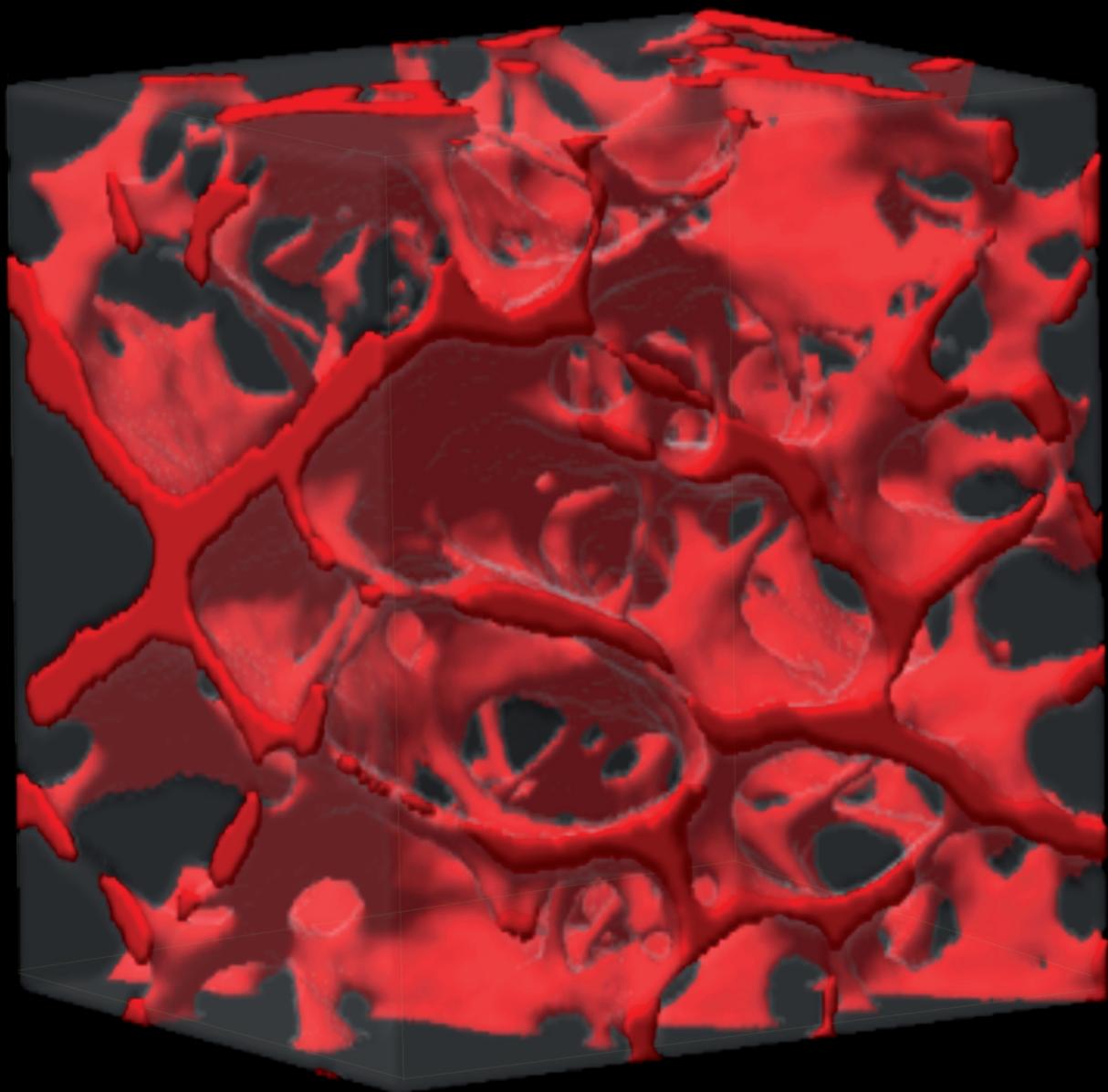


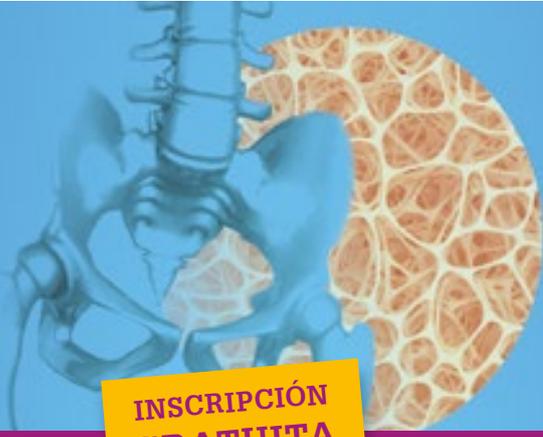
Volumen 10 · Suplemento 1 · Abril 2018

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com



Alendronato: Puesta al día



PROBLEMAS Y SOLUCIONES EN EL ABORDAJE DE LA OSTEOPOROSIS

www.solosteo.es

**INSCRIPCIÓN
GRATUITA**

El curso tiene como objetivo realizar una puesta al día orientada a la práctica clínica del abordaje de la osteoporosis, los problemas clínicos asociados a la enfermedad y las soluciones terapéuticas.

CONTENIDOS

Se **estructura** en siete módulos de contenido teórico orientado a la práctica clínica:

1. Situación sociosanitaria actual
2. Epidemiología y costes asociados
3. Infradiagnóstico
4. Estrategias preventivas no farmacológicas
5. Estrategias terapéuticas
6. Coste-eficiencia de los tratamientos
7. Adherencia al tratamiento

Casos clínicos

DIRECTORES CIENTÍFICOS

Dr. Enrique Casado

Responsable de la Unidad de Metabolismo óseo. Servicio de Reumatología. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT (UAB). Sabadell.

Dr. José Luis Neyro.

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Cruces. Magister interuniversitario en Bioética. Facultad de Medicina Universidad del País Vasco. EHU-UPV.

REGISTRO y ACCESO AL CURSO

Sólo en 3 pasos:

1. Entre en la plataforma: www.solosteo.es
2. Introduzca sus datos profesionales en el área de registro y como **contraseña del curso** la palabra:

SOLUCION
(Mayúsculas y sin tilde)

3. Recibirá un email verificando su inscripción, usuario y contraseña. Acceda al curso con estas claves.

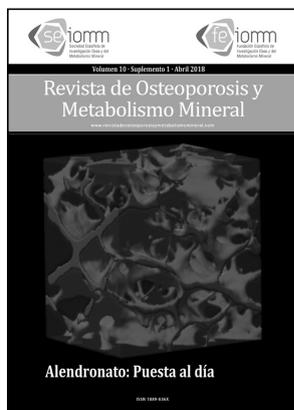
Solicitada acreditación a la Comisión de Formación Continuada

Avalado por:



Declarado de interés científico por:





Portada:
Reconstrucción 3D
de muestra de hueso
trabecular

Autor:
Imagen cedida por
el Dr. José R. Caeiro Rey,
Trabeculae EBT S.L.
San Cibrao das Viñas,
Ourense

Director

Manuel Sosa Henríquez

Redactora

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

**Sociedad Española de Investigación
Ósea y del Metabolismo Mineral
(SEIOMM)**

Presidente

Josep Blanch Rubió

Vicepresidenta

M^a Jesús Moro Álvarez

Secretario

Enrique Casado Burgos

Tesorero

José Ramón Caeiro Rey

Vocales

Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Mercedes Giner García

Presidente Electo

Manuel Naves Díaz

Velázquez, 94 (1^a planta)
28006 Madrid

Tel: +34-625 680 737

Fax: +34-917 817 020

e-mail: seiommm@seiommm.org

<http://www.seiommm.org>

Edición



Avda. Reina Victoria, 47 (6^o D)
28003 Madrid

Tel. +34-915 538 297

e-mail: correo@ibanezyplaza.com

<http://www.ibanezyplaza.com>

Maquetación

Concha García García

Traducción inglés

David Shea

ISSN: 1889-836X

Envío de originales:

romm@ibanezyplaza.com

SUMARIO

Vol. 10 (Supl 1) Abril 2018

- 2**
Osteoporosis: concepto. Fisiopatología. Clínica. Epidemiología
Díaz Curiel M
- 5**
Osteoporosis y Atención Primaria. Como valorar el riesgo de fractura. Utilización de las escalas de riesgo
Martínez-Laguna D
- 9**
Guías de práctica clínica sobre osteoporosis
Casado Burgos E
- 13**
Tratamiento de la osteoporosis
Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ
- 18**
Adherencia como problema en osteoporosis: Alendronato soluble como solución
Neyro JL, Elorriaga MAJ
- 23**
Test de autoevaluación
Respuestas correctas

SUMMARY Vol. 10 (Supl 1) April 2018

- 2 Osteoporosis: Concept. Pathophysiology. Clinical. Epidemiology**
Díaz Curiel M
- 5 Osteoporosis and Primary Care. How to assess the risk of fracture. Use of risk scales**
Martínez-Laguna D
- 9 Clinical practice guidelines concerning osteoporosis**
Casado Burgos E
- 13 Treatment of osteoporosis**
Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ
- 18 Adherence as a problem in osteoporosis: Alendronate soluble as a solution**
Neyro JL, Elorriaga MA

- Este suplemento ha sido patrocinado por Laboratorios Rubió.
- La publicación refleja opiniones y conclusiones de los autores firmantes.
- Los principios activos y medicamentos que se mencionan deben ajustarse a las indicaciones de la ficha técnica aprobada en España.

Díaz Curiel M

Enfermedades Metabólicas Óseas - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz - Madrid (España)

Osteoporosis: concepto. Fisiopatología. Clínica. Epidemiología

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200001>

Correspondencia: Manuel Díaz Curiel - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid (España)

Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Concepto

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, cuya definición aceptada por consenso es "enfermedad esquelética sistémica caracterizada por disminución de la resistencia ósea con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas"¹. Los elementos esenciales de esta definición son la masa ósea baja y la alteración de la microarquitectura, que distingue a la osteoporosis de otras enfermedades óseas. La alteración de la microarquitectura se caracteriza por la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre las trabéculas óseas, junto con una serie de factores, como alteraciones en el remodelado óseo y la propia geometría del hueso, entre otras que se han agrupado bajo el concepto de calidad ósea². En su conjunto, en la osteoporosis se produce un deterioro de la integridad estructural del hueso que favorece la fragilidad esquelética y produce un incremento del riesgo de fracturas (fx).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una definición operativa basada en la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) en cualquier región esquelética para mujeres de raza blanca. Así, se estableció como valores normales de DMO a aquellos superiores a -1 desviación estándar (DE) con relación a la media de adultos jóvenes

Normal (*T-score* > de -1); osteopenia valores de DMO entre -1 y -2,5 DE (*T-score* entre -1 y -2,5); osteoporosis valores de DMO inferiores a -2,5 DE (*T-score* inferior a -2,5) y osteoporosis establecida cuando junto a las condiciones previas se asocia una o más fx osteoporóticas³.

Es importante considerar que los criterios de la OMS deben utilizarse preferentemente para conocer la epidemiología de la osteoporosis y no para aplicar los mismos aisladamente ni para indicar medidas preventivas y terapéuticas. Aun no siendo perfecta, la definición de osteoporosis atendiendo a la DMO es válida, ya que existe una fuerte asociación entre la DMO y el riesgo de fractura. Estudios prospectivos muestran que la disminución de una DE de DMO incrementa el riesgo de fractura entre un 50 y un 160% (riesgo relativo: 1,5-2,6)⁴.

Fisiopatología

El tejido óseo se está formando y destruyendo continuamente a lo largo de toda la vida, por medio de un proceso que es conocido con el nombre de remodelado óseo, el cual se produce en las denominadas unidades de remodelado. Entre las funciones del remodelado óseo están el sustituir el hueso antiguo por nuevo, y por lo tanto más resistente, y participar en la homeostasis mineral ósea.

La osteoporosis es el resultado de una alteración en el remodelado óseo que es siempre debida a un desequilibrio entre la formación y la resorción ósea, con predominio de ésta última, que conduce tanto a la pérdida de masa ósea como al desarrollo de las alteraciones microestructurales que hemos denominado calidad ósea².

EL remodelado óseo es un proceso complejo en el que participan factores mecánicos y humorales (hormonas: PTH, calcitonina, vitamina D, hormonas sexuales, estrógenos, andrógenos, hormonas tiroideas, hormona del crecimiento y corticoides), así como factores locales (IL-1, IL-6, TNF, M-CSF, RANKL, TGF, OPG, IGFs... etc.) y células óseas: osteoblastos, osteoclastos y osteocitos. Las alteraciones en el remodelado óseo pueden conducir a un balance negativo de hueso que va a producir pérdida ósea y el desarrollo de osteoporosis⁵⁻⁸.

La relación entre los osteoblastos y los osteoclastos se establece por dos sistemas moleculares diferentes que, sin embargo, coadyuvan a un mismo efecto final. Uno de ellos es el factor de crecimiento M-CSF, para el que los osteoclastos tienen el receptor c-FMS. El M-CSF es soluble, y por tanto segregado por los osteoclastos o sus precursores y tiene un efecto estimulador de los osteoclastos.

El otro es el sistema RANK-RANKL-OPG⁹⁻¹⁰, antes mencionado. El RANK (*receptor for activation of nuclear factor κ B* [NFκB]) es un receptor de la familia TNFR presente en los osteoclastos, al que se une el RANKL (o ligando del RANK, de la familia del TNF) presente en la membrana de las células de estirpe osteoblasto/estroma medular. Como consecuencia de dicha unión, aumenta la proliferación y

la actividad de los osteoclastos, al tiempo que disminuye su apoptosis. La OPG (osteoprotegerina) se produce en el osteoblasto, miembro también de la familia TNFR. Su ligando es el propio RANKL, de manera que puede decirse que se interpone entre él y el RANK, impidiendo así su puesta en contacto. Por lo tanto, el osteoblasto produce tanto el activador de los osteoclastos como una sustancia que neutraliza dicho activador.

La calidad ósea incluye a un grupo de factores distintos de la masa ósea, que también determinan la fragilidad ósea. Entre ellos se encuentran aspectos estructurales del hueso (como el tamaño y el ángulo del cuello femoral) y aspectos microscópicos o microestructurales (como la conexión entre las trabéculas y el grosor de las mismas, así como la mineralización del hueso, el daño microscópico que pudiera tener, la calidad del colágeno y los osteocitos)¹¹.

Clínica: las fracturas

La osteoporosis es una enfermedad muy frecuente que afecta a 150-200 millones de personas en el mundo. Aproximadamente, la mitad de estos pacientes pertenecen a países desarrollados como América del Norte, Europa y Japón. En líneas generales, se estima que alrededor del 33% de las mujeres de 50 años y más van a sufrir osteoporosis.

