

Rev Soc Esp Dolor  
2014; 21(6): 328-337

## *Actualización en el tratamiento de la osteoporosis. Manejo desde una unidad del dolor (1.ª parte)*

R. Álvarez Álvarez, F. Mendoza Garcés, F. Torre Mollinedo, A. Callejo Orcasitas  
y A. Arizaga Maguregui

*Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Galdakao-Usansolo. Galdakao-Vizcaya*

---

Álvarez Álvarez R, Mendoza Garcés F, Torre Mollinedo F, Callejo Orcasitas A, Arizaga Maguregui A. Actualización en el tratamiento de la osteoporosis. Manejo desde una unidad del dolor (1.ª parte). Rev Soc Esp Dolor 2014; 21(6): 328-337.

### ABSTRACT

Osteoporosis (OP) is defined as a skeletal disorder characterized by decreased bone strength, which predisposes to an increase in fracture risk. In Europe produced 2.7 million fragility fractures in both men and women with a direct cost of 36 billion euros. These fractures are associated with increased morbidity and mortality. The risk of osteoporotic fracture is determined by the presence of one or more risk factors and decreased bone mineral density (BMD) assessed by Dual Energy technique absorptiometry X-ray (DEXA) densitometry. The indication for treatment is made based on the absolute risk of fragility fracture. In patients with a low risk of fracture are sufficient hygienic measures, preventing falls and maintaining an adequate intake of calcium and vitamin D. In patients with a moderate risk should be individualized drug treatment need and initiate treatment in those at high risk of fracture. The most commonly used drugs are bisphosphonates, inhibitors of bone resorption, also used as hormone teriparatide, osteoanabolic drug and monoclonal antibodies such as denosumab.

**Key words:** Osteoporosis. Bisphosphonates. Teriparatide. Denosumab. Vertebroplasty.

---

Agradecimientos: Ilona Andoin, delegada comercial de Lilly.

Recibido: 01-11-13.  
Aceptado: 03-03-14.

### RESUMEN

La osteoporosis (OP) se define como una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a un aumento en el riesgo de fracturas. En Europa se producen 2,7 millones de fracturas por fragilidad, tanto en hombres como mujeres, con un coste directo de 36 billones de euros. Estas fracturas se asocian con un incremento en la morbilidad y mortalidad. El riesgo de fractura osteoporótica viene determinado por la presencia de uno o más factores de riesgo y el descenso de la densidad mineral ósea (DMO) valorado mediante la técnica Dual Energy X-ray absorptiometry (DEXA), densitometría. La indicación de tratamiento se realiza en función del riesgo absoluto de fractura por fragilidad. En los pacientes con un bajo riesgo de fractura son suficientes las medidas higiénicas, prevención de caídas y mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. En los pacientes con un riesgo moderado se debe individualizar la necesidad de tratamiento farmacológico e iniciar el tratamiento en aquellos con alto riesgo de fractura. Los fármacos más utilizados son los bifosfonatos, inhibidores de la reabsorción ósea, también se utilizan fármacos osteoanabólicos como la hormona teriparatida y anticuerpos monoclonales como el denosumab.

**Palabras clave:** Osteoporosis. Bifosfonatos. Teriparatida. Denosumab. Vertebroplastia.

### INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) se define como una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a un aumento en el riesgo de fracturas. La resistencia ósea refleja la integración entre la densidad y la calidad ósea. La densidad ósea está determinada por el valor de máximo de masa ósea y la calidad ósea depende de la arquitectura, el recambio óseo, la acumulación de microlesiones y la mineralización (1). La posibilidad de

desarrollar fracturas por fragilidad o bajo impacto es lo que establece la importancia de esta entidad. Se definen así aquellas que ocurren espontáneamente, provocadas por un traumatismo cuya fuerza habitualmente no produciría fractura o tras una caída de una altura no mayor a la del paciente. Las fracturas suelen afectar a la cadera, vértebras, antebrazo, extremo proximal del húmero, pelvis, costillas y extremo distal de tibia y peroné. Representan el 80 % de las fracturas en mujeres menopáusicas de más de 50 años. Se estima que a los 75 años, 1/3 de las mujeres tendrá al menos una fractura vertebral. La presencia de fractura de cadera, vertebral y no vertebral incrementa el riesgo de otras fracturas y la mortalidad posterior (2). En Europa se producen 2,7 millones de fracturas por fragilidad, tanto en hombres como mujeres, con un coste directo de 36 billones de euros (3). En el caso de las fracturas de cadera, producen dolor agudo, pérdida de función y hospitalización, con una recuperación lenta y a menudo incompleta. La mayoría de los fallecimientos ocurren en los primeros 3-6 meses, de las cuales el 20-30 % son por la fractura en sí misma. Las fracturas vertebrales cursan con dolor agudo y pérdida de la funcionalidad, pero pueden cursar sin síntomas que comprometan la vida, aunque tienden a recurrir. Por tanto la osteoporosis y las fracturas secundarias a la misma son una entidad de gran importancia sociosanitaria que en ciertos grupos de edad puede estar infratratada, con las implicaciones socioeconómicas que ello conlleva.

