



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

Facultad de
Ciencias de la Salud
de Soria

GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

**SUPLEMENTACIÓN DE BIFOSFONATOS Y
DENOSUMAB EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS
CON OSTEOPOROSIS.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Mireia Olivenza Laffage

Tutelado por: Rosa María Alonso Martínez

Cotutelado por: Prf. Dra. Patricia Romero Marco

Soria, 12 de julio de 2024

“El cuidado es la ciencia de la enfermería”

Jean Watson

RESUMEN

Introducción: La pérdida progresiva de masa ósea y fragilidad causadas por la osteoporosis aumenta el riesgo de fracturas. La inactividad física, deficiencias nutricionales y el hipogonadismo postmenopáusico contribuyen a su desarrollo. A nivel nacional, se diagnostica solo el 18% de los casos. Las fracturas óseas, que ocurren en aproximadamente el 10% de las caídas, son una causa principal de morbilidad-mortalidad. Los bisfosfonatos y el denosumab muestran eficacia en aumentar la densidad mineral ósea y reducir fracturas, aunque se necesitan investigaciones adicionales para mejorar la gestión y el pronóstico de la enfermedad.

Objetivo: conocer los efectos de la suplementación de bifosfonatos y Denosumab en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la efectividad de la suplementación con bifosfonatos y Denosumab en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Los criterios de inclusión para la selección de estudios fueron: publicación en los últimos 10 años y ser ensayos clínicos o ensayos controlados aleatorizados. La búsqueda se realizó en PubMed, Dialnet, CINHALL y Scopus, utilizando palabras clave y operadores booleanos.

Resultados y discusión: Se analizó el impacto de diferentes tratamientos para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Los bifosfonatos como alendronato y risedronato mostraron mejorar el equilibrio óseo y reducir el recambio, aumentando la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y la cadera. Denosumab fue aún más efectivo, incrementando significativamente la DMO en estos sitios. Además, los bifosfonatos redujeron fracturas vertebrales y no vertebrales, incluidas las de cadera, aunque con variaciones en su efectividad. Presentaron efectos secundarios gastrointestinales y riesgos a largo plazo como fracturas atípicas del fémur. Denosumab, con un perfil de seguridad comparable pero posiblemente menos efectos adversos graves, podría ser preferible en ciertos casos. La adherencia fue mejor con bifosfonatos mensuales, pero persistieron preocupaciones por efectos secundarios. Se enfatiza la importancia de elegir el tratamiento adecuado considerando la efectividad y la tolerabilidad individual.

Conclusión: Las fracturas, especialmente las de cadera, son altamente incapacitantes y afectan la calidad de vida y autonomía. Aunque la suplementación ha demostrado mejoras, se requiere más investigación para establecer dosis óptimas seguras y efectivas, minimizando efectos adversos, para beneficio clínico y público.

Palabras clave: mujeres postmenopáusicas, osteoporosis, bifosfonatos, Denosumab, densidad mineral ósea.

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. JUSTIFICACIÓN.....	3
3. OBJETIVOS.....	4
4. METODOLOGÍA.....	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
5.1. Marcadores óseos y DMO.....	8
5.2. Fracturas totales y de cadera.....	9
5.3. Adherencia terapéutica y efectos adversos.....	11
6. CONCLUSIONES.....	12
7. BIBLIOGRAFÍA.....	13
ANEXOS.....	15
A. ANEXO A.....	15
B. ANEXO B.....	28

ÍNDICE DE SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS:

International Osteoporosis Foundation (IOF)

Densidad mineral ósea (DMO)

Ensayos clínicos (EC)

Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)

Risedronato de liberación gradual (GR)

Risedronato de liberación inmediata (IR)

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

1. INTRODUCCIÓN:

En pleno siglo XXI, la osteoporosis se conoce como la "epidemia silenciosa" del envejecimiento, ya que es una enfermedad sistémica que en sus etapas tempranas no presenta síntomas hasta que ocurre una fractura ósea. Esto se debe a la disminución progresiva de la masa ósea, que altera la microarquitectura del hueso y aumenta su fragilidad. Hay varios factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la osteoporosis, como la falta de actividad física, una ingesta dietética insuficiente de nutrientes clave (como calcio, vitamina D o magnesio) y el hipogonadismo después de la menopausia. Por lo tanto, la prevención y los exámenes regulares son fundamentales (Vera 2023) y (Osorio 2022).

A nivel nacional, según el último informe de la International Osteoporosis Foundation (IOF), se registraron 289,000 fracturas por fragilidad entre las 2,945,000 personas diagnosticadas con osteoporosis (Willers et al. 2022), se estima que solo se diagnostican el 18% de los casos (Alonso et al., 2021)

Las fracturas óseas ocurren en aproximadamente el 10% de las caídas y son la principal causa de morbilidad y mortalidad. Se consideran un indicador de deterioro de la función física y social (Thanaplueti Wong et al. 2020). La rehabilitación y el tratamiento de estos pacientes representan aproximadamente el 3,8% del presupuesto de la Sanidad española (Willers et al. 2022). El impacto financiero a nivel europeo asciende a 37.000 millones de euros (Eleni et al. 2020).

En la actualidad, hay varios tratamientos disponibles para reducir el riesgo de fracturas, ya sea mediante la reducción de la pérdida de masa ósea y/o aumentando su resistencia (Vera 2023). Por lo general, se recomiendan medidas no farmacológicas debido a que son menos invasivas y la presencia de menos efectos adversos en comparación con los tratamientos farmacológicos (Liu et al. 2020). Actualmente, las recomendaciones de estilo de vida, que incluyen la suplementación con vitamina D y calcio, el ejercicio, y la eliminación del consumo de alcohol y tabaco, junto con el uso de agentes antirresortivos como tratamientos estándar para la osteoporosis, han mostrado tener efectos positivos sobre la densidad mineral ósea (DMO) y la reducción del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, las fracturas pueden ocurrir si estas estrategias de tratamiento no son suficientemente efectivas. Por lo tanto, es necesario identificar tratamientos adicionales eficaces para mejorar el pronóstico de la osteoporosis (Chen et al. 2021).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la formación, función y supervivencia de los osteoclastos al unirse con alta afinidad y especificidad al RANKL, evitando así la activación de su receptor RANK en la superficie de estas células. En diferentes estudios, Denosumab mostró ser efectivo en aumentar la DMO y reducir la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis (Fernández-Fernández et al. 2021).