La prevalencia de la osteoporosis aumenta con la edad. En las mujeres de entre 20-44 años, la prevalencia de la enfermedad es de tan sólo el 0,3% mientras que entre las mujeres de 70-80 años de edad, la prevalencia asciende al 40%. En los varones, las cifras de prevalencia son más bajas. Entre las mujeres de 70-80 años, solo el 11,3% tienen valores densitométricos de osteoporosis en la columna lumbar y el 2,6% en la extremidad proximal del fémur¹².

La osteoporosis, como tal enfermedad, es asintomática, siendo las fx y sus complicaciones las únicas manifestaciones clínicas de la enfermedad¹³. Se consideran como típicamente osteoporóticas las fx de la extremidad proximal del fémur, vértebra, húmero, costillas y extremidad distal del radio o fx de Colles¹⁴, aunque puede producirse cualquier fx con excepción de las fracturas del cráneo.

La clínica de las fx periféricas es la misma de las fx de la misma localización no osteoporóticas^{13,14}. Lo que las distingue, fundamentalmente, es el hecho de que la fx osteoporótica se produce ante un traumatismo menor (típicamente, caída simple, desde la posición de bipedestación). Por lo demás, el enfermo presenta igualmente dolor, impotencia funcional y deformidad.

Epidemiología de las fracturas por fragilidad

Las fx constituyen la complicación clínica de la osteoporosis. El riesgo de sufrir una fx a partir de los 50 años oscila en las mujeres entre el 39-53%, y entre el 13-22% en los varones, dependiendo del país donde se haya realizado el estudio.

Las fx vertebrales son las más comunes en los enfermos con osteoporosis¹⁵. Se calcula que a lo largo de la vida cerca de un 25 por ciento de las mujeres con más de 50 años sufrirá una o más fx vertebrales osteoporóticas. El riesgo de fx vertebra-

les para el hombre está alrededor del 5,4%. Su prevalencia en España se estima entre 17% y el 23% en mujeres mayores de 50 años y algo menos en varones de la misma edad¹⁶. Estas fx pueden ser asintomáticas, diagnosticándose entonces de forma accidental al realizarse una radiografía de tórax, o también producir dolor u otras complicaciones. Algunos de estos pacientes desarrollan, tras el episodio inicial, dolor crónico que empeora con la bipedestación prolongada y mejora con el decúbito. Además, las fx vertebrales ocasionan una reducción de la talla y una alteración de la estática de la columna vertebral, con cifosis, acortamiento del tronco y rectificación de la lordosis lumbar, dependiendo de la localización de la vértebra fracturada.

La fx osteoporótica más grave es la fx de cadera que en la mayor parte de las ocasiones se produce tras una caída. La incidencia global de la fx de cadera debida a la osteoporosis, aumenta con la edad y se calcula que su incidencia es alrededor del 2/100.000 en personas menores de 35 años y de 3.000/100.000 en personas mayores de 85 años. Esto se traduce en aproximadamente 40.000 fx de cadera al año debidas a la osteoporosis¹⁷.

La fx de cadera es un proceso que afecta más a la mujer que al hombre, el cociente mujer/hombre es muy variable en las distintas series publicadas, oscilando entre el 2 y 3.

La mortalidad después de una fx de cadera es apreciable. Las cifras difieren según las poblaciones estudiadas, pero oscilan entre un 12% y 40% el primer año. Su incidencia en España se estima en unos 220 casos por cada 100.000 habitantes/año aunque con variaciones en las distintas regiones¹⁸. La fx de cadera tiene unas repercusiones que son inmediatas tras la propia fx, como son la intervención quirúrgica en el 80% de los casos y, en general, una elevada estancia hospitalaria. Sin embargo, las repercusiones de una fx de cadera no se limitan a su tratamiento hospitalario, sino que la calidad de vida de los pacientes se deteriora en gran medida. Así, la mayoría tienen discapacidad residual y un porcentaje de casos pierde la capacidad de llevar una vida independiente. Solo una quinta parte de los pacientes que caminaban sin ayuda antes de la fx lo hacen seis meses después. El pronóstico depende, en parte, de la capacidad funcional previa a la fx.

La fx de Colles es muy común, y hasta un 15% de las mujeres pueden presentarla a lo largo de su vida. Presentan un patrón diferente de incidencia comparado con las fx vertebrales y las de cadera. Predominan en el sexo femenino en una proporción de 4:1, ocurriendo un 85% en mujeres.

Aunque esta fx es la menos deteriorante de todas las fx osteoporóticas, su morbilidad es frecuentemente infraestimada. En el estudio ECOSAP¹⁹ realizado en nuestro país, se observó, en una población ambulatoria de 5.195 mujeres mayores de 65 años que la fractura del antebrazo era un 33,7% de todas las fx. La fx de Colles puede originar dolor persistente, discapacidad funcional, neuropatía y artritis post-traumática, además de constituir por sí misma un factor de riesgo significativo para la futura presentación de fx vertebrales o de cadera.

Por último, debe tenerse en cuenta el impacto psicológico y social que pueden acarrear las fx osteoporóticas. El desarrollo de depresión, ansiedad, miedo a nuevas fracturas, y otras reacciones emocionales son también importantes, e influyen en la recuperación de los pacientes.

En resumen, puesto que la osteoporosis es una enfermedad íntimamente ligada a la edad, el envejecimiento demográfico de los países del área occidental hace prever que el problema va a multiplicarse. Parece existir un aumento de la misma relacionada con factores inherentes a los cambios en el nivel de vida del mundo occidental. La incidencia de fx también aumentará en otras zonas del planeta, como por ejemplo en Asia, donde se espera un gran incremento en el siglo XXI²⁰.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285(6):785-95.
2. Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. Curr Osteoporos Rep. 2004;2(3):97-100.
3. World Health Organisation. Assessment of fractures risk in screening for osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.
4. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA. 2002;288(15):1889-97.
5. Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO. Bone remodeling. En: Favus MJ, ed. Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 46-57.
6. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. Clin Chem. 1999;45(8 Pt 2):1353-8.
7. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev. 2000;21(2):115-37.
8. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Am. 2003;32(1):15-24.
9. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(7):2355-63.
10. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature. 2003;423(6937):337-42.
11. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet. 2002;359(9320):1841-50.
12. Díaz-Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez-Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin. 2001;116(3):86-8.
13. Sosa Henríquez M. Consecuencias de la osteoporosis. En: A. Rapado Errazti, M. Díaz Curiel y P. Galindo, editores. Osteoporosis: una guía para profesionales de la salud. Madrid: FHOEMO; 1997. p. 21-4.
14. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002;359(9319):1761-7.
15. Kanis JA, McCloskey EV. Epidemiology of vertebral osteoporosis. Bone. 1992;13 Suppl 2:S1-10.
16. Cooper C, O'Neill T, Silman A on behalf of the European Vertebral Osteoporosis Study Group (EVOS). The epidemiology of vertebral fractures. Bone. 1993;14 Suppl 1S:89-97.
17. Diez A, Puig A, Martínez MT, Diez JL, Aubia J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. Calcif Tissue Int. 1989;44(6):382-6.
18. Sosa M, Navarro R, Arbelo A. Fractura de cadera: la realidad española. En: M Díaz Curiel, editor. Actualización de osteoporosis. Madrid: FHOEMO; 2001. p. 13-22.
19. Hernández JL, Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Vila J, Giménez S; and ECOSAP study investigators. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. Calcif Tissue Int. 2004;74(4):357-65.
20. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2005;16 Suppl 2:S3-7.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es verdad?
 - a. El RANK es un receptor presente en los osteoclastos
 - b. La unión del RANK y el RANKL (ligando del RANK) es inhibida por la OPG
 - c. El osteocito regula la síntesis del RANKL
 - d. Todo lo anterior es verdad
2. ¿Cuál de las fracturas (fx) osteoporóticas es la más frecuente en la práctica clínica?
 - a. fx vertebral
 - b. fx del tercio superior del húmero
 - c. fx de la extremidad distal radio
 - d. fx de cadera
3. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta?
 - a. La prevalencia de la osteoporosis aumenta con la edad
 - b. La fractura vertebral puede ser asintomática
 - c. La mortalidad después de una fx de cadera es menor del 10%
 - d. Todo es verdad

Martínez-Laguna D^{1,2,3}

1 Atenció Primària Barcelona Ciutat - Institut Català de la Salut - Barcelona (Espanya)

2 Grupo de Investigación GREMPAL - IDIAP Jordi Gol - Universitat Autònoma de Barcelona (Espanya)

3 CIBER Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (Espanya)

Osteoporosis y Atención Primaria. Como valorar el riesgo de fractura. Utilización de las escalas de riesgo

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200002>

Correspondencia: Daniel Martínez-Laguna - CAP Sant Martí - C/Fluvià, 211 - 08020 Barcelona (Espanya)

Correo electrónico: 34859dml@comb.cat

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro de la microestructura del tejido óseo que conduce a un aumento de la fragilidad del hueso y en consecuencia a un aumento del riesgo de fractura¹. Su incidencia real es difícil de calcular ya que se trata de un proceso silente hasta la aparición de la fractura. Es una de las enfermedades osteoarticulares más prevalentes en las consultas de Atención Primaria. Desde que en el año 1994 la Organización Mundial de la Salud definiera los valores densitométricos de la osteoporosis, éstos han sido ampliamente utilizados para identificar a la población susceptible de padecer una fractura por fragilidad². Actualmente no se recomiendan las estrategias de cribado poblacional³ para identificar a los pacientes con osteoporosis, sino que se preconiza la búsqueda oportunista en aquellos sujetos con alto riesgo de fractura⁴. Además, en los últimos años se ha cuestionado el papel de la valoración exclusiva de la masa ósea para estimar el riesgo de fractura en los pacientes. Pero la identificación de estos pacientes en riesgo frente a los cuales dirigir las opciones diagnósticas y terapéuticas necesarias es una de las tareas más difíciles y controvertidas.

Factores de riesgo de fractura

Uno de los primeros pasos es conocer cuáles son los factores de riesgo asociados a la aparición de fracturas. Clásicamente se dividen en⁵:

- *Mayores*: aquellos que presentan un riesgo relativo dos veces o más superior a la población sin el factor de riesgo. Podemos distinguir:

1. Edad >65 años. Con la edad aumenta el riesgo de fracturas, independientemente de otros factores de riesgo. Por cada década el riesgo de fractura se multiplica por 1,5-2 veces.

2. Antecedente personal de fractura por fragilidad.

3. Antecedente familiar de fractura de cadera, en particular en los padres.

4. Índice de masa corporal inferior a 19 Kg/m² o si se produce una pérdida de peso superior al 10% del peso de adulto.

5. Uso de glucocorticoides orales (dosis de 5 mg o más de prednisona, o equivalente, durante tres o más meses).

6. Fallo ovárico primario sin tratar o hipogonadismo en el hombre.

7. Caídas frecuentes (dos o más caídas al año).

8. Otras enfermedades como el hiperparatiroidismo, trastornos de la conducta alimentaria, la malnutrición crónica y los trastornos de malabsorción.

- *Menores*: aquellos que presentan un riesgo relativo entre una y dos veces superior a la población sin el factor de riesgo. Entre ellos se encuentran⁵:

1. Sexo femenino.

2. Tabaquismo.

3. Consumo de alcohol de 3 o más unidades básicas al día se asocian a un mayor riesgo de fractura.

4. Menopausia precoz (antes de los 40 años).

5. Artritis reumatoide.

6. Diabetes tipo 1 se asocia a un descenso de la masa ósea y a un mayor riesgo de fracturas de cualquier localización.

7. Hipertiroidismo no corregido.

Además de estos factores clásicos, la lista de enfermedades (hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, etc.) y de fármacos (inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la bomba de protones y anticonvulsivantes, entre otros) asociados a un incremento en el riesgo de fracturas osteoporóticas ha aumentado en los últimos años.

Valoración del riesgo de fractura

Diferentes estudios realizados en Atención Primaria remarcan que en un elevado porcentaje de las historias clínicas no se registran correctamente los factores de riesgo⁶, y cuando éstos se registran no se tienen en cuenta a la hora de solicitar una densitometría⁷.

La valoración del riesgo la podemos realizar mediante una valoración cualitativa (en función del número de factores de riesgo presentes) o cuantitativa (mediante el uso de escalas del riesgo de fracturas).

La guía del Sistema Nacional de Salud del 2010⁵ recomienda realizar una valoración cualitativa y, ante la presencia de dos o más factores de riesgo mayor, realizar un estudio de la masa ósea.

Diferentes guías de práctica clínica nacionales e internacionales consideran que la presencia de una fractura vertebral o de cadera previa, o la presencia de dos o más fracturas de otras localizaciones son indicadores de un elevado riesgo de fractura y, en consecuencia, son pacientes que deben ser tratados⁸⁻¹⁰.

En caso de optar por realizar una valoración cuantitativa disponemos de diferentes escalas: Index Fracture¹¹, Garvan^{12,13}, QFracture^{6,14} y FRAX^{6,15}.

En una encuesta realizada a médicos de Atención Primaria en Canarias más del 75% de los médicos encuestados contestaron realizar una valoración cualitativa, en función de la presencia de factores de riesgo, mientras que un 28,6% utilizaban escalas de riesgo de forma habitual¹⁶.

Utilización de las escalas de riesgo

FRAX[®] es la escala de mayor aplicabilidad. Nos permite estimar el riesgo absoluto de fractura a los 10 años mediante una valoración rápida y sencilla de unos pocos factores de riesgo. Permite realizar el cálculo con o sin valor de la masa ósea. Uno de los principales inconvenientes es que muchas variables son dicotómicas, de tal forma que no considera, por ejemplo, el número total y localización de fracturas previas o la dosis acumulada total de corticoides. Estudios realizados en cohortes de pacientes españoles observan que la herramienta FRAX[®] infraestima el riesgo de fracturas, sobre todo para las fracturas principales^{17,18}.

Se han publicado dos calibraciones de la herramienta FRAX[®] para población española (Figura 1). La primera de ellas¹⁹ propone como bajo riesgo un riesgo de fracturas principales inferior a 3,6% y como riesgo alto >10%. La sensibilidad del umbral del 3,6% para el diagnóstico de osteoporosis fue del 51%, la especificidad del 68%, el valor predictivo positivo del 20% y el valor predictivo negati-

vo del 90%. La otra calibración proviene de la cohorte FRIDEX²⁰. Considera bajo riesgo un riesgo de fracturas principales inferior a 5% y alto riesgo si >7,5%. Para estos puntos de corte la sensibilidad es del 40,8%, la especificidad del 92,3%, el valor predictivo positivo del 25,3% y el valor predictivo negativo del 96%. Su capacidad discriminativa es similar a la valoración exclusiva del valor de la masa ósea, en particular para fractura de fémur²¹. Estos puntos de corte han sido validados en una cohorte externa²², si bien el bajo número de fracturas observadas y el hecho de que no se disponga de datos sobre qué sucede en los pacientes de riesgo intermedio hace necesario nuevos estudios.

