



secot

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA
ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA



GUÍA SECOT-SEGG DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURA POR FRAGILIDAD

2º ACTUALIZACIÓN 2022

Con la colaboración de:





Editorial: Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, SECOT

Copyright© Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, SECOT 2022. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta información puede ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio sin el permiso previo por escrito de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, SECOT. La información contenida en este documento es confidencial y no podrá ser divulgada a terceros sin el consentimiento previo por escrito de Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, SECOT.

ISBN: 978-84-09-44586-8

Índice

1. INTRODUCCION	5
• 1.1 ¿Qué es la osteoporosis?	6
• 1.2 Epidemiología de la osteoporosis.	23
• 1.3 ¿Qué es la fractura por fragilidad?	33
• 1.4 Presente y futuro de la fractura por fragilidad ósea.	35
• 1.5 Factores de riesgo de la fractura por fragilidad ósea.	39
2. DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOPOROSIS	42
• 2.1 Cuando la fractura por fragilidad es la primera señal.	42
• 2.2 La herramienta FRAX en España.	48
• 2.3 Datos analíticos.	52
• 2.4 Pruebas de imagen.	60
• 2.5 Densitometría ósea y cuándo solicitarla.	63
3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS	67
• 3.1 Medidas no farmacológicas.	67
• 3.2 Papel de la vitamina D y Calcio.	70
• 3.3 Cuándo instaurar el tratamiento farmacológico.	79
• 3.4 Fármacos para la prevención y tratamiento de la fractura por fragilidad:	87
- 3.4.1 Antireabsortivos: (SEGG)	87
3.4.1.1. Terapia Hormonal sustitutiva	
3.4.1.2. Calcitonina	
3.4.1.3. Bifosfonatos	
3.4.1.4. Denosumab	
3.4.1.5. Algunas meditaciones finales respecto a los antirresortivos	
- 3.4.2 Anabólicos u osteoformadores: Teriparatida.	102
- 3.4.3. Nuevas terapias (Romozosumab) y fármacos en desarrollo.	107
- 3.4.4. La terapia combinada y la terapia secuencial.	114
• 3.5 Criterios de elección de un determinado fármaco.	124
• 3.6 Duración del tratamiento farmacológico.	128
• 3.7 Fracaso del tratamiento farmacológico.	140
• 3.8 Tratamiento en el varón y osteoporosis secundaria al uso de glucocorticoides.	143
4. ALGORITMOS DE DECISIÓN CLÍNICA	152
• 4.1 En mujeres con alto riesgo de fractura.	152
• 4.2 En varones con alto riesgo de fractura.	153
• 4.3 En fracturas de cadera.	154

Índice de autores

Baixauli García, Francisco
Caeiro Rey, José R.
Cancio Trujillo, José Manuel
Cuadra Llopart, Leonor
González Ramírez, Alfonso
Mencia Barrio, Ricardo
Ojeda Thies, Cristina
Pablos Hernández, Carmen
Pareja Sierra, Teresa
Ramírez Fuentes, Cristina
Santaeugenia González, Sebastián J.
Tarazona Santabalbina, Francisco José

1. INTRODUCCIÓN

Francisco Baixauli García, Francisco José Tarazona Santabalbina

Esta es una actualización de la Guía de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT), de la publicada en el año 2015 conjuntamente con el GEIOS, y desarrollada en esta ocasión junto a la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). Tiene como propósito revisar el estado actual del manejo de la osteoporosis, tanto su diagnóstico, como valorar los diferentes tratamientos y la manera en que se pueden impulsar estrategias para la prevención de las fracturas por fragilidad tanto en mujeres postmenopáusicas como en hombres mayores de 55 años. La presente guía ha sido desarrollada por los autores en representación de sus sociedades científicas y la colaboración de algún especialista ajeno a nuestras sociedades. Está dirigida a todos los profesionales sanitarios interesados en el manejo de la osteoporosis.

Los algoritmos de decisión clínica se han desarrollado de acuerdo con la calidad de la información disponible en el momento actual, con el nivel de evidencia de la revisión bibliográfica utilizada.

Por supuesto, las recomendaciones de esta guía deben de utilizarse para ayudar en la toma de decisiones en el manejo de estos pacientes afectos de osteoporosis, pero no tiene la intención de reemplazar el juicio clínico personal en la práctica clínica del manejo específico de alguno de los pacientes afecto de osteoporosis.

REFERENCIA. I. Etxebarria-Foronda, J.R. Caeiro-Rey, R. Larrainzar-Garijo, E. Vaquero-Cervino, L. Roca-Ruiza, M. Mesa-Ramos, J. Merino Perez, P. Carpintero-Benítez, A. Fernández Cebrián, E. Gil-Garay. Guía SECOT-GEIOS en osteoporosis y fractura por fragilidad. Actualización. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2015;59(6):373-393

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

Sebastián J Santaeugenia González

La osteoporosis es una enfermedad ósea metabólica sistémica y progresiva caracterizada por una disminución progresiva de la masa mineral ósea y una alteración de la microarquitectura del tejido óseo en forma de disminución del número y adelgazamiento de las trabéculas y pérdida de conectividad. De esta manera se produce la disminución del grosor cortical y un aumento de la su porosidad. Esta alteración genera como principal consecuencia la aparición de fracturas con traumatismos menores o inaparentes, particularmente en la columna torácica y lumbar, la muñeca y la cadera (llamadas fracturas por fragilidad).

FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

De forma habitual la formación y reabsorción ósea están estrechamente equilibradas, permitiendo en función de la fase de la vida de la persona de un incremento, mantenimiento o pérdida fisiológica de masa ósea sin alteraciones en la calidad del hueso. La masa ósea máxima en hombres y mujeres ocurre alrededor de los 30 años. Los hombres tienen una masa ósea más alta que las mujeres. Después de alcanzar el punto máximo, la masa ósea se estabiliza durante aproximadamente 10 años, tiempo durante el cual la formación ósea equivale aproximadamente a la reabsorción ósea. Después de esto, la pérdida ósea se produce a un ritmo de alrededor de 0,3 a 0,5%/año. A partir de la menopausia, la pérdida ósea se acelera en las mujeres hasta un 3 a 5%/año durante unos 5 a 7 años y luego la tasa de pérdida se desacelera.

La alteración de este equilibrio, generando de forma acelerada una pérdida ósea cortical y trabecular de forma significativa respecto a lo esperable para la edad, define la enfermedad osteoporótica que podrá ser primaria o secundaria en función del factor que ocasiona la aparición de dicha enfermedad.

