

La osteoporosis: ¿Cómo y hasta cuando tratarla?

Osteoporosis: how and when to treat it?

Luis Fernando Vidal Neira¹, Maritza Vidal Wilman², Osvaldo Messina³

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética multifactorial que se caracteriza por la disminución de la fortaleza ósea que predispone a un incremento en el riesgo de fracturas por fragilidad. Esta enfermedad produce complicaciones que pueden tener un profundo impacto, tanto en la salud, como en la calidad de vida de las personas.

La fortaleza del hueso refleja básicamente la integración de la densidad mineral ósea y la calidad del hueso: de manera que toda definición moderna de la osteoporosis debe de incluir tres elementos: disminución de la masa ósea (cantidad de hueso), deterioro de la microarquitectura ósea (calidad de hueso) y un incremento en el riesgo de fracturas por fragilidad. Las fracturas de antebrazo distal (fractura de Colles), las fracturas o colapsos vertebrales y las fracturas de cadera; son las más comunes, pero las dos últimas son las más temidas debido a su importante morbilidad, mortalidad y complicaciones asociadas^{1,2}. Se calcula que después de una fractura de cadera la mortalidad durante los 6 meses posteriores es del 10% al 20%, pero la mitad de los pacientes que sobreviven son incapaces de caminar sin asistencia y la cuarta parte requiere de cuidados prolongados en casa³.

Al margen de la definición, la osteoporosis es más prevalente en las mujeres posmenopáusicas, pero también puede afectar a varones y a personas jóvenes. Todas las razas son susceptibles de desarrollar osteoporosis y sus complicaciones, pero se reconoce

que esta enfermedad afecta más frecuentemente a las mujeres de raza blanca.

La prevalencia de la osteoporosis se incrementa con la edad y se estima que aproximadamente el 30% de todas las mujeres posmenopáusicas en los Estados Unidos de Norteamérica y en Europa tienen osteoporosis; y al menos el 40% de estas mujeres sufrirá una o más fracturas por fragilidad a lo largo de su vida³. En los Estados Unidos de Norteamérica cada año ocurren 700,000 fracturas vertebrales, 250,000 fracturas de cadera, 250,000 fracturas de Colles y 300,000 fracturas en otros lugares anatómicos, con un costo de US\$ 5 a 10 billones anuales. El costo económico del tratamiento farmacológico es alto, aunque es más costoso el tratamiento quirúrgico y la recuperación de las complicaciones derivadas de esta enfermedad^{3,4}.

Este hecho es importante por el notorio incremento en la expectativa de vida; y por lo tanto también en el grupo en riesgo de padecer osteoporosis y sus complicaciones. Se calcula que a nivel mundial la proporción de sujetos mayores de 65 años se duplicará; y en algunos países se triplicará en los siguientes 30 años. En números absolutos, se calcula que este grupo etario se incrementará de 431 millones en el 2,000 a 696 millones en el año 2,020, lo cual resultará en un incremento de más de 800,000 sujetos de 65 años o mayores por mes⁵. Si tomamos en cuenta que las fracturas de cadera se incrementan de manera exponencial en relación a la edad, se espera también un incremento en el número de las mismas de 1.3 millones en el año 1,990 a un estimado de 2.3 millones en el año 2,020; y a 6.3 millones en el año 2,050^{5,6}.

El diagnóstico de la osteoporosis se establece mediante la cuantificación de la densidad mineral ósea empleando la absorciometría dual de rayos X (DXA), aunque como detallaremos más adelante, para tomar una decisión terapéutica, es necesario considerar también los factores de riesgo clínico,

1 Director Médico del Centro Diagnóstico de la Osteoporosis y Enfermedades Óseas (CEDOR). Lima, Perú.

Jefe del Servicio de Reumatología. Hospital María Auxiliadora. Lima, Perú. Miembro del Comité de Consultores Regionales para Latinoamérica. International Osteoporosis Foundation (IOF).

2 Médico asistente del Centro Diagnóstico de la Osteoporosis y Enfermedades Óseas (CEDOR). Lima, Perú.

3 Jefe de Reumatología. Hospital Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina. Director médico de Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas (IRO). Miembro del Board International Osteoporosis Foundation (IOF).

algunas pruebas analíticas y en algunos casos otros estudios de imágenes.

Desde el punto de vista densitométrico, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la osteoporosis en mujeres caucásicas posmenopáusicas, en base a la medición del T-score, el cual representa la densidad mineral ósea del paciente expresada como el número de desviaciones por debajo o encima del valor medio de la densidad mineral ósea para el adulto joven.⁷ Para cumplir la definición de osteoporosis, el T-score debe ser medido en la columna lumbar, en el cuello femoral y en la cadera total; y con propósitos diagnósticos se debe considerar el T-score con el menor valor entre estas tres regiones de interés. Para otros grupos etarios y para los varones se emplean otros parámetros de diagnóstico⁸.

Según la OMS, se define osteopenia cuando el valor del T-score se encuentra entre 1,0 y 2,49 desviaciones estándar por debajo del valor de la media para el adulto joven (T-score entre -1,0 y -2,49). La osteoporosis se define cuando el valor del T-score se encuentra 2,5 desviaciones estándar por debajo del valor de la media para el adulto joven (T-score \leq -2,5). La OMS define también a la osteoporosis como severa cuando existe un T-score \leq -2,5, más el antecedente de fractura por fragilidad (ver tabla 1).⁷ Esta definición se cumple solo para la mujer posmenopáusica, pero no se aplica para mujeres premenopáusicas, niños y varones por debajo de los 65 años. Adicionalmente su empleo en diferentes grupos étnicos también está en debate. En general se calcula que el riesgo de fracturas se incrementa por un factor de 1.4 a 2.6 por cada disminución en la desviación estándar en la densidad mineral ósea⁹.

Hay que tomar en cuenta algunos aspectos adicionales en la definición de la osteoporosis por la OMS. En primer lugar definir las cuatro categorías propuestas (hueso normal, osteopenia, osteoporosis

y osteoporosis severa) resulta de utilidad para propósitos de clasificar a los sujetos de acuerdo al estatus de la densidad mineral ósea, pero no existe un punto de corte exacto que permita identificar a los individuos que van a sufrir una fractura. En segundo lugar hay que tomar en cuenta que la relación entre masa ósea y fracturas es inversa, de manera que a menor densidad mineral ósea existe un mayor riesgo de fracturas. En este mismo contexto, probablemente el riesgo de fractura no va a ser muy diferente entre una paciente con un T-score en -2.4 en comparación con una con un T-score de -2.5, a pesar de que la primera tiene osteopenia y la segunda osteoporosis.

Adicionalmente; los valores de la densitometría ósea deben ser necesariamente analizados en conjunto con los factores de riesgo clínico, pues se considera la mejor forma para la valoración del riesgo de fractura. Existen herramientas disponibles como el FRAX diseñados justamente para cumplir este propósito y proporciona un riesgo de fracturas para cada paciente de manera individual, que ayuda en la toma de decisiones terapéuticas¹⁰.

Finalmente hay que considerar que no hay una medida que con absoluta precisión nos permita valorar la fortaleza del hueso, con la densitometría estamos midiendo únicamente la densidad mineral ósea (masa ósea), pero no los cambios en la microarquitectura ni en la calidad del hueso; sin embargo, la relación entre densidad mineral ósea y riesgo de fractura ha sido claramente establecida y se considera que es el factor que predice mejor el riesgo de fracturas por osteoporosis en aquellos pacientes sin fracturas previas.¹¹ A pesar de este hecho, existe una considerable superposición en la densidad mineral ósea entre los sujetos que sufren fracturas y aquellos que no las experimentan; y se calcula que aproximadamente la mitad de las fracturas osteoporóticas ocurren en sujetos con masa ósea normal o con osteopenia^{12,13}.

Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas para valorar otros factores que influyen en la fortaleza ósea y el riesgo de fracturas como la microarquitectura del hueso trabecular, la macrogeometría del hueso cortical, el grado de mineralización y la tasa de recambio óseo¹². Uno de estos nuevos métodos es el score trabecular total (TBS) que representa una medición de la textura que se puede aplicar a las imágenes obtenidas mediante la densitometría y cuantifica las variaciones en

Tabla 01. Guías de la OMS para la interpretación de la medición de DMO

Categoría diagnóstica	T - Score
Hueso normal	>1.0
Osteopenia	-1.0 a -2.49
Osteoporosis	\leq -2.5
Osteoporosis severa	\leq -2.5 más 1 ó más fracturas por fragilidad



los tonos de gris. Esta técnica permite identificar diferencias en la microarquitectura del hueso incluso entre sujetos que tienen una misma densidad mineral ósea¹².

El TBS correlaciona con los parámetros de microarquitectura 3D estándar como conectividad, número de trabéculas y tiene una relación inversa con la separación trabecular. La información del TBS complementa la obtenida con la densitometría ósea y el valor diagnóstico de ambas combinadas para predecir fracturas es mayor, de manera que el TBS a futuro va a ser un parámetro complementario que proporcionará información sobre la microarquitectura y nos permitirá entender cómo se distribuye la masa ósea de manera tridimensional; identificando a los pacientes que aun con densidad mineral ósea normal tienen daño microestructural^{12,14}.

Es un hecho ampliamente aceptado que la elección de un medicamento para el tratamiento de la osteoporosis debe ser realizada de manera individual, tomando como base las características y antecedentes del paciente; y los beneficios y riesgos de cada medicamento en particular.

Sin embargo; la elección del medicamento a emplear es solo uno de los varios pasos a tomar para el manejo de esta enfermedad. Es necesario realizar el seguimiento y monitorización de la respuesta al tratamiento; y considerar los diferentes escenarios que podríamos enfrentar durante el curso del mismo. Sobre este aspecto revisar periódicamente los objetivos terapéuticos planteados para confirmar una respuesta adecuada, es parte importante para el manejo a largo plazo de la osteoporosis.

Reducir el riesgo de fracturas y por extensión disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida, es el objetivo principal del tratamiento. Sin embargo; existen marcadores subrogados de eficacia como la elevación de la densidad mineral ósea y los cambios en los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo que han demostrado utilidad en predecir el riesgo de fracturas y valorar la respuesta al tratamiento. Tener el acceso y la disponibilidad de los mismos proporciona información valiosa para la toma de decisiones a largo plazo.

Una vez iniciado el medicamento seleccionado es necesario asegurarnos si estamos obteniendo la respuesta deseada. En este contexto deberíamos plantearnos cómo definir el “éxito terapéutico” o la “falla terapéutica”; y asimismo la necesidad de

continuar o no con el medicamento. Surgen además una serie de interrogantes como hasta cuando tratar la enfermedad, o si debemos suspender temporal o definitivamente el tratamiento; y en qué momento podríamos considerar la terapia combinada.

Sin embargo; la naturaleza multifactorial de la osteoporosis y el tiempo prolongado de tratamiento que se necesita para valorar la eficacia; dificulta llegar a conclusiones definitivas sobre algunas de las recomendaciones necesarias para la práctica clínica diaria y aún quedan algunas interrogantes sin respuesta.