Un reciente trabajo realizado en 361 pacientes observó que la capacidad predictiva de ambos puntos de corte era similar a la valoración cualitativa (presencia de 2 o más factores de riesgo mayor), observándose unos mejores valores para el punto de corte >3,5% que para el punto de corte $\geq 5\%$, a la hora de identificar a los pacientes de alto riesgo frente a los cuales solicitar densitometría²³.

Si bien a nivel internacional diferentes guías de práctica clínica recomiendan la valoración del riesgo de fracturas utilizando FRAX[®], a nivel nacional son pocas las guías de práctica clínica que recomiendan su utilización a la hora de decidir sobre qué pacientes dirigir las estrategias diagnósticas y terapéuticas, siendo lo habitual la no recomendación de la versión española de FRAX[®]²⁴.

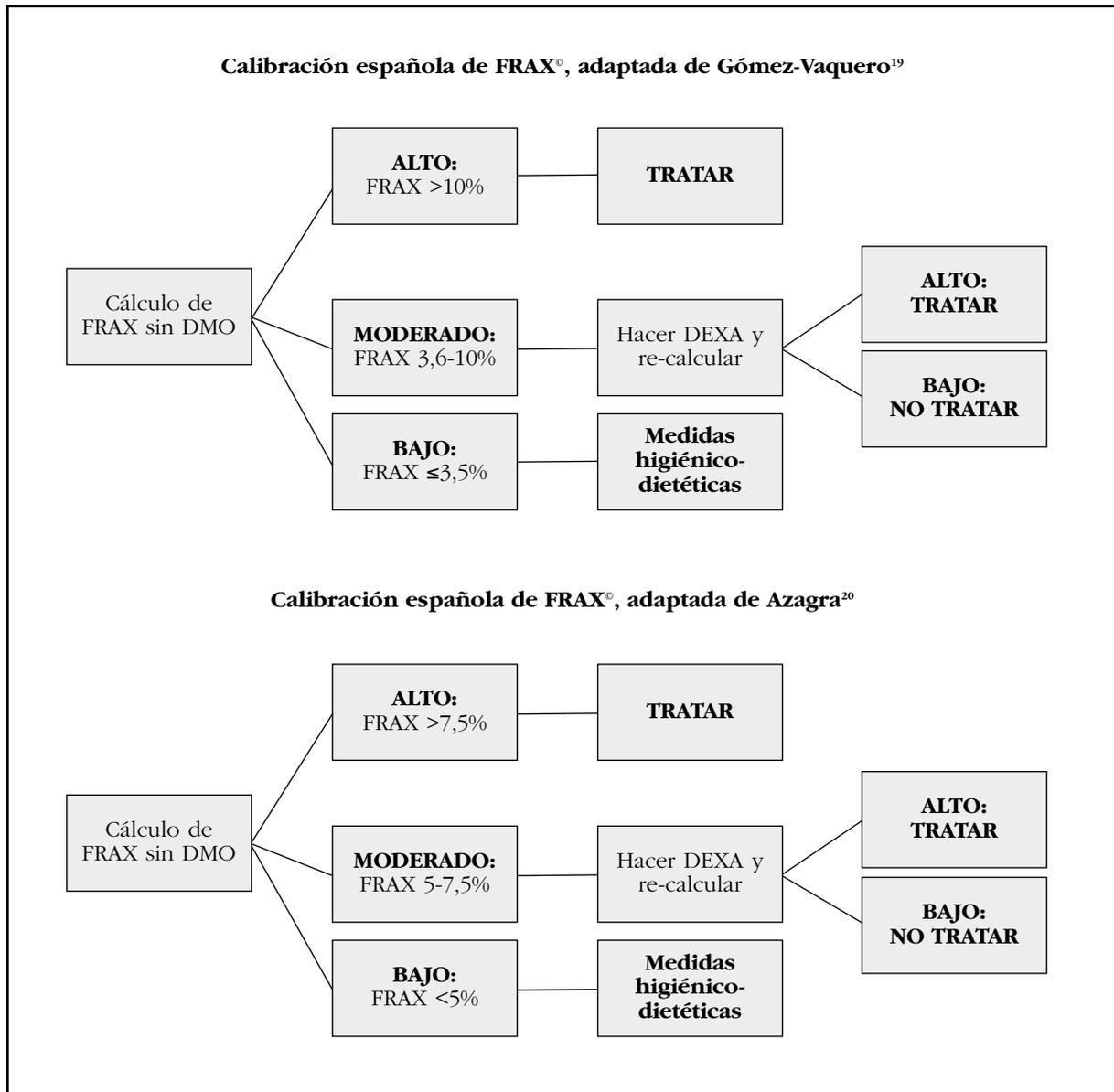
La escala Garvan sólo considera un número bajo de variables (edad, sexo, peso, número fracturas previas, número de caídas previas y densidad mineral ósea de forma opcional). Se ha validado para una muestra de 121 pacientes españoles; un punto de corte >18,5% presentaba una sensibilidad y especificidad de 67%²⁵. Son necesarios nuevos estudios que permitan corroborar la capacidad predictiva de este punto de corte para población española.

QFracture[®] es una escala realizada a partir de base de datos de médicos de Atención Primaria del Reino Unido. Para su cálculo son necesarios 25 variables, entre ellas las caídas previas (predictor muy importante de fracturas) y nuevos factores de riesgo emergentes. No se dispone de ningún trabajo publicado que valide esta escala para población española.

Conclusión

La osteoporosis es pues un motivo de consulta altamente prevalente en las consultas de Atención Primaria. Es necesario realizar una identificación y valoración de aquellos pacientes que presenten un riesgo elevado de fractura mediante la presencia de factores de riesgo. Si bien disponemos de diferentes escalas que nos aportan información sobre el riesgo absoluto de fracturas no es recomendable el uso de las mismas para población española por las limitaciones anteriormente comentadas. Sería quizás más interesante disponer de una escala propia que permitiera estimar el riesgo absoluto para población española.

Figura 1. Calibración de la escala FRAX® para población española



Conflicto de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.
2. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-41.
3. Walker-Bone K, Reid DM, Cooper C. Is screening for osteoporosis worthwhile? *Br Med Bull*. 1998;54(4):915-27.
4. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1439-43.
5. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad. Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02. de Felipe R, Cáceres C, Cimas M, Dávila G, Fernández S, Ruiz T. [Clinical characteristics of patients under treatment for osteoporosis in a Primary Care Centre. Who do we treat?]. *Aten Primaria*. 2010;42(11):559-63.
6. Arana-Arri E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Gutiérrez Ibarzabal ML, Ortueta Chamorro P, Giménez Robredo AI, Sánchez Mata AM, et al. Análisis comparativo frente a la evidencia del manejo de la osteoporosis en una comarca de atención primaria. *Aten Primaria*. 2008;40(11):549-54.
7. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
8. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; on behalf of Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-indu-

- ced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). Rev Clínica Española. (English Ed. Elsevier). 2015;215(9):515-26.
10. Papaioannou A, Santesso N, Morin SN, Feldman S, Adachi JD, Cilly R, et al. Recommendations for preventing fracture in long-term care. CMAJ. 2015;187(15):1135-44.
 11. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2001;12(7):519-28.
 12. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. Osteoporos Int. 2008;19(10):1431-44.
 13. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. Osteoporos Int. 2007;18(8):1109-17.
 14. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ. 2012;344:e3427.
 15. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos Int. 2008;19(10):1395-408.
 16. Higuera Linares T, Sosa Cabrera N, Blanco Blanco J, Fernández Palacio LM, Sosa Henríquez M. Conocimiento de la osteoporosis y su gasto farmacéutico generado en Atención Primaria en las Islas Canarias. Rev Osteoporos Metab Min. 2014;6(4):89-96.
 17. Tebé Cordomí C, Del Río LM, Di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, et al. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. J Clin Densitom. 2013;16(2):231-7.
 18. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. BMC Musculoskelet Disord. 2012;13:204.
 19. Gómez-Vaquero C, Roig-Vilaseca D, Bianchi M, Santo P, Narváez J, Nolla JM. Evaluación de una propuesta de criterios de indicación de densitometría ósea en mujeres posmenopáusicas españolas basados en la herramienta FRAX®. Med Clin. 2013;140(10):439-43.
 20. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al; representing the research group GROIMAP. [FRAX® thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population]. Med Clin. (Barc). 2015;144(1):1-8.
 21. Azagra R, Zwart M, Encabo G, Aguyé A, Martín-Sánchez JC, Puchol-Ruiz N, et al; GROIMAP Study Group. Rationale of the Spanish FRAX model in decision-making for predicting osteoporotic fractures: an update of FRIDEX cohort of Spanish women. BMC Musculoskelet Disord. 2016;17:262.
 22. Azagra R, Zwart M, Aguyé A, Martín-Sánchez JC, Casado E, Díaz-Herrera MA, et al; GROIMAP and FROCAT Study Group. Fracture experience among participants from the FROCAT study: what thresholding is appropriate using the FRAX tool? Maturitas. 2016;83:65-71.
 23. Martínez-Laguna D, Carbonell-Abella C, Soria Castro A, Estrada Laza P, Orozco López P, Poza Martínez R, et al. P-88 Estudio de valoración de la mejor estrategia de identificación de los pacientes con alto riesgo de fractura para solicitar una densitometría. Rev Osteoporos Metab Min. 2017;9:13-58. XXII CONGRESO SEIOMM – Elche 25 – 27 Octubre 2017.
 24. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; on behalf of Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). Rev Clin Esp. 2015;215(9): 515-26.
 25. Reyes Domínguez AI, Sosa Cabrera N, Saavedra Santana P, Gómez de Tejada Romero M, Jódar Gimeno E, Sosa Henríquez M. Valoración de la capacidad predictiva de la calculadora Garvan del riesgo de fractura a 10 años en una población española. Rev Osteoporos Metab Min. 2017;9(2):55-61.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de estos no se considera un factor de riesgo mayor de fractura?
 - a. Edad 70 años
 - b. IMC 20,5 Kg/m²
 - c. Fractura femoral en padre
 - d. Fractura vertebral previa
2. ¿Cuál de estas escalas permite la estimación del riesgo de fractura de fémur a los 5 años?
 - a. FRAX®
 - b. QFracture
 - c. Garvan
 - d. B y C
3. Según la calibración española de FRAX® de Azagra, señale la correcta:
 - a. Un riesgo de fractura principal sin DMO de 3% recomienda realizar densitometría
 - b. Un riesgo de fractura principal sin DMO de 10% recomienda valorar tratamiento
 - c. Un riesgo de fractura principal sin DMO de 6% recomienda valorar tratamiento
 - d. Un riesgo de fractura principal con DMO de 5% recomienda tratamiento

Casado Burgos E

Servicio de Reumatología - Parc Taulí Hospital Universitari (UAB) - Sabadell - Barcelona (España)

Guías de práctica clínica sobre osteoporosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200003>

Correspondencia: Enrique Casado Burgos - Servicio de Reumatología - Parc Taulí Hospital Universitari (UAB) - Parc Taulí, 1 - 08208 Sabadell - Barcelona (España)

Correo electrónico: ecasado@tauli.cat

Introducción

Las guías de práctica clínica (GPC) son una herramienta útil en la práctica de la medicina, pues sirven para orientar al médico en la toma de decisiones en una determinada patología, a partir de una serie de recomendaciones basadas en la evidencia más actualizada posible, combinada con la opinión consensuada de un grupo de expertos en el tema¹.

Las GPC no solo aportan conocimiento y recomendaciones al clínico en el manejo de una determinada enfermedad, sino que también son útiles para la sostenibilidad de los servicios de salud, que deben enfrentarse a unos gastos cada vez mayores en una sociedad cada vez más envejecida y a la vez más avanzada, con nuevas tecnologías.

Con las GPC se reduce la heterogeneidad en la práctica clínica, manteniendo el equilibrio entre la evidencia científica, la eficiencia económica y la variabilidad competente del profesional médico.

Esto es especialmente importante en el caso de la osteoporosis. Los pacientes en muchas ocasiones requieren una atención multidisciplinar, participando diferentes niveles asistenciales, de manera que se hace necesario intentar conseguir la máxima homogeneidad en el manejo de los pacientes.

A pesar de regirse por una serie de enunciados o recomendaciones, las GPC no tienen por qué limitar la autonomía del médico, pues habitualmente no son vinculantes, es decir, pueden no ser seguidas en determinados casos, en los que las características o condiciones específicas del paciente aconsejen otra pauta de actuación. Dicho de otra manera, las GPC en ningún caso van a poder sustituir el juicio clínico del médico que asiste al paciente.

En definitiva, las GPC persiguen mantener la calidad asistencial mediante el uso adecuado de los recursos disponibles, evitando decisiones clínicas no fundamentadas científicamente y reduciendo la variabilidad de la práctica.

¿Cómo se elaboran las guías de práctica clínica?

Una GPC se realiza en varias etapas:

1. *Justificación, alcance y objetivos.* Debe redactarse un documento de alcance y objetivos de la guía, que debe ser claro y estructurado. En este documento debe aparecer la justificación para la elaboración de la guía, sus objetivos, la descripción de los pacientes objeto de la GPC, los aspectos clínicos que van a ser tratados, el ámbito de aplicación, los usuarios finales y aquellos aspectos que no se incluirán en la guía.

2. *Composición del grupo de trabajo de la GPC.* Para elaborar una guía se requiere un grupo de trabajo multidisciplinar, que cuente con la participación de todos los implicados en el proceso: coordinadores clínicos y metodológicos, miembros del equipo técnico o metodológico, profesionales sanitarios y no sanitarios, colaboradores expertos y revisores externos. Todo el personal deberá realizar una declaración de posibles conflictos de intereses.

3. *Formulación de preguntas clínicas.* Se debe realizar un listado de preguntas clínicas que van a ser respondidas con evidencia científica. Las preguntas se formularán siempre que se pueda en formato estructurado (PICO: paciente, intervención, comparador, *outcome* o desenlace).

4. *Búsqueda y selección de la evidencia.* Una GPC implica realizar búsquedas sistemáticas y exhaustivas, principalmente mediante la búsqueda en las grandes bases de datos bibliográficas, como PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Scopus, Psycinfo o CINAHL.

5. *Evaluación y síntesis de la evidencia.* Aunque la calidad de la evidencia es un espectro continuo, GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)², propone una clasificación simple y explícita en cuatro grados: alta, moderada, baja y muy baja. La calidad de la evidencia se determina en base a 4 factores: calidad metodológica, coherencia, relevancia del estudio y suficiencia de los datos.

6. *Formulación de las recomendaciones.* La redacción de una recomendación debe de ser concisa, clara (evitando ambigüedades) y fácil de trasladar a la práctica clínica. Las acciones recomendadas deben establecerse con precisión y la fuerza de la recomendación debe quedar reflejada mediante etiquetas, números, letras, símbolos, etc.

Sigue aún muy extendido el sistema *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) para establecer los grados de recomendación³ (Tabla 1).