El resultado clínico de la osteoporosis será la fractura(s) por fragilidad. Fractura ósea

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

otro modo no darían lugar a una fractura, como una caída desde una altura de pie o menos¹. Los sitios más comunes de fracturas por fragilidad son:

- Radio distal
- Columna vertebral (fracturas por compresión vertebral torácica y lumbar, la fractura más común relacionada con la osteoporosis)
- Cuello femoral
- Trocánter mayor
- Otros sitios pueden incluir el húmero proximal y la pelvis.

FACTORES DE RIESGO DE LA OSTEOPOROSIS

Algunos de los factores de riesgo asociados a esta enfermedad serían:

- Un índice de masa corporal bajo
- La ingesta dietética insuficiente de calcio, fósforo, magnesio y vitamina D
- Baja actividad física
- El consumo de tabaco y alcohol
- Un historial familiar de osteoporosis, particularmente un historial de fractura de cadera en los padres.

OSTEOPOROSIS PRIMARIA

Más del 95 % de los casos de osteoporosis en mujeres y alrededor del 80 % en hombres es primaria y, por lo tanto, sin una causa subyacente identificable. La mayoría de los casos acontecen en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores. Sin embargo, ciertas condiciones pueden acelerar la pérdida ósea en pacientes con osteoporosis primaria. Algunos serían la insuficiencia gonadal (tanto en hombres como en mujeres), la disminución de la ingesta de calcio, niveles bajos de vitamina D, ciertos medicamentos e hiperparatiroidismo.

El mecanismo principal de la osteoporosis primaria es la pérdida ósea por aumento de la resorción ósea, ocasionando una menor masa ósea y un deterioro de la microarquitectura, aunque no hay que olvidar que a veces se altera la formación ósea como causa de esta osteoporosis. A modo de resumen algunos de los principales mecanismos relacionados con este tipo de osteoporosis serían:

- Cambios locales en la producción de citocinas, en particular con citocinas como el receptor

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

activador del ligando del factor nuclear kappa-B [RANKL] que aumentan la resorción ósea al promover la diferenciación y la maduración de los osteoclastos

- Alteración de la respuesta de formación durante la remodelación ósea, probablemente causada por la disminución relacionada con la edad en el número y la actividad de los osteoblastos, en parte relacionado con aumentos de la proteína esclerostina mediados por citoquinas
- Otros factores que afectan la resorción ósea como la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D.

Las fracturas por fragilidad son excepcionales en niños, adolescentes, mujeres premenopáusicas u hombres de edad inferior a 50 años con función gonadal normal y sin una causa secundaria añadida. En este tipo de personas se consideran afectados de una osteoporosis idiopática.

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

La osteoporosis secundaria representa menos del 5% de los casos de osteoporosis en las mujeres y alrededor del 20% en el caso de los hombres. Se denomina como osteoporosis secundaria aquella causada por ciertas condiciones médicas o medicamentos que pueden causar o acelerar la pérdida ósea, aumentar el riesgo de fracturas, afectar directa o indirectamente la remodelación ósea o interferir con la adquisición de masa ósea máxima en personas jóvenes. El tratamiento de la osteoporosis secundaria suele ser más complejo que el tratamiento de la osteoporosis primaria, ya que depende de la enfermedad subyacente.

Causas de osteoporosis secundaria

- Cáncer (p. ej., mieloma múltiple)
- EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) debida al trastorno y su tratamiento con glucocorticoides, al tabaquismo y/o a la disminución de la actividad física regular
- Enfermedad renal crónica debido a causas como el hiperparatiroidismo secundario, el fósforo sérico elevado, la deficiencia de calcitriol, las anomalías del calcio sérico y la vitamina D, la osteomalacia y los trastornos óseos de bajo recambio (enfermedad ósea adinámica)
- Medicamentos (ver tabla específica)
- Enfermedad endocrina (p. ej., exceso de glucocorticoides, hiperparatiroidismo , hipertiroidismo , hipogonadismo , hiperprolactinemia, diabetes mellitus)
- Hipercalciuria
- Hipervitaminosis A

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

- Hipofosfatasa
- Hipofosfatemia (crónica)
- Hipovitaminosis D
- Inmovilización prolongada
- Enfermedades hepáticas
- Síndromes de malabsorción
- Ingravidez prolongada (como ocurre con los astronautas)
- Artritis Reumatoidea

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

Dentro de la osteoporosis secundaria asociada a fármacos cabe destacar que existe evidencia al respecto de como diversos fármacos afectan la densidad mineral ósea (DMO) aumentando el riesgo de fractura por fragilidad. Numerosos medicamentos de amplio uso han sido asociados con este hecho, siendo algunos de ellos los siguientes^{2,3}:

- Terapia de privación de andrógenos^{4,5}
- Inhibidores de la aromatasa^{5,6}
- Glucocorticoides⁷⁻¹⁰
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina¹¹
- Tiazolidinediona^{s12}
- Inhibidores de la bomba de protones¹³⁻¹⁵
- Ciertos inmunosupresores (inhibidores de la calmodulina/calcineurina)⁸
- Terapia de privación hormonal³
- Ciertas hormonas esteroides (acetato de medroxiprogesterona, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante)¹⁶
- Ciertos anticonvulsivos, fármacos antiepilépticos¹⁷
- Anticoagulantes¹⁸
- Agentes de quimioterapia (metotrexato)³
- Tratamientos con hormona tiroidea (L-tiroxina)
- Ansiolíticos y sedantes
- Antidepresivos
- Neurolépticos¹⁹
- Antipsicóticos (litio)
- Antiácidos que contienen aluminio

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

- Barbitúricos.

Una revisión de 2014 describió la posible patogénesis de la pérdida ósea asociada con toda esta clase de medicamentos²⁰. A continuación, se resumen las asociaciones entre las clases de fármacos de uso común y la pérdida ósea y/o la incidencia de fracturas por fragilidad.