El objetivo de este artículo es conocer el estado actual de las guías terapéuticas en el tratamiento de la osteoporosis, así como el manejo de las complicaciones secundarias. Es una patología cuyo diagnóstico y control realizan reumatólogos, médicos internistas y médicos de familia. Sin embargo, no es infrecuente encontrarnos en las Unidades del Dolor a pacientes que acuden por dolor intenso secundario a complicaciones derivadas de la osteoporosis como un aplastamiento vertebral (Fig. 1) y que no tienen un tratamiento previo de la enfermedad. Además del control analgésico es necesario conocer los diferentes tratamientos para la osteoporosis. Para esta revisión se han consultado las bases de datos de EMBASE, FISTERRA, OVID y UpToDate.

## RIESGO DE FRACTURA POR OSTEOPOROSIS

La densidad mineral ósea (DMO) es la cantidad de masa ósea por unidad de volumen (densidad volumétrica) o por unidad de área (densidad de área). El objetivo de la DMO es proporcionar criterios diagnósticos y pronósticos acerca de la probabilidad de futuras fracturas y una base de datos donde observar la evolución de los pacientes con o sin tratamiento (4). El riesgo de fractura osteoporótica viene determinado por la presencia de uno o más factores de riesgo (5) (Tabla I) y el descenso de la densidad mineral ósea (DMO)

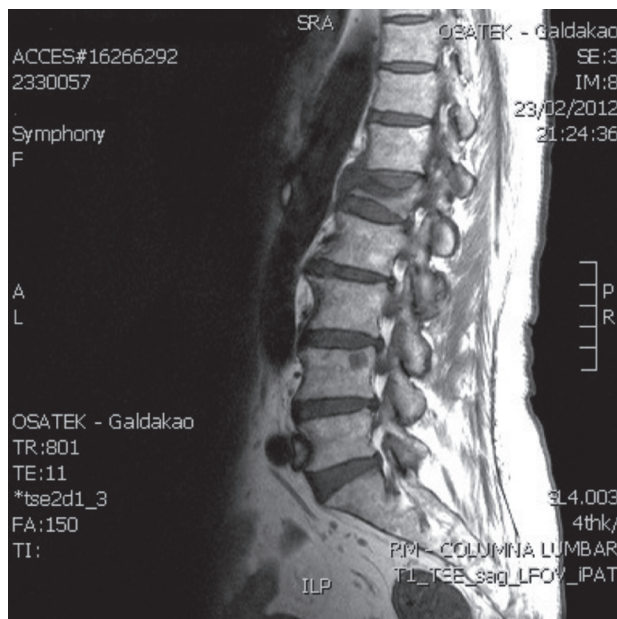


Fig. 1. Aplastamiento vertebral osteoporótico de L1.

valorado mediante la técnica Dual Energy X-ray absorptiometry (DEXA), densitometría (6) (Tabla II). La mayoría de las fracturas ocurren en mujeres y hombres que no tienen osteoporosis según los criterios de la DEXA. De este modo aquellos individuos con OP ( $T\text{-score} < -2,5$  DS) tienen un

TABLE I. FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA SECUNDARIO A OSTEOPOROSIS (7)

<i>Riesgo elevado</i>
Edad > 65 años
Historia de fracturas previas por fragilidad
Antecedentes de fractura de cadera en familiares de 1.º grado
Tratamiento con corticoides (más de 5 mg/día de cortisona, periodo superior a 3 meses)
Bajo peso corporal (IMC < 20 kg/m <sup>2</sup> )
Caídas (más de 2 caídas en el último año)
<i>Riesgo moderado</i>
Exceso en la ingesta de alcohol y tabaco
Menopausia precoz (45 años)
Artritis reumatoide, artropatías inflamatorias
Osteoporosis secundaria: hipogonadismo, amenorrea primaria y secundaria, síndrome de malabsorción, hepatopatías, enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía

**TABLA II.** MEDICIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO), MEDIANTE DENSITOMETRÍA, DEXA (DUAL ENERGY X-RAY ABSORTIOMETRY) (8)

Definición	DEXA
Normal	T-score > -1 DS
Baja densidad ósea (osteopenia)	T-score < -1 y > -2,5 DS
Osteoporosis	T-score < -2,5 DS
Osteoporosis severa	Presencia de fractura por fragilidad y baja densidad ósea

elevado riesgo relativo de sufrir una fractura pero la mayoría de las fracturas por fragilidad se producen en pacientes con baja densidad ósea u osteopenia (*T-score* entre < -1 y > -2,5 DS), esto se debe a que el mayor número de pacientes se encuentra en esta categoría. Por lo tanto, los factores de riesgo son independientes de la DMO y son importantes para la predicción de una posible fractura por fragilidad. Los de más peso estadístico son la edad y una historia previa de fracturas por fragilidad. Estos factores de riesgo son fácilmente detectados en la historia clínica y en la exploración, y en conjunto son altamente predictivos de baja densidad ósea y de futuras fracturas de cadera incluso en ausencia de una DEXA (7).

