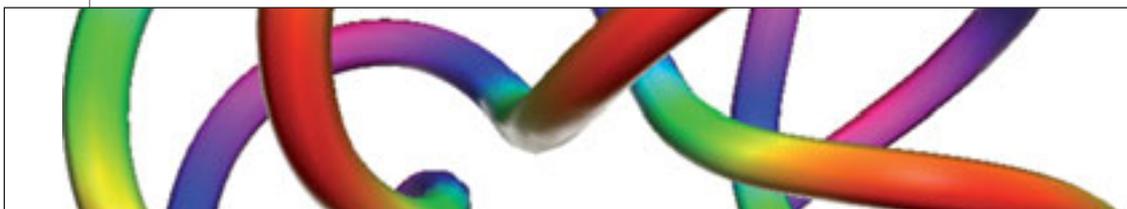


Revista de  
**Osteoporosis y Metabolismo Mineral**

**Suplemento**



- 5 Epidemiología de las fracturas osteoporóticas. Mortalidad y morbilidad  
Jódar Gimeno E
- 10 La adherencia en el tratamiento de la osteoporosis  
Gómez de Tejada Romero MJ
- 15 Osteoporosis: Concepto e importancia. Cuadro clínico  
Del Pino Montes J
- 21 El ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis  
Sosa Henríquez M, Groba Marco M, Díaz González JM



# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

*Director*  
**Manuel Sosa Henríquez**

*Redactora Jefe*  
**M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero**

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

*Presidente*  
**Manuel Sosa Henríquez**

*Vicepresidente*  
**Javier del Pino Montes**

*Tesorero*  
**Esteban Jódar Gimeno**

*Secretaria*  
**M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero**

Avda. Capitán Haya, 60 (1<sup>a</sup> planta)  
28020 Madrid

Telf: +34-917499512  
Fax: +34-915708911

e-mail: [seiommm@seiommm.org](mailto:seiommm@seiommm.org)  
<http://www.seiommm.org>

*Edición*



**ibáñez & Plaza** Asociados, S. L.  
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

Avda. Reina Victoria, 47 (6<sup>o</sup> D)  
28003 Madrid

Telf./Fax 915 537 462  
e-mail: [ediciones@ibanezyplaza.com](mailto:ediciones@ibanezyplaza.com)  
<http://www.ibanezyplaza.com>

*Maquetación*  
**Concha García García**

*Traducción inglés*  
**Andrew Stephens**

*Impresión*  
**Imprenta Narcea**

*Soporte Válido*  
**32/09-R-CM**

*Depósito Legal*  
**AS-4777-09**

**ISSN 1889-836X**

E-mail: [revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com](mailto:revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com)

Versión on-line: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>

## Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín  
Javier Alegre López  
María José Américo García  
Abdón Arbelo Rodríguez  
Miguel Arias Paciencia  
Emilia Aznar Villacampa  
Chesús Beltrán Audera  
Pere Benito Ruiz  
Santiago Benito Urbina  
Miguel Bernard Pineda  
Pedro Betancor León  
Josep Blanch i Rubió  
José Antonio Blázquez Cabrera  
Javier Calvo Catalá  
M<sup>a</sup> Jesús Cancelo Hidalgo  
Jorge Cannata Andía  
Antonio Cano Sánchez  
Cristina Carbonell Abella  
Jordi Carbonell Abelló  
Pedro Carpintero Benítez  
Enrique Casado Burgos  
Santos Castañeda Sanz  
Fidencio Cons Molina  
Sonia Dapia Robleda  
Manuel Díaz Curiel  
Bernardino Díaz López

Adolfo Díez Pérez  
Casimira Domínguez Cabrera  
Anna Enjuanes Guardiola  
Pedro Esbrit Argüelles  
Fernando Escobar Jiménez  
Jordi Farrerons Minguella  
José Filgueira Rubio  
Jordi Fiter Areste  
Juan José García Borrás  
Sergio García Pérez  
Juan Alberto García Vadillo  
Eduardo Girona Quesada  
Carlos Gómez Alonso  
M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero  
Jesús González Macías  
Emilio González Reimers  
Jenaro Graña Gil  
Silvana di Gregorio  
Daniel Grinberg Vaisman  
Nuria Guañabens Gay  
Federico Hawkins Carranza  
Diego Hernández Hernández  
José Luis Hernández Hernández  
Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca  
Esteban Jódar Gimeno  
Fernando Lecanda Cordero

Pau Lluch Mezquida  
José Andrés López-Herce Cid  
Carlos Lozano Tonkin  
M<sup>a</sup> Luisa Mariñoso Barba  
Guillermo Martínez Díaz-Guerra  
Julio Medina Luezas  
Leonardo Mellivobsky Saldier  
Manuel Mesa Ramos  
Pedro Mezquita Raya  
Ana Monegal Brancos  
Josefa Montoya García  
María Jesús Moro Álvarez  
Manuel Muñoz Torres  
Laura Navarro Casado  
Manuel Naves García  
José Luis Neyro Bilbao  
Xavier Nogués i Solán  
Joan Miquel Nolla Solé  
José Antonio Olmos Martínez  
Norberto Ortego Centeno  
Santiago Palacios Gil-Antuñano  
Esteban Pérez Alonso  
Ramón Pérez Cano  
José Luis Pérez Castrillón  
Luis Pérez Edo  
Pilar Peris Bernal

Concepción de la Piedra Gordo  
Javier del Pino Montes  
José Manuel Quesada Gómez  
Enrique Raya Álvarez  
Rebeca Reyes García  
José Antonio Riancho del Corral  
Luis de Rio Barquero  
Luis Rodríguez Arboleaya  
Minerva Rodríguez García  
Antonia Rodríguez Hernández  
Manuel Rodríguez Pérez  
Montaña Román García  
Inmaculada Ros Villamajó  
Rafael Sánchez Borrego  
Armando Torres Ramírez  
Antonio Torrijos Eslava  
Carmen Valdés y Llorca  
Carmen Valero Díaz de Lamadrid  
Ana Weruaga Rey  
Jaime Zubieta Tabernero

## METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saavedra Santana  
José María Limiñana Cañal

-Este suplemento ha sido patrocinado por Laboratorios Gebro Pharma.  
-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.

*Revista de*  
**Osteoporosis y Metabolismo Mineral**

- 5 Epidemiology of osteoporotic fractures. Mortality and morbidity  
Jódar Gimeno E
- 10 Adherence to the treatment of osteoporosis  
Gómez de Tejada Romero MJ
- 15 Osteoporosis: Concept and importance. Clinical picture  
Del Pino Montes J
- 21 Zoledronic acid in the treatment of osteoporosis  
Sosa Henríquez M, Groba Marco M, Díaz González JM



**Jódar Gimeno E**

Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica - Hospital Universitario Quirón Madrid - Facultad de Medicina - Universidad Europea de Madrid

# Epidemiología de las fracturas osteoporóticas. Mortalidad y morbilidad

Correspondencia: Esteban Jódar Gimeno - Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica - Hospital Universitario Quirón Madrid - Facultad de Medicina - Universidad Europea de Madrid - C/Diego de Velázquez, 2 - Pozuelo de Alarcón - Madrid

Correo electrónico: ejodar.mad@quiron.es

## Introducción

La fractura osteoporótica tiene un enorme impacto económico, además de sus efectos sobre la salud. En el año 2000, se estimó en 4 millones el número de nuevas fracturas en Europa -unas 8 fracturas por minuto o una fractura cada 8 segundos<sup>1</sup>-. De éstas, 0,89 millones fueron fracturas de cadera. Los costes directos han sido estimados en casi 32 millardos de euros que se espera se incrementen hasta los 77 millardos de euros en 2050 en función de los cambios demográficos esperados en Europa<sup>2</sup>.

El riesgo combinado de sufrir fracturas de cadera, antebrazo y vertebral clínica es aproximadamente del 40%, similar al de desarrollar enfermedad cardiovascular<sup>3</sup>. En mujeres caucásicas, el riesgo de fractura de cadera a lo largo de la vida es de 1/6, mayor que el de sufrir un cáncer de mama -1/9<sup>4</sup>.

En nuestro país se cifran en 2 millones el número de mujeres con osteoporosis situándose su prevalencia en el 26,1% de las mujeres de más de 50 años<sup>5</sup>. Aparecen más de 25.000 fracturas anuales, lo que origina unos costes directos demás de 126 millones de euros alcanzando los indirectos los 420 millones anuales<sup>6</sup>.

## Incidencia y prevalencia

La incidencia de las fracturas es bimodal, con picos en los jóvenes y en los muy ancianos. En gente joven predominan las fracturas de huesos largos, normalmente tras traumatismos intensos y con mayor frecuencia en varones. Aunque en este

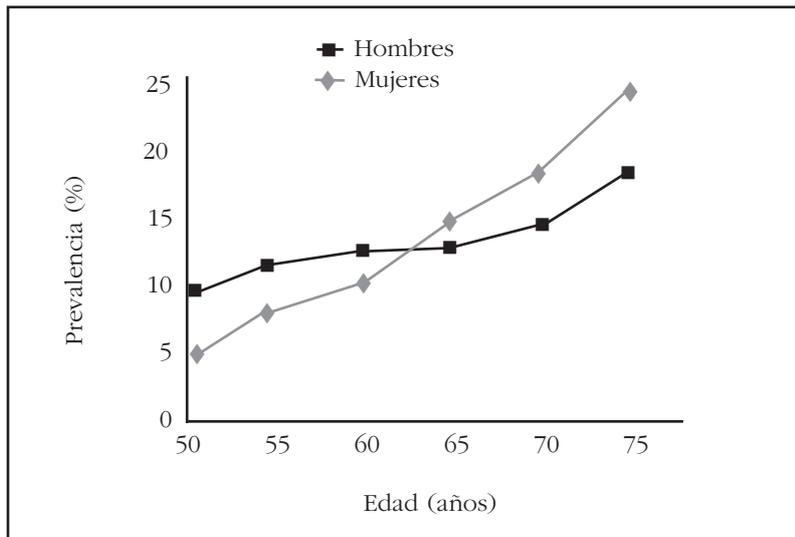
grupo no se suele cuestionar la resistencia del hueso, los datos disponibles muestran que este factor podría tener algún papel en su patogenia<sup>7</sup>. A partir de los 35 años de edad, la incidencia de fracturas en mujeres asciende paulatinamente hasta hacerse el doble de la de los varones. Antes de disponer de estudios que valoraron las fracturas vertebrales radiográficas en vez de clínicas, se pensaba que ese pico se debía a fracturas de cadera y de antebrazo. Esos estudios han probado que las fracturas vertebrales contribuyen significativamente a esa incidencia (Figura 1).

## Fractura de Cadera

En la mayoría de las poblaciones la incidencia de fracturas de cadera aumenta exponencialmente con la edad (Figura 1). A partir de los 50 años, la relación mujer hombre es aproximadamente de 2 a 1<sup>8</sup>. En conjunto, el 98% de las fracturas de cadera aparecen en personas de más de 35 años de edad y el 80% en mujeres (puesto que las mujeres dominan en edades avanzadas). La mayoría ocurren tras una caída desde una altura igual o inferior a la propia talla.

Recientes estudios sobre la base de datos de los Médicos Generales del Reino Unido (*General Practice Research Database*, GPRD) que incluye el 6% de la población, han caracterizado la incidencia de fracturas ajustada por edad y sexo<sup>8</sup>. El riesgo global de fractura de cadera a partir de los 50 años en el Reino Unido es del 11,4% y 3,1% para mujeres y varones, respectivamente. La mayor parte de este riesgo se acumula en las edades más

Figura 1. Incidencia de fracturas de cadera, vertebrales radiográficas y de antebrazo según edad y sexo (modificado de refs. 17 y 15)



avanzadas de tal modo que el riesgo de sufrir una fractura de cadera en los siguientes 10 años a los 50 es del 0,3% mientras que a los 80 años el riesgo es del 8,7% -en el caso de varones 0,2% y 2,9% respectivamente-.

Las fracturas de cadera tienen influencia estacional con mayor incidencia en el invierno, si bien su aparición principalmente en el interior de domicilios, parece sugerir que se debe a peores condiciones lumínicas o a enlentecimiento de reflejos neuromusculares en épocas más frías. También es importante la dirección y modo de la caída, siendo la caída lateral directa sobre la cadera más probablemente causante de fractura que la caída frontal hacia delante<sup>9</sup>.

La incidencia varía sustancialmente de una población a otra y suele ser más alta en caucásicos blancos que en otras razas. A lo largo de Europa, la proporción de fracturas de cadera varía hasta en 7 veces entre diferentes países, estando el nuestro entre los de baja incidencia<sup>10</sup> y considerándose de elevada incidencia a Noruega, Suecia, Islandia, Dinamarca y USA<sup>11</sup>. Por lo tanto, los factores ambientales tienen un importante papel en la etiología de las fracturas de cadera, aunque los estudiados hasta ahora -tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, obesidad, origen étnico y/o estatus migratorio- no han explicado por completo esas diferencias.

En nuestro país, un estudio retrospectivo que valoró 13.195 fracturas de cadera encontró una clara dominancia del sexo femenino (74%) con una edad media de  $80,7 \pm 8,4$  años. La incidencia media fue de  $6,94 \pm 0,44$  fracturas de cadera por cada 1.000 habitantes y año. El estudio prospectivo de este mismo trabajo encontró una prevalencia mensual de  $0,60 \pm 0,04$  fracturas por 1.000 habitantes con un 74% de mujeres y una edad media de  $81,4 \pm 8,1$  años. Los autores concluyen que la prevalencia media en 2003 fue de 7,20 fracturas por 1.000 habitantes de los que

un tercio habían sufrido ya una fractura de cadera previa y sólo el 18% habían recibido tratamiento médico para la osteoporosis previamente<sup>12</sup>.

### Fractura vertebral

Los datos del *European Vertebral Osteoporosis Study* (EVOS) han mostrado a lo largo de los últimos años que la prevalencia estandarizada por edad de fractura vertebral en Europa es del 12,2% para varones y del 12,0% para mujeres entre los 50 y 79 años de edad<sup>13</sup>. La prevalencia de fracturas por edad y sexo en esta población se muestran en la Figura 2. Aunque clásicamente se había creído que las fracturas vertebrales eran más comunes en hombres que en mujeres, los datos del estudio EVOS muestra que no es así en

las edades más jóvenes; la prevalencia de deformidades entre los 60 y 75 años es similar o incluso algo superior en varones posiblemente por una mayor incidencia de traumas. La mayoría de las fracturas vertebrales en ancianas suceden en actividades cotidianas como recoger o alzar objetos más que por caídas. Muchas fracturas vertebrales son asintomáticas y, además, no existe un acuerdo unánime sobre la definición radiográfica de las deformidades vertebrales. En los estudios que emplean un cribado radiográfico, la incidencia de deformidades vertebrales se ha estimado en el triple de las de cadera, aunque solo un tercio de ellas son causa de consulta médica<sup>14</sup>. Los datos del estudio EVOS han permitido una valoración más precisa de las fracturas vertebrales radiográficas en una amplia población. Entre los 75 a 79 años, la incidencia de fracturas vertebrales es de 13,6 por 1.000 personas y año en varones y 29,3 por 1.000 personas año para mujeres<sup>15</sup>, lo que resulta claramente superior que los 0,2 por 1.000 personas año en varones y 9,8 por 1.000 personas año valorados en personas de 75 a 85 años definidas mediante la presentación clínica en un estudio anterior en EEUU<sup>15</sup>. La incidencia global estandarizada del estudio EVOS fue 10,7 por 1.000 personas año en mujeres y 5,7 por 1.000 personas año en varones.