Clase de drogas	Pérdida de DMO	Mayor riesgo de fractura	Revisión de literatura
Terapia de privación de andrógenos (ADT)	Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) son los ADT más utilizados. La BMD disminuye en un 2-5% durante el primer año de ADT.	El riesgo de fracturas vertebrales y de cadera aumenta al 20-50% después de 5 años de ADT. El riesgo de fractura se correlaciona con la edad, la tasa de pérdida de DMO y la exposición a ADT.	Bienz y Saad, 20154. Rizzoli et al., 20135.
Inhibidores de la aromatasas (IA)	La tasa anual de pérdida ósea en mujeres que toman AI es de aprox. 2.5% en comparación con 1-2% para mujeres posmenopáusicas sanas.	Women treated with AI have a 30% higher risk of fracture than healthy women of the same age. AI users suffer more peripheral fractures than hip or vertebral fractures.	Rizzoli et al., 20135. Rizzoli et al., 20126.
Glucocorticoides (GC)	While all GC recipients are at increased risk for bone loss, older men and postmenopausal women are at greatest risk at GC doses >20 mg daily.	30-50% of patients receiving GC develop fractures. GC-induced osteocyte apoptosis leads to an early increase in fracture risk before BMD loss.	Whittier and Saag, 20167.
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)	Small studies have found an association between SSRI use and bone loss. However, meta-analysis has reported SSRI-related fractures in the absence of bone loss.	Dos metanálisis han informado que la razón de probabilidad ajustada de fractura entre los usuarios de ISRS es de aprox. 1.7. El riesgo de fractura depende de la dosis y la duración del tratamiento con ISRS.	Rizzoli et al., 201211.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

Tiazolidinedionas (TZD)	Las TZD reducen la formación ósea al afectar la diferenciación de los precursores de osteoblastos y aumentan la resorción a través de varios mecanismos, lo que resulta en la pérdida ósea.	Dos metanálisis informaron que las TZD aumentan significativamente la incidencia de fracturas en mujeres con diabetes tipo 2, pero no en hombres. En particular, el riesgo de fractura aumenta en mujeres jóvenes sin factores de riesgo.	Palermo et al., 2015 ¹²
-------------------------	---	---	------------------------------------

Tabla adaptada de Harvey et al³ y de International Osteoporosis Foundation (disponible en <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis>)

De todas las causas anteriormente esmentadas, la causa más frecuente de osteoporosis secundaria es el tratamiento con glucocorticoides (GC), los cuales afectan la función y el número de células óseas (osteoclastos, osteoblastos y osteocitos)^{3,21}, afectando la formación ósea.^[23] Esta pérdida ósea se produce de forma rápida, no siendo extraño que puedan producirse fracturas por fragilidad en los primeros meses de instauración de tratamiento corticoideo, cosa que tiene que alertar al profesional prescriptor de este tipo de fármaco siendo necesario instaurar un tratamiento preventivo a estos pacientes lo antes posible²² ya que entre el 30 y el 50% de los pacientes que reciben tratamiento crónico con glucocorticoides experimentan fracturas por fragilidad clínicamente aparentes y/o fracturas vertebrales asintomáticas. Un metaanálisis ha demostrado que el uso previo de GC se asocia con un riesgo relativo el doble del habitual para cualquier tipo de fractura a los 50 años de edad, y de 1,7 veces superior en mayores de 85 años de edad²³, siendo el rango de riesgo para una fractura por fragilidad de 1,7 y 2,6 veces superior; y para fractura de cadera de entre 2,5 y 4,4 veces para esos mismos grupos etarios.

Respecto al tratamiento preventivo de la osteoporosis inducida por glucocorticoides numerosos países han desarrollado guías de práctica clínica orientadas a definir como los profesionales pueden realizar una adecuada prevención y tratamiento de la misma²⁴⁻³². Otras iniciativas al respecto serían la iniciativa de la (EULAR)³³ y la del Grupo de Asesoramiento Conjunto integrado por la IOF y la European Calcified Tissue Society (ECTS)³⁴.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis en si es una patología silente en la que los pacientes permanecen asintomáticos a menos que se haya producido una fractura por fragilidad. Las fracturas no vertebrales suelen ser sintomáticas, y además hasta dos tercios de las fracturas vertebrales por compresión son asintomáticas. Una fractura por compresión vertebral sintomática comienza con un dolor de aparición súbito que por lo general no se irradia, que se agrava al soportar peso y que, por lo general, puede comenzar a remitir en 1 semana, aunque puede persistir un dolor residual que puede durar meses o ser constante, en cuyo caso se deben sospechar fracturas adicionales o otros trastornos subyacentes de la columna.

Las fracturas vertebrales torácicas múltiples por compresión, pueden ocasionar una cifosis dorsal, con lordosis cervical exagerada. La tensión derivada en músculos y ligamentos vetrebrales a causa de esta cifosis anormal puede generar dolor crónico, sordo y doloroso, particularmente en la parte inferior de la espalda y puede ocasionar dificultad respiratoria debido a la reducción del volumen intratorácico además de sensación de plenitud gástrica precoz debido a la compresión, por parte de la caja torácica, de la cavidad abdominal por la cifosis dorsal.

DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

La definición operativa estándar para el diagnóstico de osteoporosis es el hallazgo de una puntuación T de $\leq -2,5$ en la columna lumbar, el cuello del fémur o la cadera total, por pruebas de densidad mineral ósea (DMO) usando absorciometría de rayos X de energía dual (DXA).

Se recomienda una exploración DXA para los siguientes pacientes:

- Todas las mujeres ≥ 65 años
- Mujeres entre la menopausia y los 65 años que tienen factores de riesgo, incluidos antecedentes familiares de osteoporosis, un índice de masa corporal bajo y uso de tabaco y/o drogas con un alto riesgo de pérdida ósea (p. ej., glucocorticoides, inhibidores de la aromatasas)
- Pacientes (hombres y mujeres) de cualquier edad que hayan tenido fracturas por fragilidad
- Pacientes con evidencia en estudios de imágenes de disminución de la densidad mineral ósea o fracturas vertebrales por compresión asintomáticas notadas incidentalmente en estudios de imágenes
- Pacientes con riesgo de osteoporosis secundaria

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

La baja densidad mineral ósea también puede ser sugerida por una exploración DXA del talón o del dedo. A pesar de ello delante de una exploración DXA anormal del talón o del dedo justifica una exploración DXA convencional para confirmar el diagnóstico.

Aunque las radiografías simples pueden sugerir una baja densidad mineral ósea (y el aumento asociado del riesgo de fractura), debe confirmarse mediante una medición de la densidad mineral ósea. Sin embargo, las radiografías simples son importantes para documentar las fracturas que resultan de la pérdida ósea.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Sin embargo, dado que existen muchos otros factores de riesgo que contribuyen al riesgo de fractura además de la DMO, se recomienda que un paciente con una fractura previa por traumatismo leve o un alto riesgo de fractura por fragilidad (medido por ejemplo por mediante el FRAX, incluso sin una T-puntuación de -2,5 o inferior, se considerará para el tratamiento de la osteoporosis. En general, el criterio clínico sigue siendo de suma importancia.