Existe un consenso en realizar una evaluación del riesgo de fractura y osteoporosis en mujeres de más de 65 años y varones de más de 75 años. Algunos autores indican recoger en la historia clínica la presencia de factores de riesgo para OP y fracturas por fragilidad además de cuantificar el riesgo en mujeres y varones de más de 55 años (2). En 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve la herramienta "Fracture Risk Assessment Tool" (FRAX) que estima el riesgo absoluto de sufrir una fractura osteoporótica (combina cadera, vértebra, hombro o muñeca) a los 10 años, en una población de 40 a 84 años de edad, para mujeres y hombres sin tratamiento previo, en función de unos factores de riesgo con o sin información de la densidad mineral ósea. El FRAX ha sido validado en 40 cohortes sobre un millón de pacientes, aunque existen estudios que demuestran que infravalora el riesgo en determinados grupos de población; su uso ha demostrado que permite una mejor racionalización en la evaluación de la densidad mineral ósea y orientación del tratamiento (8). Según su resultado, el riesgo de fractura se estimará en: bajo, si el riesgo absoluto de fractura osteoporótica es inferior al 10 %, moderado entre 10-20 % y alto riesgo si es superior al 20 % (9). Es una herramienta fácil de utilizar y la podemos encontrar en Internet (10).

La medición de la DMO es un factor más a tener en cuenta en la evaluación global del riesgo de fractura; puede estar indicada en mujeres y hombres mayores de 65 años con riesgo moderado de fractura (calculado a través del FRAX) cuando el valor de su resultado pueda suponer un

cambio en la actitud terapéutica, antes del inicio de tratamientos que puedan afectar a la DMO y en pacientes menores de 40 años con factores de riesgo muy elevado de fractura, como antecedentes de varias fracturas por fragilidad o tratamiento con altas dosis de glucocorticoides (9,11).

Respecto a otras pruebas, parece razonable solicitar una analítica rutinaria con hemograma, VSG, calcio, fósforo, albúmina, creatinina, fosfatasa alcalina, transaminasas, hormonas tiroideas, así como calcio en orina de 24 h. La determinación de la vitamina D no está indicada de forma rutinaria en pacientes sanos con bajo riesgo de déficit. En el momento actual no existe indicación para la solicitud rutinaria de marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Su medición puede ser útil para ayudar a identificar sujetos con un mayor riesgo de fractura y para valorar de forma precoz la respuesta al tratamiento, tanto antirresortivo como osteoformador (9,12).

## TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

La indicación de tratamiento se realiza en función del riesgo absoluto de fractura por fragilidad. En los pacientes con un bajo riesgo de fractura son suficientes las medidas higiénicas y de prevención de caídas, mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, siempre que no exista algún factor de riesgo que implique una pérdida rápida de DMO. En los pacientes con un riesgo moderado de fractura se debe individualizar la necesidad de tratamiento farmacológico según los factores de riesgo del FRAX y aquellos que no se computan en él. En los pacientes con alto riesgo de fractura se inicia el tratamiento farmacológico, aquí están incluidos las mujeres de más de 50 años que han tenido una o más fracturas por fragilidad (8). El tratamiento consta de medidas generales, tratamiento farmacológico y técnicas intervencionistas en determinadas situaciones.

### Medidas generales

Las constituyen una correcta nutrición, el ejercicio físico y la prevención de las caídas. En la nutrición se recomienda una

ingesta adecuada de calorías, calcio de 1.000-1.200 mg/día y de 700-1.000 ui/día de vitamina D, ya que disminuyen el riesgo de fractura y el riesgo de caídas (13). Se recomienda que el aporte de estos nutrientes sea a través de la dieta y evaluar la necesidad de suplementos para llegar a la dosis referidas (12). Actualmente está en controversia el uso de suplementos de calcio y vitamina D en la dieta ya que se ha asociado a un aumento de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio (IAM) y accidentes cerebrovasculares (ACV). La evidencia disponible que relaciona el uso de suplementos de calcio solo o en asociación con vitamina D con un aumento de eventos cardiovasculares es controvertida. Es importante reforzar el consumo de alimentos ricos en dicho mineral y no suplementar a quien no tiene deficiencia. El ejercicio físico mejora la masa muscular, la capacidad física, el dolor y la vitalidad. Se asocia a una disminución del riesgo de fractura de cadera y un aumento de la DMO en mujeres postmenopáusicas (14). A pesar de todo, el efecto del ejercicio sobre DMO es escaso. Respecto a la prevención de las caídas existen estudios en población anciana que demuestran su disminución, mediante estrategias multifactoriales como un adecuado aporte nutricional, ejercicio físico y evaluación de los factores de riesgo, aunque no consiguen una disminución significativa en la

reducción del riesgo de fractura (15). La utilización de sistemas protectores de cadera puede reducir la incidencia de fracturas, sobre todo en pacientes institucionalizados, aunque existen dudas sobre su eficacia (16).

### Tratamiento farmacológico

Existen diversos fármacos en el tratamiento de la osteoporosis con diferentes mecanismos de acción; su eficacia en la prevención de los diferentes tipos de fractura se presenta en la tabla III (17,18).