7. *Revisión externa y exposición pública.* La validación de la GPC por parte de agentes que no han participado en su elaboración es fundamental para garantizar una mayor calidad, confianza y aceptación. La revisión externa y la exposición pública son dos procesos de validación externa que se complementan.

8. *Edición de la GPC.* Las GPC pueden tener diferentes versiones y formatos en función del uso que se les quiera dar y de los usuarios a quienes vayan dirigidas: clínicos, gestores o pacientes. En el Programa de GPC del Sistema Nacional de Salud se proponen las siguientes versiones: GPC completa, guía breve, información para pacientes/ciudadanos, material metodológico y soporte digital.

9. *Actualización de la GPC.* Las GPC, para ser útiles para la toma de decisiones de los profesionales de la salud y los ciudadanos, deben mantenerse actualizadas, siendo recomendable que esta actualización se haga cada 2 o 3 años.

¿Cómo son las principales GPC sobre osteoporosis?

Las GPC sobre osteoporosis suelen realizar recomendaciones para el diagnóstico o identificación del paciente con riesgo alto de fractura y para el tratamiento. En el apartado de diagnóstico se suele revisar la importancia de los factores de riesgo de fractura clínicos, incluyendo los valores de

densidad mineral ósea. En el apartado de tratamiento las GPC suelen revisar la evidencia de cada uno de los fármacos tanto en prevención primaria como secundaria de fractura.

La IOF (International Osteoporosis Foundation) recoge en su página web un listado de la mayoría de GPC sobre osteoporosis europeas (<https://www.iofbonehealth.org/europe-guidelines>) y de otros países del mundo.

En España existen varias GPC sobre osteoporosis de ámbito nacional, siendo algunas multidisciplinarias como la de la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral), y otras más enfocadas a un colectivo médico concreto, como medicina de familia, medicina interna, reumatología, endocrinología, ginecología, traumatología, geriatría, etc...

A pesar de que cada guía tiene su propia singularidad, existen una serie de recomendaciones que se repiten en todas las guías y prácticamente año tras año, porque hay aspectos tanto del diagnóstico de la osteoporosis como del tratamiento que no varían entre países o áreas geográficas ni cambian con los años.

El tratamiento con alendronato en las GPC

La GPC sobre osteoporosis más reciente de la SEIOMM se publicó en 2014 (con una actualización en 2015)⁴. En esta guía se remarca la importancia de la edad, el sexo, la densidad mineral ósea (DMO) y el antecedente personal de fractura como los principales factores de riesgo de fractura, exactamente los mismos factores de riesgo de la GPC de la SEIOMM de 2003⁵. En el apartado de recomendaciones terapéuticas, sí que ha habido novedades, con la incorporación de nuevos tratamientos y la desaparición de algunos otros que han dejado de comercializarse. Sin embargo el tratamiento de primera elección en pacientes con osteoporosis sigue siendo el alendronato.

Tabla 1. Grados de recomendación según el sistema SIGN

Grados de recomendación	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+, directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+
Buena práctica clínica	
✓	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del grupo de expertos

En la guía de 2003 el alendronato y el risedronato eran los únicos tratamientos de primera elección que se repetían en todos los pacientes (con y sin fracturas, mayores y menores de 70 años), en base a que, tal y como se decía en aquella guía, “alendronato tiene un efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral, y disminuye el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de fémur (nivel de evidencia 1a)”. Más de 10 años después, la GPC de la SEIOMM sigue posicionando a los bisfosfonatos orales (concretamente alendronato y risedronato) como tratamientos de primera elección. En esta guía se dice “alendronato a la dosis de 70 mg/semana reduce las fracturas vertebrales, las no vertebrales y las de cadera en torno a un 45, 25-30 y 45-55%, respectivamente (evidencia 1a)” (Figura 1).

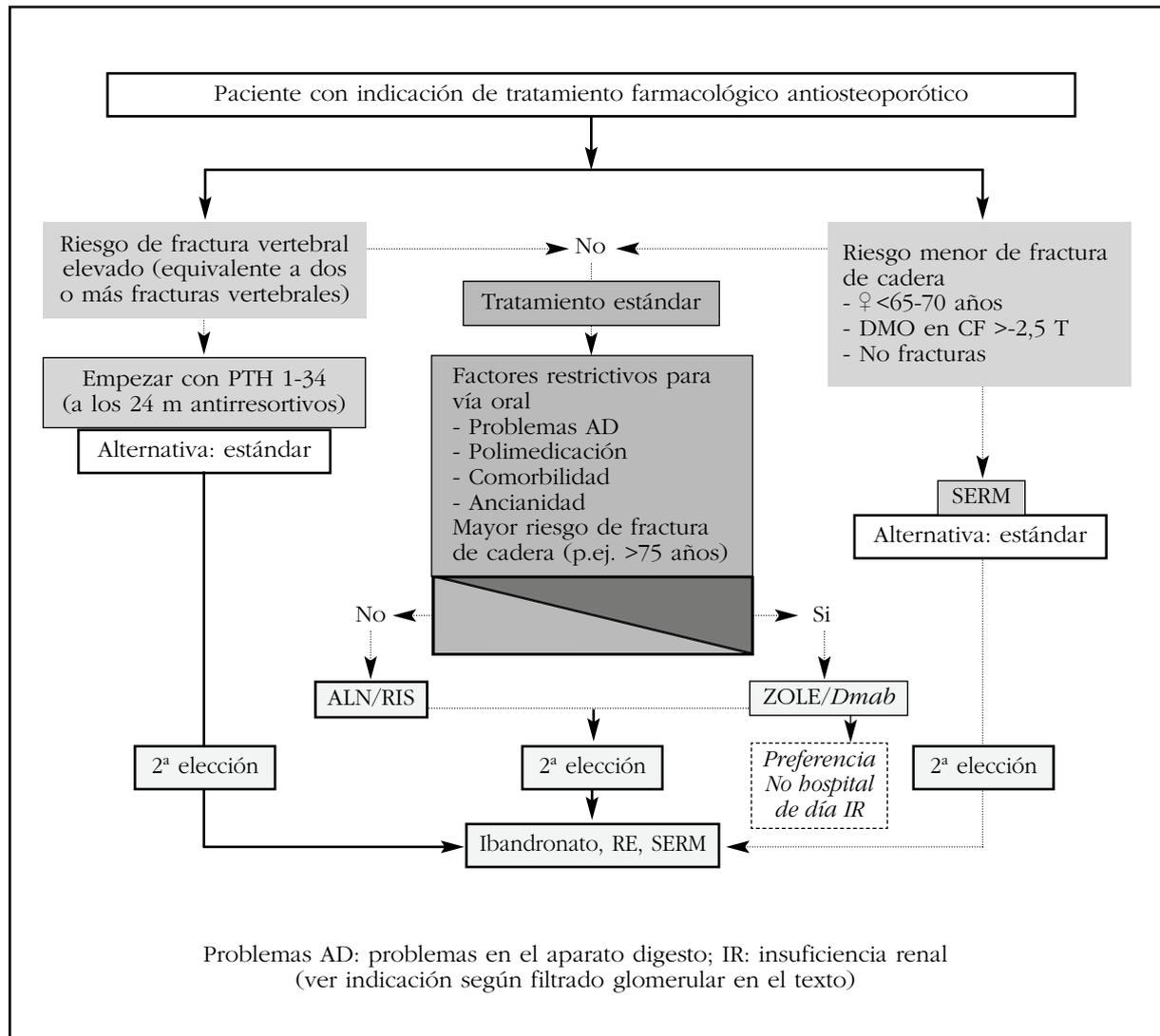
Otra guía de ámbito nacional interesante es la GPC sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad en el SNS del Ministerio de Sanidad⁶. En esta guía se destaca, a partir de un metanálisis, la eficacia del alendronato en prevención primaria de fractura vertebral y secundaria de todas las frac-

turas (vertebral, no vertebral, cadera y muñeca)⁷.

Finalmente existen dos ventajas adicionales a la eficacia de alendronato que también se repiten en las guías: la seguridad y el coste-efectividad. Aunque algunos pacientes refieran síntomas gastrointestinales, el alendronato suele ser bien tolerado; y es además el tratamiento más económico de todos los tratamientos para la osteoporosis. Según una publicación reciente de la NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/TA464/chapter/1-Recommendations>), el alendronato es coste-efectivo en cualquier varón o mujer con algún factor de riesgo de osteoporosis o de fractura y que presente un valor de FRAX para fractura principal >1%. En este sentido, destacar que un estudio de coste utilidad realizado en España demostró que la prevención de la fractura de cadera con alendronato en mujeres osteoporóticas mayores de 64 años es coste-útil a largo plazo (20 años), siendo especialmente rentable en el grupo de 75-79 años⁸.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento según la GPC de la SEIOMM 2014



Bibliografía

1. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [Febrero 2018]. Disponible en: [http://portal.guias-salud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo]
2. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2014. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/>. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 50). [November 2015]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>)
4. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3ª versión actualizada 2014). *Rev Clin Esp*. 2015;215(9):515-26.
5. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp*. 2003;203(10):496-506.
6. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad. Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guía de práctica clínica en el SNS: AATRM No 2007/02.
7. Boucher M, Murphy G, Coyle D, Cranney A, Husereau D, Perras C, et al. Bisphosphonates and teriparatide for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women [Technology overview no 22]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.
8. Pueyo MJ, Larrosa M, Surís X, Garcia-Ruiz AJ. Análisis de coste-utilidad e impacto presupuestario de la prevención primaria con alendronato de la fractura osteoporótica de cadera en Cataluña. *Reumatol Clin*. 2012;8(2):128-34.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cómo debe ser la redacción de cada una de las recomendaciones de una GPC?
 - a. Siempre que se pueda siguiendo el formato PICO
 - b. De 3 a 5 líneas
 - c. Concisa, clara y fácil de trasladar a la práctica clínica
 - d. Son correctas la A y la C
2. Una recomendación que incluya un metanálisis o una revisión sistemática corresponde a un grado de recomendación
 - a. A
 - b. B
 - c. C
 - d. D
3. Cual de los siguientes atributos según las GPC es falso respecto a alendronato
 - a. Es económico
 - b. Es bien tolerado
 - c. Es eficaz tanto en prevención primaria como secundaria de fractura vertebral
 - d. Es coste útil a corto y medio plazo, aunque no a largo plazo, en la prevención de la fractura de cadera en mujeres mayores de 64 años

Respuestas correctas en página 24

Sosa Henríquez M^{1,2}, Gómez de Tejada Romero MJ^{1,3}

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (UIBM) - Grupo de investigación en osteoporosis y metabolismo mineral - Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria (España)

3 Universidad de Sevilla - Departamento de Medicina - Sevilla (España)

Tratamiento de la osteoporosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200004>

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - C/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es

Introducción

Las fracturas por fragilidad constituyen la única complicación clínica de la osteoporosis¹⁻³. Por lo tanto, el tratamiento debe ir dirigido a tratar de evitar la aparición de las fracturas, pues las mismas se asocian a un aumento de la morbilidad y de la mortalidad^{4,5}. En este sentido, la presencia de fracturas por fragilidad es un motivo de alarma y de necesidad de instaurar un tratamiento lo más precozmente posible. Es erróneo pensar que al encontrarnos con un paciente fracturado hemos llegado tarde y que no es coste-beneficio iniciar un tratamiento, pues, por una parte, el haber sufrido una fractura por fragilidad es un factor de riesgo para sufrir una nueva fractura y por otra, la instauración del tratamiento para la osteoporosis no solo reduce el riesgo de nuevas fracturas, sino que además disminuye la mortalidad de los pacientes que las han sufrido^{5,6}.

La pirámide del tratamiento de la osteoporosis

En la figura 1 se muestra la "pirámide del tratamiento de la osteoporosis"⁷. En la misma se observa que el tratamiento debe comenzar indicándose una serie de medidas generales no farmacológicas, las cuales se resumen en la tabla 1, medidas que se han mostrado eficaces en la reducción del riesgo de aparición de fracturas por fragilidad^{8,9}. Desde el momento en que se establezca el diagnóstico de osteoporosis, a los pacientes fumadores debe aconsejarse que dejen de fumar, y a todos que realicen ejercicio físico de carga, de acuerdo con su estado físico, siendo el caminar el más sencillo y el primero que debe indicarse^{8,10}, recomendándose hacerlo durante 1 hora al día, que puede fraccionarse. Los pacientes que tengan un estado físico apropiado y les guste pueden bailar o practicar actividades en un gimnasio, como Tai-Chi¹¹ o Pilates¹². Deben evitarse

los ejercicios con pesas, especialmente los de flexión de la columna por el riesgo de producir una fractura vertebral.

Los pacientes deben consumir una dieta equilibrada, sana, en la que deben estar presentes los lácteos¹². Dependiendo del peso y de su metabolismo lipídico, los lácteos pueden tomarse desnatados o enteros, pues la cantidad de calcio es la misma, difiriendo sólo en la de grasa. Es un error restringir o eliminar los lácteos de la dieta, pues conduce al desarrollo de un balance negativo en el metabolismo del calcio y a la producción de un hiperparatiroidismo secundario, que empeora la osteoporosis¹². Antes de iniciar el tratamiento con fármacos para la osteoporosis es aconsejable que los pacientes visiten a su odontólogo para que revise su boca y resuelva cualquier patología que pueda requerir una posterior manipulación quirúrgica: extracciones, desvitalizaciones, implantes, etc. De esta manera, eliminamos uno de los factores de riesgo más importantes en la aparición de la osteonecrosis de maxilares (ONM)^{13,14}.

Figura 1. Pirámide del tratamiento de la osteoporosis

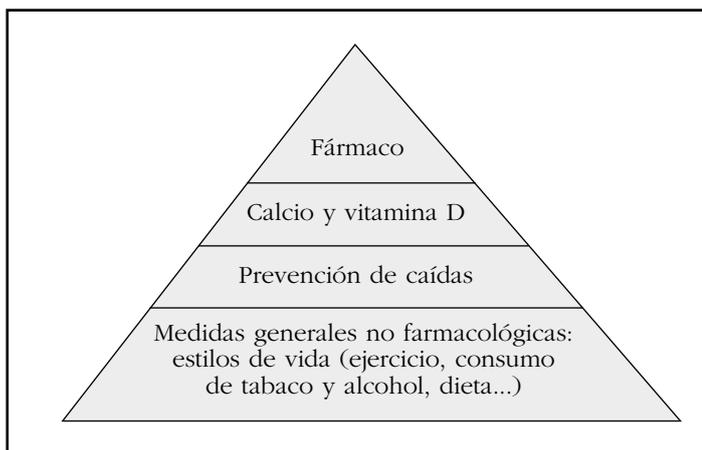


Tabla 1. Factores de riesgo a tener en cuenta en el tratamiento de la osteoporosis y su posible solución

Factor de riesgo	Posible solución
Sedentarismo	Realización de ejercicio diariamente. Caminar
Tabaco	Dejar de fumar
Consumo de alcohol	Moderarlo
Polifarmacia	Revisar su necesidad y suspender todo fármaco que no sea imprescindible
Dieta desequilibrada	Dieta sana con lácteos
Boca en mal estado	Visitar al odontólogo

La mayor parte de las fracturas por fragilidad se producen como consecuencia de una caída y, por ello, es aconsejable obtener en el momento de la historia clínica datos sobre si los pacientes están sufriendo caídas de repetición y tratar de averiguar las posibles causas que las producen¹⁵, para actuar en ellas en la medida de lo posible. En este sentido debe tenerse en cuenta que la mayor parte de las caídas se suelen producir dentro de casa y, en ella, en el cuarto de baño. Debe también vigilarse la polifarmacia, tan frecuente entre los ancianos y que, en ocasiones, puede condicionar un aumento del riesgo de caídas¹⁶.