CUANDO INICIAR UN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA OSTEOPOROSIS

Existe disponible una cantidad importante de recomendaciones y lineamientos de diferentes sociedades médicas internacionales destinadas a servir de referencia en la toma de decisiones para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis. La mayoría de estas guías se actualizan incorporando periódicamente los hallazgos recientes y los nuevos medicamentos disponibles para el manejo de esta enfermedad; y permiten unificar actitudes terapéuticas entre diferentes especialistas.

En la mayoría de guías los conceptos básicos son similares y reflejan uniformidad en numerosos aspectos del diagnóstico y manejo de la osteoporosis; pero lógicamente como es de esperarse, existen diferencias regionales entre éstas. Sin embargo; a pesar de la indudable utilidad de las guías, el criterio médico basado en parámetros clínicos, medidas para evaluar el riesgo de fracturas y la cuantificación de la densidad mineral ósea, es el que debe primar frente a la decisión de iniciar o no un tratamiento farmacológico. Algunas guías limitan las recomendaciones para iniciar tratamiento farmacológico a las mujeres posmenopáusicas; mientras que otras las extrapolan también para varones.

Sanfélix-Genovés revisa la variabilidad en las recomendaciones para el manejo de la osteoporosis de las guías disponibles, incluye seis de éstas desarrollados por sociedades españolas y las otros seis por sociedades internacionales¹⁵.

La mayoría de las guías consideran el antecedente de fractura por fragilidad (vertebral y/o de cadera)

como una indicación para iniciar el tratamiento en mujeres posmenopáusicas de manera independiente del valor de la densidad mineral ósea. Aunque con una importante variabilidad, todos los documentos recomiendan un determinado nivel de riesgo de fractura en base a la densidad mineral ósea para definir la población a tratar. Generalmente emplean un T-score de $\leq -2,5$ como el punto de corte a partir del cual se recomienda iniciar un tratamiento, aunque algunas guías combinan valores de T-score con los factores de riesgo clínico.

Todas las guías internacionales excepto la del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), utilizan puntos de corte definidos en la herramienta FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool) para recomendar el inicio de tratamiento farmacológico¹⁵. El FRAX es un instrumento sencillo y disponible en internet que permite calcular el riesgo de fracturas en base a datos clínicos solos o combinados con los valores de densidad mineral ósea. Las recomendaciones que mostramos en la tabla 2 son las que están incluidas en la mayoría de guías recientes.

Como mencionamos anteriormente, el antecedente de fractura por fragilidad en una mujer posmenopáusica es considerada una indicación para iniciar tratamiento farmacológico, aún sin contar con una densitometría. Sin embargo; es siempre recomendable valorar la densidad mineral ósea basal con el propósito de monitorizar la respuesta al tratamiento.

Existe uniformidad en el criterio de un T-score ≤ -2.5 en columna, cuello femoral o cadera total para iniciar tratamiento farmacológico; sin embargo quizás el punto de mayor controversia es cuando iniciar tratamiento en pacientes que tienen osteopenia (T-score entre -1.0 y < -2.5) según la definición de la OMS (Organización Mundial de la Salud)⁷. La decisión puede basarse en diferentes criterios, uno

Tabla 02. Recomendaciones para iniciar un tratamiento farmacológico en osteoporosis

1. Antecedente de fractura de cadera o fractura vertebral clínica o radiológica
2. T-score ≤ -2.5 en cuello femoral, cadera total o columna vertebral
3. Baja masa ósea (osteopenia: valores T-score de -1 a < -2.5 en el cuello femoral, la cadera total o la columna vertebral); y riesgo elevado de fractura a 10 años usando el FRAX, definido como:
 - Un riesgo a 10 años de fractura de cadera mayor del 3%
 - Un riesgo a 10 años de fractura osteoporótica mayor (húmero, antebrazo, cadera o fracturas clínicas vertebrales) superior al 20%

Tabla adaptada de NOF 2013, NOGG. 2013; AACE. 2010; NAM. 2012

de los cuales es el valor absoluto de T-score dentro del rango de osteopenia, pues el riesgo de fracturas se incrementa de manera exponencial conforme nos acercamos al valor límite inferior de esta categoría (T-score < -2.5); y por cada desviación estándar el riesgo relativo de fractura aumenta aproximadamente en un rango de 1,4 a 2,6 veces⁹.

El riesgo de fractura en una mujer posmenopáusica con un T-score de -2.4 no se espera que sea muy diferente de otra con un T-score de -2.6, a pesar de que la primera tiene osteopenia y la segunda osteoporosis. Sin embargo el riesgo de fracturas es considerablemente mayor en aquellas con un T-score de -2.4 en comparación con las mujeres que tienen un T-score de -1.1, tomando en cuenta que ambas tienen sus valores en rango de osteopenia.

Es lógico plantear que aquellas mujeres con T-score más cercanos al límite inferior sean probablemente candidatas a recibir tratamiento farmacológico en comparación con aquellas con valores más cercanos al límite superior. Sin embargo; la densidad mineral ósea proporciona solo información parcial y la osteoporosis es un problema multifactorial y debe interpretarse de manera cuidadosa, debido a que el riesgo de fracturas puede cambiar cuando lo contrastamos con los factores de riesgo clínico. Si tomamos la edad como ejemplo, se calcula que el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas por encima de los 80 años es 4 ó más veces mayor en comparación con las mujeres a los 50 años que tienen la misma densidad mineral ósea⁹.

Los factores de riesgo clínico en la toma de decisiones tienen un valor discriminativo en la categorización del riesgo de fractura, comparables en algunos casos, con los obtenidos por la valoración de la densidad mineral ósea. Sin embargo; la valoración de los factores de riesgo clínico, conjuntamente con la densidad mineral ósea, prácticamente duplican el gradiente para discriminar el riesgo de fracturas de cadera¹⁶.

La mayoría de guías no valoran los factores de riesgo clínicos de manera individual; sino más bien los integran empleando diferentes herramientas de cálculo. El FRAX justamente ayuda a discriminar diferencias en los riesgos de fractura; y al margen del T-score proporciona recomendaciones más individualizadas. Esta herramienta se puede emplear en ambos sexos, en poblaciones de distintos países y sin distinción de razas¹⁷.



El FRAX es un algoritmo computarizado que combina los valores de la densidad mineral ósea con los factores de riesgo clínico para expresar el riesgo a 10 años de fractura de cadera o de fractura osteoporótica mayor (cadera, húmero, antebrazo o fracturas vertebrales clínicas); aunque también el FRAX se puede aplicar sin la necesidad introducir un valor de densidad mineral ósea. Los factores de riesgo incluidos en el FRAX son: sexo, edad, peso y talla (para el cálculo del índice de masa corporal), antecedentes personales de fractura, antecedente de fractura en los padres, uso de corticoides, tabaquismo, alcoholismo, artritis reumatoide y otras causas de osteoporosis secundaria¹⁰.

El FRAX proporciona modelos específicos para cada país destinados a evaluar la probabilidad de fracturas. Cuando se emplea el FRAX hay que tomar en cuenta que los puntos de corte y la probabilidad de fractura a 10 años puede variar marcadamente entre distintas áreas geográficas; por estas razones es necesario definir recomendaciones específicas para cada país. Las recomendaciones para iniciar tratamiento según el FRAX son un riesgo a 10 años de fractura de cadera mayor del 3%; o un riesgo a 10 años de fractura osteoporótica mayor superior al 20%¹⁸.

CONSIDERACIONES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

El tratamiento de la osteoporosis debe tener como objetivo principal reducir la incidencia de fracturas; y a pesar que las guías y lineamientos disponibles nos sirven de referencia, el clínico debe elegir el tratamiento que considere el más adecuado para cada paciente en particular. A continuación revisaremos algunos de los aspectos a tener en cuenta antes de prescribir los medicamentos para la osteoporosis, pero es recomendable revisar toda la información y las recomendaciones para la prescripción racional de estos medicamentos antes de iniciarlos.

El primer paso para el tratamiento de la osteoporosis es tratar de intervenir para modificar los factores de riesgo clínico cuando sea posible, como aconsejar reducir el consumo de alcohol y tabaco, recomendar una mayor actividad física y una dieta balanceada, ajustar las dosis o suspender si es posible los medicamentos que se asocian con pérdida de densidad mineral ósea o que incrementan el riesgo de caídas y fracturas.

Se deben de tomar las medidas generales de tratamiento no farmacológico de la osteoporosis; y descartar causas secundarias de esta enfermedad en particular en todo paciente con diagnóstico reciente, solicitando los exámenes auxiliares y estudios de imagen que se requieran. Este paso es importante debido a que la presencia de una enfermedad asociada con pérdida de masa ósea no identificada ni tratada adecuadamente puede alterar la respuesta al tratamiento e impedir que se obtenga la respuesta terapéutica esperada.

Diferentes enfermedades que se asocian con pérdida de masa ósea, alteraciones en la mineralización o daño microestructural de hueso pueden cursar asintomáticas (ej. Hipercalciuria idiopática, hiperparatiroidismo o deficiencia de vitamina D) y requerir de una batería analítica para identificarlas. Sin esta intervención posiblemente estas entidades no sean identificadas y tratadas apropiadamente.

Es necesario asegurar el aporte adecuado de calcio, para lo cual se debe calcular el consumo de diario en cada paciente y administrar la cantidad necesaria de suplementos de sales de calcio hasta cumplir el requerimiento diario. Si el paciente consume con la dieta el equivalente al requerimiento diario de calcio, el suplemento adicional de este mineral no es necesario. Asimismo, no se debe iniciar el tratamiento sin estar seguros de que el paciente tenga niveles adecuados de vitamina D, o en su defecto hay que corregir la deficiencia según las recomendaciones establecidas. El límite inferior del valor de 25 (OH) D que refleja niveles apropiados de vitamina D es de 30 ng/ml¹⁹.

La elección de un medicamento para la osteoporosis depende de las características del paciente y de una serie de factores que dependen del medicamento, como eficacia, tolerabilidad, seguridad, perfil de eventos adversos, vía de administración (oral o parenteral), frecuencia de administración (diaria, semanal, mensual, trimestral, semestral o anual), beneficios no esqueléticos y costo. Es recomendable prescribir los medicamentos aprobados para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis por la FDA (Food and Drug Administration), la EMEA (European Medicines Agency) y las autoridades regulatorias locales (ver tabla 3)²⁰. No incluimos en esta revisión a la calcitonina debido a que durante el 2013 la FDA y la EMEA recomiendan no emplearla en el manejo de la osteoporosis posmenopáusica.

En base a su mecanismo de acción los medicamentos disponibles para el manejo de la osteoporosis se pueden dividir en tres grupos: los agentes antirresortivos (anticatabólicos), los agentes anabólicos y los de acción mixta (ver tabla 3). Los medicamentos antirresortivos disminuyen la tasa de remodelamiento óseo, permitiendo el relleno de las cavidades de resorción con material osteoide e incrementando la mineralización; mientras que los agentes anabólicos incrementan la tasa de remodelamiento óseo, favoreciendo la formación inicial de hueso y subsecuentemente también incrementan la resorción, pero en menor grado que la formación^{21,22}.