#### *Bifosfonatos*

Son fármacos análogos de los pirofosfatos naturales, su mecanismo de acción es inhibir la resorción ósea mediante la disminución de la actividad de los osteoclastos y estimular su apoptosis. Son los más utilizados en el tratamiento de la OP, en los algoritmos de decisión clínica se recomiendan como primera línea de elección. El *alendronato* (Fosamax®) 10 mg al día (70 mg semanales) reduce clínica y estadísticamente las fracturas vertebrales, no vertebrales,

**TABLA III. EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS EN POBLACIÓN DE MUJERES POSMENOPÁUSICAS (24,25)**

			<i>Fractura vertebral</i>	<i>Fractura de cadera</i>	<i>Fractura no vertebral</i>
Bifosfonatos	Alendronato	Prevención primaria*	+	+	+
		Prevención secundaria**	+	+	+
	Risedronato	P. primaria	+	+	+
		P. secundaria	+	+	+
	Etidronato	P. primaria	+	+	No efecto
		P. secundaria	+	+	No efecto
	Zoledronato	P. primaria	+	+	+
		P. secundaria			
Ralenato de estroncio		P. primaria	+	Dudoso	+
		P. secundaria	+	+	+
Raloxifeno		P. primaria	+	No efecto	No efecto
		P. secundaria	+	No efecto	No efecto
Teriparatida			+	No efecto	+
Denosumab			+	+	+

\*Prevención primaria: sin antecedentes de fractura por fragilidad. \*\*Prevención secundaria: con antecedentes de fractura por fragilidad.

de cadera y de muñeca en la prevención secundaria. No se encontraron resultados estadísticamente significativos para la prevención primaria, con la excepción de las fracturas vertebrales, para las que la reducción es clínicamente importante (19). El risedronato (Acrel<sup>®</sup>, Actonel<sup>®</sup>) 5 mg/día (35 mg semanales) tiene un efecto positivo sobre la DMO y reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis establecida (20). El etidronato (Osteum<sup>®</sup>) fue el primer bifosfonato utilizado en la clínica, es eficaz en la reducción de fracturas vertebrales a 2 años pero no sobre el resto de fracturas; no se recomienda como primera línea de tratamiento (21). La biodisponibilidad oral de los bifosfonatos es baja, entre 1 y 3 % de la dosis ingerida; además su absorción se altera con la comida, calcio, café o zumo de naranja. Se han descrito casos de estomatitis, esofagitis, úlceras esofágicas, perforaciones y sangrado intestinal principalmente con alendronato en pacientes que no han cumplido correctamente las pautas de administración (22). En una revisión llevada a cabo en Europa se ha asociado al tratamiento con bifosfonatos la aparición de fracturas atípicas de fémur. La frecuencia de fracturas es muy baja, el balance beneficio/riesgo se mantiene favorable a su utilización; se ha propuesto como factor de riesgo el uso prolongado de los bifosfonatos (23). Un problema a tener en consideración es la adherencia al tratamiento; la baja adherencia es común en los casos de osteopenia y osteoporosis. Se estima que el 45-50 % dejan el tratamiento al cabo de un año de su indicación lo que se asocia a una menor ganancia de la DMO y un aumento significativo en el riesgo de fracturas (24).

El ácido zoledrónico (Zometa<sup>®</sup>, Aclasta<sup>®</sup>) es un aminobifosfonato para uso intravenoso. Se utiliza en el tratamiento del mieloma y en metástasis óseas secundarias a neoplasias de próstata y mama. En el tratamiento de la osteoporosis se observó que dosis de 5 mg endovenosos anuales durante 3 años disminuyen el riesgo de fractura vertebral en un 70 % y el riesgo de fractura de cadera en un 41 %. Las fracturas no vertebrales se redujeron en un 25 % (25). El efecto adverso a destacar es la osteonecrosis de mandíbula, que aparece fundamentalmente (95 % de los casos) en pacientes oncológicos con altas dosis de zolendronato y pamidronato. También se han descrito casos de pacientes tratados con bifosfonatos orales. Se consideran factores de riesgo, independientemente de la dosis del fármaco y la vía de administración la extracción dentaria, cirugía del hueso mandibular, mala higiene de prótesis, diabetes (26).

#### *Ralenato de estroncio (Osseor<sup>®</sup>, Protelos<sup>®</sup>)*

Fármaco que incrementa la formación de hueso y reduce su reabsorción. Se presenta como una opción en prevención secundaria en caso de intolerancia o contraindicación de los bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas con DMO *T-score*

< -4/-2,5 mayores de 55 años sin factores de riesgo o mayores de 50 años con DMO *T-score* < -3,5 y 1 o más factores de riesgo para fractura. Reduce la incidencia de fracturas vertebrales y las no vertebrales en un 16 % hasta los 10 años (27). La dosis recomendada es de 2 g/día; su absorción se altera con la comida, la leche y derivados, por lo que debe prescribirse por la noche 2 horas después de la cena. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, antecedentes de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar e inmovilización temporal o permanente (23).