La necesidad de tratamiento farmacológico se basa en la probabilidad de fractura, que depende de los resultados de la DXA y de otros factores. La puntuación de la evaluación del riesgo de fractura (FRAX) predice la probabilidad a 10 años de una fractura osteoporótica mayor (cadera, columna, antebrazo o húmero) en pacientes no tratados. La puntuación tiene en cuenta varios factores de riesgo significativos para la pérdida ósea y la fractura. Si el puntaje FRAX está por encima de ciertos umbrales, por lo general se debe recomendar la terapia farmacológica. Existen diversas limitaciones en el uso de la puntuación FRAX porque no tiene en cuenta varios factores como pueden ser los antecedentes de caídas, la densidad mineral ósea del paciente en la columna lumbar o los antecedentes familiares de fracturas vertebrales.

El control evolutivo de la osteoporosis o la respuesta al tratamiento se realiza con pruebas seriadas de DXA la cual se recomienda se haga con la misma máquina, comparando la densidad mineral ósea real (g/cm^2) en lugar de la puntuación T. En pacientes con osteopenia, la DXA debe repetirse de forma periódica para determinar si continua la pérdida de masa ósea o si ha progresado a una osteoporosis franca que requiera tratamiento.

Algunas pautas de exploración con DXA de seguimiento serían:

- Pacientes en tratamiento con bisfosfonatos orales: DXA a los 2 a 3 años de instauración de la

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

terapia. La exploración DXA puede repetirse con más frecuencia si está justificado clínicamente, por ejemplo, en un paciente que toma glucocorticoides.

- Pacientes tratados con bisfosfonatos intravenosos: DXA después de 3 años de la terapia para ayudar a determinar si el tratamiento ha sido adecuado o se justifica su prolongación.
- Pacientes tratados con terapia anabólica: DXA al finalizar la terapia (2 años de teriparatida o abaloparatida, 1 año de romosozumab) para documentar si hay mejora en la densidad mineral ósea y para establecer una nueva línea de base.

Los resultados pueden ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de fracturas debido a una respuesta subóptima al tratamiento de la osteoporosis. Los pacientes que tienen una densidad mineral ósea significativamente más baja deben ser evaluados en busca de causas secundarias de pérdida ósea, mala absorción del fármaco (si toman un bisfosfonato oral) y (excepto los pacientes tratados con bisfosfonatos intravenosos) la adherencia al fármaco.

CONSECUENCIAS DE LA OSTEOPOROSIS: FRACTURAS POR FRAGILIDAD

De las fracturas por fragilidad en personas con osteoporosis, la fractura de cadera (FC) es uno de los problemas de salud más incapacitantes en la actualidad, con consecuencias graves a nivel personal, social y económicos^{35,36}. La incidencia de la fractura de cadera es superior en personas mayores, siendo que el 85% del total de este tipo de fracturas acontece en mayores de 75 años y un 66% en mayores de 80 años³⁷, por lo que el número total de estas fracturas va en aumento debido al progresivo envejecimiento de la población. Es conocido que hay diferencias significativas en la incidencia global de las fracturas de fémur entre países, objetivándose diferencias importantes de hasta 10 veces, siendo superior en países escandinavos³⁸. A pesar que las tendencias históricas descritas entre 1970 y 1990 mostraron un aumento en la incidencia de fractura de cadera³⁹, se ha observado un fenómeno de meseta⁴⁰ o incluso una disminución posterior⁴¹⁻⁴⁵. Es bien conocido, por otra parte, la estacionalidad en la incidencia de la fractura de cadera independientemente de la latitud del país, siendo predominante en los meses de invierno⁴⁶⁻⁴⁸.

La incidencia global de la fractura de cadera se sitúa en 1,7 millones de casos al año en todo el mundo⁴⁹, de los cuales alrededor de 620.000 en Europa⁵⁰, y 300.000 en los Estados Unidos⁵¹. La mortalidad al año siguiente de padecer una fractura de cadera varía entre el 12 y el 35%^{52,53}. Entre las consecuencias derivadas de la fractura de cadera se hallan la alteración significativa de la autonomía para las actividades de la vida diaria o la capacidad para caminar, con severas consecuencias tanto para el paciente como para su entorno afectivo³⁵. Así mismo la fractura

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

de fémur se asocia a un riesgo de institucionalización superior a aquellas personas que no la padecen⁵⁴. Es, además, el colectivo de personas institucionalizadas, uno de los de mayor riesgo por su elevada comorbilidad, fragilidad y prevalencia de deterioro cognitivo⁵⁵, habiéndose objetivado que representan entre el 17 al 40% de las fracturas de cadera que ocurren en España⁵⁶⁻⁵⁸.

En España la tasa de incidencia de la fractura de cadera varía entre diferentes las diferentes comunidades autónomas del país, en 2008, se publicó un primer estudio retrospectivo⁵⁹ sobre la incidencia de la fractura de cadera en mayores de 65 años en las 19 comunidades autónomas de España ocurridas en el período 2000 a 2002, a partir de los datos del Registro Nacional del CMBD del Ministerio de Sanidad. Se identificaron 107.718 casos, de los cuales, el 74% ocurrieron en mujeres. La incidencia anual ajustada de la fractura de cadera fue de 503 casos/100.000 habitantes/año, 262 entre los hombres y 678 entre las mujeres, objetivándose diferencias significativas entre comunidades: las Islas Canarias mostraban la menor incidencia de fractura de cadera y la Ciudad Autónoma de Melilla la más alta (312 y 679/100.000 habitantes, respectivamente). Las tasas de incidencia anual aumentaban exponencialmente con la edad (97 casos por 105 habitantes/año, entre los pacientes de 65 a 69 años, y 1.898 por 100.000 habitantes/año, en los mayores de 85 años). La tasa de incidencia en mujeres fue el doble que la de los varones en todos los grupos de edad hasta los 85 años.