Se debe tomar en cuenta que existen algunos antecedentes que pueden limitar el empleo de ciertos medicamentos. En algunos casos se recomienda emplearlos con precaución después de un análisis riesgo-beneficio y monitorizando la posible aparición de eventos adversos clínicos o analíticos; mientras que en otros casos contraindican el empleo de algún medicamento en particular. Asimismo debe listarse los medicamentos que el paciente recibe para evaluar la posibilidad de interacciones medicamentosas. La información que revisamos a continuación sobre los medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis fue tomada de las indicaciones para la prescripción que se describe en la página web de los sitios oficiales de cada uno de los medicamentos y se referencian en la bibliografía^{29,30,31,32,33,34,35,36}. Se agregan las referencias bibliográficas de los comentarios adicionales que no figuran en los sitios oficiales para la prescripción de cada fármaco.

La osteoporosis es una enfermedad crónica y asintomática antes de que se produzcan las fracturas,

Tabla 03. Clasificación de los medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis

Medicamentos antirresortivos o anticatabólicos

- Terapia de reemplazo hormonal*
- Raloxifeno*
- Bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrónico)*
- Denosumab*
- Calcitonina* I

Medicamentos anabólicos

- Teriparatida*

Medicamentos de acción mixta

- Ranelato de estroncio**

(*) Medicamentos aprobados por la FDA (US Food and Drug Administration)

(**) Aprobado por la EMEA (European Medical Agency)

(I) Recientemente (2013) la FDA y la EMEA han recomendado discontinuar su empleo a largo plazo.

de manera que es importante vigilar periódicamente la adherencia al tratamiento y educar al paciente y la familia sobre el cumplimiento del mismo. La adherencia engloba dos conceptos, el cumplimiento de las dosis de acuerdo a los intervalos de prescripción y la forma de administración (“compliance” para los anglo-sajones) y la persistencia que es el tiempo de duración desde el inicio hasta la discontinuación del medicamento²³. Se ha reportado que alrededor del 50% de los pacientes con riesgo de fractura tienen un cumplimiento y persistencia pobre dentro del primer año de iniciado el tratamiento, con el subsecuente impacto sobre la respuesta terapéutica^{24,25}.

Los medicamentos orales resultan una buena alternativa para los pacientes con un estilo de vida disciplinada y que podrían cumplir las indicaciones para la ingesta adecuada de la medicación; mientras que la adherencia con los medicamentos parenterales es mejor y son de utilidad en aquellos que probablemente no cumplan adecuadamente con el mismo o cuando no es posible administrar la medicación oral. Los medicamentos parenterales también deberían ser considerados como una buena alternativa cuando se ha producido una fractura en un sujeto mientras recibía medicación oral y se sospecha que está relacionada con una pobre adherencia al tratamiento²⁶.

Como se ha mencionado en el párrafo anterior, si se elige un medicamento oral, la adherencia es uno de los factores más importantes; y está relacionado con el intervalo de toma entre las dosis. Las más espaciadas se asocian con una mejor preferencia y adherencia de parte de los pacientes y podría mejorar la aceptación del tratamiento a largo plazo. Bajo este punto de vista la adherencia para los medicamentos orales sería mejor con aquellos de dosificación mensual en comparación con los de dosificación semanal y éstos con los de administración diaria^{27,28}.

Entre las presentaciones parenterales existen diferencia entre las vías de administración y el intervalo de dosis. Con el ácido zoledrónico se requiere una sola inyección anual, lo cual favorece la adherencia, pero a su vez requiere de infusión endovenosa; y existen eventos adversos reversibles posteriores a la infusión, especialmente artralgias y síntomas similares a un cuadro gripal²⁹. El denosumab se aplica por vía subcutánea con un menor tiempo entre dosis (6 meses), pero con la facilidad de que el paciente se lo puede colocar en casa y no requiere



de infusión³⁰. El teriparatide se debe de aplicar por vía subcutánea diariamente, lo cual también puede dificultar la adherencia³¹. En todos los casos la educación al paciente y el recordatorio continuo sobre la importancia de recibir adecuadamente la medicación es el mejor instrumento para optimizar la aceptación del tratamiento a largo plazo.

La condición física del paciente también influencia en la elección de ciertos medicamentos. Alendronato y risedronato deben de ingerirse al menos 30 minutos antes de cualquier alimento o medicamento y el ibandronato 60 minutos antes. Con alendronato y risedronato los pacientes no deben acostarse al menos durante los 30 minutos después de la ingesta de la medicación; y este periodo de tiempo es de 60 minutos para el ibandronato. Cualquier condición médica que imposibilite mantenerse en posición de pie (osteoartritis, parálisis de miembros inferiores, inmovilización, etc) es una contraindicación para el empleo de estos medicamentos^{32,33,34}.

En pacientes postrados en cama tampoco es recomendable prescribir raloxifeno, estrógenos o ranelato de estroncio por el riesgo de tromboembolismo^{35,36}. En los pacientes que van a estar sometidos a inmovilización prolongada (después de cirugía o indicación de reposo prolongado en cama) es mejor evitar el empleo temporal de estos medicamentos. Si la paciente está recibiendo raloxifeno, es recomendable discontinuarlo al menos 72 horas antes de una intervención quirúrgica que requiera reposo prolongado³⁵.

Los antecedentes gastrointestinales altos en general limitan y en algunos casos contraindican el uso de algunos medicamentos orales, en particular de los bifosfonatos. Alendronato, risedronato e ibandronato no deben indicarse en pacientes con anomalías del esófago que retrasen el vaciamiento esofágico como estenosis o acalasia; y deben ser usados con precaución en pacientes con problemas gastrointestinales altos activos (esófago de Barrett, disfagia, gastritis, duodenitis o úlceras)^{32,33,34}. No es recomendable iniciar denosumab en los pacientes con antecedente o riesgo de pancreatitis³⁰.

La insuficiencia renal limita el empleo de los bifosfonatos, no se recomienda usar alendronato o ácido zoledrónico en pacientes con depuración de creatinina menor de 35 ml/min; o de 30 ml/min para risedronato e ibandronato. El ranelato de estroncio tampoco se recomienda usar en pacientes

con una depuración de creatinina menor de 30 ml/min^{32,34,33,36,29}.

La hipocalcemia limita el uso de alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrónico y denosumab^{32,34,33,36,30,29}; y se debe de corregir antes del inicio de cualquiera de estos medicamentos. El paciente debe de recibir concomitantemente las dosis adecuadas de calcio y vitamina D. Con denosumab no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, pero se ha reportado hipocalcemia asociada al empleo de este medicamento, en particular en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min) o en aquellos que reciben hemodiálisis; y se debe de hacer un análisis riesgo-beneficio antes de iniciar denosumab y los pacientes deben ser instruidos sobre los síntomas de hipocalcemia y monitorizar los niveles de calcio, fósforo y magnesio dentro de los primeros 14 días de la aplicación.³⁰ El riesgo de hipocalcemia también existe con los bifosfonatos, en especial con los endovenosos, en particular con el ácido zoledrónico³⁷.

La hipercalcemia contraindica el uso de teriparatide debido a la posibilidad de exacerbación de esta condición; y se debe valorar los niveles séricos de calcio antes de iniciar el tratamiento con teriparatide. Los pacientes con antecedentes de hiperparatiroidismo primario u otro desordenes caracterizados por hipercalcemia no deben de recibir teriparatide. No se recomienda emplear teriparatide en pacientes con osteopatías metabólicas diferentes a osteoporosis primaria (incluyendo hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget) o que han recibido radioterapia, en cambio alendronato, risedronato y ácido zoledrónico tienen indicación para su empleo en enfermedad de Paget además de osteoporosis^{32,33,29}.

El antecedente de hipercalciuria o litiasis renal limita el empleo del teriparatide, debido a que podrían exacerbar esta condición³⁸. Aunque no existe una contraindicación formal, en todo caso se deben tomar las precauciones necesarias y usar el medicamento con precaución en estos pacientes, monitorizando las concentraciones de calcio en orina. Contrariamente el alendronato tiene un efecto benéfico, disminuyendo la excreción de calcio urinario y es un medicamento que se podría considerar para pacientes con hipercalciuria o litiasis renal que requieren tratamiento para la osteoporosis³⁹.

El antecedente de enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad arterial periférica, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular contraindican el empleo de ranelato de estroncio. Este medicamento está indicado para mujeres posmenopáusicas o varones con osteoporosis severa y con alto riesgo de fractura, en los cuales el tratamiento con otros medicamentos no es posible debido a contraindicaciones o intolerancia. Se recomienda además evaluar el riesgo cardiovascular antes de comenzar el tratamiento y periódicamente (cada 6 a 12 meses), e interrumpir el medicamento si el paciente desarrolla cardiopatía isquémica.³⁶ En las pacientes con antecedente de apoplejía, ataques isquémicos cerebrales, fibrilación auricular, hipertensión o tabaquismo, se debe de evaluar el riesgo-beneficio antes de prescribir raloxifeno.³⁵

No se requiere ajuste de dosis para alendronato y ranelato de estroncio en pacientes con alteraciones hepáticas; y probablemente tampoco para el risedronato^{32,36,33}. No existe información disponible para el ibandronato, ácido zoledrónico, teriparatide o denosumab sobre uso en pacientes con daño hepático previo^{34,29,31,30}. La historia de hipersensibilidad a cualquiera de estos medicamentos o a sus excipientes debe de contraindicar su empleo.

El antecedente de neoplasias o metástasis óseas contraindican el tratamiento con teriparatide; y los pacientes con riesgo de osteosarcoma (enfermedad de Paget de los huesos, pacientes con aumentos inexplicable de la fosfatasa alcalina, pacientes jóvenes con epífisis abiertas o en aquellos que han recibido radioterapia que involucró el esqueleto) no deben recibir tratamiento con teriparatide³¹. Sin embargo, los bifosfonatos han sido ampliamente usados para prevenir metástasis óseas y reducir el dolor y prevenir complicaciones esqueléticas.

En los pacientes inmunosuprimidos o en terapia con agentes inmunosupresores se debe de tener cuidado al administrar denosumab pues podrían tener un mayor riesgo de infecciones; y se debe de considerar el riesgo-beneficio antes de emplear denosumab. No existe contraindicación formal para usar denosumab en pacientes con una infección activa, pero si existe una infección es lógico erradicarla antes de iniciar el tratamiento. Es recomendable indicar a los pacientes que comuniquen si aparece cualquier síntoma o signo sugerente de infección, en particular celulitis.

En las mujeres con síntomas climatéricos, el raloxifeno tiene un efecto similar al placebo y tampoco parece actuar sobre los síntomas psicológicos ni sobre el tracto genitourinario, e incluso puede exacerbar los síntomas climatéricos³⁵.