#### *Fármacos moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)*

Son fármacos que actúan como agonistas estrogénicos sobre el hueso, *raloxifeno* (Evista<sup>®</sup>, Optruma<sup>®</sup>), *bazedoxifeno* (Conbriza<sup>®</sup>). Es una opción en prevención secundaria en caso de intolerancia o contraindicación de los bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas con DMO *T-score* < -4/-2,5 mayores de 55 años sin factores de riesgo o mayores de 50 años con DMO *T-score* < -3,5 y 1 o más factores de riesgo para fractura. En el estudio MORE se observó una reducción de fracturas vertebrales osteoporóticas del 50 % a los 3 años (28). En mujeres posmenopáusicas disminuye el riesgo de cáncer de mama invasivo (29). Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, antecedentes de trombosis venosa profunda, enfermedad hepática, colostasis, sangrado uterino o cáncer de endometrio.

#### *Hormona teriparatida (Forsteo<sup>®</sup>)*

La teriparatida (TPD) es una formulación recombinante de la hormona paratiroidea humana endógena (PTH) que está formada por el fragmento amino-terminal de esta molécula (1-34 PTH). En noviembre de 2002 la TPD fue aprobada por la US Food and Drug Administration (FDA) y en 2003 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la osteoporosis (OP) en mujeres y más tarde en hombres. La administración es subcutánea cada 24 horas y la duración de la terapia es de 18-24 meses (30). La razón para esta limitación fue debido a aparición de osteosarcoma y otras neoplasias óseas en los estudios de Fischer en ratas, pero se debe puntualizar que los efectos fueron dosis y duración dependientes, con dosis entre 3 y 58 veces lo permitido en humanos (31). Se contraindica por lo tanto su uso en pacientes con historia de osteosarcoma o cualquier otro cáncer óseo incluyendo metástasis, riesgo de desarrollar osteosarcoma (enfermedad de Paget o radiación esquelética previa), y niños o adultos jóvenes con las epífisis todavía abiertas (32).

Al contrario que los bifosfonatos, los cuales actúan reduciendo la resorción o reabsorción ósea, la TPD es un agente

osteoblasto con unas características farmacológicas y biológicas similares a la PTH, que incluyen la formación y remodelado óseo a través de la estimulación de preosteoblastos, los cuales maduran en osteoblastos formadores de hueso, así como aumento de la reabsorción gastrointestinal y túbulo-renal de calcio. El tratamiento diario con TPD inyectable subcutánea se traduce en un aumento de la DMO. La formación de hueso comienza en el primer mes de tratamiento y alcanza su pico entre el sexto y noveno mes (33). El efecto inicial viene determinado por un aumento de los marcadores de formación ósea como el propéptido amino-terminal procólágeno tipo I (PINP) y de la osteocalcina. En una segunda fase aumentan los marcadores de reabsorción ósea como el telopéptido C-terminal (bCTX) y telopéptido amino-terminal de la colágena tipo I (NTX) (34). La microestructura del hueso mejora incrementando el grosor trabecular, densidad conectiva y reduciendo la separación trabecular (35). En un ensayo realizado en 1.637 mujeres posmenopáusicas, con al menos una fractura vertebral moderada o dos fracturas leves se aprecia una reducción del riesgo de fractura vertebral del 65 % y del 35 % en las no vertebrales, junto con un descenso en el número de fracturas no vertebrales del 53 % (36). Murad y cols. en un metaanálisis de 116 estudios con un total de 139.647 pacientes concluyen que la TPD tiene la mayor reducción en la incidencia de fractura vertebral, fractura de cadera y fractura no vertebral en comparación con otros tratamientos (37).

En los últimos años están surgiendo estudios donde se evalúan los posibles efectos en la reducción del dolor. En este ámbito podemos destacar un metaanálisis de cinco ensayos donde los pacientes tratados con TPD tienen un menor riesgo de presentar o empeorar la lumbalgia en comparación con pacientes que reciben placebo, alendronato o estrógenos (38). En algunos de estos ensayos la disminución del dolor de espalda parece asociarse con la reducción en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales dolorosas. Sin embargo en estudios observacionales recientes, EUROFOR (39) y EFOS (The European Forsteo Observational Study) (40), se encuentran reducciones significativas en el dolor de espalda independientemente de la presencia de nuevas fracturas vertebrales durante los primeros tres meses de tratamiento y que se mantienen después de los 18 meses con TPD. También se ha de reseñar que la TPD se ha utilizado en el tratamiento de fracturas atípicas femorales (41,42), osteonecrosis avascular (43), pseudoartrosis tras fractura o necesidad de rapidez en la consolidación de la fractura (44).

La experiencia mundial con la TPD es bastante más de 1 millón de pacientes/año y se puede afirmar que la seguridad en su uso está demostrado. Respecto a la incidencia de osteosarcoma sólo se han publicado tres casos en pacientes tratados con TPD (45). Debemos recordar que la epidemiología del osteosarcoma en adultos parece ser consistente

con la incidencia encontrada que es similar a población no seleccionada que no está en tratamiento con TPD. Por otra parte son varios los ensayos clínicos con humanos donde no se ha informado de ningún caso de osteosarcoma. Hipercalemia e hipercalcemia son los dos efectos secundarios del tratamiento más frecuentes. Ocasionalmente puede provocar hipotensión y taquicardia en las primeras dosis. Se han descrito náuseas y dolor de cabeza, aunque estos últimos síntomas parece no ser diferente respecto al placebo.