En 2014, un segundo estudio analizó⁶⁰, a partir de la misma fuente de datos, las tasas de incidencia de la fractura de cadera en España en mayores de 65 años confrontando dos períodos de tiempo: 1997-2000 y 2007-2010, contabilizando un total de 119.857 fracturas de cadera en hombres y 415.421 en mujeres. Las tasas de incidencia por sexo fueron de 259,24/100.000 habitantes/año, en los hombres, y 664,79/100.000 habitantes/año, en las mujeres, en 1997, y 325,30/100.000 habitantes/año y 766,37/100.000 habitantes/año, en 2010, respectivamente. En este trabajo se objetivó una tendencia decreciente en la tasa de incidencia de la fractura de cadera en mujeres de 65 a 80 años acompañada de un aumento significativo a partir de los 85 años en ambos sexos, incidiendo en la importancia del reto de mejorar la atención de este subgrupo poblacional que sería el responsable del incremento en las tasas de fractura de cadera en el futuro. En 2015, se analizó⁶¹ la tendencia de la incidencia de fractura de cadera, por grupos de edad, en la población femenina de las distintas comunidades autónomas españolas, entre los años 2000 y 2012. En el año 2000, la tasa de incidencia de fractura de cadera en las mujeres fue de 131,26/100.000 habitantes/año, cifra que ascendió en el año 2012 a 153,24/100.000 habitantes/año. En este trabajo se objetivó un aumento continuo, en números absolutos, de la tasa de fractura de cadera. Cataluña presentaba el mayor número de fracturas de cadera a lo largo de los 12 años, de forma

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

que se describen 6.367 fracturas en mujeres en 2012, del total de 35.997 fracturas presentadas en España.

Y el último estudio, de 2016⁶², analizaron la incidencia de fractura de cadera durante 12 años (2003-2014) en Cataluña, la segunda comunidad con la mayor incidencia en España, mayores de 65 años entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2014. Durante este período se identificaron 100.110 fracturas de cadera, con un incremento del 16,9 % (en mujeres, del 13,4 %; en hombres, del 28,4%). La tasa de incidencia bruta (por 100.000 habitantes) disminuyó de 677,2 a 657,6. La tasa de incidencia normalizada disminuyó de 754,0 a 641,5, con una fuerte disminución de las mujeres (16,8%) mientras se mantenía estable en los varones.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute for Health and Care Excellence NICE: Clinical Guideline [CG146] - Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture . 2012; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146>
2. Harvey, NC, et al., Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures . *Osteoporos Int*, 2017. 28 (5): p. 1507-1529.
3. Panday, K., A. Gona, and MB Humphrey, Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2014. 6 (5): p. 185-202.
4. Bienz, M. and F. Saad, Androgen-deprivation therapy and bone loss in prostate cancer patients: a clinical review . *Bonekey Rep*, 2015. 4 : p. 716.
5. Rizzoli, R., et al., Cancer-associated bone disease . *Osteoporos Int*, 2013. 24 (12): p. 2929-53.
6. Rizzoli, R., et al., Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper . *Osteoporos Int*, 2012. 23 (11): p. 2567-76.
7. Whittier, X. and KG Saag, Glucocorticoid-induced Osteoporosis . *Rheum Dis Clin North Am*, 2016. 42 (1): p. 177-89, x.
8. Lan, GB, et al., Current Status of Research on Osteoporosis after Solid Organ Transplantation: Pathogenesis and Management . *Biomed Res Int*, 2015. 2015 : p. 413169.
9. Kanis, JA, et al., A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk . *J Bone Miner Res*, 2004. 19 (6): p. 893-9.
10. Pocket Reference to Osteoporosis , S. Ferrari, Roux, C., Editor 2019, Springer International Publishing.
11. Rizzoli, R., et al., Antidepressant medications and osteoporosis . *Bone*, 2012. 51 (3): p. 606-13.
12. Palermo, A., et al., Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review . *Osteoporos Int*, 2015. 26 (8): p. 2073-89.
13. Lau, AN, et al., The relationship between long-term proton pump inhibitor therapy and skeletal frailty . *Endocrine*, 2015. 49 (3): p. 606-10.

BIBLIOGRAFÍA

14. Yang, YX, et al., Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture . JAMA, 2006. 296 (24): p. 2947-53.
15. Targownik, LE, et al., Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures . CMAJ, 2008. 179 (4): p. 319-26.
16. Lopez, LM, et al., Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women . Cochrane Database System Rev, 2014 (6): p. CD006033.
17. Beerhorst, K., et al., Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: general versus specific risk factors . J Neurol Sci, 2013. 331 (1-2): p. 19-25.
18. Tufano, A., et al., Oral anticoagulant drugs and the risk of osteoporosis: new anticoagulants better than old? Semin Thromb Hemost, 2015. 41 (4): p. 382-8.
19. Vestergaard, P., L. Rejnmark, and L. Mosekilde, Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture . Osteoporos Int, 2006. 17 (6): p. 807-16.
20. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. Ther Adv Musculoskelet Dis. Oct 2014;6(5):185-202.
21. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, Seibel MJ. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. Trends Endocrinol Metab. Apr 2014;25(4):197- 211.
22. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int. Oct 2007;18(10):1319-1328.
23. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res. Jun 2004;19(6):893-899.
24. Rintelen B, Bobacz K, Hofle G, et al. [Prophylaxis and therapy of the glucocorticoid-induced osteoporosis - a review of recent guidelines]. Wien Klin Wochenschr. Nov 2011;123(21-22):633-644.
25. Sambrook PN, Diamond T, Ferris L, et al. Corticosteroid induced osteoporosis. Guidelines for treatment. Aust Fam Physician. Aug 2001;30(8):793-796.
26. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidencebased guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club.

BIBLIOGRAFÍA

Osteoporos Int. Jan 2006;17(1):8-19.

27. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Rev Bras Reumatol. Aug 2012;52(4):580-593.

28. Briot K, Cortet B, Roux C, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Joint Bone Spine. Dec 2014;81(6):493-501.

29. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. J Bone Miner Metab. Jul 2014;32(4):337-350.

30. Geusens PP, de Nijs RN, Lems WF, et al. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. Ann Rheum Dis. Mar 2004;63(3):324-325.

31. Sosa Henriquez M, Diaz Curiel M, Diez Perez A, et al. [Guide for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Spanish Society of Internal Medicine]. Rev Clin Esp. Jan 2008;208(1):33-45.

32. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken). Nov 2010;62(11):1515-1526.

33. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. Dec 2013;72(12):1905-1913.

34. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int. Sep 2012;23(9):2257-2276.