El ranelato de estroncio no debe emplearse en pacientes con fenilcetonuria, debido a que sus excipientes pueden ser una fuente de fenilalanina. El estroncio puede alterar las concentraciones séricas de calcio en sangre y orina cuando se emplean métodos colorimétricos; y se recomienda emplear otras técnicas para valorar la calcemia o la calciurea³⁶.

El antecedente de cirugía dentoalveolar incluyendo extracciones dentales, colocación de implantes dentales, cirugía periapical y periodontal que implique daño óseo, o la presencia de enfermedad inflamatoria oral (abscesos periodontales y dentales) deben limitar al menos temporalmente el inicio de los bifosfonatos y denosumab, por el riesgo de osteonecrosis maxilar.

Las condiciones que pueden alterar la absorción o biodisponibilidad de los medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis también deben ser tomadas en cuenta, al igual que las posibles interacciones medicamentosas. No se debe usar alendronato, risedronato o ibandronato con antiácidos, ni tampoco tomarlos conjuntamente con calcio pues alteran su absorción; y los bifosfonatos orales se deben administrar con 60 a 90 minutos de diferencia con cualquier otro medicamento. En los pacientes que reciben aspirina o antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos con reconocida toxicidad gastrointestinal, los bifosfonatos se deben emplear con precaución e indicando a los pacientes que informen sobre la presencia de síntomas gastrointestinales altos.

La biodisponibilidad del ranelato de estroncio disminuye de manera importante cuando se ingiere con leche, otros lácteos o productos que contienen calcio; y debe administrarse con al menos dos horas de diferencia. La administración de ranelato de estroncio con tetraciclinas o quinolonas pueden formar complejos catiónicos divalentes en el tracto gastrointestinal y alterar la absorción de estos antibióticos. Es recomendable suspender la administración de ranelato de estroncio durante el tratamiento con estos antibióticos³⁶.

El empleo de diuréticos o medicamentos nefrotóxicos (Ej, aminoglúcidos) incrementa el riesgo de toxicidad



renal del ácido zoledrónico. Se debe tener precaución al emplear teriparatide en pacientes que reciben digoxina debido a que la hipercalcemia transitoria puede predisponer a toxicidad por este medicamento. El uso de furosemida endovenosa puede incrementar transitoriamente los niveles de calcio en pacientes con insuficiencia renal que reciben teriparatide³¹. El raloxifeno no debe ser empleado con colestiramina y se debe de monitorizar el tiempo de protrombina en pacientes que reciben warfarina³⁵.

¿QUÉ MEDICAMENTO ELEGIR?

El tratamiento se debe iniciar con un solo medicamento aprobado por las agencias regulatorias, debido a que han demostrado eficacia y un perfil de seguridad aceptable (ver tabla 4), conjuntamente con vitamina D y asegurar la ingesta adecuada de calcio.

Uno de los criterios más importantes en la toma de decisiones es la eficacia en reducir el riesgo de fracturas de cada preparado en diferentes sitios esqueléticos (ver tabla 5). Alendronato, risedronato, ácido zoledrónico, denosumab, ranelato de estroncio y teriparatide han demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales; de manera que serían los de elección cuando la meta del tratamiento es prevenir todo tipo de fracturas, aunque no hay evidencia disponible con el teriparatide específicamente sobre fracturas de cadera. Raloxifeno e ibandronato son los agentes que tienen una eficacia probada en reducir el riesgo de fracturas vertebrales, pero no en reducir el riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera. Su eficacia en esta indicación se ha demostrado solo en subgrupos de pacientes con enfermedad severa³⁸.

Los estrógenos están aprobados para la prevención de la osteoporosis y alivio de los síntomas climatéricos o atrofia vaginal asociadas a la menopausia^{20,40}. Con esta consideración los estrógenos a dosis bajas deben ser empleados más para la prevención que para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica; y de preferencia usarlos solo en mujeres con riesgo significativo y que no pueden recibir tratamientos no estrogénicos. Sin embargo; en mujeres jóvenes (50 a 59 años), cuando se administran por periodos cortos de tiempo (menos de 5 años) los riesgos son mínimos.⁴¹ Se debe tomar en cuenta también que el uso prolongado de terapia de reemplazo hormonal incrementa el riesgo de eventos adversos^{41,38}.

Entre los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs), el raloxifeno es el fármaco más empleado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. El raloxifeno ha demostrado que reduce el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con osteopenia y osteoporosis, pero solo reduce el riesgo en fracturas no vertebrales en mujeres con alto riesgo de sufrir fracturas (aquellas con fracturas vertebrales severas al inicio del estudio)⁴². Los SERMs se deben de considerar como una alternativa en las mujeres posmenopáusicas jóvenes con un mayor riesgo de fracturas vertebrales que de cadera; y como medicamentos de segunda línea en mujeres que no pueden tolerar las terapias de primera línea⁴³. El Consenso de la Sociedad Española de Menopausia sugiere que los SERMs se podrían considerar los medicamentos de primera línea en las mujeres con osteoporosis posmenopáusica y sin fracturas por fragilidad⁴⁰.

Los bifosfonatos actualmente son considerados los agentes de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis debido a su amplia evidencia de eficacia en reducir el riesgo de fracturas, particularmente en pacientes mayores en los cuales se requiere eficacia antifractura en múltiples sitios esqueléticos^{41,44}. Sin embargo; hay que tomar en cuenta dos consideraciones, la primera son los aspectos de seguridad a corto y largo plazo. La segunda es que todos los bifosfonatos han demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales; a excepción del ibandronato, que como se mencionó anteriormente no ha demostrado eficacia en reducir el riesgo de fracturas no vertebrales; y no debería

Tabla 04. Dosis, formulación e intervalo de administración de los medicamentos para osteoporosis

Medicamento	Vía de administración	Dosis e intervalo de tomas
MedicamentoTerapia de reemplazo hormonal	Varias dosificaciones y presentaciones	Depende de la presentación
Raloxifeno	VO	60 mg diarios
Alendronato	VO	70 mg semanales
Risedronato	VO EV	35 mg semanales
Ibandronato	VO EV	150 mg mensuales
Ácido zoledrónico	EV	5 mg anuales
Denosumab	SC	60 mg semestrales
Teriparatide	SC	20 mcg subcutáneos diarios
Ranelato de estroncio	VO	2 gm diarios

Tabla 05. Eficacia de los diferentes medicamentos en reducir el riesgo de fracturas

	Efecto sobre el riesgo de fracturas vertebrales		Efecto sobre el riesgo de fracturas no vertebrales	
	Osteoporosis	Osteoporosis establecida	Osteoporosis	Osteoporosis establecida ⁽¹⁾
Alendronato	+	+	ND ⁽²⁾	+ (incluyendo cadera)
Risedronato	+	+	ND ⁽³⁾	+ (incluyendo cadera)
Ibandronato	ND	+	ND	- ⁽⁴⁾
Ácido zoledrónico	+	+	ND ⁽⁵⁾	+ (incluyendo cadera)
Terapia de reemplazo hormonal ⁶	+	+	+	+ (incluyendo cadera)
Raloxifeno	+	+	ND	ND
Ranelato de estroncio	+	+	+ (incluyendo cadera)	+ (incluyendo cadera)
Denosumab	+	+ ⁽⁷⁾	+ (incluyendo cadera)	+ ⁽⁷⁾
Teriparatide	ND	+	ND	+
Calcitonina ⁸	?	+	-	-

Tabla adaptada de la referencia: Kanis JA. 2013 / ND: Evidencia no disponible o evidencia parcial

indicarse en pacientes con historia o factores de riesgo para fracturas no vertebrales (incluyendo la cadera)^{45,48,34}.

- (1) Mujeres con fractura vertebral previa.
- (2) Se observó diferencia significativa solo en un tercio de pacientes con T-score en cuello femoral al basal < -2.5
- (3) La reducción no fue significativa en el grupo de mujeres mayores de 80 años seleccionadas solo en base a factores de riesgo, pero si redujo significativamente el riesgo en el grupo de mujeres de 70 a 79 años con osteoporosis.
- (4) Solo se encontró disminución significativa en el riesgo de fracturas vertebrales en un subgrupo de pacientes con T-score < -3.0 en cuello femoral.
- (5) Grupo múltiple de pacientes con y sin fracturas vertebrales previas.
- (6) Datos basados en el estudio WHI (WHI. 2002).

(7) Datos de un grupo mixto de pacientes con y sin fracturas vertebrales prevalentes.

(8) La mayoría de estudios incluyen pacientes con fracturas vertebrales preexistentes (Cranney A. 2002).

En pacientes con historia o en riesgo alto de fractura de cadera, entre los bifosfonatos, el alendronato y ácido zoledrónico han mostrado ser más eficaces que el risedronato en reducir el riesgo de fracturas de cadera.²⁶ Alendronato, risedronato y raloxifeno han demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales incluso dentro del primer año de administrarlas, lo cual significa que incluso pueden emplearse en adultos mayores con poca expectativa de vida⁴⁶.

Algunas guías consideran además de los bifosfonatos al denosumab como agentes de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis^{45,47,48}, otros autores ubican el lugar terapéutico del denosumab en pacientes con alto riesgo de fractura, que han fallado en responder a otros medicamentos; y también



se puede considerar el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal con las consideraciones ya mencionadas⁴⁶. En los individuos intolerantes a los bifosfonatos, se debe considerar al denosumab, ranelato de estroncio o raloxifeno como tratamientos alternativos^{46,44}.

El teriparatide es un agente anabólico que debe ser considerado para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con alto riesgo de fracturas, en el tratamiento de la osteoporosis con un T-score muy disminuido (por debajo de -3.0) y en pacientes con falla previa a agentes antiresortivos^{41,47,44,49}.

COMO MONITORIZAR EL TRATAMIENTO

El paciente que ha iniciado tratamiento para la osteoporosis debe ser evaluado periódicamente para determinar su respuesta individual al medicamento y a las demás medidas terapéuticas adoptadas. Aunque el intervalo de tiempo para cada evaluación clínica no está determinado, se considera que debe realizarse al menos un año después de iniciado el tratamiento. Es importante en cada visita valorar la adherencia al tratamiento, reforzar la importancia de cumplir adecuadamente con la toma de medicación, evaluar los factores de riesgo clínicos, el estilo de vida, la historia de caídas y medir la talla. La pérdida de 2 cm o más de talla debe sugerir repetir las pruebas de imágenes para descartar fracturas o re-fracturas vertebrales. Asimismo se debe evaluar si la ingesta de calcio y vitamina D es adecuada. Se debe al menos anualmente valorar la necesidad de continuar con el tratamiento²⁰.

Además de la evaluación clínica, se debe monitorizar la densidad mineral ósea, los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo y la valoración de imágenes vertebrales cuando se considere necesario²⁰. Los estudios de imágenes vertebrales se deben repetir si existe pérdida de talla, dolor lumbar de reciente inicio (o exacerbación del mismo), la aparición de cambios posturales o deformaciones en la columna; y se deben solicitar periódicamente si al inicio ha existido una fractura vertebral preexistente.