Los bifosfonatos son compuestos análogos al pirofosfato, caracterizados por tener dos grupos fosfonato (derivados del ácido fosfónico) unidos a un carbono central que sustituye al oxígeno en el pirofosfato. La presencia de estos dos grupos fosfonato es la razón del prefijo en su nombre. Estos agentes tienen una estructura tridimensional

que permite la quelación de cationes divalentes como el Ca^{2+} y poseen una alta afinidad por la hidroxiapatita del hueso, acumulándose específicamente en las áreas de remodelación y frenando la resorción ósea por los osteoclastos. Los bisfosfonatos de primera generación (medronato, clodronato, etidronato y tiludronato) son los menos potentes. Los aminobisfosfonatos de segunda generación (alendronato, ibandronato y pamidronato) incluyen un grupo nitrógeno en la cadena lateral y son de 10 a 100 veces más potentes que los de primera generación. Los bisfosfonatos de tercera generación (risedronato y zoledronato) contienen un átomo de nitrógeno dentro de un anillo heterocíclico y pueden ser hasta 10,000 veces más potentes que los de primera generación (Pinzón-Junca 2024).

2. JUSTIFICACIÓN:

Durante mi formación, tuve la oportunidad de realizar prácticas clínicas en varios servicios de cirugía y urgencias. Observé numerosos casos de caídas con fracturas de cadera en mujeres mayores de 50 años, donde únicamente se trataba la fractura ósea, sin tener en cuenta las posibles consecuencias futuras. Dado mi acceso a datos clínicos y la posibilidad de consultar con expertos en el campo, la investigación sobre la prevención de osteoporosis mediante diferentes suplementos es factible. Además, la revisión de la literatura científica y la consulta de bases de datos especializadas son accesibles, lo que facilita la recopilación y análisis de datos necesarios para este estudio.

El tema es de gran relevancia tanto para los profesionales de la salud como para la sociedad en general, debido al impacto significativo que la osteoporosis y las fracturas de cadera tienen en la calidad de vida de las personas mayores. La prevención de estas fracturas no solo mejora la salud y el bienestar de la población afectada, sino que también reduce los costes de atención sanitaria y la carga de trabajo para el personal de salud. Este estudio busca aportar conocimientos valiosos que pueden motivar cambios en las prácticas clínicas y en las políticas de salud pública.

A pesar de que la osteoporosis y sus consecuencias son temas ampliamente estudiados, hay una necesidad continua de explorar tratamientos que sean accesibles y efectivos. Este estudio se centrará en la eficacia de los suplementos de bifosfonatos y Denosumab, un enfoque que, aunque conocido, requiere más evidencia específica sobre su impacto en la prevención de la pérdida de masa ósea y en la reducción de la incidencia de fracturas. Al abordar este aspecto, el trabajo pretende proporcionar información actualizada y útil para la comunidad médica y para los pacientes.

La investigación propuesta es ética, ya que se centra en la revisión y análisis de literatura científica existente sin implicar directamente a pacientes en ensayos clínicos. Además, estos suplementos son tratamientos no invasivos y accesibles, lo que reduce los riesgos asociados a su uso. Este enfoque promueve la prevención de la osteoporosis, mejorando potencialmente la calidad de vida de muchas personas, lo que es éticamente justificable y beneficioso para la sociedad.

La osteoporosis representa un grave problema de salud pública, especialmente dado el envejecimiento de la población. La mayoría de las fracturas de cadera en mujeres mayores de 50 años tienen consecuencias significativas, como la incapacidad física y la dependencia, lo que incrementa el riesgo de trastornos psicológicos y muertes prematuras. La prevención eficaz de estas fracturas mediante el uso de suplementos de bifosfonatos y Denosumab puede tener un impacto significativo en la salud pública, reduciendo tanto la morbilidad como la mortalidad, y disminuyendo los costos asociados a la atención sanitaria. Por tanto, este estudio es altamente relevante para la práctica clínica y las políticas de salud pública.

3. OBJETIVOS:

Objetivo general: conocer los efectos de la suplementación de bifosfonatos y Denosumab en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Objetivos específicos:

1. Evaluar la eficacia de la suplementación de bifosfonatos y Denosumab en la mejora de la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.
2. Investigar los efectos de la suplementación de bifosfonatos y Denosumab en la reducción del riesgo de fracturas óseas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.
3. Analizar los efectos secundarios y la tolerabilidad de la suplementación de bifosfonatos y Denosumab en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

4. METODOLOGÍA:

Con el fin de responder a los objetivos se ha llevado a cabo una revisión sistemática. En la tabla 1, se presenta la pregunta de investigación según el acrónimo PICO (P: Población; I: Intervención; C: Comparación / Control; O: Outcomes-resultados).

Tabla 1 – Pregunta de investigación formato PICO. Fuente: elaboración propia.

Pregunta de investigación formato PICO.	
P – POBLACIÓN	Mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.
I – INTERVENCIÓN	Suplementación de bifosfonatos y Denosumab.
C – COMPARACIÓN	<ul style="list-style-type: none">– Mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que no toman suplementos de bifosfonatos y Denosumab.– Mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que toman suplementos de bifosfonatos y Denosumab.
O – RESULTADOS	Efectividad: <ul style="list-style-type: none">– Reducción de mortalidad y morbilidad al disminuir fracturas totales y de cadera.– Cambios en: marcadores óseos séricos y densidad mineral ósea.

Para la búsqueda y selección de trabajos se establecieron los siguientes criterios de inclusión: publicados entre en los últimos 10 años; ensayos clínicos (EC) y Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA).

- Se seleccionaron los descriptores de Ciencias de la Salud y palabras clave para cada uno de los elementos de la pregunta PICO: Población, Intervención, Comparación y Resultados (Tabla 2 – DeCS y MeSH y palabras claves empleadas en la búsqueda). Se plantearon diferentes fórmulas de búsqueda utilizando los operadores booleanos: “AND”, una términos de la pregunta y “OR”, busca cualquiera de los términos que separa. Un ejemplo de fórmula de búsqueda utilizada: (Bisphosphonates) AND (Denosumab) AND (Postmenopause).

Tabla 2 – DeCS, MeSH y palabras claves empleadas en la búsqueda. Fuente: elaboración propia.