Antes de prescribir tratamiento con TPD se debe de medir la creatinina, el calcio en plasma y orina según las guías de la FDA y EMA (46). No debemos usarlo en pacientes con hipercalemia. Una vez comenzado el tratamiento respecto a la monitorización del calcio no existen guías donde indiquen cuándo hacerlo. La mayoría de ensayos clínicos suelen medir el nivel basal, primer, sexto y doceavo mes. Recordar que la medición del calcio plasmático sólo debe realizarse pasadas 24 horas de la última inyección de TPD. El ácido úrico debería medirse en el nivel basal y al sexto mes. Por último la frecuencia de mediciones de DMO es subjetiva pero la mayoría de investigadores consideran que no debe hacerse hasta pasado un año de tratamiento (47).

#### *Denoxumab (Prolia®)*

Es un anticuerpo monoclonal cuya vía de administración es subcutánea. El mecanismo de acción es la inhibición de los osteoclastos mediante la unión al ligando RANKL. RANKL es una citocina producida por los osteoblastos que activa el receptor RANK presente en los precursores osteoclastos y en los osteoclastos. A diferencia de los bifosfonatos, el denosumab no se acumula en el hueso. Tiene una vida media de aproximadamente 26 días y su aclaramiento es a través del sistema reticuloendotelial por lo que no depende de la función renal. Sus principales indicaciones son los SRE (*Skeletal-Related Events*), en pacientes con metástasis óseas a dosis de 120 mg, en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo aumentado de fracturas y en el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata a dosis de 60 mg cada 6 meses.

Respecto a la osteoporosis, en el ensayo randomizado FREEDOM con 7.808 mujeres, aplicando tratamiento con denosumab o placebo durante 6 meses, se observó una disminución significativa en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (-68 %). Además, también se contempló una reducción en la incidencia de fracturas no vertebrales y fracturas de cadera a los 3 años (-40 %; -20 %, respectivamente) (48,49).

En el cáncer de mama la pérdida de masa ósea es una complicación común. Entre sus causas se incluyen el fallo ovárico provocado por la quimioterapia y la terapia antihor-

monal con los inhibidores de la aromatasa. Los inhibidores de la aromatasa son la piedra angular del tratamiento de los tumores con receptor estrogénico positivo. Metaanálisis de ensayos en alrededor de 30.000 mujeres demuestran la capacidad para aumentar la reabsorción ósea y por lo tanto la incidencia de fracturas, que puede llegar al 47 % (50). Los efectos del fármaco en la minimización de la pérdida ósea en estas mujeres fue investigado en el Hormone Ablation bone Loss Trial in Breast Cancer (HALT-BC), en el que 252 mujeres que recibían tratamiento con inhibidores de la aromatasa fueron aleatorizadas a recibir denosumab o placebo, con dosis de 120 mg cada 4 semanas. Al año, se contempló un incremento de la DMO de un 4,8 % en el grupo del denosumab, y a los 2 años un 80 % del grupo tenía un incremento de más del 3 % (51). En septiembre de 2011 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la indicación en mujeres que recibían inhibidores de la aromatasa. Actualmente hay estudios en fase III que exploran el efecto del denosumab frente a placebo para investigar si prolonga la supervivencia libre de tumor.

Respecto al cáncer de próstata la deprivación androgénica (ADT) con GnRH es el principal tratamiento para pacientes con metástasis en el cáncer de próstata. El estado hipogonadal resultante está asociado con un aumento de la reabsorción ósea y un incremento significativo de fracturas. Un estudio de unos 50.000 hombres en el programa SEER y el Medicare mostró una incidencia del 19,4 % en aquellos que recibieron ADT, frente al 12,6 % que no lo recibieron. El denosumab ha sido estudiado en la Hormone Ablation Bone Loss Trial in Prostate Cancer (HALT-PC), en pacientes que recibieron ADT que no tenían metástasis. En un grupo de 1.468 hombres que recibieron denosumab se comprobó un descenso del 62 % en la incidencia de fractura vertebral, con un aumento significativo de la DMO (52). En septiembre de 2011 la FDA aprobó la indicación del denosumab para incrementar la masa ósea en pacientes con cáncer de próstata no metastásicos.

El fármaco es generalmente bien tolerado con una incidencia baja de efectos secundarios. Los principales efectos potenciales se concretan en la hipocalcemia, osteonecrosis mandibular e infección. La osteonecrosis mandibular (ONJ) puede ser provocada tanto por los bifosfonatos endovenosos como por el denosumab. Las incidencias observadas en estudios comparativos son similares entre ambos. La extracción dental es el principal factor asociado para el desarrollo de ONJ. En ensayos con pacientes donde el denosumab fue pautado cada seis meses no se han descrito casos de ONJ (FREEDOM trial) (53). La hipocalcemia es un riesgo conocido con el uso del denosumab, especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave o diálisis. Habitualmente ocurre dentro de los primeros 6 meses aunque puede aparecer en cualquier momento del mismo. Hasta junio de 2012 en la base del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) se habían reunido 15

notificaciones de sospecha de reacción medicamentosa adversa (RAM) por denosumab 60 mg, siendo la más frecuente la hipocalcemia grave (4 casos), que se recuperaron con suplementos de calcio y vitamina D. También se han notificado el riesgo de fracturas atípicas de fémur; se producen con una frecuencia entre 1/1.000-1/10.000 pacientes tratados con denosumab 60 mg para la OP (23). La acción estimuladora de citoquinas activadoras de T-CEL y desarrollo linfocitario del denosumab puede provocar un posible efecto inmunosupresor. Sin embargo, los datos clínicos son contradictorios al respecto. Un metaanálisis muestra incremento del riesgo de infecciones con una odds ratio del 4,45 (IC 95 %: 1,15-17,14) (54).