Se recomienda que para el monitoreo de la densidad mineral ósea se emplee el mismo equipo y de ser posible que la prueba sea realizada por el mismo técnico; y en las mismas regiones de interés. Las mediciones en la columna y cadera son las de elección para el seguimiento, pero no se aceptan las

mediciones periféricas en otros sitios esqueléticos (talón, tibia, etc.) con propósitos de monitorizar la respuesta al tratamiento⁴⁵.

Para el monitoreo seriado de la densidad mineral ósea mediante DXA, el intervalo de tiempo para repetir la prueba debe ser establecido de acuerdo al requerimiento médico, a la respuesta terapéutica esperada y a las regulaciones locales. La NOF (National Osteoporosis Foundation) recomienda evaluarla cada dos años, pero reconoce que se pueden requerir valoraciones en periodos menores de tiempo en ciertas circunstancias clínicas²⁰.

La ISCD (International Society for Clinical Densitometry) recomienda repetir las densitometrías de seguimiento cuando el cambio esperado en la densidad mineral ósea excede el cambio significativo mínimo (LSC); y los intervalos deben ser determinados de acuerdo al estatus clínico de cada paciente. Recomiendan realizarla un año después de haber iniciado el tratamiento o cuando se cambia de medicamento; y los intervalos posteriores pueden ser mayores una vez que el efecto terapéutico está establecido⁵⁰.

La AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) recomienda repetir la densitometría ósea 1 a 2 años luego de iniciar el tratamiento hasta que se establezca la densidad mineral ósea⁴⁵. Menciona además que la estabilidad en la densidad mineral ósea (dentro del error de precisión de cada equipo) debe ser considerada como éxito terapéutico⁴⁷.

Como el hueso trabecular tiene una tasa de remodelamiento óseo elevado, es posible encontrar los cambios más tempranos en la columna que en la cadera. La tomografía cuantitativa de la columna también es de utilidad para valorar la pérdida de hueso trabecular. El TBS (Total bone score) es susceptible a cambios por efecto del tratamiento y su utilidad para reflejar los efectos del tratamiento antiresortivo y anabólico está siendo evaluada⁵¹.

La mayor utilidad de los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo es valorar la respuesta al tratamiento. Cuando se emplean agentes antiresortivos, los marcadores de resorción ósea disminuyen significativamente después de 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento; y los marcadores de formación ósea entre los 2 y 3 meses después. Con los agentes anabólicos los marcadores de formación ósea se elevan entre 1 y 3 meses después de iniciado

el tratamiento seguido de un posterior aumento de los marcadores de resorción⁵².

Se recomienda seleccionar el β CTX (telopéptido C del colágeno de tipo I) sérico como marcador de resorción ósea; y el PINP (propéptido N terminal del procolágeno tipo I) como marcador de formación ósea⁵³. Los cambios en los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo durante el tratamiento nos indican una respuesta adecuada, más temprana que la obtenida con la valoración de la densidad mineral ósea. Si no se observan estos cambios, se debe sospechar una pobre adherencia al tratamiento, una administración inadecuada del medicamento o que existe una causa adicional que impide una adecuada respuesta y que debe de investigarse.

Los cambios en los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo deben de interpretarse tomando en cuenta el cambio significativo mínimo; el cual es específico para cada marcador y la variabilidad biológica se puede minimizar si se toma la muestra temprano en las mañanas y con ayuno desde la noche previa al examen²⁰.

Se recomienda evaluar los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo entre 3 y 6 meses después de iniciado el tratamiento. En el caso de ranelato de estroncio los cambios en los marcadores son de una magnitud pequeña y no son de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento³⁸.

COMO SE DEFINE ÉXITO TERAPÉUTICO

No hay un consenso claro hasta el momento actual para definir éxito terapéutico en el tratamiento de la osteoporosis. Carey ha definido éxito terapéutico para los bifosfonatos en base a parámetros clínicos, densitométricos y de laboratorio (ver tabla 6), pero remarca que los pacientes que reciben estos medicamentos reducen el riesgo de fractura aún sin elevación de la densidad mineral ósea o sin que se observe un cambio significativo en los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo. Por esta razón remarca que la adherencia y el cumplimiento con el tratamiento indican de alguna medida el éxito terapéutico⁵⁴.

Diferentes metanálisis han enfatizado que a mayor ganancia de densidad mineral ósea con agentes antiresortivos, la reducción en el riesgo de fractura es mayor. Sin embargo, la reducción del riesgo no es proporcional a la ganancia de densidad mineral

Tabla 06. Éxito terapéutico con bifosfonatos

- Ausencia de fracturas definidas o síntomas y signos que las sugieran. Preservación de la talla (< 1cm de pérdida),
- No cambio o incremento en la densidad mineral ósea (mayor que el cambio significativo mínimo del área escaneada) medido mediante tecnología DXA central
- Una reducción de los marcadores de resorción ósea en sangre u orina del 30% ó más
- Cumplimiento con el tratamiento

Adaptado de la referencia Carey JJ. 2005

ósea; y no parece ser la única variable de la cual depende la reducción en el riesgo de fracturas⁵⁵.

En términos sencillos se puede asumir que la ganancia de masa ósea se debe considerar un éxito terapéutico y la pérdida una falla al mismo; sin embargo, el hecho de mantener la masa ósea estable durante el tratamiento se traduce en un beneficio en términos de reducción del riesgo de fracturas. En el estudio FIT (Fracture Intervention Trial), las mujeres con un buen cumplimiento al tratamiento (aquellos que tomaron $\geq 70\%$ de la medicación) y en las que se observó una reducción en la densidad mineral ósea entre el 0% y el 4% en la columna lumbar, experimentaron una reducción del 60% en el riesgo de fracturas vertebrales en comparación con las que recibieron placebo. En cambio, en aquellas en las cuales la disminución en la densidad mineral ósea fue $\geq 4\%$ en la columna y cadera, no experimentaron ningún beneficio con el tratamiento⁵⁶.

La AACE define el éxito terapéutico si la densidad mineral ósea se mantiene estable o incrementa y no se presentan fracturas. Para los pacientes que reciben agentes antiresortivos, cuando se logra disminuir los marcadores bioquímicos por debajo de la media; y finalmente consideran que una fractura después de iniciado el tratamiento no es necesariamente evidencia de falla terapéutica. En caso de fracturas recurrentes, recomiendan considerar una terapia alternativa y reevaluar otras causas de osteoporosis secundaria o pérdida de masa ósea⁴⁵.

Las guías Argentinas 2,012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis definen eficacia o mejoría clínica como la normalización de los parámetros bioquímicos,



ausencia de fracturas e incremento de la densidad mineral ósea⁵⁷.

QUE ELEMENTOS DEBEMOS TOMAR EN CUENTA PARA CONSIDERAR UNA FALLA AL TRATAMIENTO

Al igual que en el caso de la definición de éxito terapéutico, es también difícil precisar una definición para la falla terapéutica en osteoporosis y es necesario tomar en cuenta varias consideraciones (ver tabla 7). En primer lugar se debe evaluar si existen causas secundarias de osteoporosis o de enfermedades asociadas no reconocidas previamente que puedan alterar la respuesta al tratamiento. El ejemplo más común es la deficiencia de vitamina D no corregida, la cual se asocia con una menor ganancia de densidad mineral ósea y menor reducción en el riesgo de fracturas en comparación con mujeres suficientes de vitamina D que reciben un tratamiento antirresortivo similar⁵⁸.

Es importante también comprobar si el paciente ha tomado adecuadamente su medicación siguiendo las indicaciones, este aspecto es crucial especialmente con los bifosfonatos orales, los cuales deben ingerirse siguiendo cuidadosamente las recomendaciones de prescripción⁵⁴. La buena adherencia al tratamiento es necesaria para que se produzca el efecto terapéutico deseado (reducción del riesgo de fracturas). Una proporción importante de pacientes catalogados como falta de respuesta al tratamiento en realidad representan una falla en la adherencia al mismo.

Se ha demostrado que las mujeres con buena adherencia al tratamiento (aquellas que reciben \geq 80% de las dosis de la medicación prescrita), tienen un riesgo de fracturas entre el 16% y el 26% menor en comparación con las que tienen un cumplimiento

inadecuado^{59,60}. Sin embargo; solo el 25% de pacientes que reciben tratamiento para osteoporosis continúan con el medicamento un año después de haber sido prescrito;⁶¹ y la tasa de abandono parece estar relacionado al intervalo de tomas de las dosis, las más espaciadas o intermitentes tienen una mejor aceptación de parte de los pacientes y mejoran la persistencia al tratamiento a largo plazo²⁷.

La necesidad de proporcionar la información adecuada acerca de la importancia de cumplir con el tratamiento, debe formar parte de la educación al paciente desde la primera consulta y en las subsecuentes. Es necesario enfatizar que el cumplimiento al tratamiento reduce el riesgo de fracturas; y por extensión mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y reduce la mortalidad⁶².

Adicionalmente hay que tomar en cuenta el momento en el cual se inició el tratamiento, en particular en los pacientes con buena adherencia al tratamiento, la falta de respuesta puede deberse a que el tratamiento se inició muy tarde en la historia natural de la enfermedad, cuando el daño estructural del hueso estaba avanzado. También es hipotético que los sujetos con las tasas más elevadas de remodelamiento óseo requieran de inhibidores más potentes del remodelamiento óseo; y los pacientes con remodelamiento bajo requieran agentes antirresortivos menos potentes o agentes anabólicos. En esta misma línea de pensamiento, quizás los sujetos con un deterioro marcado de la microarquitectura del hueso se beneficien probablemente más con agentes anabólicos que con los antirresortivos.

DEFINICIÓN DE FALLA TERAPÉUTICA

La AACE define la falla al tratamiento cuando existe una disminución sustancial en la densidad mineral ósea o alternativamente cuando se produce una fractura, pero remarcan que algunos pacientes pueden mostrar pérdida de masa ósea y/o fracturas, pero aún en esta situación experimentan beneficio debido a que posiblemente perderían más masa ósea y podrían sufrir más fracturas sin el tratamiento. Recomiendan también que en los pacientes con pérdida considerable de densidad mineral ósea o que presenten nuevas fracturas por fragilidad, se debe comprobar el cumplimiento con el tratamiento y deben ser evaluados para descartar causas secundarias de osteoporosis⁴⁵.

Tabla 07. Aspectos a tomar en cuenta frente a una falla al tratamiento

- Descartar causas de secundarias de osteoporosis
- Descartar deficiencia de vitamina D
- Revisar la ingesta adecuada de la medicación
- Revisar si el consumo o suplemento diario de calcio es adecuado
- Evaluar si la adherencia al tratamiento ha sido adecuada
- Considerar el momento de inicio del tratamiento (enfermedad temprana o de larga evolución)
- Revisar la tolerancia al medicamento

El comité de la ODISSEE (Osteoporosis DIagnosis and Surveillance of SEvErity)⁶³ define una inadecuada respuesta clínica al tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en un paciente con osteoporosis severa, con adecuada ingesta de calcio y vitamina D; y una adherencia al tratamiento mayor del 80%, documentada con los marcadores bioquímicos adecuados, si se cumple cualquiera de los siguientes criterios:

- La presencia de una fractura osteoporótica mayor después de al menos el primer año de tratamiento.
- Más de una fractura por insuficiencia menor.
- Disminución de la densidad mineral ósea mayor de la diferencia significativa (0.03 g/cm^2), luego de 5 años o más tempranamente si existe una fractura menor.