DeCS, MeSH y palabras claves empleadas en la búsqueda.			
P – POBLACIÓN	I – INTERVENCIÓN	C – COMPARACIÓN	O – RESULTADOS
DeCS y MeSH			
Mujeres postmenopáusicas / Postmenopause Mujeres con osteoporosis / Osteoporosis	Dietary supplements Bifosfonatos/Bisphosphonates Denosumab/Denosumab	No suplementos de Bifosfonatos y Denosumab / Not supplements of Bisphosphonates and Denosumab	Fracturas de cadera / Hip fractures Fracturas totales / Total fractures Densidad mineral ósea / Bone Mineral Density
Palabras Clave			
Postmenopause Osteoporosis	Supplements		

La búsqueda se realizó durante los meses de marzo a abril de 2024, se utilizaron las siguientes bases de datos: PubMed, Dialnet (Red Española de Difusión de alertas); CINHALL (Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature); y Scopus (base de datos editada por Elsevier). El diagrama de flujo de la búsqueda se ha representado en la figura 1.

Para evaluar la calidad metodológica de los artículos incluidos en la revisión sistemática, se aplicó un cuestionario a cada uno de los ensayos seleccionados, utilizando la escala PEDro. Esta herramienta permite evaluar la validez interna de los estudios (PEDro, 2024).

El cuestionario contiene 11 ítems, de los cuales el ítem 1 no se incluye en la puntuación total porque afecta a la validez externa. Cada apartado se califica con un "SI" (1 punto) o "NO" (0 puntos). Según la puntuación total obtenida, la calidad metodológica se clasifica de la siguiente manera: excelente (9-10 puntos), buena (6-8 puntos), regular (4-5 puntos) y mala (menos de 4 puntos) (PEDro, 2024).

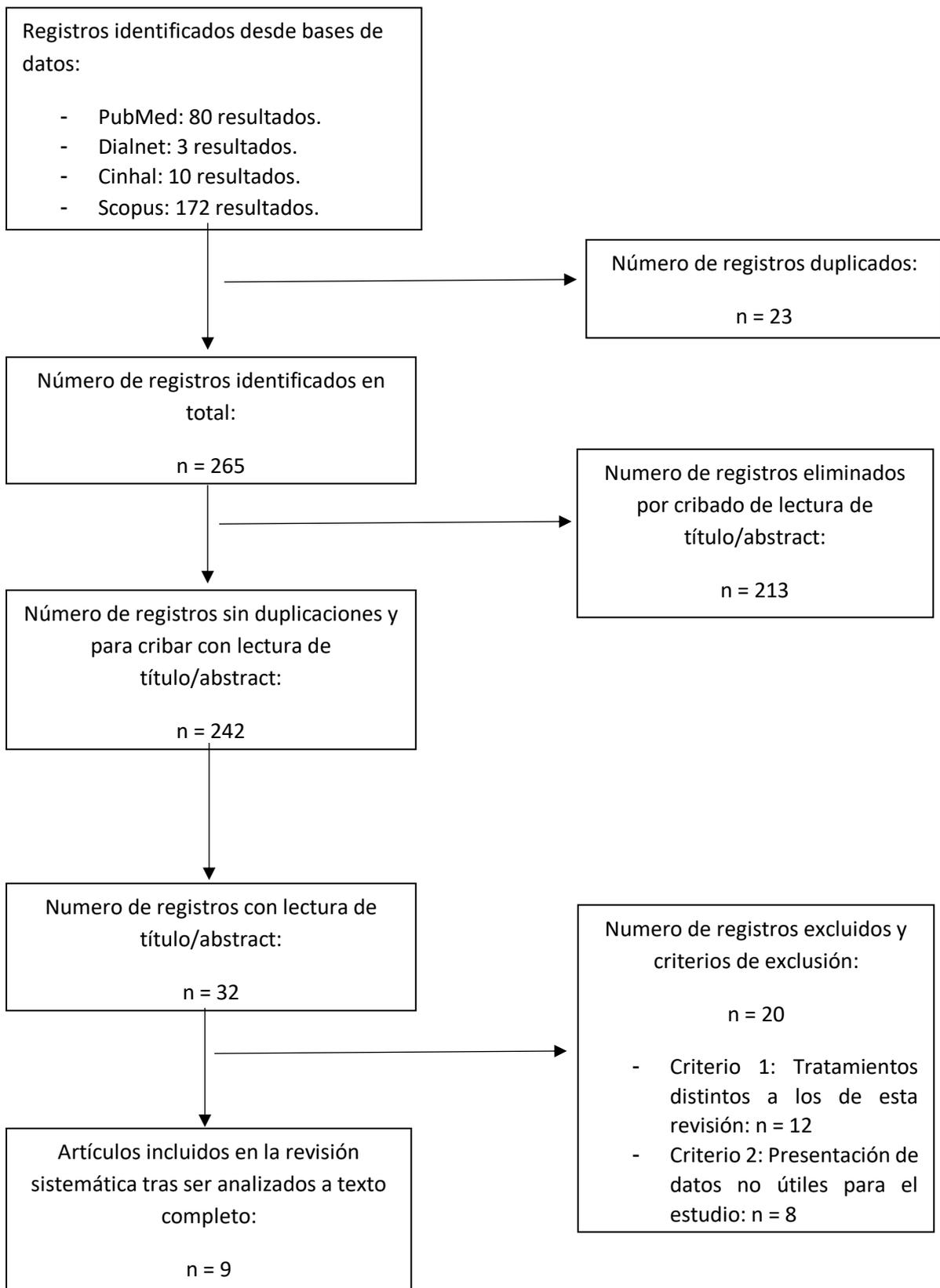


Figura 1 – Diagrama de flujo de la búsqueda. Fuente: elaboración propia, modificación de la propuesta PRISMA.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

5.1. Marcadores óseos y DMO.

El enfoque del marcador óseo basado en el T-score se diseñó para cuantificar el recambio y el equilibrio óseo entre la formación y la resorción en todo el esqueleto. Este estudio mostró que las mujeres posmenopáusicas no tratadas con osteoporosis tienen un alto recambio óseo y un equilibrio normal. El tratamiento con bisfosfonatos resultó en un balance óseo positivo a corto plazo y una reducción del recambio óseo, lo cual está asociado con aumentos en la DMO en la columna y la cadera. Se relacionaron los cambios en el recambio óseo y el equilibrio óseo con cambios en la DMO, encontrando que las reducciones a corto y largo plazo en el recambio óseo estaban relacionadas con los mayores aumentos a largo plazo en la DMO en la columna lumbar y la cadera total. Sin embargo, la relación entre el equilibrio óseo y la DMO fue débil debido al ruido en la estimación del equilibrio (Gossiel et al. 2020).