### *Calcitonina*

La calcitonina es una hormona endógena que inhibe la reabsorción ósea. La calcitonina de salmón es aproximadamente 40-50 veces más potente que la humana; la mayoría de los ensayos clínicos han sido desarrollados con ella. La administración es subcutánea o por vía nasal, presentando esta un 25-50 % de biodisponibilidad respecto a la subcutánea. La calcitonina incrementa la DMO a nivel lumbar y en el antebrazo. Reduce el riesgo de fractura vertebral y no presenta efectos sobre las fracturas no vertebrales (55). En pacientes estables con fracturas vertebrales osteoporóticas, se observó un efecto positivo en el control del dolor, la movilización y disminución del consumo de analgésicos (56). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) siguiendo las directrices de la Comisión Europea ha suspendido la comercialización de los preparados de calcitonina intranasal. Las conclusiones de los ensayos clínicos riesgo/beneficio indican que el tratamiento prolongado con calcitonina intranasal se ha asociado a un incremento del número de tumores. Dada la existencia de otras alternativas terapéuticas, se desaconseja el uso de la calcitonina en el tratamiento de la osteoporosis. Permanece la calcitonina inyectable en la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina y en la enfermedad de Paget. Los tratamientos deben ser lo más cortos posibles y a la dosis mínima eficaz.

### *Terapia hormonal sustitutiva*

La terapia estrogénica es eficaz en la prevención de la pérdida ósea y fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas, como se demuestra en el estudio WHI (57). Sin embargo, los riesgos asociados son relevantes; se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad coronaria, de cáncer de mama y accidentes cerebrovasculares, con un balance riesgo beneficio desfavorable. Por tanto, la terapia estrogénica no se recomienda para el manejo a largo plazo de

condiciones crónicas como la OP posmenopáusica donde existen otras opciones terapéuticas.

#### *Terapia combinada o secuencial*

La asociación de alendronato y hormona paratiroidea (1-84) produce un efecto similar sobre la DMO lumbar que los fármacos por separado, no existen sinergias entre ellos (58). Los mismos resultados se encontraron en hombres (59), por lo tanto no aporta beneficios respecto a la monoterapia. Los estudios que analizan la terapia secuencial con TPD y alendronato han demostrado que la administración de este último tras la retirada de la TPD mantiene o aumenta la ganancia de DMO, mientras que los pacientes que reciben placebo presentan una pérdida rápida (60). Aquellos pacientes tratados con antirresortivos a dosis terapéuticas y que no han alcanzado una respuesta adecuada son buenos candidatos a ser tratados con agentes anabólicos como la TPD.

#### CONCLUSIONES

Como se ha comentado en la introducción, el objetivo de este artículo es la puesta al día del manejo de la osteoporosis, en el diagnóstico, valoración y tratamiento, siempre desde el punto de vista del profesional de una unidad del dolor. Como conclusiones del artículo cabe destacar la morbilidad y mortalidad que generan las fracturas por fragilidad y la importancia de un tratamiento de base de la osteoporosis. Reseñar la necesidad de buscar en la historia clínica y la exploración los factores de riesgo de la OP que, junto con la DMO, nos indican el riesgo de fractura por fragilidad. La indicación de tratamiento se realiza en función del riesgo absoluto de fractura por fragilidad y se debe individualizar según las características del paciente, siendo los bifosfonatos los fármacos de primera elección. La teriparatida como agente osteoanabólico puede ser de gran utilidad en los aplastamientos vertebrales que se nos presentan en las unidades del dolor, en el conjunto de un tratamiento multimodal.