¿Es necesario administrar calcio y vitamina D?

Sí, por varias razones. En primer lugar y la más importante, porque todos los estudios de referencia realizados para establecer la reducción del riesgo de fracturas por fragilidad se han efectuado administrando a los pacientes un suplemento de calcio y vitamina D⁷. Si queremos obtener los mismos resultados por los que el fármaco fue aprobado para su uso en los pacientes, deberíamos, en lo posible, tratar de reproducir las mismas condiciones clínicas del estudio. Segundo, la mayor parte de los pacientes afectados de osteoporosis y fracturas por fragilidad tienen hipovitaminosis D y no ingieren las cantidades recomendadas de calcio por consenso¹⁷. Por último, aunque es motivo de controversia, la suplementación de calcio y vitamina D podría tener por sí misma un cierto efecto beneficioso en la reducción del riesgo de aparición de nuevas fracturas, sobre todo de cadera y en los paciente con hipovitaminosis previa¹⁴⁻¹⁷, sin olvidar que los suplementos de vitamina D se han demostrado eficaces en la reducción del riesgo de caídas^{15,16}. Por todo ello, es aconsejable la administración de 1.000 UI/día de vitamina D3 y de 600 mg/día de calcio a todos los pacientes en tratamiento para la osteoporosis¹⁸⁻²⁰.

¿Qué fármaco elegir? ¿Son todos iguales?

Debe escogerse el fármaco acorde a las circunstancias de cada paciente, una vez que hayamos realizado la valoración clínica completa y llegado al diagnóstico de osteoporosis^{1,7,21,22}. En principio, deberíamos utilizar un fármaco que reduzca el

riesgo de sufrir cualquier fractura: vertebral, no vertebral y de cadera, pero en estos momentos en el vademécum de nuestro país disponemos de solo 4 fármacos que cumplen con este requisito: alendronato, risedronato, zoledronato, y denosumab^{7,22}. El ranelato de estroncio ha sido recientemente retirado del mercado al igual que la calcitonina y los demás fármacos disponibles: otros bifosfonatos (etidronato, pamidronato e ibandronato), los moduladores selectivos de los receptores estrogénico (SERMs) y las dos parathormonas (teriparatida y PTH intacta), no reducen el riesgo de fractura de fémur (Tabla 2).

Como se ha indicado en otro artículo de esta monografía, existe acuerdo en prácticamente todas las guías terapéuticas tanto nacionales como internacionales en considerar al alendronato y al risedronato como los fármacos de elección en primer lugar en el tratamiento de la osteoporosis^{7,22-26}.

Aunque reduce el riesgo de todas las fracturas por fragilidad, el zoledronato se administra por vía i.v. y su utilización se reserva al ámbito hospitalario, por lo que se considera un fármaco de segunda elección^{7,22}. El denosumab también debe administrarse por inyección, en este caso subcutánea, y también está considerado como fármaco de segunda elección^{22,26}.

La teriparatida y, dentro de los SERMs, el bazedoxifeno son fármacos a tener en cuenta en determinadas circunstancias. Así, en el caso de que el paciente presente fracturas vertebrales en el momento del diagnóstico o bien que tenga valores muy bajos de densidad mineral ósea, podría comenzarse el tratamiento con teriparatida durante dos años, que es lo permitido por las autoridades sanitarias²⁶. Una vez acabado el mismo, debe continuarse con otro fármaco, pues se ha observado que tras la suspensión de la teriparatida, aunque existe un cierto efecto residual²⁸, la adición de un bifosfonato prolongaba el efecto beneficioso en la reducción del riesgo de fractura²⁹.

El bazedoxifeno es un fármaco que puede utilizarse alternativamente al alendronato y risedronato, cuando éstos no pueden emplearse por alguna razón^{7,22,26}, pero su espectro clínico es el totalmente opuesto a la teriparatida, pues estaría indicado en pacientes con riesgo menor de fractura de cadera²⁶.

El denosumab es un potente antirresortivo que reduce el riesgo de todas las fracturas por fragilidad³⁰ y que está considerado en todas las guías terapéuticas como un fármaco de segunda línea y como alternativa al alendronato y risedronato^{7,21-26,31,32}, debido, por una parte, a que debe administrarse por vía parenteral semestralmente, por otra, a su precio que casi triplica el costo anual del alendronato²⁷ y, finalmente, porque recientemente se han publicado varios artículos que muestran que, si los pacientes no son estrictamente cumplidores, al suspenderse el fármaco puede producirse una notable pérdida de la densidad mineral ósea previamente ganada y un alarmante aumento en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales^{33,34}. Esto puede observarse ya a los 6 meses de la suspensión del fármaco, que en la práctica clínica equivale al olvido de una dosis.

En un reciente metaanálisis se llegó a la conclusión de que el mejor tratamiento inicial de la osteoporosis postmenopáusica, en cuanto al coste-efectividad, es alendronato o zoledronato, ambos genéricos.³¹

¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento con un fármaco?

Las mal llamadas vacaciones terapéuticas

La mayor parte de los estudios realizados para valorar la eficacia y seguridad de los fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis se han diseñado con un seguimiento de 3 años. De manera excepcional se han realizado seguimientos a 5 años con la calcitonina y el ranelato de

estroncio (curiosamente ambos fármacos han sido retirados del mercado farmacéutico por sus efectos secundarios). Disponemos de datos observacionales tras el seguimiento durante unos pocos años de las cohortes de los estudios originales sobre alendronato y risedronato, y datos a 6 años con el zoledronato³⁵. En este sentido, los datos mejor recogidos a largo plazo son los obtenidos con el estudio realizado con el denosumab, el cual se prolongó hasta 10 años.

Todos ellos han demostrado que el efecto beneficioso sobre la reducción del riesgo de fractura se mantiene durante este tiempo, y que en el caso de algunos bifosfonatos existe un efecto “residual” beneficioso que se mantiene aún después de haberse suspendido el fármaco, concretamente para alendronato, risedronato y zoledronato³⁵.

En los últimos años se ha desarrollado una corriente de opinión según la cual, en los pacientes que lleven un determinado número de años en tratamiento con bifosfonatos, debe considerarse la suspensión del tratamiento con el fin de evitar dos posibles complicaciones, que son la osteonecrosis de los maxilares y las fracturas atípicas o fracturas diafisarias^{21,35-37}. Y se ha llegado a esta conclusión, que es incluso compartida y recomendada por varias sociedades científicas de prestigio, porque en estos pacientes, estudiando los factores clínicos asociados a la aparición de estas complicaciones, se observó que el uso de bifosfonatos durante más de 5 años podría ser una de las causas^{22,35-40}.

Tabla 2. Grado de eficacia antifracturaria de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis (según los grados de recomendación del Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia)

Fármaco	Fractura vertebral	Fractura no vertebral	Fractura de cadera	Otros
Alendronato	A	A	A	
Risedronato	A	A	A	
Etidronato	A	No	No	No tiene indicación
Ibandronato	A	B*	No	
Zoledronato	A	A	A	
Denosumab	A	A	A	
Raloxifeno	A	No	No	
Bazedoxifeno	A	B*	No	
Teriparatida	A	A	No	
PTH 1-84	A	No	No	Abandonado
Calcitonina	A	No	No	Retirado
Estroncio	A	A	A	Retirado
Estrógenos	A	A	A	No tiene indicación

A: grado más alto de recomendación, basado en ensayos clínicos aleatorizados consistentes.

B: segundo grado de recomendación, basado en estudios de cohortes o estudios de casos y controles consistentes.

*En análisis *post hoc* de un subgrupo de pacientes demostró eficacia antifracturaria.

Se trata de un tema controvertido, sobre el que existen discrepancias⁴¹. Creemos que las mal llamadas vacaciones terapéuticas, (porque en realidad se trata sencillamente de suspender el tratamiento), se indican a pacientes que toleran bien el fármaco, que está siendo eficaz reduciendo el riesgo de fractura y que no les ha producido ningún efecto secundario que haya obligado a su retirada. En estos pacientes el bifosfonato se suspende “preventivamente” ante la posibilidad de una complicación, que aún no se ha producido. Debe tenerse en cuenta que el riesgo de aparición de estas complicaciones es muy bajo, claramente inferior al riesgo que tienen los pacientes de sufrir una fractura por fragilidad para la que se les indicó el fármaco. Por lo tanto, nuestra opinión es que mientras el paciente tolere bien el tratamiento y no se hayan objetivado razones para suspender el fármaco por efectos secundarios o intolerancia, el mismo debe prolongarse todo el tiempo posible⁴⁰. Además, a medida que van pasando los años de tratamiento con el fármaco, el paciente va aumentando su edad, que es uno de los principales factores de riesgo de fractura por fragilidad.

Conclusión

El tratamiento de la osteoporosis se ha de dirigir principalmente hacia la prevención secundaria de fracturas. La aparición de efectos adversos relacionados con fármacos para el tratamiento de la osteoporosis ha hecho reevaluar las indicaciones, el tiempo de tratamiento e, incluso, retirar la comercialización de algunos de ellos.

Deben observarse las medidas generales no farmacológicas, valorar el riesgo de caídas y suplementar en todos los casos con calcio y vitamina D.

En general, los fármacos antirresortivos (alendronato y risedronato) son considerados los de primera elección. El zoledronato o denosumab son fármacos de segunda elección y estarán indicados en caso de intolerancia digestiva, mala adherencia o un mayor riesgo de fractura de cadera. Teriparatida estará indicado en pacientes con 2 o más fracturas vertebrales previas o con densidad ósea muy baja.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa-Henríquez M. El diagnóstico de la osteoporosis. *Medicine*. 2006;9 Extr (1):19-26.
- Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374(3):254-62.
- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359(9319):1761-7.
- Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11(7):556-61.
- Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen T V, Eisman JA. Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1006-14.
- Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1174-81.
- Sosa-Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Tratamiento de la osteoporosis. *Medicine*. 2014;11(60):3527-34.
- Khatib R, Yusuf S, Barzilay JI, Papaioannou A, Thabane L, Gao P, et al. Impact of lifestyle factors on fracture risk in older patients with cardiovascular disease: A prospective cohort study of 26,335 individuals from 40 countries. *Age Ageing*. 2014;43(5):629-35.
- Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, Nijs J, Poor G, Pols H, et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: The EVOS study. *Osteoporos Int*. 2001;12(8):688-98.
- Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288(18):2300-6.
- Wayne PM, Kiel DP, Buring JE, Connors EM, Bonato P, Yeh GY, et al. Impact of Tai Chi exercise on multiple fracture-related risk factors in post-menopausal osteopenic women: A pilot pragmatic, randomized trial. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:7.
- Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Cruz-Díaz D, Pérez-López FR. Osteosarcopenic obesity and fall prevention strategies. *Maturitas*. 2015;80(2):126-32.
- Sosa-Henríquez M, Vicente-Barrero M, Bocanegra-Pérez MS. Osteonecrosis de los maxilares: nuevas evidencias sobre su etiopatogenia. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3(1):5-6.
- Huang YF, Chang CT, Muo CH, Tsai CH, Shen YF, Wu CZ. Impact of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw on osteoporotic patients after dental extraction: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(4):1-13.
- Tsuda T. Epidemiology of fragility fractures and fall prevention in the elderly. *Curr Orthop Pract*. 2017;28(6):580-5.
- Lavedán Santamaría A, Jürschik Giménez P, Botigué Satorra T, Nuin Orrio C, Viladrosa Montoy M. Prevalencia y factores asociados a caídas en adultos mayores que viven en la comunidad. *Atención Primaria*. 2015;47(6):367-75.
- Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, Bauer J, Branco J, Brandí ML, et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundat. *Osteoporos Int*. 2017;28(2):447-62.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1151-4.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
- Reid IR, Avenell A. Evidence-based policy on dietary calcium and vitamin D. *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):452-4.
- Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, Masi L, Marcucci G, Giusti F, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. *J Orthopaedics Traumatol*. 2017;18(Suppl 1):3-36.
- Nogués X, Martínez-Laguna D. Tratamiento de la osteoporosis. *Med Clin (Barc)* 2017. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.019.
- Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23-57.
- Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. *Endocr Pr*. 2010;16(6):1016-9.
- Schurman L, Galich AM, González C, González D, Messina OD, Uña CR, et al. Guías argentinas para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2015. *Actual Osteol*. 2017;13(2):136-56.

26. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp. 2015;215(9):515-26.
27. Díaz González J, Grova Marco M, Sosa-Henríquez M. Coste anual de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis tras la revisión de los precios de referencia Bibliografía. Rev Osteoporos Metab Miner. 2012;41:43-4.
28. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Intern Med. 2004;164(18):2024-30.
29. Kaufman J-M, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. Osteoporos Int. 2005;16(5):510-6.
30. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361(8):756-65.
31. Albert SG, Reddy S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a Meta-Analysis. Endocr Pract. 2017;23(7):841-56.
32. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? N Eng J Med. 2012;366(22):2051-3.
33. Brown JP, Roux C, Törring O, Ho PR, Beck Jensen JE, Gilchrist N, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: Analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Trial. J Bone Miner Res. 2013;28(4):746-52.
34. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. Bone. 2017;105:11-7.
35. Black DM B, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis - for whom and for how long? N Engl J Med. 2010;363(1):1-3.
36. Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: A systematic review. Bone. 2014;58:126-35.
37. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81.
38. Adler RA, Fuleihan GE, Bauer DC, Camacho PM, Bart L, Clines GA, et al. Managing osteoporosis patients after long-term bisphosphonate treatment. J Bone Min Res. 2016;31(1):16-35.
39. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(4):1555-65.
40. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Caso clínico a debate: Vacaciones terapéuticas: ¿sí o no? Rev Osteoporos Metab Miner. 2014;6:127-31.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN

1. Uno de los siguientes fármacos ha sido recientemente considerado en un metaanálisis como de primera elección, al ser el que presenta mejor balance costo-efectividad. Se trata de:
 - a. Alendronato
 - b. Ibandronato
 - c. Risedronato
 - d. Denosumab

2. Una de las siguientes medidas no forma parte de la "base" de la pirámide en el tratamiento de la osteoporosis. Se trata de:
 - a. Hacer ejercicio adecuado al estado físico
 - b. Seguir una dieta equilibrada sana
 - c. Dejar de fumar los que lo hacen
 - e. Administrar calcio y vitamina D

3. Uno de estos fármacos no reduce el riesgo de fractura de cadera:
 - a. Denosumab
 - b. Alendronato
 - c. Ibandronato
 - d. Risedronato

Neyro JL, Elorriaga MA

Servicio de Ginecología y Obstetricia - Hospital Universitario Cruces - Universidad del País Vasco - EHU-UPV - Baracaldo (España)

Adherencia como problema en osteoporosis: Alendronato soluble como solución

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000200005>

Correspondencia: José Luis Neyro - C/Gran Vía 81, 4º - 48011 Bilbao (España)

Correo electrónico: doctor@neyro.com

Introducción

La toma de decisiones sobre el tratamiento farmacológico de la osteoporosis debe estar basada en tres pilares fundamentales, a saber: la demostrada eficacia antifracturaria del fármaco elegido, la seguridad del mismo que condicionará su tolerabilidad por parte del paciente y la adherencia que sea capaz de conseguir para mantener la terapia el tiempo que sea preciso, presumiblemente largo desde el diagnóstico.