Denosumab, en comparación con el risedronato, demostró consistentemente un aumento significativo en la DMO en la cadera total, el cuello femoral y la columna lumbar en el estudio. Este hallazgo fue crucial, ya que la DMO es un indicador clave de la salud ósea y se asocia directamente con la resistencia a fracturas osteoporóticas. El efecto positivo del denosumab en la DMO se mantuvo constante incluso después de controlar diversas variables potencialmente influyentes, lo que resaltó la efectividad del tratamiento. Estos resultados sugirieron que denosumab no solo promueve un aumento en la DMO, sino que también lo hace de manera más notable en comparación con el risedronato (Roux et al. 2014).

Se encontró que el aumento porcentual en la DMO fue significativamente mayor para aquellos que recibieron Denosumab en comparación con los tratados con bisfosfonatos en todos los sitios esqueléticos evaluados, con diferencias que oscilaron entre el 0,6% y el 2,0%. Además, se observó una correlación significativa entre el cambio porcentual en los niveles de CTX-1 y el cambio porcentual en la DMO de la columna lumbar y la cadera total gracias al efecto del Denosumab (Miller et al. 2020).

En el estudio, se observaron aumentos significativos en el grosor cortical del radio y la tibia en todos los grupos de tratamiento. Estos hallazgos indicaron una mejora en la densidad ósea cortical, lo cual fue crucial para la resistencia ósea y la prevención de fracturas. Además, se detectaron cambios en los marcadores bioquímicos y parámetros óseos, con diferencias notables entre los grupos estudiados. Estos resultados sugirieron que los tratamientos evaluados tienen un impacto positivo en la estructura y calidad del hueso, lo cual fue fundamental para la gestión efectiva de la osteoporosis y la reducción del riesgo de fracturas (Chiba et al. 2022).

Después de la suspensión de denosumab, los indicadores en la sangre relacionados con el proceso de remodelación ósea se mantuvieron inhibidos cuando el tratamiento fue seguido por alendronato, pero aumentaron gradualmente hasta alcanzar el nivel inicial cuando se siguió con raloxifeno, ambos bifosfonatos. En el cambio de denosumab a alendronato, las mejoras en la DMO provocadas por denosumab se mantuvieron en todos los sitios, mientras que, en el cambio a raloxifeno, la DMO

disminuyó en la columna vertebral en un 2.0% y en la cadera total en un 1.2%. Sin embargo, la DMO se mantuvo estable en el cuello femoral y el radio distal, y por encima del nivel inicial en todos los sitios. Las disminuciones observadas en la DMO de la columna vertebral y la cadera total en el grupo que cambió a raloxifeno (pero no en el cuello femoral o el radio distal) fueron significativas en comparación con el grupo que cambió a alendronato (Ramchand et al. 2024).

Se comparó la efectividad de la transición a denosumab frente a risedronato, medido por la DMO y los niveles de sCTX-1. Se demostró que denosumab fue más efectivo que el risedronato en aumentar la DMO en todos los sitios esqueléticos medidos y en reducir los niveles de sCTX-1 durante el intervalo de dosificación de 6 meses. Las ganancias en DMO fueron estadísticamente significativas en el grupo de denosumab, y más sujetos que tomaban este suplemento lograron aumentos en un cambio mínimo significativo en comparación con risedronato. Sin embargo, no se evaluó la relación directa entre estos cambios y su efecto en las diferentes fracturas (Eisman et al. 2023).

Además, se observó que los sujetos con mayores niveles de remodelación ósea al inicio del estudio tuvieron mayores aumentos en la DMO con denosumab, una tendencia no vista con risedronato. Estos hallazgos coinciden con estudios previos y sugieren que denosumab es una opción más efectiva para mejorar la DMO en mujeres que han sido óptimamente adherentes al tratamiento con alendronato. La baja DMO es un factor de riesgo importante para fracturas, y denosumab ha demostrado una fuerte relación entre aumentos en DMO y eficacia frente a las diversas fracturas (Eisman et al. 2023).

Se observó una reducción significativa de los marcadores de remodelación ósea con el tratamiento de bisfosfonatos. Además, se analizó el equilibrio y la remodelación ósea en relación con la DMO. Se encontró una disminución en la remodelación ósea con el tiempo, mientras que el equilibrio óseo aumentó temporalmente antes de disminuir. Estos cambios se asociaron con aumentos significativos en la DMO en la cadera total. Los resultados sugieren una relación entre los cambios en la remodelación y el equilibrio óseo con los cambios en la DMO en mujeres postmenopáusicas tratadas con bisfosfonatos (Gossiel et al. 2020).

No se encontraron diferencias notables entre los suplementos en cuanto al cambio en los resultados de la densitometría ósea, indicando que los diferentes suplementos tuvieron en efecto similar sobre esta (Blay et al. 2024).

5.2. Fracturas totales y de cadera.

Los bifosfonatos alendronato, risedronato y zolendronato, demostraron reducir fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, mientras que el ibandronato solo demostró su eficacia en fracturas vertebrales (Deardorff et al. 2022).

En general, las tasas de riesgo de fractura ajustadas indicaron que el risedronato de liberación gradual (GR) presentaba un riesgo de fractura más bajo en comparación con el risedronato convencional de liberación inmediata (IR) y el alendronato. Al analizar la comparación entre el risedronato GR y el risedronato IR, se encontraron diferencias

estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en las tasas de riesgo ajustadas para fracturas de pelvis en todos los grupos de estudio, así como para cualquier tipo de fractura y fracturas de pelvis en mujeres de 65 años o más, y también en mujeres de 70 años o más. También se observaron diferencias significativas en las tasas de riesgo ajustadas para fracturas de pelvis en mujeres de alto riesgo debido a comorbilidad o medicamentos. En comparación con el alendronato, el risedronato GR mostró diferencias significativas en las tasas de riesgo ajustadas para fracturas de pelvis en todos los grupos de estudio, así como para cualquier tipo de fractura y fracturas de muñeca o brazo en mujeres de 65 años o más, y también en mujeres de 70 años o más (Eisman et al. 2023).

