamiento (tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de respuesta inadecuada al tratamiento (uno de los siguientes criterios)

Presencia de dos o más fracturas.

Presencia de una fractura y una reducción no significativa de CTX o P1NP durante el tratamiento o un descenso significativo de la masa ósea ($\geq 5\%$ a nivel de columna o $\geq 4\%$ a nivel del cuello de fémur).

Una reducción no significativa de CTX o P1NP durante el tratamiento y un descenso significativo de la masa ósea ($\geq 5\%$ a nivel de columna o $\geq 4\%$ a nivel del cuello de fémur).

Por tanto, en caso de tener acceso, se podría recomendar hacer un seguimiento de la masa ósea medida por densitometría, nunca antes de los 2 años. Su uso nos puede ayudar para facilitar la adherencia al tratamiento, la valoración del cumplimiento o para definir una respuesta inadecuada. Hemos de tener en cuenta que en la densitometría el resultado es variable y depende de la precisión técnica. Se recomienda la valoración a nivel del cuello de fémur, porque a nivel de columna lumbar el resultado puede verse afectado.

Parece recomendable realizar radiografía de columna dorsolumbar en aquellos pacientes que refieran dolor a nivel de la columna de semanas de evolución, en aquellos en los que observemos una disminución de la talla o, incluso, en aquellos que presenten caídas frecuentes.

Otra de las preguntas frecuentes en la consulta de Atención Primaria es si el tratamiento debe ser de por vida o debe ser suspendido después de un tiempo determinado. En base a los resultados de dos estudios de extensión se intenta dar respuesta a esta pregunta.

- En el estudio FLEX (12), en el que participaron 1.000 mujeres, las pacientes tratadas con alendronato durante 5 años se aleatorizaron a continuar con el fármaco activo o pasar a placebo durante 5 años más. Las pacientes que continuaban tratadas con alendronato presentaron una reducción del riesgo de fractura vertebral clínica (RR = 0,45; IC 95% 0,24-0,85), pero no del resto de localizaciones (la incidencia de fracturas no vertebrales fue del 19,0% en el grupo que siguió con alendronato y del 18,9% en el que abandonó), si bien ni el objetivo primario ni secundario del estudio era determinar el efecto en reducción del riesgo de fracturas.

- En el estudio HORIZON (13), las pacientes tratadas con zoledronato durante 3 años se aleatorizaron a continuar con el fármaco activo o pasar a placebo durante 3 años más. Las pacientes tratadas con zoledronato presentaron una reducción del riesgo de fractura vertebral morfológica (RR = 0,51; IC 95% 0,26-0,95), pero no del resto de localizaciones. En este caso, el efecto sobre la reducción de fracturas era un objetivo secundario del estudio.
- El estudio de extensión del FREEDOM con denosumab tiene datos ya a 7 años (14) de uso continuado. No hay grupo placebo o comparativo con otro tratamiento, pero la incidencia global de fracturas entre grupo de cruce y largo plazo se mantiene con resultados similares a la incidencia de fracturas de los años previos. El buen perfil de seguridad también se mantiene durante los 7 años.

Además, en los últimos años se han descrito una serie de complicaciones relacionadas con el tratamiento prolongado con bifosfonatos, como son la aparición de la osteonecrosis de maxilar o las fracturas atípicas de fémur. Si bien cabe remarcar que son entidades con una muy baja prevalencia, deben tenerse en cuenta. Las agencias reguladoras (FDA y EMA) continúan insistiendo en que los beneficios aportados por los bifosfonatos siguen siendo superiores a sus potenciales riesgos, pero recomiendan volver a valorar periódicamente la necesidad del tratamiento de forma individual y, en especial, más allá de los 5 años.

Una revisión de los resultados de los estudios de extensión con alendronato y zoledronato (15) intenta identificar qué pacientes se pueden beneficiar de continuar el tratamiento con estos, concluyendo que los pacientes con fractura vertebral previa y una *T-score* a nivel de cuello de fémur < -2 o una *T-score* inferior a $-2,5$ se pueden beneficiar.