La osteoporosis (OP) como un trastorno crónico con un curso inicial relativamente largo y asintomático hasta sus complicaciones representa un problema importante de salud individual y de salud pública por los costes que comporta. Además, los regímenes terapéuticos actualmente disponibles son incómodos y, por lo tanto, contribuyen a la baja adherencia terapéutica del paciente¹. Debemos entender por adherencia el conjunto del cumplimiento de la prescripción exacta aportada al paciente y extendida durante todo el tiempo señalado. Nada se consigue en el largo plazo de un trastorno crónico sin la persistencia. Los factores que influyen en la adherencia al tratamiento incluyen las explicaciones del médico prescriptor, las características de la enfermedad y las actitudes del paciente, pero también el régimen terapéutico.

Otros autores han señalado que los factores que influyen en la adherencia a la terapia de OP repercuten en el costo de los medicamentos, los efectos adversos, la frecuencia de la dosificación, la educación sobre la enfermedad, el seguimiento del paciente y su participación en las decisiones de tratamiento^{2,3}. Siendo fundamental el mantenimiento de la adherencia al tratamiento, se ha observado en amplios estudios de seguimiento (9.851 mujeres postmenopáusicas remitidas a 141 centros italianos para el manejo de OP) que, en general, el 19,1% de los pacientes discontinuaron el medicamento pres-

crito antes de asistir a las reevaluaciones de la masa ósea, más de la mitad de ellos en los primeros 6 meses. La tasa de interrupción fue significativamente diferente entre los tratamientos. Los motivos más frecuentes de interrupción fueron los efectos secundarios relacionados con los medicamentos, la motivación insuficiente para el tratamiento y el temor a esos efectos secundarios³. El mejor medicamento es ineficaz si no se toma como se debe y los beneficios del tratamiento se pierden si el paciente no toma la medicación. Actualmente sabemos que los pacientes con síntomas gastrointestinales tienen menor adherencia al tratamiento y peor calidad de vida en relación con la salud que los pacientes sin síntomas gastrointestinales⁴.

El tratamiento de la OP debe mantenerse. Los pacientes no adherentes experimentan menores descensos en el nivel de la resorción ósea y peores resultados de masa ósea igualmente⁵. Un reciente metanálisis (que incluyó 236.540 pacientes) mostró que la adherencia es finalmente necesaria para el mantenimiento de la eficacia antifracturaria con un 46% de aumento del riesgo de fractura en pacientes no adherentes⁶. Se ha observado que adherencias inferiores al 80% correlacionan con descensos importantes en la protección frente a fracturas. Así, cuando la adherencia es entre el 80 y 90%, el riesgo de fracturas se incrementa un 9%, pero si es entre el 50 y el 80%, el riesgo se incrementa un 18% y hasta un 21% cuando la adherencia baja más allá del 50%⁷, según datos del seguimiento de una base de datos de 38.120 mujeres con OP con edad media 66 años y seguimiento promedio de 1,7 años. Es altamente probable que esto tenga un impacto considerable en la calidad de vida y en los costes de la asistencia sanitaria, toda vez que la mejora del cumplimiento en la práctica real puede disminuir significativamente el riesgo de fractura relacionado con la OP⁸.

Mejora de la adherencia como objetivo terapéutico en OP

Son muchas las evidencias científicas que afirman que conseguida una adecuada eficacia de los distintos tratamientos contra la OP, mejorar la adherencia es uno de los objetivos básicos para mejorar la expectativa de la enfermedad a largo plazo⁹ y reducir la tasa de fracturas, objetivo primordial de cualquier tratamiento^{1,2}. Se ha demostrado además que la mejor adherencia facilita un mejor balance coste-efectividad del tratamiento medicamentoso de OP¹⁰ en un momento de nuestra historia en que cada vez se valora más la eficiencia, a veces incluso más que la propia eficacia.

Los bisfosfonatos (BFs) son fármacos de primera elección en OP de acuerdo con guías de práctica clínica multidisciplinar¹¹. Y seguramente, entre todos ellos, alendronato (ALN) como paradigmático, pues probablemente es del que se dispone de mayor cantidad de investigación clínica. Sin embargo, los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales del grupo suelen ser motivo de abandono del tratamiento en un elevado porcentaje de casos¹². De hecho, así lo perciben los prescriptores cuando destacan en encuestas bien diseñadas una baja adherencia terapéutica, asociada fundamentalmente a los efectos secundarios, a la polimedicación y a la falta de comunicación entre profesionales¹³. En este mismo estudio se señala que la restricción de comer y beber antes y después de la toma del fármaco es la instrucción de administración más difícil de seguir por parte de los pacientes y se destaca como básica para incrementar la seguridad del fármaco, lo que puede resultar contradictorio. En este orden de cosas, nuevas formulaciones que mejoren la tolerancia digestiva de ALN¹² parecen una buena aportación para mejorar la adherencia de un fármaco de primera línea.

Mejora de la seguridad haciendo soluble alendronato

El objetivo básico debiera ser la reducción de los efectos secundarios gastrointestinales en el marco general de la mejora tanto del cumplimiento como de la persistencia terapéutica del paciente, toda vez que la mayoría de los abandonos de tratamiento relacionados con secundarismos, lo son por problemas gastrointestinales. Para ello, se diseñó inicialmente una microencapsulación de alendronato de sodio que redujo el daño mucoso en ratas, con unas micropartículas poliméricas como forma prometedoras para administrar ALN por vía oral^{12,14}. Inmediatamente después se trató de conseguir que esta fórmula fuera soluble en agua para facilitar aún más su ingesta¹⁴⁻¹⁶ y así reducir el posible impacto que un comprimido (no pequeño) pudiera tener en el contacto con la mucosa digestiva. Ello eliminaría, entre otros factores, la enorme variabilidad que la disgregación de los comprimidos pudiera tener en la facilitación de su absorción, que se había demostrado de capital importancia en estudios previos¹⁷. De hecho, algunos comprimidos de ALN solo se disolvieron en un

80% después de 20 minutos, necesitando hasta 30 minutos para lograr la disolución de aproximadamente el 88%. En este estudio se concluía que las diferencias en la desintegración y posterior disolución de los comprimidos podrían reducirse la biodisponibilidad y la efectividad en relación con lo esperable por el fármaco original. De hecho, los tiempos de desintegración más largos o más cortos podrían elevar el riesgo de esofagitis por ALN. La formulación soluble podría representar una solución accesoria que mejoraría este aspecto^{15,16}.

La primera descripción de una solución bebible oral de ALN tiene más de 14 años. Cada botella contenía 70 mg de ALN, con citrato como tampón, con sabor a frambuesa artificial, parabenos como conservantes y sacarina como edulcorante. Con esta formulación, más agua extra (ALN bebible era bioequivalente a tabletas de 70 mg), se realizó un estudio clínico controlado con placebo de 6 meses que trató a 392 mujeres postmenopáusicas. Los eventos adversos fueron generalmente entre leves y moderados y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento, considerando la mayoría de los pacientes el sabor de la bebida que podía ser aceptable¹⁸. Con posterioridad se fueron desarrollando y ensayando diversas fórmulas distintas de ALN soluble, todas ellas bio-equivalentes. Los resultados mostraron que el ALN bebible era una formulación bioequivalente a las tabletas en términos de ALN absorbido (estaban dentro de los límites de aceptación de entre 80 y 125%) y puede ser ventajoso en pacientes en los cuales el tránsito o la desintegración de las tabletas no se conseguía de manera adecuada¹⁵.

En un estudio clínico prospectivo posterior se evaluó el ritmo de vaciado gástrico con estudio gammagráfico mediante marcaje con ^{99m}Tc-DTPA y el pH mediante sondas nasogástricas directas, tras la administración de tabletas "convencionales" de ALN y de la forma efervescente con un tampón para mejorar su seguridad. Ambas formulaciones demostraron nulo efecto sobre el esófago sin establecerse diferencias relevantes o estadísticamente significativas en el vaciamiento gástrico. El pH medio medido en el momento del 50% de vaciado gástrico de la radiomarca fue significativamente mayor en los sujetos tratados con formulación efervescente comparados con aquellos tratados con las tabletas¹⁸. Se demostró asimismo que la nueva formulación de ALN reducía la exposición de la mucosa gástrica a un nivel de pH <3, lo que representa *per se* un factor de riesgo de irritación de la mucosa gastro-esofágica^{12,19}.

En 2013 se aprueba en numerosos países de la Unión Europea por procedimiento descentralizado un producto soluble de ALN con 70 mg semanal (denominado Bonasol en Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Holanda, Noruega, Portugal, Rumanía, República Eslovaca y con otros nombres para Suecia, Alemania y Reino Unido, así como en España – soludronate), cuyo objetivo es ser una forma más amigable con los pacientes de ALN, que dará como resultado un mayor cumplimiento y con un coste similar al de las tabletas genéricas de ALN^{15,20,21}.

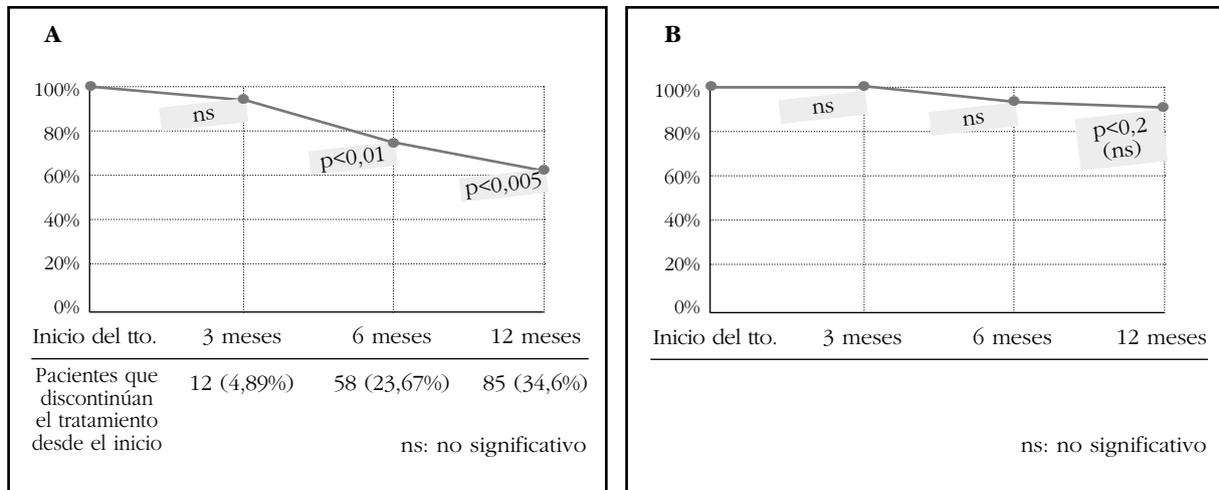
Figura 1. Posición del cuerpo de los participantes durante el estudio (referencia²⁰) de tránsito del tracto digestivo superior. A. Posición de pie izquierdo. B. Posición de reposo en cama en decúbito prono derecha



Esta nueva formulación soluble en agua tiene ventajas potenciales pues evita la adherencia de la tableta convencional a la mucosa gástrica, superando además todos los obstáculos de motilidad (por ejemplo, los presentes en la hernia, los espasmos, la posición del cuerpo del paciente durante el tránsito) y eliminando así la variabilidad en la tasa de desintegración de la tableta con la consecutiva irritación por reflujo de partículas y control del pH del fluido gástrico²⁰. Se comparó y confirmó mediante un estudio aleatorizado y controlado, la bio-equivalencia de esta solución bebible de ALN 70 mg en 100 ml, contra tabletas de referencia en 104 voluntarios sanos. Igualmente se comparó el tiempo de tránsito según que 24 hombres y mujeres voluntarios sanos (edad promedio 52 años) estuvieren de pie o acostados en decúbito prono sobre el lado derecho durante la ingesta del producto, por medio de una grabación en vídeo de la deglución con rayos X, para caracterizar el tiempo de paso esofágico de las dos formulaciones de ALN. Cuando se tomaba en la posición en pie (Figura 1A), ambas formulaciones tenían tiempos medios de tránsito iguales de la boca al estómago, pero la dispersión fue significativamente menor con la forma líquida. Cuando se toma en posición acostada (Figura 1B), el ALN bebible tenía tiempos medios de tránsito más cortos y menos variables en comparación con las tabletas convencionales. Estos resultados muestran que ALN soluble y bebible es bioequivalente a las tabletas y puede ser ventajoso en pacientes con tránsito enlentecido o en los que la desintegración de las tabletas provoque algún daño²⁰.

Diferentes ensayos clínicos de recogida de casuística^{4,6,9,16} informan de adherencias clínicas de entre el 34,5% (con una n de 245 pacientes) (Figura 2A) y hasta el 60% para el primer año de tratamiento con BFs, en concreto con ALN. Un estudio prospectivo de seguimiento¹⁶ finalmente demostró con 118 pacientes que tomaron ALN soluble, que ninguno había suspendido la terapia después de 3 meses desde el comienzo de su tratamiento; tras 6 meses, 6 pacientes (5,08%) habían suspendido su terapia ($p=n.s.$). Después de 12 meses, la terapia se suspendió por 9 sujetos (7,63% del número inicial). Por lo tanto, 109 sujetos seguían recibiendo terapia (92,37% del total que iniciaron) ($p<0.2=n.s.$) (Figura 2B). Finalmente, conseguido el objetivo de mejora significativa de la adherencia.