El análisis conjunto reveló que se necesitarían aproximadamente 12.4 meses para evitar una fractura no vertebral por cada 100 mujeres posmenopáusicas que recibiesen terapia con bisfosfonatos, con una tasa de reducción absoluta de riesgo del 0.010. Para prevenir una fractura de cadera, se estimó que 200 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis debían recibir terapia con bisfosfonatos durante alrededor de 20.3 meses. Asimismo, se calculó que se requerían aproximadamente 12.1 meses de terapia con bisfosfonatos para evitar una fractura vertebral clínica en un grupo de 200 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (Deardorff et al. 2022).

Para reducir el deterioro de la resistencia ósea durante la transición menopaúsica, se destacó tanto el uso de bifosfonatos como el ejercicio físico, lo que además proporcionó un beneficio relativo en las estimaciones de la estructura y resistencia de la cadera, asociado con un menor riesgo de fracturas de cadera. Estas intervenciones no tuvieron efecto en sitios periféricos como la tibia. El protocolo específico de ejercicio, junto con bajas tasas de adherencia, limitó los efectos observados en las medidas de resistencia y estructura en la tibia, pero sugirieron que el ejercicio y el risedronato pueden tener un efecto en la cadera. Los hallazgos demostraron que el ejercicio puede preservar y mejorar la estructura de la cadera, independientemente de los cambios en la DMO, pero el tratamiento bisfosfonatos preserva y mejora la estructura ósea de la cadera al impactar en la DMO. Esto resaltó la importancia del ejercicio como medida preventiva para reducir el riesgo de fracturas de cadera, combinado con los bifosfonatos para beneficio de la estructura de la cadera (Blay et al. 2024).

Las fracturas atípicas del fémur, asociadas con el uso prolongado de bisfosfonatos, llevaron a recomendar limitar el tratamiento a 3 años el zolendronato o 5 años para el alendronato y el risedronato en pacientes con bajo-moderado riesgo de fractura, y hasta 10 años en aquellos con alto riesgo de nuevas fracturas (Deardorff et al. 2022).

Aunque no hubo diferencias significativas en la incidencia de fracturas entre los grupos que tomaron los diferentes suplementos, las fracturas reportadas como eventos adversos ocurrieron con una incidencia similar entre ambos grupos de tratamiento (Roux et al. 2014).

5.3. Adherencia terapéutica y efectos adversos.

Los bisfosfonatos orales tienen una baja absorción (1-2%) y deben tomarse en ayunas, esperando entre 30 y 60 minutos antes de ingerir alimentos. La intolerancia digestiva fue común, afectando hasta al 25% de los pacientes, pudiendo causar esofagitis, úlceras esofágicas y hemorragias digestivas altas, por lo que se recomendó no administrarlos a pacientes con problemas esofágicos o reflujo importante. Además, no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Efectos adversos menos comunes incluyeron dolor osteoarticular y muscular difuso, y reacciones inflamatorias oculares. También se discutió un posible aumento en la fibrilación auricular, aunque sin incremento en el riesgo de ictus ni mortalidad. Otros efectos secundarios son la osteonecrosis de la mandíbula (ONM) y fracturas atípicas del fémur, siendo más comunes en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos. La incidencia de ONM es baja en pacientes con osteoporosis, pero aumenta ligeramente después de cuatro años de tratamiento. Se recomienda una revisión dental antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos para evitar complicaciones (Roux et al. 2014).

Según (Miller et al. 2020), las tasas de eventos adversos fueron similares entre el grupo de personas que tomaban Denosumab y el grupo de personas que tomaban bifosfonatos. Este hallazgo indicó que, en términos de seguridad general, ambos tratamientos tienen perfiles comparables, lo cual fue un factor importante a considerar al elegir una opción de tratamiento para la osteoporosis.

Sin embargo, el estudio realizado por (Roux et al. 2014), proporcionó una perspectiva diferente. En este estudio, se observó que los sujetos tratados con Denosumab experimentaron menos efectos adversos graves en comparación con aquellos pacientes con osteoporosis que fueron tratados con risedronato. Este resultado sugirió que Denosumab podría tener una ventaja en términos de seguridad cuando se trata de la incidencia de efectos adversos graves, lo que podría ser un factor decisivo en la selección del tratamiento para algunos pacientes.

La razón principal por la cual un mayor número de personas abandonó los diferentes estudios fue debido a los diversos efectos secundarios experimentados durante el transcurso de los mismos. Estos efectos secundarios, que variaban en naturaleza y severidad, resultaron ser un factor determinante para que muchos participantes decidieran retirarse antes de la finalización del estudio (Chiba et al. 2022).

El 65.2 % de los pacientes prefirieron el régimen mensual y el 73.0 % lo encontraron más conveniente, en comparación con el 15.7 % y el 13.9 %, respectivamente, que prefirieron y encontraron conveniente el régimen semanal. La adherencia al tratamiento con bisfosfonatos es crucial para prevenir fracturas por fragilidad. Se observó que la persistencia con tratamientos mensuales fue mayor que con los semanales, aunque disminuyó con el tiempo. Los pacientes mostraron preocupaciones por los efectos secundarios, especialmente con los bisfosfonatos mensuales, siendo los eventos adversos gastrointestinales los más comunes (Iwamoto et al. 2016).

6. CONCLUSIONES:

Esta revisión sistemática se dedicó a recopilar y analizar datos sobre los efectos de los suplementos de bifosfonatos y Denosumab en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. El objetivo principal de este estudio fue promover un aumento en la densidad mineral ósea (DMO) y prevenir las fracturas osteoporóticas, que son un problema grave en esta población. La osteoporosis en mujeres postmenopáusicas aumenta significativamente el riesgo de fracturas, que a su vez representan una carga considerable para la salud pública, especialmente en una sociedad con una población cada vez más envejecida.

Las fracturas, particularmente las de cadera, son extremadamente debilitantes y pueden llevar a una disminución notable en la calidad de vida y la autonomía de las personas afectadas. Por esta razón, la educación en actividades de prevención de fracturas es crucial en los niveles de atención primaria, secundaria y terciaria.