Por todo lo expuesto anteriormente, se puede recomendar que los pacientes tratados con zoledronato durante 3 años o aquellos tratados con alendronato durante 5 años, y en los que se pueda asegurar un correcto cumplimiento, pueden suspender temporalmente el tratamiento si no presentan fracturas previas o una baja masa ósea (tabla 2); en esta situación los pacientes pueden continuar con el tratamiento. Si bien la evidencia con el resto de bifosfonatos es muy limitada, se podrían aplicar las mismas recomendaciones.

Tabla 2. Evaluación de la necesidad de continuar el tratamiento con bifosfonatos tras 5 años de bifosfonato oral o 3 años de zoledronato

Riesgo de fractura	Características	Actitud	Seguimiento
Alto	Fractura previa	Continuar	Explicar al paciente el balance riesgo-beneficio del tratamiento
Moderado	<i>T-score</i> cuello de fémur < -2,5; uso de glucocorticoides o inhibidores de la aromatasa	Individualizar*	En caso de suspender el tratamiento valorar nuevos factores de riesgo, fracturas, fármacos y cambio en masa ósea a los 2 años
Bajo	<i>T-score</i> CF > -2,5, sin fracturas previas	Suspender	Valorar nuevos factores de riesgo, fracturas, fármacos y cambio en masa ósea a los 2 años

*En los pacientes con un riesgo moderado es necesaria una valoración individual del riesgo-beneficio de continuar o no con el tratamiento.

En cuanto al seguimiento de los pacientes a los que se suspende el tratamiento, no se dispone de evidencia de las medidas a adoptar durante el seguimiento, pero lo más correcto sería valorar la aparición de nuevas fracturas, de nuevos factores de riesgo, el inicio de tratamiento con glucocorticoides o inhibidores de la aromatasa o la pérdida de masa ósea valorada por densitometría a los 2 años de haber suspendido el tratamiento, teniendo en cuenta todas las limitaciones comentadas anteriormente.

No solo se han producido alertas de seguridad con bifosfonatos. Calcitonina se ha relacionado con un aumento del riesgo de tumores, motivo por el cual se ha decidido suspender la comercialización (16). Denosumab ha alertado de la aparición de casos de fractura atípica de fémur en las pacientes que participan en el estudio de extensión FREEDOM con una baja frecuencia (entre 1/1.000 y 1/10.000 pacientes) (17). Ranelato de estroncio, a raíz de un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), se ha contraindicado en pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, en pacientes que requieran de inmovilización temporal o permanente o en pacientes de más de 80 años y riesgo de TEV (18). Recientemente también se ha alertado de un aumento de riesgo de cardiopatía isquémica no mortal en pacientes tratadas con ranelato de estroncio, motivo por el cual su uso está contraindicado en pacientes con historia previa de cardiopatía isquémica, accidente cerebro-vascular, vasculopatía arterial o hipertensión arterial mal controlada (19).

Para finalizar, debemos remarcar que existen diferentes situaciones clínicas en las cuales está recomendada la derivación del paciente a otro nivel asistencial (tabla 3), que vendrá

condicionado también por la accesibilidad a pruebas diagnósticas o la habilidad clínica en el tratamiento y seguimiento de la osteoporosis por el médico de Atención Primaria.

Tabla 3. Criterios de derivación a otro nivel asistencial

Situación clínica	Especialista
Pacientes con osteoporosis juvenil	Reumatología, Medicina Interna
Pacientes con osteoporosis premenopáusica o con menopausia precoz	Ginecología
Pacientes con osteoporosis secundaria, cuando no se esté habituado al tratamiento de la enfermedad de base	Reumatología, Medicina Interna, Endocrinología
Pacientes con una fractura aguda que requiera tratamiento o con una fractura vertebral sintomática que no mejora analgesia y precisa valoración vertebroplastia	Traumatología
Pacientes en los que se objeque una respuesta inadecuada al tratamiento en los que existan dudas sobre el tratamiento	Reumatología, Medicina Interna

También hemos de considerar la derivación a otros niveles asistenciales frente a situaciones clínicas que están relacionadas con la osteoporosis y el riesgo de fracturas. Así pues, en caso de detectar una alteración importante de la agudeza visual, estaría recomendado derivar a oftalmología para valoración y corrección de la misma para reducir el riesgo de caídas. En pacientes de edad avanzada y que presenten alteración de la marcha o de la estabilidad o debilidad muscular está recomendado derivar a rehabilitación con el objetivo de mejorar estos aspectos. También se puede valorar la derivación a rehabilitación en aquellos pacientes que presenten hipotensión postural.