Figura 2. A. Pacientes (n=245) que discontinúan el tratamiento con ALN en comprimidos “convencionales” a lo largo de un año de tratamiento; permanecen 34,5% (modif. de la referencia¹⁶). B. Pacientes (n=118) que discontinúan el tratamiento con ALN en solución bebible a lo largo de un año de tratamiento; permanecen 92,37% (ídem referencia)



Conclusiones

- ALN es un fármaco de primera elección en el manejo de la osteoporosis^{11,22}.
- Un elevado porcentaje de pacientes abandonan los tratamientos ya en su primer año de terapia¹³.
- La mayoría de los abandonos de los tratamientos se relacionan con problemas de índole gastrointestinal y con la posología recomendada^{4,13}.
- La escasa adherencia de los pacientes a los tratamientos aconseja identificar nuevas alternativas para mejorar aquella⁷⁻⁹.
- Nuevas formulaciones de ALN efervescente o soluble han demostrado mejores índices de seguridad^{12,14,15}.
- ALN soluble y bebible reduce los efectos secundarios gastrointestinales y se muestra como alternativa válida para mejorar la adherencia^{15,20}.
- ALN soluble se ha demostrado prospectivamente efectivo en incrementar la adherencia a un año, desde 34,5% con tabletas convencionales hasta 92,37%¹⁶.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Payer J, Killinger Z, Sulková I, Celec P. Therapeutic adherence to bisphosphonates. *Biomed Pharmacother.* 2007;61(4):191-3.
2. Gold DT, Alexander IM, Ettinger MP. How can osteoporosis patients benefit more from their therapy? Adherence issues with bisphosphonate therapy. *Ann Pharmacother.* 2006;40(6):1143-50.
3. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al; Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006;17(6):914-21.
4. Modi A, Sen S, Adachi JD, Adami S, Cortet B, Cooper AL, et al; MUSIC-OS Study Group. Gastrointestinal symptoms and association with medication use patterns, adherence, treatment satisfaction, quality of life, and resource use in osteoporosis: baseline results of the MUSIC-OS study. *Osteoporos Int.* 2016;27(3):1227-38.
5. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, Ringe JD, Garnero P, Watts NB. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: relationship with fracture risk and patient adherence. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1662-9.
6. Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcázar R, Amat JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2010;21(11):1943-51.
7. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone.* 2006;38(6):922-8.
8. 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(12):1003-8.
9. Gómez de Tejada Romero MJ. La adherencia en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2(Supl 4):S10-4.
10. Hilgsmann M, Rabenda V, Gathon HJ, Ethgen O, Reginster JY. Potential clinical and economic impact of nonadherence with osteoporosis medications. *Calcif Tissue Int.* 2010;83:202-10.
11. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.ª versión actualizada 2014). *Rev Clin Esp.* 2015;215(9):515-26.
12. Piscitelli P, Auriemma R, Neglia C, Migliore A. Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(24):3788-96.
13. Blanch J, Casado E, González J, Valdés C, Ruiz-Baena, Palomino R, et al. Percepción de los profesionales médicos Respecto la adherencia terapéutica de los pacientes con osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2016;8(1):15-23.
14. Cruz L, Assumpção E, Andrade SF, Conrado DJ, Guterres SS, Pohlmann AR. Microencapsulation of sodium alendronate reduces drug mucosal damage in rats. *Drug Deliv.* 2010;17(4):231-7.

15. Brandi ML, Black D. A drinkable formulation of alendronate: potential to increase compliance and decrease upper GI irritation. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013;10(3):187-90.
16. Coaccioli S, Celi G, Crapa ME, Masia F, Brandi ML. Alendronate soluble solution: a higher adherence rate in the treatment of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(2):123-5.
17. Epstein S, Cryer B, Ragi S, Zanchetta JR, Walliser J, Chow J, et al. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Curr Med Res Opin.* 2003;19(8):781-9.
18. Cryer B, Binkley N, Simonelli C, Lewiecki EM, Lanza F, Chen E, et al. A randomized, placebo-controlled, 6-month study of once-weekly alendronate oral solution for postmenopausal osteoporosis. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3(3):127-36.
19. Hodges LA, Connolly SM, Winter J, Schmidt T, Stevens HN, Hayward M, et al. Modulation of gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: a possible means of improving gastric tolerability of alendronate. *Int J Pharm.* 2012;432(1-2):57-62.
20. Gómez Acotto C, Antonelli C, Flynn D, McDaid D, Roldán EJ. Upper gastrointestinal tract transit times of tablet and drinkable solution formulations of alendronate: a bioequivalence and a quantitative, randomized study using video deglutition. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(5):325-34.
21. Ficha técnica de Soludronate Semanal 70 mg solución oral. Accesible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73232/FT_73232.html. Último acceso, 21.12.2017.
22. Guía de osteoporosis. Disponible en <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/osteoporosis> (última revisión 18/02/2018).

TEST DE AUTOEVALUACIÓN

1. Mantener el tiempo adecuado un tratamiento es fundamental en cualquier enfermedad crónica. Los factores que influyen en la adherencia al tratamiento de la osteoporosis, son a su juicio:
 - a. Las explicaciones del médico prescriptor
 - b. Las características de la enfermedad
 - c. Las actitudes del paciente, pero también el régimen terapéutico aplicado
 - d. Todas las anteriores
2. La adherencia a un determinado tratamiento en una enfermedad crónica como es la osteoporosis puede ser mejorada mediante las diferentes estrategias siguientes, menos una:
 - a. Ordenar el tratamiento con explicaciones incluso por escrito y penalizar severamente el incumplimiento
 - b. Facilitar la posología del fármaco con pautas más amigables
 - c. Mejorar la seguridad en lo referente a la esfera gastrointestinal
 - d. Informar al paciente del incremento en la tasa de fracturas entre las personas que abandonan sus tratamientos
3. Las nuevas formulaciones de ALN, tanto efervescente como la soluble bebible han demostrado todas las siguientes afirmaciones, menos una:
 - a. Favorecer una reducción de los secundarismos de origen gastrointestinal
 - b. Mejorar la adherencia de manera significativa hasta un 92% en el primer año de tratamiento
 - c. Implementar la solución de todas las complicaciones de la osteoartritis, me temo
 - d. Incrementar la seguridad del fármaco para favorecer un mejor cumplimiento terapéutico

TEST DE AUTOEVALUACIÓN (respuestas correctas)**Osteoporosis: concepto. Fisiopatología. Clínica. Epidemiología**

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es verdad?
c. El osteocito regula la síntesis del RANKL
2. ¿Cuál de las fracturas (fx) osteoporóticas es la más frecuente en la práctica clínica?
a. fx vertebral
3. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta?
c. La mortalidad después de una fx de cadera es menor del 10%

Osteoporosis y Atención Primaria. Como valorar el riesgo de fractura. Utilización de las escalas de riesgo

1. ¿Cuál de estos no se considera un factor de riesgo mayor de fractura?
b. IMC 20,5 Kg/m²
2. ¿Cuál de estas escalas permite la estimación del riesgo de fractura de fémur a los 5 años?
d. B y C
3. Según la calibración española de FRAX[®] de Azagra, señale la correcta:
b. Un riesgo de fractura principal sin DMO de 10% recomienda valorar tratamiento

Guías de práctica clínica sobre osteoporosis

1. ¿Cómo debe ser la redacción de cada una de las recomendaciones de una GPC?
c. Concisa, clara y fácil de trasladar a la práctica clínica
2. Una recomendación que incluya un metanálisis o una revisión sistemática corresponde a un grado de recomendación
a. A
3. Cual de los siguientes atributos según las GPC es falso respecto a alendronato
d. Es coste útil a corto y medio plazo, aunque no a largo plazo, en la prevención de la fractura de cadera en mujeres mayores de 64 años

Tratamiento de la osteoporosis

1. Uno de los siguientes fármacos ha sido recientemente considerado en un metaanálisis como de primera elección, al ser el que presenta mejor balance costo-efectividad. Se trata de:
a. Alendronato
2. Una de las siguientes medidas no forma parte de la “base” de la pirámide en el tratamiento de la osteoporosis. Se trata de:
e. Administrar calcio y vitamina D
3. Uno de estos fármacos no reduce el riesgo de fractura de cadera:
c. Ibandronato

Adherencia como problema en osteoporosis: Alendronato soluble como solución

1. Mantener el tiempo adecuado un tratamiento es fundamental en cualquier enfermedad crónica. Los factores que influyen en la adherencia al tratamiento de la osteoporosis, son a su juicio:
d. Todas las anteriores
2. La adherencia a un determinado tratamiento en una enfermedad crónica como es la osteoporosis puede ser mejorada mediante las diferentes estrategias siguientes, menos una:
a. Ordenar el tratamiento con explicaciones incluso por escrito y penalizar severamente el incumplimiento
3. Las nuevas formulaciones de ALN, tanto efervescente como la soluble bebible han demostrado todas las siguientes afirmaciones, menos una:
c. Implementar la solución de todas las complicaciones de la osteoartritis, me temo