Los hallazgos de la revisión indicaron que la suplementación con bifosfonatos y Denosumab ha sido beneficiosa en términos de reducción de fracturas totales, fracturas de cadera, aumento de la DMO y mejora de la masa ósea. Sin embargo, a pesar de estos resultados prometedores, todavía no se ha determinado la posología ideal para estos tratamientos. La falta de una dosificación precisa significa que es necesaria más investigación para identificar las dosis que sean no solo efectivas en mejorar la DMO y prevenir fracturas, sino también seguras, minimizando los efectos adversos.

En conclusión, aunque la suplementación con bifosfonatos y Denosumab ha mostrado beneficios claros, es fundamental continuar con investigaciones para optimizar las dosis y garantizar que los tratamientos sean tanto eficaces como seguros para las pacientes. Esto no solo mejoraría los resultados clínicos, sino que también podría aliviar la carga que las fracturas osteoporóticas representan para la salud pública, mejorando la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas afectadas por esta condición.

Además de los efectos en la DMO, estudios adicionales podrían explorar otros parámetros óseos y biomarcadores de recambio óseo para proporcionar una comprensión más completa de cómo denosumab impacta la salud y la calidad del hueso a largo plazo. Esto es particularmente relevante para la gestión clínica de pacientes postmenopáusicas en riesgo de fracturas, donde la mejora de la DMO con denosumab podría traducirse en una reducción significativa del riesgo de fractura osteoporótica en diferentes sitios óseos del cuerpo.

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Alonso, S. L., Marco, I. S., Andrés, I. G., Peiro, B. M., Guerrero, B. D., & Solera, C. M. (2021). Prevención de la osteoporosis. *Revista Sanitaria de Investigación*, 2(7), 12.
2. Blay, R., Flores, L. E., Kupzyk, K., Waltman, N., Lappe, J., Mack, L., & Bilek, L. (2024). Twelve-month resistance and impact exercise program or risedronate provides a relative benefit to hip bone structure in postmenopausal women: results from a randomized controlled trial. *Osteoporosis International*, 35(5), 877-891.
3. Chen, Y., Zhu, J., Zhou, Y., Peng, J., & Wang, B. (2021). Efficacy and safety of denosumab in osteoporosis or low bone mineral density postmenopausal women. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 588095.
4. Chiba, K., Okazaki, N., Kurogi, A., Watanabe, T., Mori, A., Suzuki, N., ... & Osaki, M. (2022). Randomized controlled trial of daily teriparatide, Weekly high-dose teriparatide, or bisphosphonate in patients with postmenopausal osteoporosis: the TERABIT study. *Bone*, 160, 116416.
5. Deardorff, W. J., Cenzer, I., Nguyen, B., & Lee, S. J. (2022). Time to benefit of bisphosphonate therapy for the prevention of fractures among postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Internal Medicine*, 182(1), 33-41.
6. Eisman, J. A., Cortet, B., Boolell, M., Ionescu-Ittu, R., Vekeman, F., Heroux, J., & Thomasius, F. (2023). Fracture risk in women with osteoporosis initiated on gastro-resistant risedronate versus immediate release risedronate or alendronate: a claims data analysis in the USA. *Osteoporosis International*, 34(5), 977-991.
7. Eleni, A., & Panagiotis, P. (2020). A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures. *Clinical rheumatology*, 39(12), 3571-3579.
8. Fernández-Fernández, E., Henry, I. M., Carazo, S. G., Pineda, M. B., & Acín, P. A. (2021). Denosumab: seguimiento y duración del tratamiento. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 28(3), 184-190.
9. Gossiel, F., Paggiosi, M. A., Naylor, K. E., McCloskey, E. V., Walsh, J., Peel, N., & Eastell, R. (2020). The effect of bisphosphonates on bone turnover and bone balance in postmenopausal women with osteoporosis: The T-score bone marker approach in the TRIO study. *Bone*, 131, 115158.
10. Iwamoto, J., Okano, H., Furuya, T., Urano, T., Hasegawa, M., Hirabayashi, H., ... & Makita, K. (2016). Patient preference for monthly bisphosphonate versus weekly bisphosphonate in a cluster-randomized, open-label, crossover trial: Minodroate Alendronate/Risedronate Trial in Osteoporosis (MARTO). *Journal of bone and mineral metabolism*, 34, 201-208.
11. Liu, C., Kuang, X., Li, K., Guo, X., Deng, Q., & Li, D. (2020). Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food & function*, 11(12), 10817-10827.
12. Miller, P. D., Pannacciulli, N., Malouf-Sierra, J., Singer, A., Czerwiński, E., Bone, H. G., ... & Brown, J. P. (2020). Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporosis International*, 31, 181-191.
13. Osorio, L. R. U. (2022). Osteoporosis, pandemia del siglo XXI. Incertidumbre en la era del covid-19. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 20(1), 5-8.

14. PEDro. (2024). *Escala PEDro* [PDF]. Retrieved from https://pedro.org.au/wp-content/uploads/PEDro_scale_spanish.pdf
15. Pinzón-Junca, A. (2024). ¿ Bifosfonato o Bisfosfonato?. *Acta Médica Colombiana*, 49(1).
16. Ramchand, S. K., Tsai, J. N., Lee, H., Sassana-Khadka, G., Jordan, M., Ryan, S., & Leder, B. Z. (2024). The comparison of alendronate and raloxifene after denosumab (CARD) study: a comparative efficacy trial. *Osteoporosis International*, 35(2), 255-263.
17. Roux, C., Hofbauer, L. C., Ho, P. R., Wark, J. D., Zillikens, M. C., Fahrleitner-Pammer, A., ... & Brown, J. P. (2014). Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone*, 58, 48-54.
18. Thanapluetiwong, S., Chewcharat, A., Takkavatakarn, K., Praditpornsilpa, K., Eiam-Ong, S., & Susantitaphong, P. (2020). Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 99(34), e21506.
19. Vera Sanz, V. (2023). Suplementos de CaD en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. *Revisión sistemática*.
20. Willers, C., Norton, N., Harvey, N. C., Jacobson, T., Johansson, H., Lorentzon, M., ... & SCOPE review panel of the IOF. (2022). Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Archives of osteoporosis*, 17(1), 23.