De la comparación de los datos de las poblaciones disponibles, resulta evidente que la heterogeneidad de la prevalencia de las fracturas vertebrales es muy inferior que la que presentan las fracturas de cadera. Esto contrasta con la mucho menor variabilidad entre poblaciones de las fracturas vertebrales identificadas por la clínica o por hospitalización.

### Fractura de antebrazo distal

Las fracturas de Colles tienen un perfil de presentación diferente a las de cadera y vertebrales. Hay un aumento de la incidencia en las mujeres caucásicas entre los 45 a 60 años seguido de un plateau<sup>16</sup> lo

Tabla 1. Factores de riesgo de fractura osteoporótica

	Riesgo Elevado	Riesgo Moderado
Mixtos (Asociados a DMO + componente independiente)	Edad avanzada Antecedentes personales de fractura osteoporótica Antecedente materno de fractura de cadera Bajo peso* Glucocorticoides** Elevado remodelado óseo	Diabetes mellitus Tabaquismo
Asociados a DMO baja	Hipogonadismo en varón Hiperparatiroidismo primario Anorexia nerviosa Inmovilización prolongada Anticomiciales Malabsorción	Sexo femenino Menopausia precoz*** Amenorrea Artritis reumatoide Hipertiroidismo Déficit de vitamina D Baja ingesta de calcio****

Riesgo elevado: cuando el riesgo relativo > 2. Riesgo moderado: riesgo relativo > 1 y < 2. \*Índice de masa corporal: < 20 kg/m<sup>2</sup>. \*\*Período superior a 3 meses y más de 7,5 mg prednisona/día. \*\*\*Antes de los 45 años. \*\*\*\*Inferior a 500-850 mg/día. Los factores relacionados con la tendencia a las caídas y asociados con la producción de fracturas son considerados factores independientes. DMO: densidad mineral ósea.

que se ha relacionado con una alteración de los reflejos neuromusculares causados por el envejecimiento y por una tendencia a sufrir caídas laterales o hacia atrás cuyo impacto se pretende evitar o amortiguar con los brazos extendidos. La mayoría de las fracturas de muñeca aparecen en mujeres y más del 50% aparecen en mujeres de más de 65 años de edad. Los datos de la base GPRD arrojan un riesgo de fractura vital en mujeres de 50 años del 16,6% mientras que a los 70 años ese riesgo cae al 10,4%. La incidencia en varones es significativamente más baja y no se altera excesivamente con la edad (riesgo durante el resto de la vida del 2,9% a los 50 años y del 1,4% a los 70<sup>17</sup>).

### Proyecciones temporales

El progresivo envejecimiento de la población, especialmente en el mundo occidental, pero también en los países en desarrollo, producirá un impresionante aumento en el número de fracturas osteoporóticas. De hecho, entre 1990 y 2000, se comunicó un aumento de fracturas de cadera a nivel mundial del 25%. El pico de presentación de las fracturas de cadera apareció a los 75-79 años de edad en ambos sexos; para el resto de fracturas el pico apareció a los 50-59 años y se redujo con la edad<sup>1</sup>. Para 2050, la proyección de la incidencia de fracturas vertebrales vaticina un aumento del 310% en varones y del 240% en mujeres<sup>18</sup>.

Sin embargo, recientes estudios europeos han demostrado que la incidencia ajustada por edad y sexo de la fractura de cadera se ha reducido durante la última década<sup>19,20</sup>. Se han invocado como razones para esta reducción el paulatino aumento de peso en occidente y un mejor cribado y tratamiento de la osteoporosis que puede contrarrestar el envejecimiento progresivo de la población europea.

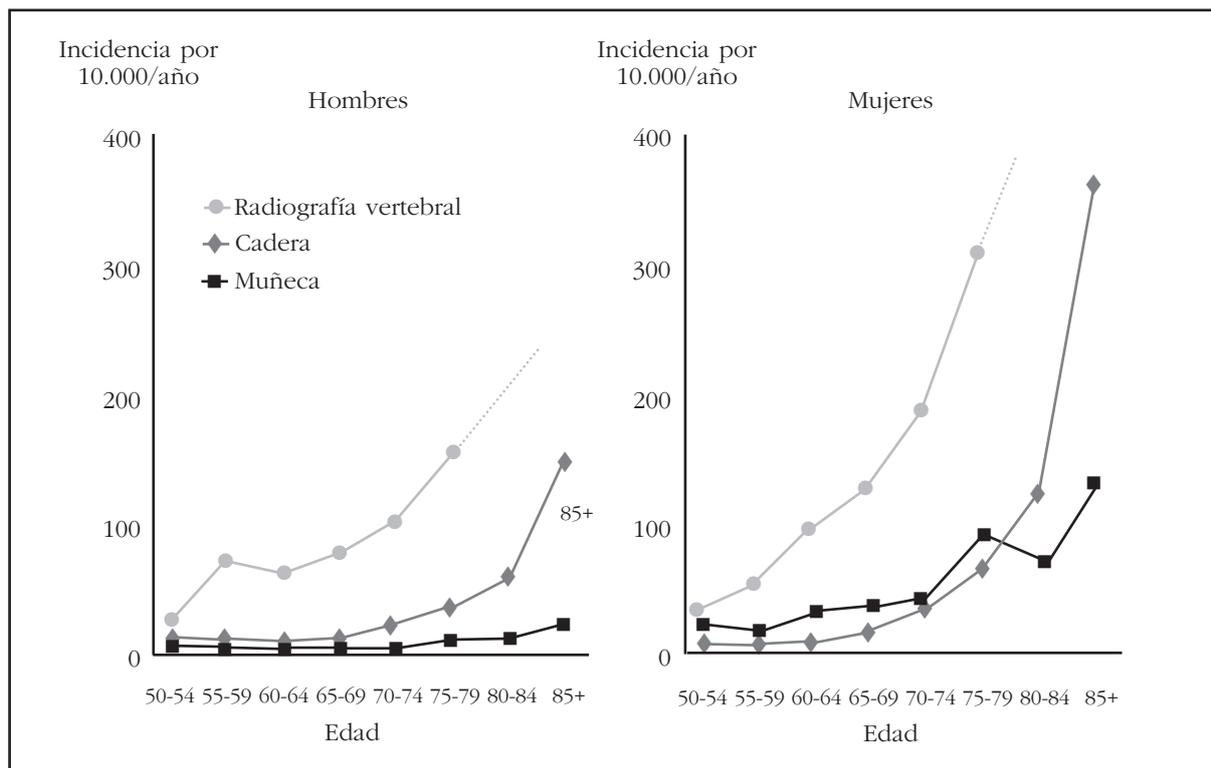
### Tendencia a la agregación de fracturas en los individuos

En diferentes estudios epidemiológicos se ha sugerido que los pacientes con fracturas por fragilidad tienen un riesgo incrementado para desarrollar otros tipos de fracturas. Así, por ejemplo, una deformidad vertebral previa aumenta de 7 a 10 veces el riesgo de desarrollar posteriores deformidades vertebrales<sup>21</sup>. El riesgo de sufrir una segunda fractura de cadera está también aumentado en una magnitud similar. Datos norteamericanos muestran un riesgo aumentado de fractura de cadera de 1,4 veces en mujeres y 2,7 veces en varones tras sufrir una fractura de Colles<sup>22</sup>. El incremento del riesgo para fractura vertebral posterior en esa misma cohorte es del 5,2 y 10,7. En el estudio EVOS<sup>23</sup> ha puesto de manifiesto que las deformidades vertebrales prevalentes predicen un aumento del riesgo de fracturas de cadera incidentes de entre 2,8 a 4,5 veces que aumenta con el número de deformidades vertebrales presentes y con su intensidad. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales en el año posterior a la aparición de una fractura vertebral es del 19,2% y la incidencia acumulada en 10 años de cualquier tipo de fractura tras una fractura previa es del 70%<sup>24</sup>. Todos estos datos, en conjunto, ponen de manifiesto la importancia de tomar las medidas terapéuticas adecuadas tras el diagnóstico de una fractura osteoporótica.

### Factores de riesgo de fracturas

Existen diversos factores relacionados con el riesgo de desarrollar fracturas osteoporóticas. Algunos de ellos, entre los que destaca la densidad mineral ósea como más predictivo, influyen directamente sobre la resistencia ósea mientras que otros se relacionan con las caídas y las características de las mis-

Figura 2. Prevalencia de deformidades vertebrales por sexo (modificado de ref. 13)



mas. Unos y otros interaccionan en cada individuo de forma compleja. Aunque una revisión detallada de éstos escapa del objeto del presente capítulo, en la Tabla 1 se recogen los principales según la guía de práctica clínica de la SEIOMM<sup>25</sup>.

### Mortalidad tras fractura osteoporótica

Se han estudiado los patrones de mortalidad tras los tipos de fractura más frecuentes. En la cohorte de Rochester, USA, la tasa de supervivencia a los 5 años de sufrir una fractura de cadera o vertebral fue un 80% de la esperada en varones y mujeres sin fractura de similar edad<sup>14</sup>. En nuestro país, el 13% de los pacientes que han sufrido una fractura mueren en los 3 meses siguientes. En los dos años posteriores a la fractura, la mortalidad alcanza el 38%<sup>6</sup>.

### Mortalidad tras fractura de cadera

La mortalidad asociada a las fracturas de cadera es mayor en varones que en mujeres y se incrementa con la edad así como en aquéllos sujetos con mayores co-morbilidades y con peor estado funcional pre-fractura<sup>14</sup>. Sobre el 8% de los varones y el 3% de las mujeres de más de 50 años de edad fallecen mientras que están hospitalizados por fracturas. En el Reino Unido, la supervivencia tras sufrir una fractura de cadera es en varones del 63,3% frente al 90,0% esperado y en mujeres el 74,9% frente al 91,1% esperado<sup>17</sup>. El riesgo de muerte es máximo inmediatamente tras la fractura y se reduce paulatinamente con el tiempo. La causa de muerte no es usualmente atribuida a la fractura de forma directa sino a otras co-morbilidades presentes.

### Mortalidad tras fractura vertebral

En contraste con lo que ocurre con las fracturas de cadera, las fracturas vertebrales se asocian a un aumento del riesgo de muerte más allá del año posterior tras la fractura<sup>14</sup>. Nuevamente el exceso de riesgo parece deberse a las co-morbilidades presentes pero, de nuevo a diferencia de las fracturas de cadera, empeora con el paso del tiempo. En el estudio GPRD la supervivencia observada al año de sufrir una fractura vertebral fue del 86,5% frente al 93,6% esperado. A los 5 años, la supervivencia observada fue del 56,5% frente al 69,9% esperada<sup>17</sup>.

### Morbilidad tras fracturas osteoporóticas

En USA, el 7% de los supervivientes de cualquier tipo de fractura tienen algún tipo de limitación permanente y el 8% requieren cuidados crónicos hospitalarios. En promedio, una mujer blanca norteamericana de 50 años tiene un 13% de probabilidades de sufrir un deterioro funcional tras cualquier tipo de fractura<sup>26</sup>. En nuestro país, el 45% de los pacientes que han sufrido una fractura vertebral quedan con daño funcional y hasta el 50% pueden desarrollar una incapacidad total o parcial<sup>6</sup>.

### Morbilidad tras fractura de cadera

Como en lo relativo a la mortalidad, la fractura de cadera son las principales causantes de morbilidad posterior. Los pacientes con fractura de cadera son propensos a desarrollar complicaciones agudas como úlceras por decúbito, bronco-neumonía e infecciones del tracto urinario. Quizá la complica-

ción más importante a largo plazo es la dificultad de deambulaci3n que aparece en el 50% de los casos. La edad es un determinante importante del resultado tras la fractura, mientras que s3lo el 14% de los sujetos fracturados entre 50 a 55 a3os son enviados a hospitales de cr3nicos, hasta el 55% de los mayores de 90 a3os deben seguir recibiendo cuidados cr3nicos<sup>26</sup>.

### Morbilidad tras fractura vertebral

A pesar de la escasa o nula sintomatolog3a de la mayor3a de las fracturas vertebrales, su elevada frecuencia hace que sean responsables de un elevado n3mero de hospitalizaciones, casi 2.200 anuales en Inglaterra y Gales en pacientes mayores de 45 a3os. Las principales consecuencias de la fractura vertebral son dolor de espalda, cifosis y p3rdida de altura. Las puntuaciones de test de calidad de vida espec3ficos (QUALEFFO) disminuyen conforme aumenta el n3mero de fracturas vertebrales<sup>27</sup>.

### Morbilidad tras fracturas de antebrazo distal

Las fracturas de antebrazo distal no parecen aumentar la mortalidad<sup>17</sup>. Aunque las fracturas de mu3eca pueden impactar adversamente actividades cotidianas como escribir o cocinar, son pocos los pacientes que quedan completamente incapacitados. No obstante, hasta el 50% de los sujetos que la sufren, manifiestan tener un estado funcional pobre a los 6 meses de la fractura<sup>26</sup>.

### Conclusiones

La osteoporosis es una enfermedad que tiene un enorme impacto en la salud p3blica tanto desde un punto de vista individual como colectivo para los sistemas de salud, la econom3a y la poblaci3n. La caracterizaci3n epidemiol3gica y el mejor conocimiento de los factores de riesgo de las fracturas osteopor3ticas, junto con el desarrollo de f3rmacos de probada eficacia, nos sit3a en una excelente posici3n para desarrollar mejores medidas preventivas y terap3uticas tanto poblacionales como para los sujetos de elevado riesgo.

### Bibliograf3a

- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-30.
- Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005;16:229-32.
- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-33.
- Cummings SR and Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-6.
- D3az Curiel M, Garc3a JJ, Carrasco JL, Honorato J, P3rez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometria en la poblaci3n femenina espa3ola. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86.
- Gimeno A, Guanabens N, Monegal A, Peris P. 2005 Consulta de... osteoporosis. Prous Science, Barcelona.
- Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Manning PJ, Williams SM. More broken bones: A 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:2011-8.
- Melton LJ. Epidemiology of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ (eds.) *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*. Raven Press, New York, NY, USA, 1988;133-54.
- Nevitt MC, Cummings SR. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: The study of osteoporotic fractures. *The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Am Geriatr Soc* 1993;41:1226-34.
- Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture in Europe: A study of national register sources. *MEDOS Study Group. Osteoporos Int* 1992;2:298-302.
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby P, et al. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237-42.
- Herrera A, Mart3nez AA, Ferr3ndez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* 2006;30:11-4.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
- Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992;7:221-227.
- The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17:716-24.
- Melton LJ, Cooper C. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds.) *Osteoporosis*, 2nd ed. Academic Press, San Diego, CA, USA, 2001;pp.557-67.
- van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001;29:517-22.
- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407-10.
- Chevalley T, Guille E, Herrmann FR, Hoffmeyer P, Rapin CH, Rizzoli R. Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991-2000): Reversal of a secular trend. *Bone* 2007;40:1284-9.
- Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Jarvinen M. Nationwide decline in incidence of hip fracture. *J Bone Miner Res* 2006;21:1836-8.
- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114:919-23.
- Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1999;9:469-75.
- Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2001;12:535-9.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-3.
- Gonz3lez Mac3as J, Guanabens Gay N, G3mez Alonso C, del R3o L, Barquero M, Mu3oz Torres M, et al. (2008) Gu3as de pr3ctica cl3nica en la osteoporosis posmenop3usica, glucocorticoidea y del var3n. Sociedad Espa3ola de Investigaci3n Osea Y del Metabolismo Mineral, *Rev Clin Esp* 2008;208(Suppl 1):1-24.
- Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med* 1991;151:2026-32.
- Ileksiik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:1384-92.