35. World Health Organization (2007) WHO Global report on falls prevention in older age. 2007. 1st ed. World Health Organization, Geneva. https://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf Accessed date 29 Jan 2022

36. Leal J, Gray AM, Prieto-Alhambra D et al (2016) Impact of hip fracture on hospital care costs: a population-based study. Osteoporos Int 27:549–558. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3277-9>

BIBLIOGRAFÍA

- 37.** Olmos JM, Martínez J, García J, Matorras P, Moreno JJ, González-Macías J. Incidencia de la fractura de cadera en Cantabria. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 729-731.
- 38.** Cheng SY, Levy AR, Lefavre KA, Guy P, Kuramoto L, Sobolev B. Geographic trends in incidence of hip fractures: a comprehensive literature review. *Osteoporos Int* 2011; 22:2575–86.
- 39.** Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Jarvinen M. Hip fractures in Finland between 1970 and 1997 and predictions for the future. *Lancet* 1999; 353: 802–5.
- 40.** Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1277–88.
- 41.** Leslie WD, O'Donnell S et al. Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 2009; 302: 883–9.
- 42.** Melton LJ III, Kearns AE, Atkinson EJ et al. Secular trends in hip fracture incidence and recurrence. *Osteoporos Int* 2009; 20: 687–94.
- 43.** Crisp A, Dixon T, Jones G et al. Declining incidence of osteoporotic hip fracture in Australia. *Arch Osteoporos* 2012; 7: 179–185.
- 44.** Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995–2004: a population based study. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1139–45.
- 45.** Korhonen N, Niemi S, Parkkari J et al. Continuous decline in incidence of hip fracture: nationwide statistics from Finland between 1970 and 2010. *Osteoporos Int (England)* 2013; 24:1599–603.
- 46.** Douglas S, Bunyan A, Chiu KH, Twaddle B, Maffulli N. Seasonal variation of hip fracture at three latitudes. *Injury* 2000; 31: 11–9.
- 47.** Lin HC, Xiraxagar S. Seasonality of hip fractures and estimates of season-attributable effects: a multivariate ARIMA analysis of population-based data. *Osteoporos Int* 2006; 17:795–806.
- 48.** Gronskag AB, Forsmo S, Romundstad P, Langhammer A, Schei B. Incidence and seasonal variation in hip fracture incidence among elderly women in Norway. The HUNT study. *Bone* 2010; 46: 1294–8.
- 49.** Cummings SR, Melton LJ. Osteoporosis I: epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2022;359:1761–1767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08657-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08657-9)
- 50.** Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Scientific Advisory Board of the European Society for

BIBLIOGRAFÍA

Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 1:3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>

51. Centers for Disease Control and Prevention (2016) Hip fractures among older adults. <https://www.cdc.gov/homeandrecreationalafety/falls/adulthipfx.html>. Accessed date 29 Jan 2022.

52. Menéndez-Colino R, Alarcon T, Gotor P et al (2018) Baseline and pre-operative 1-year mortality risk factors in a cohort of 509 hip fracture patients consecutively admitted to a co-managed orthogeriatric unit (FONDA Cohort). *Injury* 49(3):656–661. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.01.003>

53. Ríos-Germán PP, Menéndez-Colino R, Ramírez-Martin R et al. Baseline and 1-year follow-up differences between hip fracture patients admitted from nursing homes and the community. A cohort study on 509 consecutive patients (FONDA Cohort). *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2019; 54(4):207–213. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.12.003>

54. Cancio JM, Vela E, Santa Eugènia S, Clèries M, Inzitari M, Ruiz D. Long-term Impact of Hip Fracture on the Use of Healthcare Resources: a Population-Based Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2019 Apr;20(4):456-461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.08.005>

55. Amblàs-Novellas J, Santa Eugenia S, Vela E, Clèries M, Contel JC. What lies beneath: a retrospective, population-based cohort study investigating clinical and resource-use characteristics of institutionalized older people in Catalonia. *BMC Geriatr* 2020;20(1):187. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01587-8>

56. Brennan Saunders J, Johansen A, Butler J et al. Place of residence and risk of fracture in older people: a population-based study of over 65-year-olds in Cardiff. *Osteoporos Int* 2003;14(6):515–519. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1404-5>

57. Rapp K, Becker C, Lamb SE et al. Hip fractures in institutionalized elderly people: incidence rates and excess mortality. *J Bone Miner Res* 2008;23(11):1825–1831. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080702>

BIBLIOGRAFÍA

- 58.** González Montalvo JI, Alarcón T, Pallardo Rodil B et al. Acute orthogeriatric care (II). Clinical aspects. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2008;43(5):316–329. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(08\)73574-1](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(08)73574-1)
- 59.** Álvarez-Nebreda ML et al. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*. 2008 Feb;42(2):278-85.
- 60.** Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguye A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int* 2014;25:1267-74.
- 61.** Etxebarria-Foronda I, Arrospide A, Soto-Gordoa M, Caeiro JR, Abecia LC, Mar J. Regional variability in changes in the incidence of hip fracture in the Spanish population (2000-2012). *Osteoporos Int*. 2015;26:1491-7.
- 62.** Pueyo-Sánchez MJ, Larrosa M, Suris X, Casado E, Auled J, Fusté J, Ortún V. Secular trend in the incidence of hip fracture in Catalonia, Spain, 2003-2014. *Age Ageing*. 2017 Mar 1;46(2):324-328.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

Sebastián J Santaeugenia González

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un problema sanitario global, con una perspectiva de incremento progresivo de su incidencia en las próximas décadas asociadas al envejecimiento intensivo poblacional que está ocurriendo¹. Esto comportará como resultado un incremento de las fracturas por fragilidad en toda Europa, estando España entre los países con menor incidencia de fracturas por fragilidad en la actualidad dentro de la comunidad europea, aunque se espera que padezca el crecimiento porcentual más importante del continente en los próximos años².

Epidemiología

En 1990 se calculó que para 2050, la incidencia global de fractura de cadera en hombres aumentaría en un 310 % y en un 240 % en mujeres[2]. En 2010, se estimó que había 158 millones de personas con alto riesgo de fractura, y que para 2040, se previó que esta cifra se duplicaría debido a los cambios demográficos³. Se estima en la actualidad que, de forma global, 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 5 hombres, mayores de 50 años, experimentarán fracturas por osteoporosis en el resto de sus vidas⁴⁻⁷.