ANEXOS:

A. Tabla 3.- Resultados de los estudios incluidos. Fuente: elaboración propia.

AUTOR/ES. Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	n (GI, GC)	SUPLEMENTACIÓN	RESULTADOS
John A. Eisman · Bernard Cortet · Mitra Boolell · Raluca Ionescu-Iltu · Francis Vekeman · Julie Heroux · Friederike Thomasius 2023	Data analysis	GI: 1080 (risedronato), 14040 (alendronato)	Risedronato, Alendronato	En general, las tasas de riesgo de fractura ajustadas indicaron que el risedronato de liberación gradual (GR) presentaba un riesgo de fractura más bajo en comparación con el risedronato convencional de liberación inmediata (IR) y el alendronato. Al analizar la comparación entre el risedronato GR y el risedronato IR, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en las tasas de riesgo ajustadas para fracturas de pelvis en todos los grupos de estudio, así como para cualquier tipo de fractura y fracturas de pelvis en mujeres de 65 años o más, y también en mujeres de 70 años o

				<p>más. También se observaron diferencias significativas en las tasas de riesgo ajustadas para fracturas de pelvis en mujeres de alto riesgo debido a comorbilidad o medicamentos. En comparación con el alendronato, el risedronato GR mostró diferencias significativas en las tasas de riesgo ajustadas para fracturas de pelvis en todos los grupos de estudio, así como para cualquier tipo de fractura y fracturas de muñeca o brazo en mujeres de 65 años o más, y también en mujeres de 70 años o más. Además, se observó que alrededor del 40% de los participantes interrumpieron completamente el uso de bisfosfonatos orales dentro de un año en todas las cohortes.</p>
--	--	--	--	--

<p>C. Rouxa, L.C. Hofbauer,P.R.Ho, J.D. Wark, M.C. Zillikens, A. Fahrleitner-Pammer ,F.Hawkins, M. Micaelo, S. Minisola, N. Papaioannou, M. Stone, I. Ferreira , S. Siddhantic,R.B.Wagmanc,J.P.Brown</p> <p>2014</p>	<p>Randomized open-label study</p>	<p>GI: 400 (risedronato), GC: 400 (denosumab)</p>	<p>Denosumab, Risedronato</p>	<p>Denosumab demostró un aumento significativo en la densidad mineral ósea (DMO) en la cadera total, el cuello femoral y la columna lumbar en comparación con el risedronato a los 12 meses de tratamiento. En el grupo de denosumab, hubo una proporción significativamente mayor de sujetos que experimentaron aumentos en la DMO superiores al cambio clínicamente significativo en comparación con el grupo de risedronato. Después de controlar por diversas variables, el efecto del denosumab en el aumento de la DMO se mantuvo constante y significativo en todos los sitios óseos evaluados. Además, los sujetos tratados con denosumab experimentaron menos eventos adversos graves en comparación con aquellos tratados con risedronato. Aunque no hubo</p>
--	------------------------------------	---	-------------------------------	---

				diferencias significativas en la incidencia de fracturas entre los grupos, las fracturas reportadas como eventos adversos ocurrieron con una incidencia similar entre los grupos de tratamiento. En resumen, denosumab mostró ser eficaz en el aumento de la DMO y tuvo un perfil de seguridad favorable en comparación con el risedronato en pacientes con osteoporosis.
P.D. Miller & N. Pannacciulli & J. Malouf-Sierra & A. Singer & E. Czerwiński & H.G. Bone & C. Wang & S. Huang & A. Chines & W. Lems & J.P. Brown 2019	Patient-level pooled analysis		Denosumab, Bifosfonatos	Se analizaron un total de 2850 pacientes seleccionados aleatoriamente, divididos equitativamente entre aquellos tratados con bisfosfonatos (1424 pacientes) y denosumab (1426 pacientes). Se encontró que el aumento porcentual en la densidad mineral ósea (DMO) fue significativamente mayor para aquellos que recibieron denosumab en comparación con

				<p>los tratados con bisfosfonatos en todos los sitios esqueléticos evaluados, con diferencias que oscilaron entre el 0,6% y el 2,0%. Además, la reducción porcentual en los niveles séricos de CTX-1 y P1NP fue considerablemente mayor para el grupo de denosumab en comparación con el grupo de bisfosfonatos en los meses 1, 6 y 12. Se observó una correlación significativa entre el cambio porcentual en los niveles de CTX-1 en el primer mes y el cambio porcentual en la DMO de la columna lumbar y la cadera total en el duodécimo mes, pero solo en el grupo de denosumab. Las tasas de eventos adversos fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. Tres pacientes, uno del grupo de bisfosfonatos y dos del grupo de denosumab, experimentaron fracturas femorales atípicas,</p>
--	--	--	--	---

				todas ellas provenientes del estudio comparativo entre denosumab y ácido zoledrónico.
<p>Jun Iwamoto, Hiroya Okano, Takefumi Furuya, Tomohiko Urano, Masaichi Hasegawa, Hisashi Hirabayashi, Takami Kumakubo, Kazuya Makita</p> <p>2015</p>	Crossover Trial	GI: 115 (risedronato y alendronato)	Risedronato, Alendronato	115 pacientes en el estudio. La edad promedio fue de 70.9 años, con mayoría de mujeres. No hubo diferencias significativas entre los grupos en términos de edad, peso o índice de masa corporal. En cuanto a las preferencias de los pacientes, un número considerable prefirió el régimen mensual de minodronato sobre el bisfosfonato semanal, especialmente por la conveniencia del horario de dosificación. Además, la mayoría encontró el régimen mensual de minodronato más conveniente en comparación con el bisfosfonato semanal. Al analizar por grupos de protocolo, se observó una tendencia similar de preferencia y conveniencia hacia el