**Gómez de Tejada Romero MJ**

Departamento de Medicina - Facultad de Ciencias de la Salud - Universidad de Sevilla

# La adherencia en el tratamiento de la osteoporosis

Correo electrónico: mjgr@us.es

## Resumen

El cumplimiento terapéutico es de gran importancia para que la eficacia demostrada de los fármacos se reproduzca en la práctica clínica. Se ha demostrado suficientemente la escasa adherencia existente en el tratamiento farmacológico de la osteoporosis. Los factores que influyen en ello son muy diversos y complejos, siendo algunos dependientes del propio tratamiento, tanto del fármaco en sí (eficacia, efectos secundarios) como de su pauta de administración (frecuencia, vía). La aparición de fármacos cada vez más eficaces, de administración más espaciada y por vías que reducen los efectos secundarios indeseables, disminuye considerablemente la tasa de abandonos del tratamiento para la osteoporosis. Sin embargo, estas mejoras farmacológicas deben ser complementadas con una adecuada relación médico-paciente, dirigida a instruir y educar a este último y a mantener su interés, para conseguir una correcta adherencia al tratamiento, y, de esta manera, la eficacia máxima de los fármacos.

## Introducción. La magnitud del problema

La importancia de la osteoporosis radica en que predispone a la aparición de fracturas, lo cual hace que constituya un gran problema sanitario<sup>1,2</sup>. Las fracturas más frecuentemente asociadas a la osteoporosis son la vertebral, la de cadera y la fractura de la extremidad distal del radio o fractura de Colles<sup>3</sup>. Se ha estimado que el riesgo de un paciente con osteoporosis de sufrir alguna fractura durante el resto de su vida oscila entre el 40-50% en la mujer y entre el 13-22% en el hombre, y, en el caso concreto de la fractura de cadera, el riesgo en una mujer de raza blanca es del 17,5%, mientras que en el varón es del 6%<sup>1,2,4</sup>.

Todas ellas tienen una elevada morbilidad y ocasionan un alto coste socio-sanitario<sup>4,5</sup>; como ejemplo, aproximadamente el 25% de las fracturas

vertebrales y la práctica totalidad de las fracturas de cadera precisan hospitalización<sup>2</sup>. Pero, además, las fracturas osteoporóticas, especialmente la de cadera, tienen una mortalidad considerable. Efectivamente, estudios efectuados en nuestro país muestran que al cabo de un año después de la fractura de cadera aproximadamente el 30% de los pacientes ha fallecido, incrementándose hasta el 40% cuando el seguimiento se prolonga a dos años<sup>6-10</sup>. En otros se ha descrito una reducción de la supervivencia a los 5 años del 15% tras una fractura de cadera, apreciándose que la mayor parte de los fallecimientos se producen en los primeros 6 meses posteriores<sup>2</sup>.

La osteoporosis es un proceso crónico, habitualmente asintomático, que deteriora el hueso haciéndolo propenso a la fractura. El objetivo último en el tratamiento de la osteoporosis es minimizar el riesgo de sufrir nuevas fracturas<sup>11-14</sup>. No existe ningún fármaco que reduzca dicho riesgo hasta hacerlo nulo: la mayor parte de los fármacos disponibles hoy en día para el tratamiento de la osteoporosis obtienen reducciones entre el 40-65%<sup>11-14</sup>, y ello tomando la medicación de manera continua durante un período de tiempo que oscila entre 3 y 5 años. Estas circunstancias (falta de sintomatología, necesidad de tratamiento prolongado) hacen que, como ocurre en otras enfermedades semejantes (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus), sea muy habitual el abandono de la medicación por parte del paciente, y por muy diversas razones. Instituciones como la Organización Mundial de la Salud y la *American Heart Association* reconocen que uno de los principales problemas en el tratamiento de las enfermedades crónicas en los países desarrollados es el incumplimiento por parte de los pacientes de la correcta toma de la medicación<sup>15,16</sup>.

Referidos específicamente a la osteoporosis, múltiples estudios han demostrado la deficiente adherencia al tratamiento de los pacientes, y lo han hecho con todos los fármacos empleados: calcitonina, terapia estrogénica, raloxifeno, teriparatida y bifosfonatos<sup>17-22</sup>, e incluso algunos han comparado los abandonos al tratamiento de la osteoporosis dependiendo del tipo de fármaco. Los trabajos existentes son muy variados y a menudo ofrecen resultados contradictorios<sup>23-28</sup>. La disparidad en las poblaciones estudiadas y en la metodología aplicada explica la dificultad para comparar estos resultados. Sin embargo, todos estos estudios coinciden en el hecho de que la adherencia al tratamiento de la osteoporosis es, en general, baja, y que en el primer año el porcentaje de abandonos se encuentra entre el 30-50% en la mayor parte de los casos.

### **El éxito del tratamiento de la osteoporosis depende en gran medida de la adherencia**

Resulta evidente que los pacientes que toman regularmente la medicación para la osteoporosis tienen mejores resultados, tanto en lo referente a los cambios en la densidad mineral ósea<sup>29</sup>, como, más importante, en la reducción en la tasa de fracturas y en el descenso de la mortalidad<sup>30,31</sup>. Un estudio realizado por Siris y cols. en una amplia población de mujeres postmenopáusicas de más de 45 años, a las que se le había indicado un bifosfonato como tratamiento de la osteoporosis, demostró que, tras 2 años de seguimiento, aquellas mujeres que tomaban el tratamiento correctamente (43%) tenían una reducción del riesgo de fractura, tanto vertebrales como no vertebrales, un 21% mayor que las pacientes que no seguían correctamente el tratamiento<sup>32</sup>. Con anterioridad, Caro y cols. habían obtenido resultados similares, encontrando una reducción en la aparición de nuevas fracturas superior (un 16%) entre aquellas pacientes que eran cumplidoras frente a las que no lo eran. En este estudio el período de seguimiento fue también de 2 años, y los fármacos evaluados calcitonina, terapia hormonal sustitutiva y bifosfonatos<sup>33</sup>. Los mismos autores repitieron el estudio utilizando una base de datos más amplia, con una cohorte de más de 38.000 mujeres afectas de osteoporosis, y obtuvieron cifras similares: la escasa adherencia al tratamiento se asociaba a un incremento en el riesgo de fractura del 17% tras un seguimiento de 1,7 años<sup>34</sup>. Estos resultados son corroborados por los obtenidos en otros estudios<sup>35,37</sup>.

La adecuada adherencia al tratamiento no sólo es beneficiosa para la salud de los pacientes, sino que también resulta en una mejora coste-efectividad de la terapia farmacológica de la osteoporosis<sup>38</sup>.

### **La importancia de la frecuencia de administración en la adherencia al tratamiento de la osteoporosis**

La escasa adherencia al tratamiento en la osteoporosis es dependiente de muchos factores<sup>39,40</sup>. Ya

indicamos al inicio que la pobre o nula sintomatología y la condición de cronicidad son algunos de los más importantes. Otros factores que influyen en la adherencia son dependientes del paciente: la edad, su estado de salud, su situación socio-cultural; otros, de la actuación médica (motivación, seguimiento, realización de pruebas que objetiven el estado de la enfermedad), y, por último, hay factores dependientes del tipo de fármaco empleado en el tratamiento: efectos secundarios, eficacia, vía de administración y frecuencia de administración. Por tanto, la adherencia es compleja y difícil de cuantificar<sup>41</sup>. Modificar los factores que influyen negativamente en el cumplimiento del tratamiento es uno de los objetivos que todos los profesionales debemos tener presentes cuando se prescribe una terapia antiosteoporótica.

Hasta ahora, el mayor interés para mejorar la adherencia se ha centrado en los factores dependientes del fármaco. En general, los tratamientos farmacológicos para la osteoporosis tienen pocos efectos secundarios, y sólo algunos poco frecuentes pueden considerarse de gravedad. Por otro lado, con el tiempo se han ido desarrollando fármacos cada vez más eficaces y potentes, variando la vía de administración y alargando la frecuencia de dosificación, todo ello destinado, en último término, a mejorar la adherencia<sup>42,43</sup>.

### **Los bifosfonatos y la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis**

Los bifosfonatos constituyen el grupo de fármacos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis<sup>44,45</sup> y son considerados de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis en nuestro medio<sup>46</sup>. Los efectos secundarios gastrointestinales de los bifosfonatos, motivo de abandono del tratamiento en un porcentaje alto de caso<sup>47</sup>, obligó a la obtención de preparados de administración más espaciada y por vías distintas a la oral: de ser inicialmente dosis diarias, se pasó a la administración semanal en el caso de alendronato<sup>48</sup> y risedronato<sup>49</sup>, y de la mensual oral a la cuatrimestral intravenosa en el de ibandronato<sup>50,51</sup>. El último bifosfonato comercializado para el tratamiento de la osteoporosis, zoledronato, es de administración anual y por vía intravenosa<sup>52</sup>, lo cual asegura, al menos, el cumplimiento y la eficacia terapéutica durante un año, algo muy importante en vista del elevado número de abandonos del tratamiento que se producen en este periodo<sup>53-55</sup>.

Así pues, todos estos cambios en los regímenes de administración de los bifosfonatos pueden mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico a largo plazo de los pacientes osteoporóticos<sup>56,57</sup>. Los resultados beneficiosos al respecto se han demostrado en diferentes estudios. Penning-van Best y cols. utilizaron una base de datos holandesa de dispensación de fármacos durante un año, y vieron que, de 2.124 mujeres que iniciaron terapia con bifosfonatos, continuaban el tratamiento el 51,9% de las que tenían una administración semanal, y sólo el 30-42% de aquellas con dosis diaria, siendo indiferente el tipo de bifosfonato administrado (eti-

dronato, alendronato o risedronato)<sup>58</sup>. Cramer y cols. estudiaron a 2.741 mujeres en tratamiento con bifosfonatos y observaron que, al cabo de un año, la persistencia fue del 44,2% en aquéllas que tomaban el bifosfonato semanalmente, frente al 31,7% entre las que lo tomaban a diario<sup>59</sup>.

En otro estudio efectuado en los Estados Unidos, Ettinger y cols. analizaron las ventas de prescripciones de alendronato y risedronato en más de 211.000 mujeres. Obtuvieron que, al cabo de un año, el 56,7% de las pacientes que tomaban el bifosfonato semanalmente continuaban recibiendo el fármaco, frente al 39% de las que lo tomaban diariamente. Sin embargo, estos autores destacaban que más del 40% de las pacientes no continuaban el tratamiento con bifosfonatos semanales, y planteaban si formulaciones que permitieran una administración más espaciada mejorarían el cumplimiento terapéutico<sup>60</sup>. Cramer y cols., en un trabajo realizado en un total de 15.640 mujeres del Reino Unido, Francia y Estados Unidos, encontraron que, al cabo de un año, la persistencia de pacientes con bifosfonatos era superior en aquéllas que recibían la medicación semanalmente, comparadas con las que lo hacían diariamente: 44% *vs.* 32%, respectivamente, en los Estados Unidos; 52% *vs.* 40% en el Reino Unido; y 51% *vs.* 44% en Francia; siendo en todos los casos el valor de  $p < 0,001$ <sup>61</sup>.

En el denominado estudio PERSIST, se comparó la adherencia al tratamiento durante 6 meses en un grupo de mujeres que recibían ibandronato mensual frente a otro que tomaban alendronato semanal, observándose que de las que tomaban la medicación mensualmente persistían con el tratamiento un 56,6%, frente al 38,6% de las que tomaban el alendronato semanal<sup>62</sup>. No hemos encontrado estudio que comparen la adherencia al tratamiento entre bifosfonatos de dosificación anual y los de administración más frecuente.

Por otro lado, existen estudios cuyo objetivo fue recoger las preferencias de los pacientes con osteoporosis respecto a los preparados farmacológicos para su tratamiento en los que se observa que, por regla general, los pacientes prefieren la administración de fármacos en tomas más espaciadas<sup>63-65</sup>. Un estudio multicéntrico aleatorizado y a doble ciego realizado por McClung y cols. para valorar la seguridad y eficacia de una única dosis intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico *vs.* 70 mg de alendronato semanal por vía oral, y realizado en 225 mujeres con osteoporosis postmenopáusicas que previamente habían recibido tratamiento con alendronato semanal, obtuvo como resultado que el 78,7% de las pacientes expresaron su preferencia por el tratamiento anual intravenoso frente al semanal oral<sup>66</sup>, al igual que manifestaron la mayoría de las pacientes participantes en un estudio similar realizado por Saag y cols.<sup>67</sup>.

Sin embargo, aunque se aprecia una mayor adherencia al tratamiento con dosificaciones más espaciadas, es de destacar que en casi todos los estudios se concluye también que el porcentaje de pacientes que reciben correctamente la medicación es subóptimo, sea cual sea la pauta de administra-

ción, lo cual pone de manifiesto que, como indicamos anteriormente, el cumplimiento terapéutico en la osteoporosis es complejo y dependiente de diversos factores no sólo relacionados con el fármaco, sino también con el paciente y su entorno y la actuación médica. En una revisión de la Cochrane, Haynes y cols.<sup>68</sup> indican que los pacientes toman aproximadamente la mitad de la medicación que se les prescribe. Analizando una serie de intervenciones realizadas para incrementar la adherencia al tratamiento, encontraron que las que tenían una cierta eficacia a largo plazo eran relativamente complejas de realizar, incluyéndose entre ellas la información detallada, la auto-monitorización por parte del paciente, el consejo, el recuerdo telefónico, el apoyo familiar y el tratamiento psicológico; pero, concluyeron que, en su conjunto, los resultados eran más bien pobres, recomendando la realización de nuevos estudios para tratar de mejorar la adherencia al tratamiento.

A la vista de los resultados, es evidente que la inclusión en el arsenal terapéutico de la osteoporosis de fármacos más potentes, que pueden administrarse a intervalos de tiempo más separados y por vías que ocasionan menos efectos secundarios, aumenta considerablemente la adherencia al tratamiento; pero no podemos olvidar que junto a estas mejoras farmacológicas se deben abordar otros factores de la adherencia relacionados con el propio paciente, así como proceder a una intervención médico-sanitaria que favorezca y promueva el cumplimiento terapéutico.

## Bibliografía

1. Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Horm Res* 2000;54(Suppl 1):S58-S63.
2. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(Suppl 2):S3-S7.
3. Dennison E, Mohamed MA, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:617-29.
4. Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-7.
5. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465-75.
6. Sosa M, Segarra MC, Hernández D, González A, Limiñana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing* 1993;22:285-8.
7. Sosa Henríquez M, Segarra Sánchez MC, Limiñana Cañal JM, Priego López M, Betancor León P. Fractura osteoporótica de la extremidad proximal del fémur. Relación con el hábitat y diferencias hospitalarias. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1993;2:26-9.
8. Sosa Henríquez M, Segarra Sánchez MC, Limiñana Cañal JM, Hernández Hernández D, González Pacheco A, Betancor León P. Morbilidad y mortalidad de la fractura osteoporótica de la extremidad proximal del fémur tras un año de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 1993;101:481-3.
9. Díez A, Puig J, Martínez MT, Díez JL, Aubia J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989;44:382-6.