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Soludronate Semanal 70 mg solución oral **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada dosis única de 100 ml contiene 70 mg de ácido alendronico (como 91,35 mg de alendronato sódico trihidrato). Excipientes: Cada dosis (100 ml) contiene 80 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218), 20 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E216) y 6 mg de amarillo anaranjado (E110). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución oral. Solución opalescente de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. El ácido alendronico reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. Para administración oral. La posología recomendada es una dosis unitaria de 70 mg (100 ml) una vez a la semana. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de Soludronate Semanal para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso. **Método de administración.** • Para permitir una absorción adecuada del ácido alendronico Soludronate Semanal se debe tomar al menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día sólo con agua corriente. Es probable que otras bebidas (como el agua mineral), alimentos y algunos medicamentos disminuyan la absorción del ácido alendronico (ver sección 4.5). • Para facilitar la liberación en el estómago y, en consecuencia, disminuir la posibilidad de irritación local y esofágica/acontecimientos adversos (ver sección 4.4). Las pacientes no deben tumbarse hasta después de su primera comida del día, que debe realizarse al menos 30 minutos después de tomar la solución. Las pacientes no deben tumbarse durante al menos 30 minutos después de tomar Soludronate Semanal. Soludronate Semanal sólo debe ingerirse al levantarse por la mañana como una dosis única de 100 ml (todo el contenido del frasco) seguida de al menos 30 ml de agua corriente. Se puede tomar más agua (corriente). Soludronate Semanal no debe tomarse a la hora de acostarse o antes de levantarse por la mañana. Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte con la dieta es insuficiente (ver sección 4.4). • **Uso en mujeres de edad avanzada:** En estudios clínicos no hubo diferencias relacionadas con la edad en los perfiles de eficacia o seguridad del ácido alendronico. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en las mujeres de edad avanzada. • **Uso en la insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con una filtración glomerular (FG) superior a 35 ml/min. No se recomienda administrar ácido alendronico a las pacientes con insuficiencia renal y una FG inferior a 35 ml/min por la falta de experiencia. • **Uso en niños y adolescentes:** No se recomienda el uso de ácido alendronico en niños menores de 18 años debido a que no existen datos suficientes en cuanto a su seguridad y eficacia en enfermedades asociadas con osteoporosis pediátrica (ver también sección 5.1). El ácido alendronico no se ha investigado en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. **4.3 Contraindicaciones.** Anomalías del esófago y otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia. Incapacidad para permanecer de pie o sentada erguida durante al menos 30 minutos. Hipersensibilidad al ácido alendronico o a cualquiera de los excipientes. Hipocalcemia. Pacientes con dificultad para tragar líquidos. Pacientes con riesgo de aspiración. Ver también 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo". **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Reacciones adversas del tracto gastrointestinal superior.** Soludronate Semanal puede producir una irritación local de la mucosa gastrointestinal alta. Como existe la posibilidad de empeoramiento de la enfermedad subyacente, hay que administrar con precaución Soludronate Semanal a pacientes con problemas gastrointestinales altos activos, como disfagia, enfermedad esofágica, gastritis, duodenitis, úlceras o antecedente reciente (en el año anterior) de enfermedad gastrointestinal importante, como úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal activa o cirugía de la porción superior del tubo digestivo distinta de la piloroplastia (ver sección 4.3). En las pacientes con esófago de Barrett confirmado, los médicos deben considerar de manera individual los beneficios y posibles riesgos de alendronato. Se han comunicado reacciones esofágicas (a veces graves y con necesidad de hospitalización), como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas, rara vez seguidas de estenosis esofágica, en pacientes tratadas con ácido alendronico. Por tanto, los médicos deben vigilar la aparición de signos o síntomas que indiquen una posible reacción esofágica, y debe dejarse a las pacientes que suspendan el ácido alendronico y acudan al médico si presentan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar o dolor retroesternal y aparición o empeoramiento de la pirosis. El riesgo de acontecimientos adversos esofágicos graves parece ser mayor en las pacientes que no toman el ácido alendronico correctamente o que lo continúan tomando después de presentar síntomas indicativos de irritación esofágica. Es muy importante que la paciente reciba y comprenda las instrucciones posológicas completas (ver 4.2 "Posología y forma de administración"). Se debe informar a las pacientes de que el incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar su riesgo de problemas esofágicos. Aunque no se ha observado un aumento del riesgo en ensayos clínicos extensos, ha habido casos raros (poscomercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas graves y con complicaciones. **Osteonecrosis de la mandíbula.** Se ha descrito osteonecrosis de la mandíbula, generalmente asociada a extracción dental o infección local (como la osteomielitis), en pacientes con cáncer que recibían pautas de tratamiento que incluían primordialmente bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchas de estas pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. También se ha notificado osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis tratadas con bisfosfonatos orales. Se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo cuando se evalúe el riesgo individual de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula: potencia del bisfosfonato (máxima para ácido zoledrónico), vía de administración (ver arriba) y dosis acumulada; cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, fumar, antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procesos dentales invasivos y dentaduras postizas deficientemente ajustadas. Debe considerarse la realización de una exploración dental con tratamiento odontológico preventivo adecuado antes del tratamiento con bisfosfonatos en las pacientes con una situación dental deficiente. Mientras estén en tratamiento, estas pacientes deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos. En las pacientes que experimenten osteonecrosis de la mandíbula mientras reciben bisfosfonatos, la cirugía dental puede agravar el proceso. En lo que respecta a las pacientes que requieren procedimientos dentales, no se dispone de datos que indiquen si la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. El juicio clínico del médico responsable del tratamiento debe orientar el plan terapéutico de cada paciente basándose en una evaluación individual del beneficio-riesgo. Durante el tratamiento con bisfosfonatos, se debe animar a todas las pacientes a que mantengan una buena higiene oral, a que reciban revisiones dentales rutinarias y a que comuniquen cualquier síntoma oral, como movilidad dental, dolor o inflamación. **Osteonecrosis del conducto auditivo externo.** Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas. **Dolor musculoesquelético.** Se ha observado dolor óseo, articular o muscular en pacientes tratadas con bisfosfonatos. En la experiencia poscomercialización, estos síntomas rara vez han sido intensos o incapacitantes (ver sección 4.8). El intervalo hasta el inicio de los síntomas varió entre un día y varios meses después de empezar el tratamiento. En la mayoría de los casos, los síntomas disminuyeron después de suspender la medicación. En un subgrupo los síntomas reaparecieron al volver a administrar el mismo medicamento u otro bisfosfonato. **Fracturas atípicas de fémur.** Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocanterías y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación. Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta. **Reacciones en la piel.** Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos raros de reacciones cutáneas graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. **Olvido de una dosis.** Hay que indicar a las pacientes que si omiten la dosis de ácido alendronico 70 mg solución oral, deben tomar una sola dosis unitaria (100 ml) a la mañana siguiente de recordarlo. No deben tomar otras dosis el mismo día, pero deben volver a tomar una dosis unitaria una vez a la semana, el mismo día originalmente programado. **Insuficiencia renal.** No se recomienda administrar ácido alendronico a las pacientes con insuficiencia renal y FG inferior a 35 ml/min (ver sección 4.2). **Metabolismo óseo y mineral.** Hay que considerar las causas de osteoporosis distintas de la carencia de estrógenos y el envejecimiento. Es necesario corregir la hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con ácido alendronico (ver sección 4.3). También se deben tratar con eficacia otros trastornos que afecten al metabolismo mineral (como carencia de vitamina D e hipoparatiroidismo). En las pacientes con estos trastornos hay que vigilar el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con Soludronate Semanal. A causa de los efectos positivos del ácido alendronico en cuanto a aumento del mineral óseo, se pueden producir disminuciones de las concentraciones séricas de calcio y fosfato, en particular en pacientes que están tomando glucocorticoides en las que la absorción de calcio puede estar reducida. Tales disminuciones suelen ser ligeras y asintomáticas. Sin embargo, ha habido casos raros de hipocalcemia sintomática, ocasionalmente grave y a menudo en pacientes con trastornos predisponentes (p. ej., hipoparatiroidismo, carencia de vitamina D y malabsorción de calcio). Es particularmente importante garantizar un aporte suficiente de calcio y vitamina D en las pacientes tratadas con glucocorticoides. Excipientes Este medicamento contiene un volumen del 0,15% de etanol (alcohol), es decir, hasta 115 mg por dosis, lo que equivale a 3 ml de cerveza o 1,3 ml de vino por dosis, por lo que es perjudicial para las pacientes alcohólicas. Es necesario tener esto en cuenta en grupos de alto riesgo, como las pacientes con hepatopatía o epilepsia. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene el colorante amarillo anaranjado (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Si se toman al mismo tiempo, es probable que los alimentos y bebidas (incluida el agua mineral), los suplementos de calcio, los antiácidos y algunos fármacos orales interfieran en la absorción del ácido alendronico. Por ello, las pacientes deben esperar al menos 30 minutos después de tomar el ácido alendronico antes de tomar cualquier otro medicamento (ver las secciones 4.2 y 5.2). No se prevén otras interacciones clínicamente importantes con medicamentos. En los ensayos clínicos, algunas pacientes recibieron estrógenos (por vía intravenosa, transdérmica u oral) durante la administración del ácido alendronico. No se observaron acontecimientos adversos atribuibles a su uso concomitante. Como los AINE producen irritación gastrointestinal, es obligada la precaución durante el uso concomitante con alendronato. Aunque no se han realizado estudios de interacciones específicas, en los ensayos clínicos el ácido alendronico se empleó de forma concomitante con una amplia variedad de fármacos de uso habitual sin indicios de interacciones adversas clínicas. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay datos o estos son limitados sobre el uso de alendronato en mujeres embarazadas. Los estudios con animales han mostrado toxicidad reproductiva. El ácido alendronico administrado durante la gestación a ratas causó distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3). Soludronate Semanal 70 mg solución oral no debe administrarse durante el embarazo. **Lactancia.** No se sabe si alendronato se excreta en la leche materna humana. El riesgo para los recién nacidos/infantes no puede ser descartado. El ácido alendronico no se debe administrar a mujeres lactantes. Fertilidad. Los bisfosfonatos se incorporan a la matriz ósea, desde la cual son liberados gradualmente durante años. La cantidad de bisfosfonatos incorporados en los huesos de un adulto y, por lo tanto, la cantidad disponible para liberarse a la circulación sistémica se encuentra directamente relacionada con la posología y la duración del tratamiento (ver sección 5.2). No hay datos disponibles del riesgo fetal en humanos. Sin embargo, existe un riesgo teórico de daño fetal, predominantemente óseo, si una mujer que ha completado una pauta terapéutica con bisfosfonatos se queda embarazada. El impacto de variables como el tiempo entre la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos y la concepción, el tipo de bisfosfonato usado, y la ruta de administración (intravenoso frente a oral) en el riesgo fetal no ha sido estudiado. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia del ácido alendronico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunas reacciones adversas que se han notificado con el ácido alendronico pueden afectar a la capacidad de algunas pacientes de conducir o usar maquinaria. Las respuestas individuales a Soludronate Semanal pueden variar (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas.** En un estudio de un año de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles globales de seguridad del ácido alendronico una vez a la semana en comprimidos (n = 519) y del ácido alendronico 10 mg al día (n = 370) fueron similares. En dos estudios de tres años de diseño prácticamente idéntico, en mujeres posmenopáusicas (ácido alendronico 10 mg: n = 196; placebo: n = 397), los perfiles globales de seguridad del ácido alendronico 10 mg al día y del placebo fueron semejantes. A continuación, se presentan los acontecimientos adversos notificados por los investigadores como posiblemente, probablemente o claramente relacionados con la medicación en caso de producirse en ≥1% de cualquier grupo de tratamiento en el estudio de un año o en ≥1% de las pacientes tratadas con alendronato 10 mg/día y con una incidencia mayor que en las pacientes tratadas con el placebo en los estudios de tres años: **Estudio de un año: a) Ácido alendronico una vez a la semana en comprimidos (n = 519):** • **Digestivos:** Dolor abdominal 3,7%, Dispepsia 2,7%, Regurgitación de ácido 1,9%, Náuseas 1,9%, Distensión abdominal 1,0%, Estreñimiento 0,8%, Diarrea 0,6%, Disfagia 0,4%, Flatulencia 0,4%, Gastritis 0,2%, Úlcera gástrica 0,0%, Úlcera esofágica 0,0%. • **Osteomusculares:** Dolor osteomuscular (dolor óseo, muscular o articular) 2,9%, Calambres musculares 0,2%. • **Neurológicos:** Cefalea 0,4%. **b) Ácido alendronico 10 mg al día (n=370):** • **Digestivos:** Dolor abdominal 3,0%, Dispepsia 2,2%, Regurgitación de ácido 2,4%, Náuseas 2,4%, Distensión abdominal 1,4%, Estreñimiento 1,6%, Diarrea 0,5%, Disfagia 0,5%, Flatulencia 1,6%, Gastritis 1,1%, Úlcera gástrica 1,1%, Úlcera esofágica 0,0%. • **Osteomusculares:** Dolor osteomuscular (dolor óseo, muscular o articular) 3,2%, Calambres musculares 1,1%. • **Neurológicos:** Cefalea 0,3%. **Estudio a tres años: a) Ácido alendronico 10 mg al día (n=196):** • **Digestivos:** Dolor abdominal 6,6%, Dispepsia 3,6%, Regurgitación de ácido 2,0%, Náuseas 3,6%, Distensión abdominal 1,0%, Estreñimiento 3,1%, Diarrea 3,1%, Disfagia 1,0%, Flatulencia 2,6%, Gastritis 0,5%, Úlcera gástrica 0,0%, Úlcera esofágica 1,5%. • **Osteomusculares:** Dolor osteomuscular (dolor óseo, muscular o articular) 4,1%, Calambres musculares 0,0%. • **Neurológicos:** Cefalea 2,6%. **b) Placebo (n=397):** • **Digestivos:** Dolor abdominal 4,8%, Dispepsia 3,5%, Regurgitación de ácido 4,3%, Náuseas 4,0%, Distensión abdominal 0,8%, Estreñimiento 1,8%, Diarrea 1,8%, Disfagia 0,0%, Flatulencia 0,5%, Gastritis 1,3%, Úlcera gástrica 0,0%, Úlcera esofágica 0,0%. • **Osteomusculares:** Dolor osteomuscular (dolor óseo, muscular o articular) 2,5%, Calambres musculares 1,0%. • **Neurológicos:** Cefalea 1,5%. También se han notificado los siguientes efectos adversos durante los estudios clínicos o el uso poscomercialización: Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1000), muy raros (< 1/10.000 incluidos los casos aislados) Trastornos del sistema inmunitario: **Raros:** reacciones de hipersensibilidad como urticaria y angioedema. Trastornos del metabolismo y la nutrición: **Raros:** hipocalcemia sintomática, a menudo en relación con trastornos predisponentes (ver sección 4.4). Trastornos del sistema nervioso: **Frecuentes:** cefalea, mareo. **Poco frecuentes:** disgeusia¹. Trastornos oculares: **Poco frecuentes:** inflamación ocular (uveítis, escleritis, epiescleritis). Trastornos del oído y del laberinto: **Frecuentes:** vértigo¹. Trastornos digestivos: **Frecuentes:** dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica¹, disfagia¹, distensión abdominal, regurgitación de ácido. **Poco frecuentes:** náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis¹, erosiones esofágicas¹, melena¹. **Raros:** estenosis esofágica¹, ulceración bucofaríngea¹, perforación, úlceras y hemorragias gastrointestinales altas (ver sección 4.4). Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: **Frecuentes:** alopecia¹, prurito¹. **Poco frecuentes:** exantema, eritema. **Raros:** exantema con fotosensibilidad, reacciones cutáneas intensas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica¹. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Muy frecuentes:** dolor osteomuscular (óseo, muscular o articular)¹ (ver sección 4.4). **Frecuentes:** hinchazón articular¹. **Raros:** se ha notificado osteonecrosis de la mandíbula² en pacientes tratadas con bisfosfonatos. La mayoría de los casos se refieren a pacientes con cáncer, pero también se han observado casos en pacientes tratadas por osteoporosis. La osteonecrosis de la mandíbula generalmente se asocia a extracción dental o infección local (como la osteomielitis). También se consideran factores de riesgo el diagnóstico del cáncer, la quimioterapia, la radioterapia, los corticosteroides y una mala higiene bucal; intenso dolor osteomuscular (óseo, muscular o articular) (ver sección 4.4). Fracturas atípicas subtrocanterías y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos)³ y fracturas por estrés del fémur proximal (ver sección 4.4). **Muy raros:** osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos). Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: **Frecuentes:** astenia¹, edema periférico¹ **Poco frecuentes:** síntomas transitorios propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y, raramente, fiebre), típicamente asociados con el inicio del tratamiento¹. ¹ La frecuencia en los ensayos clínicos fue similar en el grupo con medicamento y en el grupo con placebo. ² Ver secciones 4.2 y 4.4. ³ Esta reacción adversa se identificó durante la vigilancia tras la comercialización. La frecuencia de rara se estimó en base a los ensayos clínicos relevantes. ⁴ Identificada durante la experiencia post-comercialización. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis. Síntomas.** La sobredosis oral puede producir hipocalcemia, hipofosfatemia y acontecimientos adversos digestivos altos, como molestias gástricas, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera. Tratamiento No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con ácido alendronico. Se deben administrar leche o antiácidos para fijar el ácido alendronico. A causa del riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito y la paciente debe mantenerse completamente erguida. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** para más información consultar la ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes:** Goma xantana (E415), Ciclamato de sodio (E952), Sacralosa (E955), Amarillo anaranjado FCF (E110), Parahidroxibenzoato de metilo (E218), Parahidroxibenzoato de propilo (E216), Sabor a naranja con etanol e butilhidroxianisol (E320), Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar a una temperatura inferior a 25 °C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Frasco transparente de teraftalato de polietileno (PET) con precinto de seguridad y un revestimiento de polietileno de baja densidad en tamaños de envase de 1, 2, 4 y 12 frascos. Cada frasco contiene 100 ml de solución. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Exclusivamente para un solo uso. Ninguna precaución especial para su eliminación. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Laboratorios Rubió, S.A., C/ Industriales, 29. Pol. Ind. Comte de Sert, 08755 Castellbisbal (Barcelona), España **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 73232 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril 2016. Soludronate Semanal 70 mg solución oral (C.N. 676925; PVP: 12,01 €- PVP IVA: 12,49 €). Con receta médica. Aportación normal. Financiado por la Seguridad Social.

Cada PROBLEMA tiene su SOLUCIÓN

BAJA ADHERENCIA en el tratamiento de la osteoporosis

Hasta un **50%** de las pacientes
abandonan el tratamiento
durante el primer año¹

SOLUDRONATE®

Ácido Alendrónico 70 mg

El **92,37%** de las pacientes
continuaron el tratamiento
tras 12 meses²

SOLUCIÓN ORAL

Una forma farmacéutica
con más ventajas^{3,4}



UNA VEZ A LA SEMANA

LISTA PARA TOMAR SIN LACTOSA

- La solución oral de ácido alendrónico presenta un tránsito gastrointestinal más rápido⁴
- Mejora la tolerabilidad gástrica³
- Gracias a su mejor tolerabilidad y a que la solución oral accede más rápido al lugar de absorción, podría ser una buena solución para los pacientes encamados⁴

REFERENCIAS: 1. Gómez de Tejada MJ. La adherencia en el tratamiento de la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2(Supl 4): S10-14. 2. Coaccioli S, Celi G, Crapa ME, Masia F, Brandi ML. Alendronate soluble solution: a higher adherence rate in the treatment of osteoporosis. Clin Cases Miner Bone Metab. 2014;11(2):123-5. 3. Brandi ML, Black D. A drinkable formulation of alendronate: potential to increase compliance and decrease upper GI irritation. Clin Cases Miner Bone Metab. 2013;10(3):187-90. 4. Gómez C, Antonelli C, Flynn D, McDaid D, Roldán EJA. Upper gastrointestinal tract transit times of tablet and drinkable solution formulations of alendronate: a bioequivalence and a quantitative, randomized study using video deglutition. Calcif Tissue Int. 2012;91(5):325-34.



Rubió



TODOS

SOMOSREUMATOLOGIA.es

La vía directa a los productos y servicios de Rubió para los profesionales sanitarios implicados en el abordaje multidisciplinar de las patologías reumáticas



UN ENTORNO MULTIDISCIPLINAR

SomosReumatología centraliza e integra toda nuestra oferta formativa, divulgativa y científica que llevamos a cabo en este campo.

Esto permite al profesional acceder de forma directa a multitud de herramientas, publicaciones científicas y materiales que optimizan su atención sanitaria, mejoran la adherencia y le permiten centrarse en los aspectos más relevantes de la comunicación médico-paciente.



PORQUE QUEREMOS ESTAR EN PRIMERA LÍNEA