Sin embargo; no existe evidencia suficientemente fuerte que permita aseverar cuando considerar un éxito o falla terapéutica en osteoporosis, pero es necesario contar con algunos lineamientos que permitan servir en la toma de decisiones en la práctica diaria. Para lograr este objetivo, el grupo de expertos de la IOF (International Osteoporosis Foundation) tomó 3 parámetros que modifican el riesgo de fractura y que se emplean comúnmente en la práctica clínica: fracturas incidentes, cambios en la densidad mineral ósea y cambios en los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo⁶⁴.

FRACTURAS INCIDENTES

La principal meta en el tratamiento de la osteoporosis es reducir el riesgo de fracturas; sin embargo, ningún tratamiento es capaz de reducir este riesgo a cero; y a pesar de la adherencia al tratamiento y el seguimiento adecuado, una proporción de pacientes siempre experimentará fracturas incidentes. Se calcula que el rango de reducción en el riesgo de fracturas vertebrales es del 30% al 70%, para fracturas de cadera del 40% al 50%; y para fracturas no vertebrales del 15% al 20%⁶⁴.

La historia de fracturas por fragilidad previas es un importante factor de riesgo para nuevas fracturas. Gehlbach encuentra que las mujeres con 1, 2 ó ≥ 3 fracturas previas tienen un riesgo 1.8, 3.0 y 4.8 veces mayor de sufrir una fractura incidente en comparación con las mujeres sin fracturas previas; y las mujeres con ≥ 3 fracturas previas tienen un riesgo

9.1 veces mayor de sufrir una fractura vertebral⁶⁵. De manera que aún con el tratamiento, el riesgo de una nueva fractura es mayor en aquellas mujeres con fracturas previas en comparación con aquellas sin fracturas.

Como se mencionó anteriormente, ningún medicamento reduce a cero el riesgo de fracturas y más bien el riesgo va disminuyendo con la duración del tratamiento. Las fracturas pueden ocurrir especialmente al inicio del tratamiento sin que implique necesariamente una falla terapéutica, en particular si se presentan en los primeros 6 meses de iniciado el mismo. De manera que una fractura incidente no necesariamente implica una falla terapéutica; y tampoco se puede extrapolar la ausencia de fracturas como un éxito terapéutico. Sin embargo; el riesgo de dos o más fracturas incidentes se reduce en un 80% a 90% por efecto del tratamiento. Por esta razón el grupo de expertos de la IOF considera que una segunda fractura por fragilidad se puede emplear como marcador de falla terapéutica⁶⁴.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La valoración de la densidad mineral ósea, de acuerdo a los criterios de la OMS, nos permiten establecer el diagnóstico de osteoporosis. Sin embargo; no es el único elemento en guiar las decisiones de tratamiento; y es uno de varios factores de riesgo independientes para predecir el riesgo de fracturas.

Pasco evaluó un grupo de 616 mujeres posmenopáusicas, 48% de las cuales tenían osteopenia, 14.5% osteoporosis y 37.6% tenían densidad mineral ósea normal en la cadera. Después de un seguimiento de 5.6 años, encontró que las mujeres con osteoporosis tenían el riesgo más elevado de fracturas, pero en términos globales representó solo el 26.9% de las fracturas totales; mientras que el 73.1% de fracturas ocurrieron en mujeres que no tenían osteoporosis (56.5% en las mujeres con osteopenia y 16.6% en las mujeres con densidad mineral ósea normal)^{66,67}. Este hecho remarca la utilidad de considerar los factores de riesgo clínico además de la densidad mineral ósea, particularmente en las mujeres con osteopenia o con densidad ósea normal.

El otro problema con la densitometría es que los errores en la medición pueden enmascarar la ganancia



o la pérdida en la densidad mineral ósea, por ejemplo el coeficiente de variación para una adquisición de cadera puede ser similar a la pérdida de densidad mineral ósea anual en mujeres posmenopáusicas no tratadas^{68,69}.

El grupo de trabajo de la IOF para elaborar la definición de falla terapéutica emplea el cambio significativo mínimo de una sola cola, debido a que para este fin lo importante es determinar la pérdida de la densidad mineral ósea (y no la ganancia, es decir la cola opuesta), mencionan también que en la práctica clínica el coeficiente de variación es aproximadamente del 2% para la columna lumbar y del 1.6% para la cadera; de manera que para que ocurra una disminución de la densidad mineral ósea en un rango del 95% (una sola cola), se debe de haber observado un cambio del 4%-5%, lo cual forma la base racional para que el grupo de trabajo de la IOF plantee que una disminución mayor en el cambio significativo mínimo al 95% sea considerado como una falla terapéutica⁶⁴.

MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL REMODELAMIENTO ÓSEO

Los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo reflejan los cambios en la tasa de remodelado del hueso; y la mejor aplicación clínica de éstos es para evaluar la eficacia terapéutica. Diversos estudios han demostrado que los medicamentos antirresortivos producen un descenso significativo en los marcadores de resorción (en un plazo de 4 a 6 semanas); y posteriormente en los de formación ósea (entre 2 y 3 meses después). Los agentes estimulantes de la formación (anabólicos) en cambio, elevan los marcadores de formación ósea⁵².

Se ha demostrado la asociación entre los cambios en los marcadores de recambio óseo después del tratamiento antirresortivo o anabólico y la eficacia en reducir el riesgo de fracturas a largo plazo. En un metaanálisis que incluyó a 18 ensayos clínicos, se observó que con el uso de agentes antiresortivos, una disminución del 70% en los marcadores de resorción ósea se asociaba con una reducción de alrededor del 40% en el riesgo de fracturas no vertebrales⁷⁰. La falla en seguir este patrón de respuesta se podría considerar como una falla terapéutica⁶⁴.

Los marcadores de remodelamiento óseo presentan una notable variabilidad, tanto analítica como

biológica, la cual depende del método empleado en la valoración de los mismos. Se calcula que la variabilidad de los marcadores medidos en orina es del 20 al 30% y de los medidos en suero del 10% al 15%.⁵² Sin embargo, esta amplia variabilidad se compensa en parte con los cambios tan notorios en los valores de estos marcadores como respuesta al tratamiento.

La IOF y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine recomiendan al telopéptido C del colágeno de tipo I (β CTX) y al propéptido N terminal del procolágeno tipo I (PINP) como los marcadores que deben ser considerados los de referencia⁷¹. En condiciones clínicas el error de precisión es del 10%, de manera que el cambio significativo mínimo es del 25% para ambos. El grupo de trabajo de la IOF considera que la disminución del β CTX y el PINP menores que el cambio significativo mínimo al 95% de confiabilidad es indicador de falla terapéutica al tratamiento con agentes antiresortivos; y que un incremento en el PINP menor del cambio significativo mínimo al 95% de confiabilidad debe ser considerado una falla terapéutica al tratamiento con teriparatide⁶⁴.

¿CUÁNDO SE DEBE CONSIDERAR UN CAMBIO EN EL TRATAMIENTO?

En los pacientes que reciben agentes antiresortivos, en los cuales no se han presentado nuevas fracturas, la densidad mineral ósea se ha incrementado y los marcadores bioquímicos han disminuido en la medida esperada para la intervención, el grupo de trabajo de la IOF considera que el riesgo de fracturas ha disminuido y se debe de mantener el tratamiento.

En cambio si después de un año de tratamiento, estos criterios de respuesta no se cumplen, se debe de considerar una modificación en el tratamiento. Si la adherencia no se puede mejorar y no existen causas secundarias de osteoporosis, el grupo de trabajo de la IOF recomienda que el tratamiento debe ser modificado en las siguientes circunstancias⁶⁴:

- (1) Que hayan ocurrido dos o más fracturas por fragilidad incidentes.
- (2) Una fractura incidente y β CTX o PINP séricos elevados al basal; pero sin reducción significativa durante el tratamiento, o una disminución significativa en la densidad mineral ósea, o ambas.

- (3) No disminución significativa en el β CTX o PINP séricos y una disminución significativa en la densidad mineral ósea.

En esta definición se debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. Las fracturas de las manos, cráneo, dedos, pies y tobillos no son consideradas fracturas por fragilidad.
2. La disminución de la densidad mineral ósea debe ser del orden del 5% o más en al menos dos mediciones seriadas en la columna lumbar o del 4% en el fémur proximal.
3. Las mediciones secuenciales de los marcadores del remodelamiento óseo deben ser realizados con el mismo método. Se considera una respuesta significativa a la reducción en el 25% desde el basal para los tratamientos antirresortivos; y un incremento del 25% para los agentes anabólicos (PTH) a los 6 meses. Para los agentes antirresortivos, si no se conocen los valores basales, se considera una respuesta positiva si los valores han disminuido por debajo de los valores promedio para el adulto joven. Se asume que la respuesta es similar entre varones y mujeres.
4. Las caídas son una importante causa de fracturas. Por lo tanto se debe considerar este problema al analizar la respuesta al tratamiento.

Si es necesario realizar cambios en el tratamiento debidos a una falla terapéutica el grupo de trabajo de la IOF recomienda las siguientes normas generales a tomar en cuenta:

1. Es razonable reemplazar un agente antirresortivo débil por uno más potente de la misma clase.
2. Es razonable reemplazar un medicamento oral por uno inyectable.
3. Es razonable reemplazar un agente antirresortivo potente por un agente anabólico.

ASPECTOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO

El empleo de bifosfonatos a largo plazo está asociado con un riesgo potencial de ciertos eventos adversos, en particular osteonecrosis maxilar y fracturas atípicas, probablemente relacionados con la acumulación de bifosfonatos en el hueso. Sin embargo, estos eventos

adversos parecen relacionarse más con las dosis acumulativas elevadas que se emplean en oncología⁷². En el caso de la osteonecrosis maxilar, el riesgo de esta complicación entre usuarios de bifosfonatos a largo plazo por osteoporosis oscila entre 1 en 1,000 y 1 en 263,000; de manera que el beneficio de emplear bifosfonatos excede ampliamente el riesgo de osteonecrosis maxilar asociada al uso de estos medicamentos⁷³.

En los usuarios de bifosfonatos por 3 años o más y que van a ser sometidos a un procedimiento dental mayor, se recomienda un periodo libre de bifosfonatos de 4 a 6 meses. La elevación en el CTX podría ser un indicador para realizar con cierto margen de seguridad el procedimiento dental (Marx RE. 2007), pero aún no hay una evidencia firme que soporte esta premisa⁷³.