10. Sosa Henríquez M. La fractura osteoporótica de cadera en España. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1993;2:41-4.
11. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367:2010-8.
12. Sosa Henríquez M, Hernández Hernández D. Tratamiento de la osteoporosis. En: Sosa Henríquez M, editor. *Medicine. Número extraordinario: Osteoporosis*. Madrid: Ed. Doyma; 2006.p.35-9.
13. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595-603.
14. Seeman E, Eisman JA. Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. *Med J Austral* 2004;180:298-303.
15. World Health Organization. *Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action*. WHO/MNC/03.01 World Health Organization; 2003.
16. American Heart Association. 2003. Report available from: [http://strokeconference.americanheart.org/included/pdfs/Sessions\\_WednesdayNewspaper.pdf](http://strokeconference.americanheart.org/included/pdfs/Sessions_WednesdayNewspaper.pdf) (accessed on 17 May 2006).
17. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003;115:209-16.
18. Carnevale V, Nieddu L, Romagnoli E, Bona E, Piemonte S, Scillitani A, et al. Osteoporosis intervention in ambulatory patients with previous hip fracture: a multicentric, nationwide Italian survey. *Osteoporos Int* 2006;17:478-83.
19. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Freeman A, Saag KG. Channeling and adherence with alendronate and risedronate among glucocorticoid users. *Osteoporos Int* 2006;17:1268-74.
20. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Ester G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1645-52.
21. Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD, Seibaldt RJ, Ferko N, Puglia M, et al. Adherence to bisphosphonates and hormonal replacement therapy in a tertiary care setting of patients in the CANDOO database. *Osteoporos Int* 2003;14:808-13.
22. Foster SA, Foley KA, Meadows ES, Johnston JA, Wang SS, Pohl GM, et al. Adherence and persistence with teriparatide among patients with commercial, Medicare, and Medicaid insurance. *Osteoporos Int* 2010; Aug 27. [Epub ahead of print].
23. Turbí C, Herrero-Beaumont G, Acebes JC, Torrijos A, Graña J, Miguélez R, et al. Compliance and satisfaction with raloxifene versus alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical practice: An open-label, prospective, nonrandomized, observational study. *Clin Ther* 2004;26:245-56.
24. 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;17:914-21.
25. Papaioannou A, Kennedy CC, Dolovich L, Lau E, Adachi JD. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. *Drugs Aging* 2007;24:37-55.
26. McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapy for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271-8.
27. Pasion EG, Sivananthan SK, Kung AW, Chen SH, Chen YJ, Mirasol R, et al. Comparison of raloxifene and bisphosphonates based on adherence and treatment satisfaction in postmenopausal Asian women. *J Bone Miner Metab* 2007;25:105-13.
28. Ringe JD, Christodoulakos GE, Mellström D, Petto H, Nickelsen T, Marín F, et al. Patient compliance with alendronate, risedronate and raloxifene for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2677-87.
29. Yood RA, Emani S, Reed JJ, Edelman Lewis B, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:965-8.
30. Patrick AR, Brookhart MA, Losina E, Schousboe JT, Cadarette SM, Mogun H, et al. The complex relation between bisphosphonate adherence and fracture reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3251-9.
31. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burlet N, Cahall D, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* 2007;18:1311-7.
32. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.
33. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003-8.
34. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922-8.
35. McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271-87.
36. Adachi J, Lynch N, Middelhoven H, Hunjan M, Cowell W. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: A review. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:97. doi: 10.1186/1471-2474-8-97.
37. Van den Boogaard CHA, Breekveldt-Postman NS, Borggreve SE, Goetsch WG, Herings RMC. Persistent bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fracture in clinical practice: a database analysis study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1757-64.
38. 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.
39. Zafran N, Liss Z, Peled R, Sherf, Reuveni H. Incidence and causes for failure of treatment of women with proven osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:1375-83.
40. Carr AJ, Thompson PW, Cooper. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int* 2006;17:1638-44.
41. Lee S, Glendenning P, Inderjeeth CA. Efficacy, side effects and route of administration are more important than frequency of dosing of anti-osteoporotic treatments in determining patient adherence: a critical review of published articles from 1970 to 2009. *Osteoporos Int* 2010; Jun 30. [Epub ahead of print].
42. Register JY. Adherence and persistence: impact on outcomes and health care resources. *Bone* 2006;38:18-21.
43. Martens MG, Shaw H. Maximizing effectiveness of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *South Med J* 2008;101:824-30.
44. Sosa Henríquez M, Filgueira Rubio J, López-Herce Cid JA, Díaz Curiel M, Lozano Tonkin C, del Castillo Rueda A, et al. ¿Qué opinan los internista españoles de la osteoporosis? *Rev Clin Esp* 2005;205:379-82.
45. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). *Protocolos. Osteoporosis*. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Communication Management; 2004.
46. Sociedad Española de investigaciones óseas y metabolismo mineral (SEIOMM). *Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica*. *Rev Clin Esp* 2003;203:496-506.
47. M. Sosa Henríquez, E. Jódar Gimeno. Bifosfonatos: principios básicos, farmacocinética y tolerancia gastrointestinal. En: J. Calaf i Alsina, editor. *Bifosfonatos y osteoporosis postmenopáusica*. Barcelona: Ed. Scientific Communication Management SL; 2003;p.113-121.
48. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Alendronate Once-Weekly Study Group*. *Aging (Milano)* 2000;12:1-12.
49. Ilter E, Karalok H, Tufekci EC, Batur O. Efficacy and acceptability of risedronate 5 mg daily compared with 35 mg once weekly for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2006;9:129-34.

50. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654-61.
51. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-years results from DIVA study. *J Rheum* 2008;35:488-97.
52. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
53. Lewiecki EM. Intravenous zoledronic acid for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:17-23.
54. Maricic M. The role of zoledronic acid in the management of osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2010;29:1079-84.
55. Ringe JD. Development of clinical utility of zoledronic acid and patient considerations in the treatment of osteoporosis. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:231-45.
56. Boonen S, Vanderschueren D, Venken K, Milisen K, Delforge M, Haentjens P. Recent developments in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: enhanced efficacy by enhanced compliance. *J Intern Med* 2008;264:315-32.
57. Cosman F. Treatment of osteoporosis and prevention of new fractures: role of intravenously administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 2009;15:483-93.
58. Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006;28:236-42.
59. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-60.
60. Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 2006;12:522-8.
61. Cramer JA, Lynch NO, Gaudin AF, Walker M, Cowell W. The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a comparison of studies in the United States, the United Kingdom, and France. *Clin Ther* 2006;28:1686-94.
62. Cooper A, Drake J, Brankin E; the PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006;60:896-905.
63. Fraenkel L, Gulanski B, Wittink D. Patient treatment preferences for osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2006;55:729-35.
64. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21:1895-903.
65. Payer J, Killinger Z, Sulková I, Celec P. Preferences of patients receiving bisphosphonates - How to influence the therapeutic adherence. *Biomed Pharmacother* 2007 Aug 9; [Epub ahead of print].
66. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41:122-8.
67. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007;40:1238-43.
68. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD000011.

**Del Pino Montes J**

Profesor Titular de Medicina - Universidad de Salamanca - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario de Salamanca

# Osteoporosis: Concepto e importancia. Cuadro clínico

Correspondencia: Javier del Pino Montes - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario de Salamanca - Paseo San Vicente, 48-183 - 37007 Salamanca  
Correo electrónico: jpino@usal.es

**Introducción**

La osteoporosis es una enfermedad frecuente, responsable de la gran parte de las fracturas que se producen en personas mayores de 50 años. Por diversos mecanismos patogénicos se produce una disminución de la masa ósea, lo que se acompaña de un aumento de la fragilidad ósea. Las fracturas osteoporóticas son un problema sanitario de gran magnitud por la repercusión no solo en la salud y calidad de vida de los pacientes, sino por el coste económico y social que supone su tratamiento y sus secuelas.

**Definición de osteoporosis**

La osteoporosis probablemente ha acompañado a la humanidad desde su existencia, pero el concepto y definición actual son muy recientes. La definición se decidió en dos importantes reuniones de expertos, la primera en 1993<sup>1</sup> y la más reciente, organizada por NIH en marzo del 2000<sup>2</sup>, de las que salieron sendos documentos de consenso. En el primero de ellos se definió la osteoporosis como "trastorno sistémico esquelético caracterizado por la disminución de la masa ósea y la alteración de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento en la fragilidad del hueso y la susceptibilidad para la fractura"<sup>1</sup>. En el Consenso del año 2000 se simplifica la definición y se señala que se trata de una enfermedad "con una resistencia ósea deteriorada lo que predispone a la fractura". Además se precisa que "la resistencia ósea es el resultado de la integración de la densidad y la calidad óseas"<sup>2</sup>. Visto de este modo, se considera que el compromiso de la función biomecánica (resistencia) se alcanza no solo por la pérdida de cantidad, sino también por el deterioro de otros

elementos, como la microarquitectura, de los que depende la calidad del tejido. No se hace ninguna mención a causas o mecanismos etiopatogénicos puesto que pueden influir más de un factor causal y son varios los mecanismos patogénicos por los que se puede llegar a la disminución de la resistencia ósea. Es interesante destacar que desde el punto de vista clínico solo se menciona la fractura, lo que refleja la pobre expresión clínica durante el desarrollo de la enfermedad antes de la fractura.

Ha transcurrido mucho tiempo hasta consensuar este concepto desde la primera observación en 1830, cuando Jean Lobstein constató unos agujeros mayores de los habituales en algunos huesos humanos, que describió como porosos, acuñando el término de osteoporosis. Su reconocimiento como entidad clínica, se debe a Fullen Albright, quien describió la osteoporosis postmenopáusica en 1940 y la relacionó con una disminución de estrógenos<sup>3</sup>. Se mantuvo durante mucho tiempo su concepto como equivalente al de pérdida de la masa ósea. En el mantenimiento de este equívoco ha contribuido sin duda la definición de osteoporosis densitométrica propuesta por el grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reunido en 1992<sup>4</sup>.

Es importante distinguir las dos definiciones que conviven en este momento. Se trata de dos enfoques diferentes del mismo problema, el diagnóstico y valoración del riesgo de fractura por un lado y la definición conceptual por otro. La clasificación densitométrica es una propuesta operativa para valorar el riesgo de fractura utilizando puntos de corte de la densidad mineral ósea (DMO) con fines diagnósticos. Conviene recordar que diagnóstico densitométrico de osteoporosis no supone la

indicación absoluta de tratamiento. Tampoco al contrario, pues algunos pacientes con masa ósea baja, pero no tanto como para ser diagnosticados de osteoporosis, pueden tener fracturas. Ya en el citado informe técnico de la OMS, se señala que deben ser tenidos en cuenta otros parámetros como la edad, la rapidez de la pérdida ósea o la frecuencia de caídas<sup>4</sup>. Es preferible este enfoque hacia la valoración del riesgo de fractura. La existencia de osteoporosis, o la densidad mineral ósea disminuida, es un dato más a incluir en la valoración del paciente. Recientemente se ha propuesto por el grupo de estudio de la OMS una herramienta para el cálculo del riesgo de fractura, denominada FRAX, que incluye una serie de parámetros clínicos además de la DMO para la evaluación del riesgo de fractura<sup>5</sup>. Desde el punto de vista práctico y terapéutico es más útil el enfoque del paciente según su riesgo de fractura que el más simplista de ver la osteoporosis solo en términos densitométricos.

### Algunos parámetros óseos

En la definición se introduce algunos conceptos como los de masa, microarquitectura, resistencia, densidad y calidad óseas.

Masa y densidad mineral ósea están relacionados con la cantidad de hueso. La masa ósea aumenta durante las primeras décadas de la vida hasta alcanzar su máximo entre los 20 y los 30 años, denominado "pico de masa ósea"<sup>6</sup>. Es posible medir la masa ósea "*in vivo*" calculando la DMO que se expresa en g/cm<sup>3</sup>. La baja masa ósea es consecuencia de dos variables: el pico de masa ósea conseguido en la juventud y la pérdida ósea en etapas más tardías. La osteoporosis suele ser la consecuencia de una pérdida ósea en adultos, sin embargo, un individuo que no alcance su masa ósea óptima durante la juventud pueden desarrollar osteoporosis sin que ocurra una gran pérdida ósea. Por tanto el crecimiento insuficiente del hueso en la niñez y adolescencia es tan importante como la pérdida ósea tardía en el desarrollo de osteoporosis<sup>2</sup>. La OMS estableció una definición operativa basada en niveles o puntos de corte de la DMO para mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Así, se consideran normales valores de DMO superiores a -1 (DE) en relación a la media de adultos jóvenes (*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 fracturas osteoporóticas<sup>4</sup>. No obstante esta clasificación debe utilizarse para estudios epidemiológicos, pero individualmente no debe ser considerada como criterio único para la evaluación del paciente. La DMO solo explica un 70% de la fragilidad ósea<sup>7</sup>. Por este motivo en el en el Consenso del años 2000 se introduce otro elemento de la resistencia ósea como es la calidad.

La microarquitectura es uno de los componentes no directamente relacionados con la masa ósea ya introducido en la definición de osteoporosis de

1993. La pérdida de hueso afecta a la masa ósea y la microarquitectura, y es especialmente importante para la resistencia del hueso trabecular. El aumento de la fragilidad ósea cuando disminuyen el espesor y número de trabéculas se ha comprobado en numerosos estudios biomecánicos<sup>8</sup>. Las posibilidades técnicas actuales permiten conocer la microarquitectura ósea y su resistencia "*in vivo*" mediante métodos como la micro-TC, y aunque utilizadas por el momento solo para fines investigadores, pueden ser de utilidad para la evaluación clínica de los pacientes en un futuro no lejano<sup>9</sup>.

La calidad ósea es un componente de la resistencia ósea junto con la densidad ósea<sup>10</sup>. Es un término difuso, pero se consideran integrantes de la calidad ósea algunos parámetros como la microarquitectura, el recambio, la acumulación de daño y la mineralización óseas. De un modo más genérico se puede contemplar como calidad todos aquellos elementos relacionados con la resistencia ósea, distintos de la masa ósea.

### Riesgo de fractura

La fractura ocurre cuando una fuerza, como un traumatismo, es aplicada sobre un hueso osteoporótico. En este sentido, la osteoporosis es un factor de riesgo para la fractura por fragilidad. Partiendo de los datos de numerosos estudios epidemiológicos, se han identificado diversos factores de riesgo de masa ósea baja y de fractura. Conviene distinguir entre estos dos tipos de factores de riesgo pues algunos están relacionados con la DMO, y por tanto con sufrir osteoporosis, mientras que los restantes están asociados a la fractura osteoporótica cuya prevención debe ser el principal objetivo de las intervenciones terapéuticas.