				minodronato mensual en ambos grupos. Estas preferencias se mantuvieron consistentes independientemente de la edad, sexo o protocolo de tratamiento.
Ko Chiba, Narihiro Okazaki, Ayako Kurogi, Tsuyoshi Watanabe, Ai Mori, Nobuhiko Suzuki, Koichi Adachi, Makoto Era, Kazuaki Yokota, Takuma Inoue, Yoshihiro Yabe, Keizo Furukawa, Choko Kondo, Keiichi Tsuda, Shingo Ota, Yusaku Isobe, Satsuki Miyazaki, Shimpei Morimoto, Shuntaro Sato, Sawako Nakashima, Shigeki Tashiro, Akihiko Yonekura, Masato Tomita, Makoto Osaki 2022	Randomize Control Trial	GI: 40, GC: 91	Teriparatida, Bifosfonatos	El estudio incluyó a 131 pacientes divididos en tres grupos: D-PTH (46 pacientes), W-PTH (45 pacientes) y BPs (40 pacientes). Se observaron tasas de abandono del estudio más altas en los grupos de tratamiento PTH (37% en D-PTH y 47% en W-PTH) en comparación con el grupo de BPs (5%). Las razones de abandono variaron, desde eventos adversos hasta dificultades para seguir el tratamiento. Después del análisis, se obtuvo una población de 103 pacientes. La mayoría tenía antecedentes de fracturas vertebrales y de radio distal. Se observaron aumentos significativos en el grosor cortical

				del radio y la tibia en todos los grupos de tratamiento. Además, se detectaron cambios en los marcadores bioquímicos y parámetros óseos, con diferencias notables entre los grupos de tratamiento.
<p>Sabashini K. Ramchand, Joy N. Tsai, Hang Lee, Grace Sassana-Khadka, Mackenzie Jordan, Savannah Ryan, Benjamin Z. Leder</p> <p>2023</p>	Comparative efficacy trial	GI: 25 (alendronato) GC: 25 (raloxifeno)	Denosumab, Bifosfonatos	Después de la suspensión de denosumab, los indicadores en la sangre relacionados con el proceso de remodelación ósea se mantuvieron inhibidos cuando el tratamiento fue seguido por alendronato, pero aumentaron gradualmente hasta alcanzar el nivel inicial cuando se siguió con raloxifeno. En el grupo que cambió de denosumab a alendronato, las mejoras en la densidad mineral ósea (DMO) provocadas por denosumab se mantuvieron en todos los sitios, mientras que en el grupo que cambió a raloxifeno, la DMO

				<p>disminuyó en la columna vertebral en un 2.0% y en la cadera total en un 1.2%. Sin embargo, la DMO se mantuvo estable en el cuello femoral y el radio distal, y por encima del nivel inicial en todos los sitios. Las disminuciones observadas en la DMO de la columna vertebral y la cadera total en el grupo que cambió a raloxifeno (pero no en el cuello femoral o el radio distal) fueron significativas en comparación con el grupo que cambió a alendronato.</p>
<p>F. Gossiel, M.A. Paggiosi, K.E. Naylor, E.V. McCloskey, J. Walsh, N. Peel, R. Eastell</p> <p>2019</p>	<p>randomised control intervention trial</p>	<p>GI: 226</p>	<p>Bifosfonatos</p>	<p>El estudio presenta las características basales y los cambios en los marcadores óseos de mujeres postmenopáusicas tratadas con bisfosfonatos, en comparación con mujeres premenopáusicas. Se observa una reducción significativa de los marcadores de remodelación</p>

				<p>ósea con el tratamiento de bisfosfonatos. Además, se analiza el equilibrio y la remodelación ósea en relación con la densidad mineral ósea (DMO). Se encontró una disminución en la remodelación ósea con el tiempo, mientras que el equilibrio óseo aumentó temporalmente antes de disminuir. Estos cambios se asociaron con aumentos significativos en la DMO en la cadera total. Los resultados sugieren una relación entre los cambios en la remodelación y el equilibrio óseo con los cambios en la DMO en mujeres postmenopáusicas tratadas con bisfosfonatos.</p>
<p>William JamesDeardorff, MD;IrenaCenzer, PhD;BrianNguyen,BA;SeiJ.Lee,MD,MAS</p>	<p>Randomized Clinical Trial</p>	<p>GI: 26953 (risedronato/alendronato) GC: 7765 (zolendronico)</p>	<p>Bifosfonatos</p>	<p>De los 67 artículos completos analizados, se seleccionaron 10 ensayos clínicos aleatorizados que abarcaban a 23,384 mujeres posmenopáusicas con</p>

2021			<p>osteoporosis, ya sea como parte del ensayo original o como parte de análisis combinados publicados posteriormente. Estos estudios tuvieron un rango de participantes que iba desde 994 hasta 7765, con una edad promedio que variaba entre los 63 y 74 años, y una duración de seguimiento que oscilaba entre 12 y 48 meses. El análisis conjunto reveló que se necesitaron aproximadamente 12.4 meses para evitar una fractura no vertebral por cada 100 mujeres posmenopáusicas que recibían terapia con bisfosfonatos, con una tasa de reducción absoluta de riesgo del 0.010. Para prevenir una fractura de cadera, se estimó que 200 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis debían recibir terapia con bisfosfonatos durante alrededor de 20.3 meses.</p>
------	--	--	---

				Asimismo, se calculó que se requerían aproximadamente 12.1 meses de terapia con bisfosfonatos para evitar una fractura vertebral clínica en un grupo de 200 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.
R. Blay, L.E. Flores, K. Kupzyk, N. Waltman, J. Lappe, L. Mack, L. Bilek 2024	Randomize Control Trial	GI: 91 (risendronato) GC: 185 (ejercicio/control)	Risedronato	Los participantes tenían una edad promedio de 54.5 años, con un tiempo promedio de 36.7 meses desde la menopausia. No se encontraron diferencias notables entre los grupos en cuanto al cambio en los resultados del pQCT (densidad mineral ósea volumétrica, área y estimaciones de fuerza). Después de 12 meses, las diferencias porcentuales medias en las medidas de HSA entre el ejercicio y los controles fueron significativas en varios aspectos, como el área de sección transversal en la intertrocantérea,

				<p>el momento de inercia de sección transversal y el módulo de sección. Además, las diferencias porcentuales medias entre el risedronato y el grupo control también fueron notables en estas medidas. El ejercicio mantuvo el ángulo cuello-eje en comparación con el control y el risedronato. Las demás diferencias en los cambios de los resultados de HSA con el tiempo no fueron significativas entre los grupos de ejercicio y risedronato.</p>
--	--	--	--	---

pronóstico más importantes									
Todos los sujetos fueron cegados	No								
Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados	No								
Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados	No								
Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos	Si	SI	Si	Si	Si	Si	No	Si	No

Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por "intención de tratar"	No	No especifico	No especificado	No especificado	Si	No especificado	Si	No	Si
Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	Si								
Calidad metodológica total	5	5	6	6	6	6	5	5	5