#### CORRESPONDENCIA:

Rubén Álvarez Álvarez  
Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor  
Hospital Galdakao-Usansolo  
Barrio Labeaga, s/n  
48960 Galdakao-Vizcaya  
e-mail: ruben.alvarez.dr@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA 2001;285:785-95.
2. Papaionou A, Morin S, Cheung AM, et al. Scientific advisory council of osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada summary. CMAJ 2010;182(17):1864-73.
3. Kanis JA, Johnell O. On behalf of the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. Osteoporos Int 2005;16:220-38.
4. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008;19:399-428.
5. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int 2005;16:581.
6. Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. J Clin Densitom 2007;10:102-10.
7. Johansson H, Oden A, Johnell O, et al. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment a test analysis. J Bone Miner Res 2004;19:906-13.
8. Crabtree NJ, Beddington NA, Chapman DM, et al. National Osteoporosis Guidelines Group. Impact of UK national Guidelines base on FRAX® comparison with current clinical practice. Clin Endocrinol 2010;73(4):452-6.
9. British Columbia Medical Association. Ministry of Health. Osteoporosis: Diagnosis, Treatment and Fracture Prevention. May 2011. Available at: [http://www.bcguideline.ca/guideline\\_osteoporosis.html](http://www.bcguideline.ca/guideline_osteoporosis.html).
10. Organización Mundial de la Salud (OMS). Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>.
11. National Institute for Health and clinical Excellence (NICE). Osteoporosis: Assenting the risk of fragility fracture. Available at: <http://publications.nice.org.uk/osteoporosis-assessing-the-risk-of-fragility-fracture-cg146>.
12. Silver DS. Calcium and vitamin D controversies. Rheum Dis North Am 2011;37(3):351-63.
13. Tang B, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in older people: A meta-analysis. Lancet 2007;370:657-66.
14. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD 000333.
15. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: Systematic review and meta-analyses. BMJ 2007;334:82.
16. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: Systematic review. BMJ 2006;332:571-4.
17. British Columbia Medical Association. Ministry of Health. Osteoporosis: Diagnosis, Treatment and Fracture Prevention. 2011, May. Available at: [http://www.bcguidelines.ca/guideline\\_osteoporosis.html](http://www.bcguidelines.ca/guideline_osteoporosis.html).
18. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 7th ed ICSI; July 2011. Available at: [http://www.icsi.org/guidelines\\_and\\_more/](http://www.icsi.org/guidelines_and_more/)



- gl\_os\_prot/womens\_health/osteoporosis/osteoporosis\_diagnosis\_andtreatment\_of\_.html.
19. Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD0001155.
  20. Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, et al. Risedronato for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004523.
  21. Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003376.
  22. Elsmann JA, Rizzoli R, Roman-ivora J, et al. Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:699-705.
  23. Seguridad de medicamentos señales y alertas generadas en 2011-2012. *INFAC* 2013;21:1.
  24. Imaz I, Zegarra P, Gonzalez-Enriquez J, et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: Systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010;21(11):1943-51.
  25. Black DM, Delmas DD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 2007;356(3):1809-22.
  26. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2272-82.
  27. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
  28. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al; for the MORE investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-years randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
  29. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:190-2.
  30. Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: A decade of experience. *J Bone Res* 2012;27(12):2419-28.
  31. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;(3):312-21.
  32. [http://www.ema.europa.eu/doscs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000425/WC500027996.pdf](http://www.ema.europa.eu/doscs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000425/WC500027996.pdf)
  33. Hodsmann AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: A review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26(5):688-703.
  34. Dobning H, Sipos A, Jiang Y, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structures during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):3970-7.
  35. Reeve J, Bradbeer JN, Arlot M, et al. HPTH 1-34 treatment of osteoporosis with added hormone replacement therapy: Biochemical, kinetic and histological responses. *Osteoporos Int* 1991;1(3):162-70.
  36. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
  37. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):1871-80.
  38. Nevitt MC, Chen P, Skiel DP, et al. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17(11):1630-7.
  39. Lyrithis G, Marin F, Barker C, et al. Back pain during different sequential treatment regimens of teriparatide: Results from EUROFOR. *EUROFOR Study Group. Curr Med Res Opin* 2010;26(8):1799-807.
  40. Walsh JB, Lems WF, Karras D, et al. Effectiveness of teriparatide in women over 75 years of age with severe osteoporosis: 36-month results from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int* 2012;90(5):373-83.
  41. Chiang CY, Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, et al. Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy. *E Bone* 2013;52(1):360-5.
  42. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: A European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 2011;22(2):373-90.
  43. Fabbriani G, Pirro M, Floridi P, et al. Osteoanabolic therapy: A non-surgical option of treatment for Kümmell's disease? *Rheumatol Int* 2012;32(5):1371-4.
  44. Pietrogrande L, Raimondo E. Teriparatide in the treatment of non-unions: Scientific and clinical evidences. *E. Injury* 2013;44(Supl. 1):S54-7.
  45. Subbiah V, Madsen VS, Raymond AK, et al. Of mice and men: Divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. *Osteoporos Int* 2010;21(6):1041-5.
  46. [http://www.ema.europa.eu/doscs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000425/WC500027994pdf](http://www.ema.europa.eu/doscs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000425/WC500027994pdf)
  47. Hodsmann A, Papaioannou A. Clinical Guidelines Committee, Ann Cranney; Group on the Systematic Review of Parathyroid for the Treatment of Osteoporosis. Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *CMAJ* 2006;175(1):48.
  48. Johnson GL. Denosumab (Prolia®) for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am Fam Physician* 2012;85(4):334-6.
  49. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
  50. Amir E, Segura B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2001;103(17):1299-309.
  51. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for non metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4875-82.
  52. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745-55.
  53. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteo-

- porosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012;42(8):663-9.
54. Kurata T, Nakagawa K. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(8):663-9.
  55. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI Meta-analyses of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:540-51.
  56. Knopp JA, Diner BM, et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: A systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2005;16:1281-90.
  57. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The WHI Trial. *JAMA* 2003;290:1729-38.
  58. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(5):326-39.
  59. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216-26.
  60. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:555-65.