Algunos de los factores de riesgo de masa ósea baja pueden verse en la Tabla 1. Merecen una mayor consideración los factores de riesgo de fractura, como la propia DMO baja, y otros, independientes de la DMO, entre los que se encuentran la historia previa de fracturas por fragilidad, la historia familiar de fracturas osteoporóticas, la delgadez, el hábito tabáquico activo, el consumo de alcohol y el aumento del recambio óseo<sup>11</sup>. No todos estos factores tienen la misma fuerza predictora de la fractura y destacan por su importancia clínica los antecedentes personales o familiares de fracturas<sup>12-15</sup>.

En el mecanismo de producción de las fracturas pueden influir algunas circunstancias extraesqueléticas. En este sentido conviene recordar que las fracturas dependen de la concurrencia en un individuo de un hueso frágil y la caída. No es sorprendente que la frecuencia de caídas se asocie también a un mayor riesgo de fractura<sup>16</sup>.

Cuando se observa la evolución de una cohorte, se puede comprobar como un grupo nada despreciable de fracturas por fragilidad se produce en sujetos con DMO por encima del nivel de osteoporosis<sup>17</sup>. Por ello, las estrategias dirigidas a la detección de los individuos con osteoporosis es insuficiente para prevenir las fracturas. Parece más rentable dirigir los esfuerzos a la identificación de

individuos con riesgo de fractura elevados. En este sentido, la estimación del riesgo de fractura absoluto a 10 años permite aproximarse a la realidad con mayor objetividad. La OMS ha propuesto una herramienta informática FRAX, disponible "on line" que permite la evaluación del riesgo de fractura absoluto a 10 años<sup>5</sup>. El cálculo se hace mediante un algoritmo que incluye la DMO y una serie de factores clínicos independientes que se incluyen en la Tabla 2. Los factores clínicos más fuertes, además de la DMO, son la edad, los antecedentes personales de fractura, los antecedentes familiares, el consumo de corticoides y la existencia de artritis reumatoide.

### Etiopatogenia

En la última década hemos asistido a una revolución en el conocimiento de la biología ósea. Se han conocido parte de la intrincada red de citocinas, factores de crecimiento y participación celular que regula el metabolismo óseo y cómo se modifican estas señales celulares en diferentes situaciones. La osteoporosis es la consecuencia de una alteración en el remodelado óseo que consiste en un desequilibrado predominio de la resorción sobre la formación. El resultado es una masa ósea baja y alteraciones de la microarquitectura<sup>18</sup>. Existen varios tipos de osteoporosis que pueden clasificarse en dos grandes grupos primarias y secundarias<sup>19</sup>.

La osteoporosis más frecuente es la postmenopáusica que están ligada a dos condiciones, la menopausia y el envejecimiento. En la mujer, el cese de la función ovárica y la consecuente reducción de estrógenos se acompaña de una fase de pérdida ósea acelerada. El tratamiento sustitutivo con estrógenos revierte, en gran medida, esta situación. Los estrógenos disminuyen la osteoclastogénesis a través de un complejo, y aún no completamente conocido, entramado de señales celulares y las células óseas<sup>20</sup>. Su deficiencia aumenta la resorción y la pérdida de la masa y la estructura ósea, que se traduce en fragilidad del hueso.

Otro tipo de osteoporosis primaria es la involutiva que afecta tanto a varones como a mujeres, y está más relacionada con el envejecimiento. La existencia de un balance cálcico negativo y cierto grado de hiperparatiroidismo secundario han sido los mecanismos patogénicos, ligados a esta pérdida ósea. Sin embargo, recientes estudios sugieren que la deficiencia de estrógenos puede tener una participación significativa en fases avanzadas de la vida regulando la homeostasis cálcica extraesquelética. Los estrógenos pueden modular el balance cálcico favoreciendo su absorción intestinal y limitando su eliminación renal. Además, se ha descrito una influencia activa de los estrógenos en el metabolismo de la vitamina D y su capacidad para disminuir la reserva secretora de parathormona (PTH). Estas circunstancias han permitido la elaboración de un modelo unitario de osteoporosis involutiva en el que la deficiencia de estrógenos desempeña un papel central<sup>21</sup>.

La osteoporosis del varón es menos frecuente que la postmenopáusica. Desde un punto de

Tabla 1. Algunos factores de riesgo para la masa ósea baja

No modificables	Modificables
Edad	Actividad física escasa: sedentarismo
Sexo (mujer)	Dieta pobre en calcio
Genética	Dieta hiperproteica
Menopausia	Tabaquismo
Hipogonadismo	Abuso de alcohol
Enfermedades endocrinas: Cushing, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo	Delgadez (IMC < 19 kg/m <sup>2</sup> )
Enfermedades reumatológicas: artritis reumatoide	Glucocorticoides
Enfermedades nutricionales: malnutrición, anorexia nerviosa	Inmunosupresores
Enfermedades del aparato digestivo: celiaquía, hepatopatías severas	Anticoagulantes
Neoplásicas: mieloma múltiple	Heparina
	Inhibidores de la bomba de protones

empleo de la DMO, se recomiendan los puntos de corte, índice T por debajo de -2,5 de la media de la población juvenil, señalados para la osteoporosis postmenopáusica<sup>22</sup>. La proporción de osteoporosis primaria en el varón parece ser menor que en la mujer. En la primera situación el mecanismo de producción es principalmente del tipo involutivo.

Las causas de osteoporosis secundaria son aquellas que se producen como consecuencia de una enfermedad o la toma de fármacos. La más frecuente es la osteoporosis por glucocorticoides. El riesgo de fractura es independiente de la DMO y está tanto en relación con la dosis diaria como con la dosis acumulada. Así y todo, incluso dosis inferiores a 7,5 mg/día de prednisona, o equivalente, aumentan el riesgo de fractura vertebral cuando la dosis total acumulada inferior a 1 g<sup>23</sup>. Cuando se retira el tratamiento con glucocorticoides el riesgo de fractura disminuye, pero se mantiene elevado en relación con pacientes que no los han tomado<sup>24</sup>. De un modo general, podemos considerar que la mitad de los pacientes tratados durante más de 6 meses con glucocorticoides tendrán osteoporosis. La mayor pérdida ósea se produce durante los 3 primeros meses de tratamiento

Tabla 2. Variables incluidas en la herramienta FRAX

- Edad
- Sexo
- Peso
- Estatura
- Fractura previa
- Padres con fractura de cadera
- Fumador activo
- Toma de glucocorticoides
- Artritis reumatoide
- Osteoporosis secundaria
- Consumo de alcohol excesivo
- DMO de cuello femoral, que matiza el resultado global de las otras variables

debido a su efecto inhibidor de apoptosis de los osteoclastos<sup>25</sup>. Esta acción se potencia por el aumento de la apoptosis de los osteoblastos con una disminución de la formación ósea. Los efectos adversos del tratamiento también alcanzan al músculo que se atrofia, a la vez que pierde fuerza y resistencia, lo que representa un riesgo para las caídas.

### Importancia de la osteoporosis

La osteoporosis tienen un gran impacto en la población general. Las fracturas osteoporóticas suponen una carga de gran magnitud desde el punto de vista socioeconómico. 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 de América del Norte, Europa y Japón. En líneas generales se estima que entorno al 33% de las mujeres mayores de 50 años va a sufrir osteoporosis. Aunque se han propuesto medidas para reducir el problema, la osteoporosis sigue estando infradiagnosticada y muchos pacientes, incluso con fracturas reconocibles como osteoporóticas, permanecen sin tratamiento. Las medidas sociales y políticas son aún insuficientes para abordar la prevención de este grave problema socio-sanitario.

Además de las repercusiones personales por su alta morbi/mortalidad, la osteoporosis genera costes socioeconómicos muy notables. El análisis de estos costes conlleva una gran incertidumbre. El cálculo es difícil y sesgado ya que la información disponible es incompleta<sup>26</sup>.

Los costes como es lógico, no se limitan al de las intervenciones farmacológicas o quirúrgicas. Se dividen en directos e indirectos. Entre los prime-

ros están los debidos a hospitalización, cuidados ambulatorios y farmacéuticos. Estos pueden tener relación con los cuidados asistenciales inmediatos, sociales y hospitalarios, tanto a corto como a largo plazo, y los fármacos. Los costes de hospitalización se ven influidos por su duración. Entre los cuidados ambulatorios se incluyen las visitas al traumatólogo, visitas a otros médicos incluido el de cabecera, las visitas de enfermería, la fisioterapia, la terapia ocupacional y la ayuda telefónica.

En los costes directos no médicos se contabilizan los cuidados sociales y los cuidados informales. Entre los cuidados sociales se tienen en cuenta entre otros, arreglos para la adaptación de la casa, cuidados sanitarios recibidos en el domicilio, ayuda domiciliaria, transportes. Por último entre los costes indirectos se considera principalmente la pérdida de producción del paciente o de los familiares que los atienden<sup>27</sup>. Por otro lado, la disminución de la calidad de vida relacionada con la salud tiene un importante coste social e individual<sup>28</sup>.

### Manifestaciones Clínicas

La osteoporosis es una enfermedad asintomática. Por este motivo se le ha llamado la "epidemia silenciosa"<sup>4</sup>. Es un error considerar que la pérdida ósea se acompaña de dolores musculoesqueléticos, y es relativamente frecuente que los pacientes sean referidos por este motivo con la sospecha de osteoporosis, especialmente mujeres en la peri o primeros años de la menopausia.

Las principales manifestaciones clínicas se deben a sus complicaciones, las fracturas. Las fracturas por fragilidad más frecuentes se localizan en columna vertebral, muñeca y cadera. Suelen clasificarse de modo más general como vertebrales y no vertebrales. Entre las no vertebrales se incluyen además las de húmero, pelvis, costillas y otras de frecuencia menor. No suelen incluirse como osteoporóticas las fracturas de dedo, cráneo y se duda de las de tobillo<sup>21</sup>.

Se producen por un traumatismo menor, como una simple caída desde la posición de bipedestación. Por ello también se conocen como fracturas por fragilidad. Aparecen principalmente después de los 50 años lo que las diferencia de las traumáticas que predominan durante la juventud. Las manifestaciones clínicas de las fracturas son las mismas que las del resto de las fracturas de la misma localización, y se acompañan de dolor, impotencia funcional y deformidad<sup>29</sup>.

La fractura vertebral es la más prevalente. Su forma de presentación clínica típica es el dolor agudo, si bien no es infrecuente que sea asintomática. Puede ser consecuencia de un esfuerzo mecánico al cargar peso o agacharse, pero también puede no haber motivo aparente. La manifestación más típica es un dolor agudo, intenso, localizado en columna, que se exacerba con los movimientos y disminuye con el reposo. El dolor llega a ser muy incapacitante impidiendo el sueño. La intensidad del dolor suele disminuir a partir de las 2-3 primeras semanas para desaparecer al cabo de 2-3 meses. El dolor puede irradiarse hacia las costillas

o hacia las piernas, según proceda de la columna dorsal o lumbar. Sin embargo cerca de dos tercios de las fracturas vertebrales son asintomáticas y solo pueden comprobarse mediante una radiografía de columna lumbar o dorsal. Por este motivo se clasifican como clínicas o morfométricas, estas últimas solo evidenciable por técnicas de imagen<sup>30,31</sup>. En algunos pacientes, como consecuencia de las alteraciones estructurales de la columna puede desarrollarse una inestabilidad de la columna, con contractura muscular paraespinal, tensión ligamentosa e incongruencia de las carillas articulares que pueden ser la causa de dolores crónicos axiales<sup>32</sup>.

Las fracturas vertebrales torácicas suelen tener una compresión en cuña que da origen a la cifosis característica de estos pacientes ("joroba de la viuda"). Las fracturas lumbares acostumbra a aplastarse en su altura central (vértebras en diábolo). La pérdida de altura de los cuerpos vertebrales disminuye la distancia entre la parrilla costal y la pelvis, que en algunos pacientes incluso llega a establecerse un contacto doloroso de las costillas con la pelvis (síndrome costo-pélvico). La acumulación de aplastamientos vertebrales se traduce en una pérdida de altura. Algunos autores consideran que una disminución superior a 3 cm en dos años sería un signo indirecto de fracturas vertebrales. Se ha propuesto comparar la envergadura de las extremidades superiores, de igual medida que la altura corporal en la juventud, con la altura del paciente para detectar disminuciones de la talla. Es interesante destacar que en la fractura vertebral osteoporótica raramente se observan las complicaciones neurológicas que acompañan a las fracturas vertebrales de otro origen<sup>33</sup>. La aparición de manifestaciones neurológicas medulares o radiculares debe hacernos pensar en un origen no osteoporótico de la fractura<sup>32</sup>. Las modificaciones de la columna pueden dificultar la dinámica torácica y alterar la ventilación. El abdomen pierde capacidad de volumen, se hace prominente y se modifica el tránsito intestinal.

La fractura más grave es la de cadera, generalmente desencadenada por una caída. Aunque no hay datos que lo apoyen, se ha generalizado la creencia popular de que en presencia de una osteoporosis importante, el paciente se fractura la cadera estando de pie y que después cae. La mayor tasa de mortalidad asociada a la osteoporosis está relacionada con la fractura de cadera y representa uno de sus más importantes costes sociales. Las causas de muerte son diversas y en numerosos casos no está relacionada directamente con la fractura<sup>34</sup>. La mortalidad es del 20-30% en el primer año, lo que significa que el riesgo de muerte aumenta de 2 a 10 veces por encima de lo esperado en la población de similares características<sup>35</sup>. La mayor parte necesitan intervención quirúrgica. Pero, las repercusiones de una fractura de cadera no se limitan a su tratamiento hospitalario, sino al deterioro de la calidad de vida. La mayoría tienen discapacidad residual y un porcentaje de casos pierde la capacidad de llevar una vida independiente. Por ejemplo, sólo una quinta parte de

los pacientes que caminaban sin ayuda antes de la fractura lo hacen 6 meses después<sup>27</sup>.

La fractura de Colles tiene menos repercusiones que las dos anteriores. En algunas pacientes puede originar dolor local persistente, discapacidad funcional, neuropatía y artritis postraumática; además, es un factor de riesgo significativo para la futura presentación de fracturas vertebrales o de cadera<sup>27</sup>.

Por último, debe tenerse en cuenta el impacto psicológico y social que pueden acarrear las fracturas osteoporóticas. El desarrollo de depresión es el trastorno psicológico citado con más frecuencia. La aparición de ansiedad, miedo a nuevas fracturas, y otras reacciones emocionales son también importantes, e influyen en la recuperación de los paciente<sup>36</sup>. Las repercusiones familiares de un paciente con fractura de cadera y a menudo con una gran dependencia física y psíquica, sencillamente no pueden llegar a calcularse por su complejidad.

## Bibliografía

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
3. Patlak M. Bone builders: the discoveries behind preventing and treating osteoporosis. *FASEB J* 2001;15:1677E-E.
4. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
5. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
6. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:39-63.
7. Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ. Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Am J Epidemiol* 1997;146:287-93.
8. Brandt ML. Microarchitecture, the key to bone quality. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(Suppl 4):iv3-8.
9. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(Suppl 4):iv9-16.
10. Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. *Curr Osteoporos Rep.* 2004;2(3):97-100.
11. National Osteoporosis Foundation (NOF). Risk assessment. *Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis* 2003.
12. Barrett-Connor E, Sajjan SG, Siris ES, Miller PD, Chen YT, Markson LE. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2007.
13. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-9.
14. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004;35:1029-37.
15. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int* 2007;18:1617-24.