Bibliografía

1. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, et al. Compliance with osteoporosis medications. Arch Intern Med 2005; 165:2.414-9.
2. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin 2005; 21:1.453-60.
3. Carbonell-Abella C, Pagès-Castellà A, Nogués X, Javid MK, Arden NK, Cooper C, et al. Persistence with different antiosteoporosis medications: a population-based cohort study. Osteoporos Int 2012; 24:S187-8.

4. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, Vanorverloop J, Sumkay F, Vannecke C, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2008; 19:811-8.
5. Wade SW, Curtis JR, Yu J, White J, Stolshek BS, Merinar C, et al. Medication adherence and fracture risk among patients on bisphosphonate therapy in a large United States health plan. *Bone* 2012; 50:870-5.
6. Sunyecz JA, Mucha L, Baser O, Barr CE, Amonkar MM. Impact of compliance and persistence with bisphosphonate therapy on health care costs and utilization. *Osteoporos Int* 2008; 19:1.421-9.
7. Breuil C, Cortet B, Cotté FE, Arnould B, Dias-Barbosa C, Gaudin AF. Validation of the adherence evaluation of osteoporosis treatment (ADEOS) questionnaire for osteoporotic post-menopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 23:445-55.
8. Martínez-Laguna D, Estrada-Laza P, Carbonell-Abella C, Orozlo-López P, Sancho-Almela F, Mayorgas-Mayorga C, et al. P-55 Validación de un cuestionario específico para valorar el cumplimiento terapéutico de los fármacos antiosteoporosis en la Atención Primaria de Salud. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2012; 4:23-37.
9. Lee YH, Song GG. Efficacy and safety of monthly 150 mg oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Internal Medicine* 2011; 26:340-7.
10. Fremantle N, Satran-Hoang S, Tang ET, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 23:317-26.
11. Díez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23:2.769-74.
12. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt sa, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2.927-38.
13. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27:243-54.
14. Lippuner K, Roux C, Bone JG, et al. Denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis for 7 years: clinical fracture results from the first 4 years of the FREEDOM extension. Presented at: European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis; April 17-20, 2013; Rome, Italy.
15. Black DM, Bauer DC, Scharwitz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonates treatment for osteoporosis-for whom and for how long? *N Engl J Med* 2012; 366:2.051-3.



16. Calcitonina: suspensión de la comercialización de los preparados intranasales y restricción del uso de los preparados inyectables a tratamientos de corta duración. Nota de seguridad AEMPS. Abril 2013. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_09-2013-calcitonina.htm
17. Ficha técnica Prolia® (Denosumab).
18. Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso. Nota de seguridad AEMPS. Marzo 2012. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_04-2012.htm
19. Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de infarto agudo de miocardio. Nota de seguridad AEMPS. Abril 2013. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_11-2013-ranelato-estroncio.htm

Test de evaluación para acreditación

Las pautas de actuación y seguimiento en fragilidad ósea es una actividad de formación continuada y acreditada. Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse al Campus Virtual de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial, web:

<http://formacion.ffomc.org>

La evaluación se compone de 30 preguntas tipo test con 5 opciones de respuesta, siendo una de ellas la válida. El criterio de evaluación exigido para obtener los créditos correspondientes será el 80% de respuestas correctas.

Para poder realizar una correcta evaluación del beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos, aconsejamos a los profesionales que consulten la información sobre las alertas, notas informativas y de seguridad que emite la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), disponible en el siguiente enlace:

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>

Patrocinado por