Las fracturas atípicas del fémur (subtrocantéricas o en la diáfisis femoral) y su relación con los bifosfonatos han cuestionado el empleo de estos medicamentos a largo plazo; en base a que el número de fracturas subtrocantéricas en mujeres mayores se incrementó desde el 3.5% en 1996, hasta el 16.6% en el 2007, probablemente asociado al mayor empleo de los bifosfonatos. Sin embargo, se calcula también que por la reducción en el riesgo ajustado por edad de sufrir 100 fracturas de cuello femoral y trocánter, se eleva el riesgo de sufrir una fractura subtrocantérica⁷⁵. El último reporte de la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) concluye que el riesgo de sufrir fracturas atípicas asociadas al uso de bifosfonatos en bajo (3.2 a 50 casos por 100,000 personas-año), pero que se eleva con el uso prolongado de estos medicamentos (\approx 100 por 100,000 personas-año)⁷⁶. Estas cifras muestran que el beneficio del tratamiento a largo plazo con bifosfonatos sobrepasa el riesgo de fracturas subtrocantéricas atípicas.

Una ventaja potencial de emplear bifosfonatos a largo plazo es la reducción en la mortalidad en comparación con las mujeres que no reciben estos medicamentos, la cual no parece explicarse solamente por la disminución en el riesgo de fracturas⁷⁷.

Recientemente se han reportado casos de fracturas atípicas y osteonecrosis maxilar asociados al empleo de denosumab; y en los pacientes que reciben este medicamento se deben de tomar las mismas medidas preventivas^{78,79,80,81,82,76,74}.



El uso a largo plazo del ranelato de estroncio y el raloxifeno podría estar limitado por el riesgo de tromboembolismo pulmonar. Asimismo el empleo de terapia de reemplazo hormonal por tiempo prolongado está limitado por los riesgos cardiovasculares y el cáncer de mama. La decisión de emplear cualquiera de estos medicamentos a largo plazo debería de evitarse o tomar la decisión de continuarlo después de un análisis riesgo-beneficio cuidadoso.

CUANDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO

Aunque se encuentran disponibles opiniones de expertos sobre este tópico, aún no existe un consenso definido acerca de cuándo suspender temporalmente o permanentemente los medicamentos antirresortivos. Antes de tomar esta decisión se debe revisar la adherencia al medicamento, si ha estado por debajo del 80% en los últimos 3 a 5 años, no parece recomendable suspender el tratamiento.⁸³ Las recomendaciones disponibles se focalizan en los bifosfonatos. No se dispone al momento actual de recomendaciones similares sobre la suspensión temporal para el raloxifeno, denosumab y ranelato de estroncio.

Suspender temporalmente los bifosfonatos depende de la valoración entre alcanzar las metas terapéuticas planteadas y el riesgo de eventos adversos asociados al uso prolongado de estos medicamentos; la información disponible al momento actual para el uso de bifosfonatos a largo plazo permite una valoración más objetiva para tomar esta decisión.

Los bifosfonatos se acumulan en el hueso en particular en las áreas con elevada tasa de remodelamiento óseo y son liberados con el proceso de resorción ósea; y pueden ser recaptados nuevamente por el hueso, de manera que aún después de suspenderlos continúan ejerciendo efecto terapéutico durante algún periodo de tiempo. Este “efecto residual” es diferente para cada bifosfonato y depende de las propiedades individuales de cada fármaco. Desde el punto de vista clínico el efecto residual es responsable de mantener la inhibición de la tasa de remodelamiento óseo y conservar la densidad mineral ósea por algún periodo de tiempo después de suspender los bifosfonatos^{84,85}.

Este es uno de los principios sobre los cuales se basa plantear una suspensión temporal de los bifosfonatos

(“periodo de vacaciones”) siempre y cuando el beneficio de suspenderlos y por lo tanto minimizar los riesgos de eventos adversos a largo plazo no sobrepase el riesgo de nuevas fracturas.

Otro aspecto a tomar en cuenta es que el efecto residual es diferente para los distintos bifosfonatos, con el risedronato la densidad mineral ósea y los marcadores bioquímicos retornan a los valores previos al tratamiento aproximadamente un año después de suspenderlo; mientras que con alendronato y ácido zoledrónico este efecto es considerablemente más prolongado y persiste por más de 3 años después de discontinuarlos⁸³. La duración del efecto residual permite calcular la duración del “periodo de vacaciones” libres del medicamento.

Quedaría por definir cuál debe ser el tiempo de tratamiento con los bifosfonatos, en quienes se puede plantear una suspensión temporal de estos medicamentos, cuál debe ser la duración del “periodo de vacaciones” y cada cuanto tiempo re-evaluar la necesidad de reiniciar el medicamento.

Las extensiones de los estudios FLEX y HORIZON tuvieron la potencia suficiente para demostrar eficacia persistente sobre la tasa de fracturas, pero también ambos estudios mostraron que en las mujeres con elevado riesgo de fracturas, la discontinuación de alendronato o ácido zoledrónico no sería recomendable, debido a que la protección global contra las fracturas no se prolonga indefinidamente después de la suspensión; en particular en aquellas que han sufrido una o más fracturas morfométricas vertebrales durante el tratamiento o que tienen un T-score menor o igual a -2.5 en cuello femoral o cadera total, o que tienen un riesgo alto de desarrollar nuevas fracturas si se discontinúa el tratamiento⁸⁶.

En el caso del alendronato y risedronato un periodo de tratamiento de 3 a 5 años parece ser un periodo de tiempo razonable para evaluar si se debe continuar o no con el medicamento, en base a la historia de fracturas previas o recientes; y a los cambios en la densidad mineral ósea⁸⁷. Se debe reevaluar la necesidad de reiniciar el medicamento cada año para los que recibieron risedronato y cada uno a dos años para los que recibieron alendronato. En el caso del ácido zoledrónico el periodo de tiempo de tratamiento razonable parece ser de 3 años; y se debe de reevaluar la necesidad de reiniciar el mismo cada dos a tres años^{88,89}.

En los pacientes con un riesgo de fracturas al menos moderado al inicio del tratamiento (T-score < -3.0 , uso crónico de corticoides, etc), se sugiere que el periodo libre de medicación no sea mayor de 8 meses para el alendronato, de 6 a 12 meses para el risedronato y de 1 a 2 años para el ácido zoledrónico⁸³.

Black recomienda tomar la decisión de continuar o no el tratamiento con bifosfonatos en base al estatus del paciente. Aquellas con un T-score ≤ -2.5 en el cuello femoral luego de 3 a 5 años de tratamiento están en mayor riesgo de fracturas vertebrales y podrían beneficiarse si continúan el tratamiento con bifosfonatos. Esta misma recomendación se extiende para aquellas con fracturas preexistentes y con un T-score en cuello femoral mayor de -2.5 y menor o igual a -2.0 . Sin embargo; en aquellas con un T-score por encima de -2.0 en cuello femoral, el riesgo de fracturas vertebrales es reducido y parecen no beneficiarse con la continuación del tratamiento (ver figura 1 y tablas 8 y 9)⁸⁹. Se plantea también que las pacientes que han experimentado una nueva fractura vertebral, son candidatas a continuar con el tratamiento⁹⁰.

Con este mismo propósito McClung estratifica el riesgo de fracturas en alto, moderado y bajo; en el primer grupo incluye a las pacientes que tienen un T-score ≤ -2.5 en cadera, a aquellas con historia de fractura vertebral o de cadera y a las que reciben

Figura 1. Riesgo de fracturas vertebrales en base al T-score en cuello femoral en el estudio FLEX, considerando a todas las mujeres y todos los T-score.

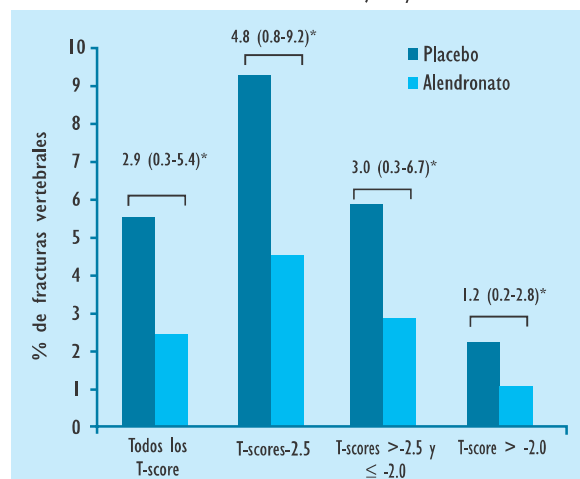


Figura adaptada de la referencia Black DM. 2012. Compara mujeres que reciben alendronato por 5 años y luego continuaron con el medicamento o recibieron placebo por 5 años más. Incluyó a pacientes que recibieron alendronato a dosis de 5 mg y 10 mg diarios.

Tabla 08. Riesgo de fracturas clínicas vertebrales en el estudio FLEX

T-score en cuello femoral al inicio de la extensión	Placebo	Alendronato
Mujeres sin fracturas prevalentes		
T-score menor o igual a -2.5	8%	3.8%
T-score mayor de -2.5 y menor o igual a -2.0	3%	1.4%
T-score mayor de -2.0	1.8%	0.9%
Mujeres con fracturas prevalentes		
T-score menor o igual a -2.5	11.1%	5.3%
T-score mayor de -2.5 y menor o igual a -2.0	11.1%	5.3%
T-score mayor de -2.0	3.7%	1.7%

Tabla adaptada de la referencia Black DM. 2012. Compara mujeres que reciben alendronato por 5 años y luego continuaron con el medicamento o recibieron placebo por 5 años más. Incluyó a pacientes que recibieron alendronato a dosis de 5 mg y 10 mg diarios.

tratamiento activo con corticoides. En este grupo no parece justificarse un periodo libre de tratamiento. El grupo de riesgo moderado incluye a las mujeres con un T-score > -2.5 y ausencia de fracturas previas de columna o cadera, en éstas plantea que se podría recomendar un periodo libre del medicamento, pero remarca que esta decisión debe ser individualizada después de informar a la paciente acerca de los riesgos y beneficios potenciales. Finalmente en el grupo de riesgo bajo incluye a las mujeres que no cumplían ninguno de los criterios actuales para tratar la osteoporosis al momento de iniciar el medicamento; en estas pacientes se puede suspender el tratamiento y reiniciarlo si cumple alguna indicación para el mismo. En todos los casos se recomienda evaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento (ver tabla 9)⁷⁴.