16. Barrett-Connor E, Weiss TW, McHorney CA, Miller PD, Siris ES. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2008.
17. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1813-9.
18. Lane NE, Yao W. Developments in the scientific understanding of osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:228.
19. Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:769-79.
20. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3318-25.
21. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002;359:1841-50.
22. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, 3rd, Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467-75.
23. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56:208-14.
24. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
25. Natsui K, Tanaka K, Suda M, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int* 2006;17:105-8.
26. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9:1-160.
27. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
28. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:11.
29. Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *Eur J Radiol* 2009;71:388-91.
30. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone* 1993;14(Suppl 1):S89-S97.
31. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000;11:577-82.
32. Francis RM, Aspray TJ, Hide G, Sutcliffe AM, Wilkinson P. Back pain in osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2007.
33. Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *Jama* 2004;292:2890-900.
34. Parker MJ, Anand JK. What is the true mortality of hip fractures? *Public Health* 1991;105:443-6.
35. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(Suppl 2):S3-S7.
36. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, et al. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2009;20:703-14.

Sosa Henríquez M, Groba Marco M, Díaz González JM<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Farmacéutico. Las Palmas de Gran Canaria

Universidad de La Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea

# El ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - C/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria  
Correo electrónico: msosa@ono.com

## Introducción

Hoy en día, disponemos de un arsenal terapéutico muy variado para el tratamiento de la osteoporosis<sup>1</sup>. Los bifosfonatos constituyen el grupo farmacológico más utilizado para tratar esta enfermedad y son la primera elección según las guías de la SEIOMM<sup>2</sup>. Dentro de los bifosfonatos, el ácido zoledrónico es el bifosfonato nitrogenado de tercera generación más potente de los actualmente comercializados<sup>3,4</sup>. Su mecanismo de acción hace que se una con gran afinidad a los cristales de hidroxiapatita del hueso, sobre todo en aquellas regiones de alto recambio óseo, reduciendo la velocidad de remodelado óseo. A su vez, es liberado durante la resorción ósea e internalizado por los osteoclastos, lo que interfiere en el metabolismo y función de dichas células, y favorecen su apoptosis<sup>5</sup>. El ácido zoledrónico tiene una afinidad de fijación de hidroxiapatita superior a los otros bifosfonatos<sup>6</sup> y es el inhibidor más potente de la farnesil-difosfato-sintasa y de la reabsorción ósea<sup>7</sup>.

El ácido zoledrónico es el primer fármaco que permite el tratamiento anual en pacientes postmenopáusicas afectas de osteoporosis o con un alto riesgo de fractura. La administración intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico una vez al año ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de fracturas vertebrales en pacientes con osteoporosis postmenopáusica o de fractura de cadera por traumatismo leve reciente<sup>8</sup>. A su vez produce aumento en la densidad mineral ósea y reducciones en los marcadores de recambio óseo<sup>9</sup>. Siendo generalmente bien tolerado, su administración anual hace que sea una opción de tratamiento cómodo y eficaz, de tal manera que la adhesión del paciente al trata-

miento no sea ningún problema, manteniendo a la vez la protección del hueso durante todo un año.

## Eficacia terapéutica

### a) En pacientes con osteoporosis postmenopáusica

El estudio referencia de la eficacia terapéutica del ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es el llamado *Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once-Yearly* (HORIZON-PFT)<sup>8</sup>. Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres años de duración, que comparó la eficacia de una perfusión única de 5 mg de ácido zoledrónico intravenoso, durante 15 minutos, frente a la del placebo.

Para la realización del estudio, fueron seleccionadas un total de 7.765 pacientes entre 65 y 89 años de edad con una *T-Score*  $\leq -2,5$  en cuello femoral, con o sin datos indicativos de fractura vertebral existente, o bien pacientes con una *T-score* de  $\leq -2,5$  y pruebas radiológicas de al menos dos fracturas vertebrales leves o una fractura vertebral moderada. Se permitió la participación en el estudio de pacientes tratadas previamente con fármacos antirresortivos, clasificando a las pacientes en dos estratos en función de si previamente habían tomado o no fármacos contra la osteoporosis. Las pacientes a las que se les pudo realizar un periodo de lavado, fueron asignadas aleatoriamente a cualquiera de los dos estratos. El primer estrato incluyó a pacientes que no hubieran tomado ninguno de los fármacos permitidos (calcitonina, raloxifeno, tibolona, terapia hormonal, tamoxifeno, ipriflavona, medroxiprogesterona), mientras que

en el segundo estrato se clasificó a las pacientes que hubieran tomado fármacos antiosteoporóticos permitidos. Se excluyó a pacientes que hubieran tomado en cualquier momento hormona paratiroidea, fluoruro sódico y estroncio, anabolizantes o somatotropina en los 6 meses o corticosteroides sistémicos orales o intravenosos en los 12 meses, anteriores a la incorporación al ensayo. También fueron criterios de exclusión concentraciones séricas de calcio mayores de 2,75 mmol/l o menores de 2,00 mmol/l, o un aclaramiento de creatinina calculado menor de 30,0 ml/minuto en alguna de las dos visitas basales. 3.889 pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir una única perfusión de 5 mg de ácido zoledrónico durante 15 minutos, y 3.876 a recibir placebo en condiciones basales, a los 12 y a los 24 meses. Todas las pacientes recibieron entre 1.000 y 1.500 mg de calcio, y entre 400 y 1.200 UI de vitamina D vía oral.

Los criterios principales de valoración fueron: la aparición de una nueva fractura vertebral (en las pacientes no tratadas con medicación concomitante contra la osteoporosis) y/o de cadera (en todas las pacientes). Los criterios secundarios de valoración fueron la densidad mineral ósea, los marcadores de recambio óseo y los resultados en cuanto a seguridad.

### I. Efecto en la incidencia de fractura

El objetivo de cualquier tratamiento antiosteoporótico es prevenir fracturas, sea cual sea su localización. Tras tres años de estudio, la incidencia de fracturas vertebrales morfológicas en el grupo tratado con placebo fue del 10,9%, frente al 3,3% en el grupo tratado con 5 mg ácido zoledrónico administrado vía intravenosa durante 15 minutos. Esto supone una reducción significativa ( $p < 0,001$ ) del riesgo de fractura morfológica del 70% (riesgo relativo: 0,30; IC del 95%: 0,24 a 0,38). También se observaron reducciones significativas en el riesgo relativo (RR) de dichas fracturas en este grupo beneficiarias de ácido zoledrónico tras un año (1,5% frente al 3,7% del grupo tratado con placebo) y después de dos años (2,2% frente al 7,7%; RR 0,29) de tratamiento (Tabla 1).

El tratamiento con ácido zoledrónico supuso una reducción del 41% del riesgo de fractura de cadera. Durante esos tres años, la incidencia de fractura de cadera fue del 2,5% en el grupo tratado con placebo y del 1,4% en el tratado con ácido zoledrónico (razón de riesgo instantáneo: 0,59; IC del 95%: 0,42 a 0,83). En comparación con la incidencia en el grupo placebo, la incidencia de fracturas no vertebrales, las fracturas clínicas y las fracturas vertebrales clínicas se redujo de forma significativa en el grupo tratado con ácido zoledrónico. Estas reducciones fueron de un 25%, un 33%, y un 77% respectivamente ( $p < 0,001$  para todas las comparaciones) (Tabla 1).

### II. Efecto en la densidad mineral ósea y marcadores bioquímicos

En el estudio HORIZON-PFT también se asoció al ácido zoledrónico con una mejoría significativa de

la densidad mineral ósea y de los marcadores del metabolismo óseo<sup>9</sup>. Los cambios en la DMO de cadera después de tres años de estudio fueron del +4,1% en el grupo tratado con ácido zoledrónico, frente al -1,9% en el grupo tratado con placebo; del +6,9% frente al +0,2% respectivamente en la DMO de columna lumbar; y del +3,9% frente al -1,2% en la DMO de cuello femoral. Esto supone un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,001$  para todas las comparaciones) en DMO en el grupo tratado con ácido zoledrónico en cadera total del 6,02% (IC del 95%: 5,77 a 6,28), en columna lumbar del 6,71% (IC del 95%: 5,69 a 7,74) y de cuello femoral del 5,06% (IC del 95%: 4,76 a 5,36), en comparación con el grupo placebo.

En principio, estos cambios no sólo reflejarían un aumento en la densidad de los cuerpos vertebrales lumbares, sino también cualquier cambio en la calcificación de la aorta o la densidad de los procesos posteriores de las vértebras, ninguno de los cuales contribuirían a la resistencia del cuerpo vertebral.

La evaluación de la DMO de columna por DEXA integra el compartimiento óseo cortical y trabecular con la limitación de incluir en la proyección anteroposterior la imagen de los procesos posteriores de columna o de calcificaciones aórticas si existiesen. Por eso, se realizó un subanálisis del HORIZON-PFT en el que mediante tomografía computarizada cuantitativa (que define con mayor claridad los compartimientos cortical y trabecular) se objetivó que el ácido zoledrónico provocaba tanto un aumento del hueso total como del hueso esponjoso de cadera. Los cambios después de tres años de tratamiento fueron de +2,9% frente al -3,2% del placebo. Sin embargo, los cambios en hueso cortical no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa (-0,4% frente al -1,4% del grupo placebo)<sup>10</sup>. Lo mismo se observó en columna vertebral, donde los resultados obtenidos en la densitometría ósea en el HORIZON-PFT y en la tomografía computarizada cuantitativa de este subestudio, fueron similares<sup>11</sup>.

Otro ensayo clínico en fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo estudió los efectos del ácido zoledrónico con dosis de 0,25, 0,5 y 1 mg frente al placebo, en 351 mujeres postmenopáusicas con una DMO baja<sup>12</sup>. Tras un año de ensayo clínico se observó que los incrementos de DMO en columna lumbar en todos los grupos que obtuvieron ácido zoledrónico (aunque a dosis distintas) fueron similares. A su vez, éstos fueron entre un 4,3% y 5,1% superiores a la media de DMO en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ), que permaneció estable. La DMO en cuello femoral también aumentó progresivamente durante todo el periodo de estudio. Mientras que la DMO en cuello femoral en el grupo placebo descendió un 0,4% en el grupo placebo, si lo comparamos con los grupos que obtuvieron ácido zoledrónico, éstos últimos grupos tuvieron una diferencia significativamente superior de entre un 3,1% y un 3,5% con respecto al grupo placebo<sup>10</sup>.

En lo que respecta a los marcadores de remodelado óseo, en el ensayo clínico HORIZON-PFT también se observó que los tres marcadores bio-

Tabla 1. Riesgos relativos de incidencia de fractura en los dos grupos de estudio. Estudio Horizon-PFT<sup>®</sup>

Tipo de fractura	Placebo Nº de pacientes (%)	Ácido Zoledrónico Nº de pacientes (%)	Riesgo Relativo (IC del 95%)	Valor de p
Fractura vertebral morfológica (estrato I)	310 (10,9)	92 (3,3)	0,30 (0,24-0,38)	p< 0,001
Fractura de cadera	88 (2,5)	52 (1,4)	0,59 (0,42-0,83)	p< 0,002
Fractura no vertebral	388 (10,7)	292 (8,0)	0,75 (0,64-0,87)	p< 0,001
Cualquier fractura clínica	456 (12,8)	308 (8,4)	0,67 (0,58-0,77)	p< 0,001
Fractura vertebral clínica	84 (2,6)	19 (0,5)	0,23 (0,14-0,37)	p< 0,001
Múltiples (≥ 2) fracturas vertebrales morfológicas (estrato I)	66 (2,3)	7 (0,2)	0,11 (0,05-0,23)	p< 0,001

químicos disminuyeron significativamente en las pacientes tratadas con ácido zoledrónico, en comparación con las del grupo placebo. A los 12 meses, las concentraciones séricas de telopeptido carboxi-terminal del colágeno de tipo I, de fosfatasa alcalina específica ósea y de propéptido aminoterminal del colágeno de tipo I habían disminuido en un 59% (IC del 95%: 55 a 63), un 30% (IC del 95%: 27 a 32) y un 58% (IC del 95%: 55 a 60), respectivamente, en el grupo tratado con ácido zoledrónico (p< 0,001 para todas las comparaciones)<sup>9</sup>.

### III. Efectos en la histología y resistencia ósea

El tratamiento a largo plazo con ácido zoledrónico no parece afectar a la calidad ósea en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis. Al final del ensayo clínico HORIZON-PFT no se detectaron alteraciones cualitativas en el tejido óseo, fibrosis de la médula o de toxicidad celular, en biopsias óseas tomadas a las pacientes participantes en dicho estudio. Por otra parte, la histología cuantitativa, reveló la preservación de la arquitectura trabecular en las biopsias tomadas de pacientes tratadas durante los tres años con ácido zoledrónico.

Datos de tomografías cuantitativas computarizadas realizadas a pacientes del estudio HORIZON-PFT<sup>11</sup>, mostraron que el ácido zoledrónico también mejoró algunos índices de fuerza. Después de tres años de tratamiento, la resistencia a la compresión del hueso mejoró significativamente (p≤0,001) en las pacientes que tomaron ácido zoledrónico en relación a las pacientes tratadas con placebo<sup>13</sup>. El análisis de las tomografías cuantitativas computarizadas realizadas, demostró una media de cambios desde el inicio del tratamiento con ácido zoledrónico y placebo en cuello femoral del +4,9% frente al -3,7% y en trocánter del +9,8% frente al -4,3% respectivamente<sup>11</sup>.

También se manifestó una mejoría en el volumen de hueso cortical con el tratamiento con dicho bifosfonato. Se obtuvo una media de las variaciones totales de cadera desde el inicio del 7,20% frente al -0,02% con el placebo (p= 0,003).

### b) En pacientes con una fractura de cadera por trauma leve

La eficacia terapéutica del ácido zoledrónico en pacientes que han sufrido una fractura de cadera por trauma leve, también se ha demostrado, en un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado de tres años de duración, conocido como *HORIZON-Recurrent Fracture Trial* (HORIZON-RFT)<sup>14</sup>. 2.127 pacientes fueron estudiados durante una media de seguimiento de 1,9 años.

En dicho estudio se incluyeron varones y mujeres mayores de 50 años que habían sufrido una fractura de cadera a consecuencia de un trauma leve, cuya fractura había sido tratada quirúrgicamente durante los 90 días siguientes al trauma. Estos pacientes reunían las características: conservaban las dos piernas, fueron seguidos en el ambulatorio antes de la fractura, y no querían o no podían recibir tratamiento con bifosfonatos orales. Fueron excluidos del estudio los pacientes tratados con estroncio o fluoruro sódico, los que tenían otra enfermedad ósea sin ser osteoporosis, los que padecieran de cáncer, tuvieran un aclaramiento de creatinina menor que 30 mL/min (< 1,8 L/h), un calcio sérico > 2,8 ó < 2,0 mmol/L ó una esperanza de vida menor a seis meses. Como en el HORIZON-PFT<sup>®</sup>, los pacientes que hubieran sido tratados con anterioridad con bifosfonatos o PTH fueron sometidos a un periodo de lavado. Fueron permitidos tratamientos simultáneos con moduladores selectivos del receptor estrogénico, calcitonina, tibolona o terapia hormonal, y protectores externos de cadera.

1.065 pacientes fueron aleatorizados a recibir una infusión intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico durante 15 minutos y 1.062 a recibir placebo anualmente. También en este ensayo clínico, a todos los pacientes se les administró calcio y vitamina D.