En 1995 Melton y cols. estimaron la prevalencia de osteoporosis según los criterios de la OMS en mujeres de raza blanca mayores de 50 años, siendo del 15% cuando se mide en una de las tres localizaciones habituales (columna, cadera o muñeca) y del 30% cuando se mide en todas ellas⁸. La prevalencia aumenta con la edad desde el 15% para las edades comprendidas entre 50 y 59 años hasta una prevalencia mayor al 80% para las mujeres mayores de 80 años de edad⁹. Según los datos del estudio NHANES III la prevalencia de osteoporosis en varones mayores de 50 años es de un 8%¹⁰.

En España se calcula que 2 millones de mujeres y 800.000 varones presentan osteoporosis. En el estudio de Díaz-Curriel, se encontró una prevalencia de osteoporosis en mujeres >50 años del 26,07% (IC 95%, 22,57-29,57%)⁹ y en varones mayores de 50 años del 8,1%¹⁰ y progresando a medida que envejece la persona hasta el 11,3% en mayores de 70 años¹¹.

1. INTRODUCCIÓN

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis en el varón representa un importante y creciente problema de salud que se encuentra infradiagnosticada en la población general. Se caracteriza por presentar una morbimortalidad más elevada con respecto a la mujer y una alta prevalencia de osteoporosis secundaria. Así, en varones menores de 70 años con osteoporosis entre un 40 y un 60% presenta una osteoporosis secundaria. Las causas más importantes cuantitativamente son las asociadas al exceso de alcohol, la inducida por glucocorticoides y el hipogonadismo primario o secundario.

La consecuencia más directa de la osteoporosis es el incremento de la incidencia de fracturas por fragilidad. La presencia de un antecedente de fractura por fragilidad se asocia a un mayor riesgo de presentar nuevas fracturas osteoporóticas, así como a un aumento de la mortalidad y una disminución de la calidad de vida tanto en varones como en mujeres¹². Así, se considera que las fracturas por fragilidad son la cuarta causa de morbilidad por enfermedad crónica en Europa después del infarto agudo de miocardio, la demencia y el cáncer de pulmón, por delante de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el accidente cerebrovascular isquémico¹³.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS FRACTURAS POR FRAGILIDAD

Fractura de cadera

En los pacientes con este tipo de fractura menos del 50% recuperará la funcionalidad por completo, el 25% va a necesitar cuidados en domicilio debido a la pérdida de independencia funcional y un 20% quedarán con una dependencia establecida completa de forma posterior a este tipo de fractura. Las fracturas de cadera son más frecuentes en mujeres, con una relación mujer/varón de 3 a 1 de forma clásica. La edad más frecuente de aparición es entre los 75 y 80 años.

La incidencia global de la fractura de cadera se sitúa en 1,7 millones de casos al año en todo el mundo¹⁴, de los cuales alrededor de 620.000 en Europa¹⁵, y 300.000 en los Estados Unidos¹⁶. La mortalidad al año siguiente de padecer una fractura de cadera varía entre el 12 y el 35%^{17,18}. Por causas aún poco conocidas, la mortalidad hospitalaria por fractura de cadera y fractura vertebral es el doble en varones que en las mujeres (10% frente a 4,7%) y la mortalidad al año de la fractura también es mayor en varones con respecto a mujeres (35-37% frente a 28%). Así también, después de una fractura de bajo trauma el riesgo relativo de otra fractura por fragilidad también es mayor en los varones (OR: 3,4; 95% IC: 2,68-4,48) en comparación con las mujeres (OR: 1,95; 95% IC: 1,7-2,25) y la probabilidad de ser estudiado o tratado tras una fractura de cadera es menor en varones (4,5%) que en las mujeres (49,5%)¹⁴⁻¹⁸. En España des del primer

1. INTRODUCCIÓN

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

estudio realizado por Álvarez Nebreda¹⁹ que calculó una incidencia anual ajustada de la fractura de cadera fue de 503 casos/100.000 habitantes/año, 262 entre los hombres y 678 entre las mujeres, se ha ido analizando de forma periódica siendo, según Azagra²⁰, para el período 1997-2000 una incidencia de 259,24/100.000 habitantes/año, en los hombres, y 664,79/100.000 habitantes/año, en las mujeres, y para el período 2007-2010 de 325,30/100.000 habitantes/año y 766,37/100.000 habitantes/año, respectivamente. En 2015, Etxebarria-Foronda analizó²¹ la tendencia de la incidencia de fractura de cadera, por grupos de edad, en la población femenina de las distintas comunidades autónomas españolas, entre los años 2000 y 2012. En el año 2000, la tasa de incidencia de fractura de cadera en las mujeres fue de 131,26/100.000 habitantes/año, cifra que ascendió en el año 2012 a 153,24/100.000 habitantes/año.

Dentro de España, la comunidad autónoma de Cataluña (una de las que más incidencia tiene del estado), Pueyo-Sánchez²² en 2016 analizó la incidencia de fractura de cadera durante 12 años (2003-2014) en Cataluña en mayores de 65 años entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2014. Durante este período se identificaron 100.110 fracturas de cadera, con un incremento del 16,9 % (en mujeres, del 13,4 %; en hombres, del 28,4%). La tasa de incidencia bruta (por 100.000 habitantes) disminuyó de 677,2 a 657,6. La tasa de incidencia normalizada disminuyó de 754,0 a 641,5, con una fuerte disminución de las mujeres (16,8%) mientras se mantenía estable en los varones.

El último estudio publicado por Surís²³ en Cataluña objetiva una incidencia anual de 306 casos por 100.000 habitantes y sorpresivamente una disminución de la ratio mujer/hombre (2.2 veces) respecto a la obtenida en los estudios de 2003 (3.35) y de 2014 (2.96) reflejando un cambio claro de tendencia debido a una mayor disminución de fracturas de cadera en las mujeres respecto a los hombres.

Fractura vertebral

La prevalencia de fractura vertebral pro fragilidad es difícil de establecer debido a que su presentación es habitualmente asintomática y que no existe un claro consenso sobre la definición radiológica de las deformidades definitiva como tal. Las deformidades vertebrales en la radiografía de columna lumbar y dorsal son tres veces más frecuentes que las fracturas de cadera, y solo un tercio de las fracturas vertebrales han requerido atención médica.