La posibilidad de reiniciar el tratamiento se debe basar en el riesgo de fracturas, la densidad mineral ósea y los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo. Estos últimos reflejan el efecto residual de los bifosfonatos en los pacientes que han descontinuado estos medicamentos. Una disminución significativa en la densidad mineral ósea que excede el cambio significativo mínimo (aproximadamente 4% a 5% dependiendo de la región de interés) o un incremento en los marcadores de resorción ósea (cambio significativo mínimo de aproximadamente 25% a 30%), sugiere que el efecto residual de los bifosfonatos ha disminuido y se debe considerar la posibilidad de reiniciar el medicamento⁹⁰. El riesgo de fracturas se puede evaluar con los algoritmos desarrollados inicialmente para los pacientes no



Tabla 09. Recomendaciones para periodos libres de tratamiento y discontinuación

No se justifica un periodo libre de tratamiento	Se puede considerar un periodo libre de tratamiento	Descontinuar el tratamiento
T-score \leq -2.5 en cuello femoral ^{1,2}	T-score $>$ -2.0 en cuello femoral ¹	No cumple ninguno de los criterios actuales de tratamiento al momento de haberlo iniciado ³
T-score \leq -2.5 en cadera ²	T-score $>$ -2.5 y no fracturas previas de columna o cadera ³	Paciente joven sin historia de fracturas y una densidad mineral ósea cercana a lo normal ⁴
T-score \leq -2.0 en cuello femoral y fracturas preexistentes ¹		
Pacientes que desarrollan nuevas fracturas vertebrales durante el tratamiento ²		
Fractura previa en columna o cadera ³		
En tratamiento activo con glucocorticoides ³		

Estas recomendaciones se basan en el tratamiento con bifosfonatos (alendronato, risedronato o ácido zoledrónico, no hay información disponible para ibandronato) después de 3 a 5 años en mujeres posmenopáusicas. Tomadas de (1) Black DM. 2013; (2) Eriksen EF. 2013; (3) McClung M. 2013 y (4) Whitaker M. 2012

tratados previamente. Adicionalmente si durante el periodo libre de medicación se produce una fractura, el paciente debe reiniciar el tratamiento, aunque no necesariamente con un bifosfonato, si lo había recibido previamente⁷⁴.

Finalmente hay que considerar que la osteoporosis es una enfermedad multifactorial y se requiere periodos prolongados de tiempo para valorar la respuesta terapéutica y el perfil de seguridad de a largo plazo de los diferentes medicamentos empleados en su tratamiento. En los últimos años ha habido un importante avance en el campo de la osteoporosis, que nos permiten entender mejor la naturaleza de esta enfermedad. Afortunadamente ya podemos definir mejor cuando, como y hasta cuando tratar al menos con algunos de estos medicamentos, pero aún quedan muchas interrogantes sin respuesta como por ejemplo cuando emplear combinaciones de medicamentos y como éstos afectarían las propiedades biomecánicas del hueso.

A futuro se contará con nuevos medicamentos antirresortivos y anabólicos con características diferentes a los disponibles al momento actual y con distintos mecanismos de acción que permitirán un mejor manejo de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Poór G, Jacobsen SJ, Melton LJ. Mortality following hip fracture. *Facts Res Gerontol* 1994; 7: 91-109
- Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (Suppl 2): S3-S11
- Riggs BL, Melton LJ. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995; 17(Suppl 5): S505-S511
- Burge R, Dawson Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 465-475
- Melton LJ, Johnell O, Lau E, Mautalen CA, Seeman E. Osteoporosis and the global competition for health care resources. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1055-1058
- Johnell O. The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. *Am J Med* 1997; 103: S20-S26.
- World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of WHO study group. WHO Technical Report Series 843. Geneva:WHO, 1994
- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. 2013 Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom* 2013; 16: 455-467
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16: 581-589
- 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: 385-397
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1185-1194
- Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie ED. Bone microarchitecture assessed by tbs predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2762–2769
- Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS

- related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporosis Int* 2013; 24: 991-998
14. Pothuau L, Barthe N, Krieg MA, Mehsen N, Carceller P, et al. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom*. 2009; 12: 170-176
 15. Sanfeliu-Genovés J, Catalá-López F, Sanfeliu-Gimeno G, Hurtado I, Baixauli C. Variabilidad en las recomendaciones para el manejo clínico de la osteoporosis. *Med Clin (Barc)* 2014; 142: 15-22
 16. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, 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. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 1033-1046
 17. Lewiecki EM. To treat or not to treat: Reducing fracture risk in postmenopausal women. *The Female Patient* 2012; 37: 11-16
 18. Kanis JA. New osteoporosis guidelines for Canada. *CMAJ* 2010; 182: 1829-1830
 19. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930
 20. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013
 21. Stepan JJ, Alenfeld F, Boivin G, Feyen JHM, Lakatos P. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Regulations* 2003; 37: 227-240
 22. Baron R, Hesse E. Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 311-325
 23. Nogués X, Sorli ML, Villar J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. *An Med Interna (Madrid)* 2007; 24: 138-141
 24. Seeman E, Compston J, Adachi J, Brandi ML, Cooper C, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 711-719
 25. Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herings RM, et al. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Amer J Med* 2009; 122: S3-S13
 26. Rizzoli R. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: are they all the same. *Q J Med* 2011; 104: 281-300
 27. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, Petruschke RA, Wang L, et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2002; 24: 1871-1886
 28. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Op* 2005; 21: 1895-1903
 29. Aclasta. Full prescribing information. <http://www.us.novartis.com/product/pi/pdf/reclast.pdf> (accedido el 30 de agosto 2015)
 30. Prolia <http://www.servier.com/sites/default/files/SmPCProtelos062014.pdf> (Accedido el 20 de agosto 2015)
 31. Forteo. Full prescribing information. <http://pi.lilly.com/us/forteo-pi.pdf> (accedido el 30 de agosto 2015)
 32. Fosamax. Full prescribing information. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/f/fosamax/fosamax_pi.pdf (accedido el 30 de agosto 2015)
 33. Actonel. Full prescribing information. http://pi.actavis.com/data_stream.asp?product_group=1874&p=pi&language=E (accedido el 30 de agosto 2015)
 34. Boniva. Full prescribing information. http://www.gene.com/download/pdf/boniva_tablets_prescribing.pdf (accedido el 30 de agosto 2015)
 35. Evista. <http://www.servier.com/sites/default/files/SmPCProtelos062014.pdf> (Accedido el 30 de agosto 2015)
 36. Protelos <http://www.servier.com/sites/default/files/SmPCProtelos062014.pdf> (Accedido el 20 de agosto 2015)
 37. Kreutle V, Blum C, Meier C, Past M, Mueller B, et al. Bisphosphonate induced hypocalcaemia – report of six cases and review of the literature. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w13979
 38. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2013; 24: 23-57
 39. Bianchi G, Giusti A, Pioli G, Barone A, Palummeri E. Bisphosphonates in the management of idiopathic hypercalcaemia associated with osteoporosis: a new trick from an old drug. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010; 2: 29-35
 40. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Villero J, Baró F, Calaf J, et al. 2013 Up-date of the consensus statement of the Spanish Menopause Society on postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2013; 76: 99-107
 41. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsens Y, Devogelaer JP. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: A consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporosis Int* 2010; 21: 1657-1680
 42. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522-532
 43. Watts NB, Chines A, Olszynski W, McKeever CD, McClung MR, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of Risedronate. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 365-372
 44. NOGG. National Osteoporosis Guideline Group. Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Updated 2013
 45. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, et al. 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
 46. Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy. *Osteoporosis Int* 2012; 23: 797-809
 47. North American Menopause Society (NAMS). Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010; 17: 25-54
 48. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010; 23; 182: 1864-1873
 49. Cosman F, Greenspan SL. Parathyroid hormone treatment for osteoporosis. In: Rosen CJ, Bouillon R, Compston JE, Rosen V (Eds): *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. The American Society for Bone and Mineral Research. Wiley-Blackwell. Eighth Edition. 2013 P: 424-436
 50. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Official Positions of the ISCD as updated in 2013. <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/> Updated: August 15, 2013 (accedido el 02 de enero 2014)
 51. Krieg MA, Aubry-Rozie B, Hans D, Leslie WD, et al. Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. *Osteoporosis Int* 2013; 24: 1073-1078
 52. Romero CM, Manrique S, Rodríguez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatol Clin* 2012; 08: 149-152
 53. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, for the IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis Int* 2011; 22: 391-420
 54. Carey JJ. What is a 'failure' of bisphosphonate therapy for osteoporosis? *Cleve Clin J Med* 2005; 72: 1033-1039
 55. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: Bone mineral density, bone turnover markers or both? *Amer J Med* 2006; 119; 4A: 25S-31S



56. Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. *The Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int* 2005; 16: 842-848
57. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermsberg H, Messina OD, Negri AL. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 7: 55-74
58. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 239-244
59. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004; 15: 1003-1008
60. Siris E, Rosen CJ, Harris ST, Abbott TA III, Barr CE, Silverman SL. Adherence to bisphosphonate therapy: relationship to bone fractures at 24 months in women with post-menopausal osteoporosis. Presented at the National Osteoporosis Foundation 6th International Symposium on Osteoporosis; April 6-9, 2005; Washington, DC
61. McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004; 48: 271-287
62. Emkey RD, Ettinger M. Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Amer J Med* 2006; 119: 185-245
63. Confavreux CB, Paccoub J, David C, Mehsen N, Leboime A, et al. Defining treatment failure in severe osteoporosis. *J Bone Spine* 2010; 77 (suppl 2): S128-S132
64. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués J, Sosa M, Díaz-Curiel M. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 817-824
65. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 645-653
66. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, et al. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1404-1409
67. Vondracek SF, Minne P, McDermott MT. Clinical challenges in the management of osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 315-329
68. Cummings SR, Karpf DB, Harris F. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112: 281-289
69. Delmas PD, Li Z, Cooper C. Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 33-37
70. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1587-1589
71. Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, Wagener M, Garner P, et al. Establishing a reference interval for bone turnover markers in 637 healthy, young, premenopausal women from the United Kingdom, France, Belgium, and the United States. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 389-397
72. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: Effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk-a perspective. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 963-974
73. McClung M, MD, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: Benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013; 126: 13-20
74. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M. Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase II clinical trial. *Osteoporos Int* 2013; 24: 227-235
75. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in Incidence of sSubtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the us elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 553-560
76. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1-23
77. Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, Eisman JA. Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1006-0114
78. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23: 1341
79. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc* 2012; 143: 981-984
80. Aghaloo TL, Dry SM, Mallaya S, Tetradis S. Stage 0 osteonecrosis of the jaw (ONJ) in a patient on denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 702-716
81. Aspenberg P. Denosumab and atypical femoral fractures. *Acta orthop* 2014; 85: 1
82. Drampalos E, Skarpas G, Barbounakis N, Michos I. Atypical femoral fractures bilaterally in a patient receiving denosumab. *Acta Orthop* 2014; 85: 3-5
83. Idolazzi L, Fassio A, Gatti D, Tamanini S, Viapiana O. Duration of treatment for osteoporosis. *Reumatismo* 2013; 65: 22-35
84. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1555-1565
85. Xu XL, Gou WL, Wang AY, Wang Y, Guo QY, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years?. *J Transl Med* 2013; 11: 303
86. Compston JE, Bilezikian JP. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: The long and short of it. *J Bone Mineral Res* 2012; 27: 240-242
87. Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? *Cleve Clin J Med* 2011; 78: 619-630
88. Briot K, Trémollières F, Thomas Th, Roux C. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? *J Bone Spine* 2007; 74: 24-31
89. 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: 2051-2053
90. Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: A systematic review. *Bone* (2013), doi: 10.1016/j.bone.2013.09.023

Fecha Recepción del Trabajo 14 Setiembre 2015
Fecha Aceptación para publicación 22 Octubre 2015