La principal medida de eficacia del estudio fue la aparición de nuevas fracturas. Medidas secundarias de eficacia incluyeron nueva fractura de cadera, fracturas vertebrales y no vertebrales, y el cambio de DMO en la cadera no fracturada durante el estudio.

Tras dos años de tratamiento, el tratamiento con ácido zoledrónico redujo clínicamente el riesgo de nuevas fracturas en un 35% frente al placebo. Mientras que un 13,9% de los pacientes que tomaron placebo sufrieron una fractura clínica durante los dos años de seguimiento, sólo el 8,6% de los pacientes que recibieron ácido zoledrónico tuvieron una nueva fractura. El fármaco redujo significativamente el riesgo de sufrir una nueva fractura no vertebral (7,6% de los beneficiarios de ácido zoledrónico frente al 10,6% de los beneficiarios de placebo) y de fracturas vertebrales (1,7% frente al 3,8% respectivamente) en un 27% y 46% respectivamente frente al placebo,  $p < 0,05$  en todos los casos. A su vez, la DMO de cadera total y de cuello femoral mejoró significativamente ( $p < 0,001$ ) con el ácido zoledrónico frente al placebo. Después de 12 meses, los cambios desde el inicio del tratamiento fueron del +2,6% en cadera total y +0,8% en cuello femoral frente al -1,0% y -1,7% respectivamente del placebo. Tras 24 meses de seguimiento del +4,7% y +2,2% frente al -0,7% frente al -2,1% respectivamente. Y finalmente tras 36 meses de observación, del +5,5% y +3,6% frente al -0,9 y -0,7% respectivamente.

Las conclusiones del estudio fueron que una infusión de 5 mg de ácido zoledrónico intravenoso durante 15 minutos reduce significativamente el riesgo de padecer nuevas fracturas y produce una mejora de la DMO, en varones y mujeres, que hayan sufrido una fractura de cadera tras un trauma leve. Un hallazgo sorprendente, pero tremendamente práctico, es una reducción en la mortalidad del 28% observada en el grupo de pacientes que recibieron ácido zoledrónico.

Se ha planteado la duda, sobre cuál es el mejor momento para la administración del ácido zoledrónico después de la fractura de cadera, pues se ha sugerido aunque no demostrado una interferencia de éste fármaco con los mecanismos fisiológicos reparadores. Eriksen *et al.*<sup>15</sup> observaron en un análisis *post-hoc* del estudio HORIZON-RFT que la mediana de tiempo de la primera infusión tras la intervención quirúrgica fue de 46 días (rango= 1 a 123 días) y encontraron que la primera infusión de 5 mg de ácido zoledrónico administrada tras las dos primeras semanas de la intervención quirúrgica era más eficaz en la reducción del riesgo de nuevas fracturas. La tendencia actual de algunos servicios en España es administrar la infusión de ácido zoledrónico a los 2 meses de la intervención quirúrgica. Este es un tema que merece un debate más profundo.

## Ácido Zoledrónico frente a otros fármacos para el tratamiento de la osteoporosis

### a) Ácido zoledrónico frente Alendronato

Es ampliamente conocida la asociación entre una densidad mineral ósea baja y la aparición de fracturas<sup>16</sup>. Sin embargo, sólo una de cada cinco pacientes que hayan sufrido una fractura, seguirán un tratamiento para la osteoporosis<sup>17</sup>, y se estima que un 20% de las mujeres que han sufrido una fractura vertebral presentará otra fractura en el plazo de un año<sup>18</sup>. De ahí la importancia de que el recambio óseo se normalice rápidamente en pacientes con alto riesgo de fractura.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con doble placebo, de 24 semanas demostró, que una sola infusión de 5 mg de ácido zoledrónico tuvo un comienzo de acción más rápido que 70 mg de alendronato oral semanal en pacientes postmenopáusicas con DMO baja<sup>19</sup>. Esto fue objetivado al comparar el cambio relativo respecto a la situación basal del marcador de resorción ósea urinario telopéptido N de colágeno tipo I (NTX) al cabo de la primera semana en ambos grupos, y observar que el tratamiento con ácido zoledrónico produjo una reducción significativamente superior que la del alendronato oral. Además, durante las 24 semanas que duró el estudio, las reducciones de NTX fueron superiores en todo momento de valoración postbasal en el grupo tratado con ácido zoledrónico, con unas concentraciones de NTX que se mantenía en valores premenopáusicos desde la semana 12 hasta el final del estudio. Es importante señalar que reducciones significativas de NTX no sólo están asociadas con una disminución de la reabsorción ósea, sino también, en mujeres postmenopáusicas con osteopenia o sin osteoporosis, las reducciones de NTX a los tres meses están intensamente asociadas a aumentos de DMO de la columna lumbar a un año<sup>20</sup>. Las concentraciones de fosfatasa alcalina específica ósea (BSAP), marcador de formación ósea, presentaron una reducción más gradual tanto en el grupo que recibió 5 mg de ácido zoledrónico, como en el que recibió 70 mg oral semanal de alendronato, alcanzando el margen de valores premenopáusicos en la semana 12.

En un estudio de no inferioridad, cooperativo, multicéntrico, aleatorizado a doble ciego, Orwoll y col.<sup>21</sup> evaluaron a 302 varones afectados de osteoporosis, el efecto de 5 mg i.v. anuales de ácido zoledrónico frente a 70 mg semanales de alendronato. Se estudió la densidad mineral ósea y los marcadores bioquímicos de remodelado óseo observándose al cabo de 24 meses que los resultados eran equivalentes en todos los parámetros analizados, pero que los varones preferían la administración i.v. anual del ácido zoledrónico.

Un aspecto polémico del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es la supresión excesiva del recambio óseo. Sin embargo, los datos de este estudio demuestran que la reducción rápida de los marcadores de la reabsorción ósea va seguida de un aumento lento pero continuo de las concentraciones a lo largo de los seis meses

siguientes. Por otra parte, los estudios histológicos<sup>13</sup>, han permitido descartar la existencia de "hueso congelado", síndrome largamente temido en los pacientes que toman bifosfonatos con un hipotético exceso de supresión del remodelado.

Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo que obtuvo ácido zoledrónico frente al que obtuvo alendronato (91% para el grupo de 5 mg de ácido zoledrónico intravenoso frente a 86,4% para 70 mg de alendronato oral). Sin embargo, estos síntomas fueron en su mayoría tipo gripal y remitieron pasados los tres primeros días de la administración del fármaco.

Finalmente, cuando se preguntó a los pacientes por sus preferencias de tratamiento, la mayoría de las pacientes se decantó por el tratamiento intravenoso anual por su mayor comodidad, mayor satisfacción y mayor disponibilidad a tomar el tratamiento durante un periodo prolongado. Esto será ampliamente comentado más adelante.

#### **b) Comparación con otros fármacos**

Jansen *et al.*<sup>22</sup> llevaron a cabo un estudio para comparar la eficacia de los bifosfonatos en la reducción del riesgo de fractura vertebral en mujeres afectas de osteoporosis postmenopáusicas. Para ello, tras una búsqueda sistemática en la literatura, analizaron los resultados basales, en las pacientes incluídas en los distintos estudios. Los resultados de este trabajo sugieren que existe un 98% de probabilidades de que el ácido zoledrónico muestre una mayor reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, entre los 4 bifosfonatos estudiados.

#### **Ácido zoledrónico en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides**

Debido a su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, el uso de glucocorticoides en la práctica clínica está muy extendido, y su efectividad es indiscutida. Sin embargo, su uso crónico conlleva el riesgo de producir numerosos efectos adversos, de los cuales la osteoporosis es uno de los más frecuentes y preocupante<sup>23,24</sup>. El tratamiento con glucocorticoides se asocia con una mayor pérdida de masa ósea y por lo tanto, un mayor riesgo de sufrir una fractura en el futuro.

Una infusión anual de 5 mg de ácido zoledrónico ha sido autorizada en la Unión Europea para tratar hombres y mujeres con osteoporosis causada por el uso crónico y continuado de dosis bajas de glucocorticoides (habitualmente conocidos como esteroides). En un estudio de un año de duración, aleatorizado, doble ciego llevado a cabo en 54 centros de 12 países europeos, Australia, Hong Kong, Israel y los EE.UU se observó que la eficacia de una infusión de 5 mg de ácido zoledrónico era mayor que 5 mg de risedronato oral diarios para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides<sup>25</sup>. Fueron aleatorizados 833 pacientes para recibir ácido zoledrónico (n= 416) o risedronato (n= 417). Los pacientes fueron estratificados por sexo, y asignados a subgrupos de tratamiento o de prevención,

dependiendo de la duración del uso de glucocorticoides que hubieran tenido antes del estudio. El subgrupo de tratamiento consistió en pacientes tratados durante más de 3 meses (272 pacientes que recibieron ácido zoledrónico y 273 risedronato), y el subgrupo de prevención, consistió en pacientes tratados durante menos de 3 meses (144 pacientes en cada bifosfonato). Los resultados de este ensayo clínico fueron que, tras 12 meses, los incrementos de densidad mineral ósea en columna lumbar fueron significativamente superiores que los del risedronato, tanto en los subgrupos de prevención como de tratamiento. A su vez, tras 6 meses de estudio, al ácido zoledrónico produjo un incremento significativamente superior, y antes, de DMO que el risedronato, indicando un inicio de eficacia más rápido. Aunque una vez más los efectos adversos fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico, éstos también fueron leves, ocurrieron durante los primeros tres días tras la infusión y fueron rápidamente controlados. Los acontecimientos adversos más serios fueron un empeoramiento de la artritis reumatoide en el subgrupo de tratamiento, y fiebre en el subgrupo de prevención.

En conclusión, la terapia con ácido zoledrónico es más efectiva y de acción más rápida que la terapia establecida en la actualidad para el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, teniendo a su vez la ventaja de un correcto cumplimiento anual y proporcionar una osteoprotección sostenida<sup>25</sup>.

#### **Ácido zoledrónico en la osteoporosis del varón**

Se estima que uno de cada cinco varones mayores de 50 años sufrirá una fractura por osteoporosis. El ácido zoledrónico ha sido recientemente aprobado por la Unión Europea para tratar la osteoporosis en hombres que tienen un mayor riesgo de fractura, mejorando así la calidad de vida de este segmento de la población. Estas conclusiones se han obtenido a partir del estudio *HORIZON-Recurrent Fracture Trial* que fue comentado con más detalle en el apartado del beneficio del ácido zoledrónico en pacientes que habían sufrido una fractura de cadera por trauma leve<sup>26</sup>. De hecho, el ácido zoledrónico es uno de los pocos fármacos aceptados en España para el tratamiento de la osteoporosis en el varón.

#### **Preferencias de tratamiento**

Como ya hemos mencionado, los bifosfonatos orales aumentan la densidad mineral ósea y reducen la frecuencia de fracturas vertebrales, pero han tenido como limitaciones su pobre absorción, sus efectos adversos sobre el tracto digestivo y su dificultad en la toma del tratamiento. Además se asocian con un pobre cumplimiento y poca adherencia terapéutica. Muchas pacientes a las que se les recetan dichos fármacos antiosteoporóticos abandonan el tratamiento y, al cabo de 12 meses, la mayoría toma menos del 80% de los comprimidos prescritos<sup>27-30</sup>. Esta mala adherencia a los bifos-

fonatos orales compromete su eficacia en la reducción de las fracturas y aumenta el gasto médico<sup>31,32</sup>, sobre todo en los adultos mayores debilitados, quienes a menudo no pueden seguir la pauta de administración de forma correcta y estricta<sup>33</sup>.

Los tratamientos semanales proporcionan una adherencia mejor que los tratamientos diarios, pero aún así, se alcanza una adherencia suficiente tan sólo en alrededor del 50% de las pacientes<sup>27,30</sup>. Por esta razón, una pauta de administración con perfusión anual garantiza a las pacientes un efecto terapéutico completo durante al menos 12 meses. Esto ha sido observado en un estudio que comparaba la eficacia de una única infusión de ácido zoledrónico anual, frente a la del alendronato oral semanal en pacientes postmenopáusicas con densidad mineral ósea baja<sup>19</sup>. En este estudio, se preguntó a todas las pacientes que habían tomado medicación o placebo por vía intravenosa y por vía oral semanal, si preferían la infusión intravenosa anual, la infusión intravenosa anual, el tratamiento oral semanal, o ambos por igual. De las 221 de las pacientes de todas las categorías evaluadas que había respondido al cuestionario, un 73,8% expresaron una preferencia global por las infusiones intravenosas anuales, un 9% prefirió una administración semanal de forma oral, mientras que un 11,8% consideraba ambas pautas posológicas por igual<sup>34</sup>.

Una pauta de administración una vez al año es una opción atractiva para tratar la osteoporosis ya que aportaría una protección ósea asegurada durante el año completo. Además, como ya hemos mencionado, la administración intravenosa produce un inicio de la actividad más rápido que el obtenido con bifosfonatos orales<sup>19</sup>.

### Tolerabilidad

En general, si comparamos la tolerabilidad de los pacientes al ácido zoledrónico frente al placebo, ésta ha sido buena<sup>23,24</sup>. Si bien es cierto que el número de efectos adversos en el grupo que obtuvo ácido zoledrónico fue mayor que el del placebo, éstos fueron en su mayoría leves y transitorios. Mientras que en el HORIZON-PTF la incidencia de efectos adversos fue del 95,5% y 93,9% respectivamente, con una p-valor significativa igual a 0,002; en el HORIZON-RFT no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Sin embargo, en el HORIZON-PTF no hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de eventos adversos graves o el abandono de pacientes del estudio (29,2% frente al 30,1% y 38,3% frente al 41,2% respectivamente).

Los síntomas más frecuentes fueron comunicados en los tres días siguientes a la perfusión del medicamento. Éstos fueron pirexia, síntomas pseudo-gripales, mialgias, cefaleas y artralgias. Por lo general dichos síntomas se clasificaron como leves o moderados y remitieron en un plazo de 3 días. La proporción de pacientes que recibieron ácido zoledrónico que a su vez tuvieron algún síntoma postadministración fue significativamente

mayor frente a la del grupo placebo tras el primer día (31,6% frente al 6,2%), segundo día (6,6% frente al 2,1%) y tras el tercer día (2,8% frente al 1,1%). Es importante señalar que en pacientes del estudio HORIZON-RFT que recibieron paracetamol en el momento de y después de la perfusión del tratamiento, solamente las mialgias y la pirexia fue significativamente mayor en el grupo que recibió ácido zoledrónico<sup>14</sup>.

Una terapia anual con ácido zoledrónico no está relacionada con una toxicidad renal a largo plazo. Aunque entre los días 9 y 11 después de la perfusión, el 1,3% de las pacientes del grupo tratado con ácido zoledrónico presentaron un aumento de más de 0,5 mg/dl en la concentración sérica de creatinina, frente a un 0,4% de las pacientes del grupo placebo, estos cambios fueron transitorios; al cabo de 30 días, en más del 85% de las pacientes, las concentraciones habían vuelto a situarse dentro de un margen de 0,5 mg/dl con respecto a los valores previos a la perfusión y en el resto habían retornado a dichos niveles en la siguiente revisión anual. Al cabo de tres años de tratamiento, no se observaron diferencias significativas entre la toma de placebo o de ácido zoledrónico en cuanto a las concentraciones de creatinina sérica ni al aclaramiento de creatinina<sup>13,14</sup>.

Además, aunque después de 9-11 días de la primera perfusión, 49 pacientes del grupo tratado con ácido zoledrónico tenían un calcio sérico menor de 2,075 mmol/l, frente a 1 paciente en el grupo placebo, todos los eventos fueron transitorios y asintomáticos.

Por lo general la tolerabilidad cardiovascular fue similar en los pacientes de ambos grupos. Sin embargo, el 6,9% de las pacientes tratadas con ácido zoledrónico presentaron arritmias, y fue significativamente mayor ( $p=0,003$ ) que en el grupo placebo donde un 5,3% de las pacientes la desarrolló. Mientras que en el HORIZON-RFT, no se obtuvo una notable diferencia en la incidencia de arritmias graves (un 1,1% frente al 1,3% de las pacientes en el grupo del ácido zoledrónico y del placebo respectivamente), es importante señalar que la incidencia de fibrilación auricular en el HORIZON-PTF sí fue significativamente mayor en el grupo tratado con el bifosfonato frente al del placebo (un 1,3% frente a un 0,5% respectivamente, con una p-valor  $<0,001$ ). Sin embargo, tras la evaluación, el número de pacientes cuya fibrilación auricular se notificó como evento adverso grave apenas varió (50 en el grupo tratado con ácido zoledrónico y 17 en el grupo placebo). Posteriormente, varios meta-análisis han confirmado que no existe asociación entre el uso de bifosfonatos y la fibrilación auricular<sup>35-39</sup>.

Es bien sabido que la mayoría de los casos de osteonecrosis de maxilares han sido observados en pacientes con cáncer tratados con dosis frecuentes y muy elevadas de bifosfonatos intravenosos<sup>40-42</sup>. Sin embargo, en el estudio referencia HORIZON-PFT no hubo notificaciones espontáneas de osteonecrosis de mandíbula. Mediante una búsqueda en base de

datos de eventos adversos del ensayo, que se siguió de una evaluación por parte de expertos, se identificaron dos casos de posible osteonecrosis de maxilares (uno en el grupo placebo y el otro en el tratado con ácido zoledrónico). En ambas pacientes, se produjo un retraso de la curación tras una manipulación quirúrgica, y los dos casos se resolvieron posteriormente con tratamiento antibiótico y desbridamiento<sup>8,14</sup>. Cuatro pacientes que recibieron ácido zoledrónico desarrollaron una osteonecrosis de rodilla o cadera, frente a tres pacientes del grupo tratado con placebo<sup>8</sup>. En este sentido, un documento de posición de la SEIOMM realizado conjuntamente con la totalidad de sociedades científicas nacionales dedicadas a la osteoporosis y todas las sociedades odontológicas y/o maxilofaciales, estableció que el ácido zoledrónico utilizado a las dosis que se emplea en el tratamiento de la osteoporosis, no incrementa el riesgo de osteonecrosis de maxilares<sup>43</sup>.

Finalmente, se constató un ligero aumento del riesgo de eventos adversos oftalmológicos inflamatorios en los 15 días siguientes a la perfusión<sup>8</sup>, tal como se ha comunicado en relación con otros bifosfonatos. Sin embargo dichos eventos se trataron y resolvieron con tratamiento ambulatorio en todos los casos.

### Recomendaciones de dosis y vía de administración

El ácido zoledrónico recibió la aprobación de las autoridades regulatorias de EE.UU (FDA) y de la Unión Europea (EMA) como el primer y único tratamiento de una vez al año para mujeres con osteoporosis postmenopáusica.

En la Unión Europea y en Estados Unidos, se ha aprobado el uso del ácido zoledrónico como tratamiento frente a la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas en riesgo de fractura. También ha sido aprobado en pacientes, que han sufrido una fractura de cadera por traumatismo, y en Europa en hombres que padezcan de osteoporosis y que tengan un mayor riesgo de sufrir una fractura.

Se recomiendan 5 mg intravenosos anuales de ácido zoledrónico, administrados en una única infusión de 100 ml durante un mínimo de 15 minutos. Antes de la infusión se recomienda constatar los niveles sanguíneos de calcio sérico y realizar el cálculo de la aclaración de creatinina a partir de la determinación de la creatinina sérica. Asimismo, se debe comprobar el estado de hidratación previo del paciente y aconsejarle beber agua, por lo menos dos vasos antes de la infusión y continuar después con una hidratación normal. Un suplemento de calcio y vitamina D también es recomendado.

En pacientes mayores de 65 años o con una insuficiencia renal leve/moderada no se requiere ajustar las dosis de ácido zoledrónico. En la Unión Europea tampoco se recomienda ajustar las dosis en pacientes que sufran una insuficiencia hepática, no así en Estados Unidos. Finalmente, no se recomienda un tratamiento con este bifosfonato de tercera generación, en pacientes que padezcan

una insuficiencia renal grave (aclaración de creatinina < 35 mL/min).

La Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) en la actualización de sus guías para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, esteroidea y del varón recomienda considerar al ácido zoledrónico como un fármaco con grado de recomendación A para la reducción de las fracturas osteoporóticas vertebrales, no vertebrales y de cadera<sup>2</sup>.

### Ácido Zoledrónico como tratamiento preventivo

Cada vez se van publicando más artículos en los que se demuestra una eficacia del ácido zoledrónico en la prevención de pérdida ósea en pacientes.

Un estudio publicado recientemente demostró que un tratamiento cada tres meses de ácido zoledrónico durante un año, era eficaz contra la pérdida de masa ósea durante el primer año de la quimioterapia de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama<sup>44</sup>. Es importante mencionar que una quimioterapia adyuvante se asocia con una reducción significativa de la densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, por eso la importancia de un tratamiento eficaz que frene este hecho.

En el estudio, 101 mujeres fueron asignadas al azar, 85 completaron 12 meses y 62 completaron las evaluaciones durante los siguientes 24 meses. En el grupo placebo, el C-telopéptido sérico (CTX) aumentó progresivamente durante los primeros 12 meses, regresó hacia la base, pero se mantuvo significativamente por encima de la línea de base tras 24 meses. En columna lumbar, la DMO disminuyó desde el valor basal un 5,5% a los 12 meses y un 6,3% a los 24 meses. Del mismo modo, tras 24 meses, la cadera total y cuello femoral BMD disminuyó en un 2,6% y un 2,4%, respectivamente. Sin embargo, en los pacientes que obtuvieron zoledronato, la DMO se mantuvo estable ( $p < 0,0001$  en comparación con el placebo). Aunque el CTZ sérico disminuyó significativamente a los 6 meses, estos niveles regresaron a los valores basales a los 12 meses, permaneciendo estables durante los siguientes 24 meses.

También hay estudios que intentan establecer el papel del ácido zoledrónico en la prevención de pérdida de DMO en mujeres postmenopáusicas. Un ejemplo es el estudio llevado a cabo por McClung *et al.* cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del ácido zoledrónico para prevenir pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea<sup>45</sup>. En este ensayo clínico de 2 años de duración, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, fueron seleccionadas al azar mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea para recibir 5 mg de ácido zoledrónico por vía intravenosa en el momento de la aleatorización y en el mes 12 (dos dosis de 5 mg de ácido zoledrónico intravenoso cada año), 5 mg de ácido zoledrónico por vía intravenosa sólo en el momento de la aleatorización y placebo en el mes 12, o placebo en la asignación al azar y en el mes 12.

Tabla 2. Costo anual de diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis. Elaboración propia a partir de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. Versión 198, (7-9-2010)

Principio activo	Nombre comercial	Dosis. Período.Vía.	Presentación	Costo envase 28 días (Euros sin IVA)	Costo anual (Euros sin IVA)*
Ácido zoledrónico	Aclasta	5 mg. Anual i.v.	Frasco 100 ml	406,39	406,39**
Alendronato	Fosamax	70 mg. Semanal. Oral	Comprimidos. Envase con 4	21,19	275,47
Alendronato	Varios genéricos	70 mg. Semanal. Oral	Comprimidos. Envase con 4	15,42	200,46
Alendronato + Vitamina D	Fosavance	70 mg. Semanal. Oral	Comprimidos. Envase con 4	27,47	357,11
Risedronato semanal	Acrel. Actonel	35 mg. Semanal. Oral	Comprimidos. Envase con 4	33,34	433,42
Risedronato semanal	Genéricos	35 mg. Semanal. Oral	Comprimidos. Envase con 4	22,93	298,09
Risedronato mensual	Acrel. Actonel	75 mg. Mensual 2 días. Oral	Comprimidos. Envase con 2	33,32	399,84
Ibandronato	Bonviva. Bondenza	150 mg. Mensual. Oral	Comprimidos. Envase con 1	33,32	399,84
Ranelato de Estroncio	Protelos. Osseor	2 g. Diaria. Oral	Sobres. Envase con 28	47,49	617,37
PTH 1-34	Forsteo	20 µg. Diaria. Subcutánea	Pluma precargada. Envase con 28 dosis	384,79	5.002,87
PTH 1-84	Preotact	100 µg. Diaria. Subcutánea	2 cartuchos 14 dosis c/u	380,95	4.952,35
Raloxifeno	Evista. Optruma	60 mg. Diaria. Oral	Comprimidos. Envase con 28	33,08	430,04
Calcitonina nasal	Miacalcic. Varios	200 UI. Diaria. Nasal	Nebulizador. Envase con 28 dosis	72,13	937,69

\*Calculado sobre 13 envases al año, ya que debe tenerse en cuenta que los comprimidos con envases de 28 proporcionan al año  $28 \times 12$  meses = 336 comprimidos. Es necesario más de 1 envase adicional (29 comprimidos) para completar los 365 días del año, con la excepción del ibandronato.

\*\*En el caso del ácido zoledrónico debe añadirse el costo de 1 jeringa, aguja y un suero salino de 100 ml, más el costo del personal del Hospital de día o lugar donde se administre, que es variable de un centro hospitalario a otro.

Sus resultados mostraron que, tanto en el grupo que recibió las dos dosis de ácido zoledrónico anuales, como el que recibió una dosis, se producía un incremento estadísticamente significativo mayor de DMO en columna lumbar, en comparación con el grupo que recibió placebo (un 5,18% y un 4,42% en comparación con un -1,32%, respectivamente,  $P < 0,001$ ). Del mismo modo, obtuvieron un incremento estadísticamente significativo mayor en la DMO de cadera, cuello femoral y trocánter en el mes 12 y 24 (todos con un  $p$  valor  $< 0,001$ ). Finalmente en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico se produjo una reducción estadísticamente significativa de los marcadores de recambio óseo, aunque los cambios en el grupo que obtuvo dos una dosis anual cada año fueron mayores. La incidencia global de acontecimientos adversos y los efectos adversos graves fue similar en todos los grupos de tratamiento.

### Coste-beneficio

La osteoporosis supone una carga económica considerable en los recursos sanitarios<sup>46-48</sup>. Es por ello que las consideraciones fármaco-económicas son factores importantes en la selección del tratamiento antiosteoporótico. En la actualidad, el precio del ácido zoledrónico no es elevado en comparación con otros fármacos. Una infusión de ácido zoledrónico cuesta en España 422,65 € (PVPiva). En la Tabla 2 podemos observar el costo anual del ácido zoledrónico en comparación con otros fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis.

### Conclusión

La administración intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico una vez al año ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de fracturas vertebrales en pacientes con osteoporosis postmenopáusicas o de fractura de cadera por traumatismo leve. A su vez produce aumento en la densidad mineral ósea y reducciones en los marcadores de recambio óseo, siendo generalmente bien tolerado. Su administración anual hace que sea una opción de tratamiento cómoda y eficaz, de tal manera que la adherencia del paciente al tratamiento es óptima, y manteniendo la protección del hueso durante todo un año. Todo ello hace del ácido zoledrónico un fármaco de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis.

### Bibliografía

- Licata AA. Update on therapy for osteoporosis. *Orthop Nurs* 2007;26:162-6; quiz 67-8.
- Comité de expertos de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;1:53-60.
- Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999;9(Suppl 2):S66-S80.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2961-78.
- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis—an update. *Horm Metab Res* 1997;29:145-50.
- Shinoda H, Adamek G, Felix R, Fleisch H, Schenk R, Hagan P. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1983;35:87-99.
- Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38:617-27.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
- Delmas PD, Munoz F, Black DM, Cosman F, Boonen S, Watts NB, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009;24:1544-51.
- Eastell R, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3215-25.
- Eastell R, Lang T, Boonen S, Cummings S, Delmas PD, Cauley JA, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2010;21:1277-85.
- Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
- Recker RR, Delmas PD, Halse J, Reid IR, Boonen S, Garcia-Hernandez PA, et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 2008;23:6-16.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007;357:nihp440967.
- Eriksen EF, Lyles KW, Colon-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2009;24:1308-13.
- Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Jama* 2001;286:2815-22.
- Hajcsar EE, Hawker G, Bogoch ER. Investigation and treatment of osteoporosis in patients with fragility fractures. *Cmaj* 2000;163:819-22.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *Jama* 2001;285:320-3.
- Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007;40:1238-43.
- Kim SW, Park DJ, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr J* 2005;52:667-74.
- Orwoll E, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70 mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: A randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res*.
- Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1861-8.
- Heffernan MP, Saag KG, Robinson JK, Callen JP. Prevention of osteoporosis associated with chronic glucocorticoid therapy. *Jama* 2006;295:1300-3.

24. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560-7.
25. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
26. Orwoll E, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70 mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: A randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2010.
27. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-60.
28. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.
29. Downey TW, Foltz SH, Bocuzzi SJ, Omar MA, Kahler KH. Adherence and persistence associated with the pharmacologic treatment of osteoporosis in a managed care setting. *South Med J* 2006;99:570-5.
30. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005;80:856-61.
31. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922-8.
32. Silverman SL, Gold DT, Cramer JA. Reduced fracture rates observed only in patients with proper persistence and compliance with bisphosphonate therapies. *South Med J* 2007;100:1214-8.
33. van Eijken M, Tsang S, Wensing M, de Smet PA, Grol RP. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. *Drugs Aging* 2003;20:229-40.
34. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41:122-8.
35. Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM, Rejnmark L, Mosekilde L. Risk of atrial fibrillation associated with use of bisphosphonates and other drugs against osteoporosis: a cohort study. *Calcif Tissue Int* 2010;86:335-42.
36. Kim SY, Kim MJ, Cadarette SM, Solomon DH. Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R30.
37. Arslan C, Aksoy S, Dizdar O, D SD, Harputluoglu H, Altundag K. Zoledronic acid and atrial fibrillation in cancer patients. *Support Care Cancer* 2010.
38. Mak A, Cheung MW, Ho RC, Cheak AA, Lau CS. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:113.
39. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009;32:219-28.
40. Khan A. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *BMJ* 2010;340:c246.
41. Gebara SN, Moubayed H. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients taking bisphosphonates. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1541-7.
42. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, Polyzos NP, Kamposioras K, Pesce LL. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:433-9.
43. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, E JG, et al. Osteonecrosis de los maxilares. Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;1:41-52.
44. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, Shao T, Cremers S, Brafman L, et al. Prevention of bone loss by zoledronic acid in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy persist up to one year following discontinuing treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:559-66.
45. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114:999-1007.
46. Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA. The societal burden of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:186-91.
47. Keen RW. Burden of osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporos Rep* 2003;1:66-70.
48. Kanis JA, Johnell O. The burden of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 1999;22:583-8.