Se calcula que entre un 20 y 25% de las mujeres mayores de 50 años presentará una fractura

1. INTRODUCCIÓN

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

vertebral secundaria a osteoporosis según datos de estudios europeos, objetivando que estas fracturas vertebrales rara vez se presentan en edades inferiores a los 50 años y aumentan exponencialmente con la edad²⁴⁻²⁶. La incidencia anual se considera del 1% en mujeres de 65 años, 2% a los 75 años y del 3% en las mayores de 85 años. En varones con edades superiores a los 50 años es de 5,7 a 6,8/1.000 personas/año lo que equivale aproximadamente a la mitad del observado para mujeres²⁷, coincidentes con los resultados de los estudios realizados por Surís²³ y en el MrOS²⁸. En el European Prospective Osteoporotic Study (EPOS) y European Vertebral Osteoporotic Study (EVOS), se ha calculado que la incidencia de fractura vertebral, en edades comprendidas entre los 75-79 años de edad, es de 13,6/1.000 personas/año para varones y de 29,3/1.000 personas/año para mujeres y la incidencia global por edad fue de 10,7/1.000 personas/año en mujeres y 5,7/1.000 personas/año en varones^{27,29}. Después de una primera fractura vertebral por fragilidad se incrementa el riesgo de una nueva fractura de 7 a 10 veces y la presencia de una fractura vertebral previa incrementa el riesgo de una fractura de cadera de entre 2,8 a 4,5 veces y este crece exponencialmente en base al número de aún se incrementa más con el número de fracturas vertebrales previas³⁰⁻³². En un estudio reciente de Surís²³ realizado en Cataluña calculó una incidencia de fractura vertebral por fragilidad de 216 casos por cada 100.000 habitantes/año. La incidencia notificada de fractura vertebral por fragilidad varía según el método de identificación, ya que muchas pueden pasar desapercibidas porque los pacientes no buscan atención médica y otras no se detectan mediante estudios de imagen³³. Aquellos estudios basados en incidencia de fractura vertebral por fragilidad sintomáticas que requieren atención sanitaria suelen ser más bajas que las reportadas en estudios basados en imágenes sistemáticas de la columna^{28,33,34}.

Fractura distal del radio

La fractura de tercio distal de radio es más frecuente en mujeres, con una relación mujer-varón de 4 a 1. En las mujeres estas fracturas son más frecuentes en la perimenopausia y su incidencia aumenta rápidamente tras la menopausia para estabilizarse a los 65 años. En varones la incidencia permanece prácticamente constante con la edad.

Este tipo de fractura solo requieren hospitalización en menos del 20% de los casos, pero incrementan un 50% el riesgo de fractura de cadera^{35,36}.

En el estudio de Surís²³, las fracturas del antebrazo distal ocuparon el segundo lugar en incidencia general (225 fracturas por cada 100.000 habitantes/año) en mujeres, pero fueron mucho menos frecuentes en hombres, esta cifra de todas formas fue sensiblemente inferior a la de la base de datos

1. INTRODUCCIÓN

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

SIDIAP³⁷ (256 fracturas por cada 100.000 habitantes/año), posiblemente porque incluían fracturas diafisarias y proximales de antebrazo. Por el contrario, un estudio de cohorte de Oviedo³⁸ mostró una cifra de incidencia de casi el doble (477 por cada 100.000 habitantes/año). Las fracturas del antebrazo distal han sido declaradas como las fracturas por fragilidad con mayor incidencia en la base de datos SIDIAP³⁷, y en Canadá³⁹ y Dinamarca⁴⁰. Al igual que otras fracturas por fragilidad, el hecho que las fracturas distales de radio rara vez se ingresan en el hospital, podría provocar cierta subestimación en la incidencia anual de las mismas.

Fracturas en otras localizaciones

Hay pocos estudios alrededor del impacto de las fracturas por fragilidad en localizaciones no tan típicas como las mencionadas con anterioridad. Surís²³ objetivó en su estudio una incidencia de fracturas pélvicas de 166 casos por 100.000 habitantes/año, muy superior a la detectada por Pagès de 4 casos por 100.000 habitantes/año en base a los registros de la base de SIDIAP de atención primaria y más cercana a la del estudio de Andrich⁴¹ en Alemania estudio alemán de pacientes hospitalizados y ambulatorios mayores de 65 años entre 2008 y 2011 que encontró una incidencia de 224 casos por 100.000 habitantes/año. Las fracturas pélvicas tienen una distribución por edad y sexo muy similar a fracturas de cadera y también se asocian con una alta morbilidad y mortalidad⁴².

Al respecto de las fracturas de húmero proximal en el mismo estudio de Surís²³ obtuvieron la incidencia más baja de fracturas por fragilidad (148 casos por 100.000 habitantes/año), que fue tres veces mayor en mujeres que en hombres, cifra superior a la del estudio de Launonen⁴³ en Finlandia que incluyó datos de pacientes hospitalizados y ambulatorios durante 2 años objetivando una incidencia en personas mayores de 18 años de 82 casos por 100.000 habitantes/año en mujeres y 47 en hombres, respectivamente.

Finalmente, hay que tener en cuenta, al respecto de la incidencia de fracturas por fragilidad, que los datos informados en los estudios pueden variar ampliamente dependiendo de la ubicación geográfica, el tiempo período estudiado, los criterios de inclusión (rango de edad y tipos de fracturas recogidas) y el ámbito asistencial (pacientes hospitalizados, pacientes ambulatorios o ambos). De cara a estimar la carga real que suponen las fracturas por fragilidad en los sistemas sanitarios, son mejores aquellos estudios cuyos resultados se basan en registros agregados conjuntos de atención primaria y hospitales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harvey N, Dennison E, Cooper C. The epidemiology of osteoporotic fractures. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edn. John Wiley & Sons, Inc. 2013;348- 356. <https://doi.org/10.1002/9781118453926.ch40>
2. Borgstrom F, Karlsson L, Orsiiter G et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. Arch Osteoporos 2020;15:59. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-0706-y>
3. Odén A, McCloskey EV, Kanis JA, Harvey NC, Johansson H. Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010-2040. Osteoporos Int 2015;26(9):2243-8. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3154-6>
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jons-son B. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. Osteoporos Int 2000;11(8):669-74. <https://doi.org/10.1007/s001980070064>
5. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. J Bone Miner Res. 1998;13(12):1915-23. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.12.1915>
6. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res. 1992;7(9):1005-10. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650070902>
7. Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ, van den Bergh JP, Geusens P, de Vries F, van Staa TP, Cooper C, Harvey NC. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. Bone 2016;87:19-26. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.03.006>
8. Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? J Bone Miner Res 1995;10:175-7. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650100202>
9. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. N Eng J Med 2005;353:595-603. <https://doi.org/10.1056/nejm200511033531820>
10. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. J Bone Miner Res 1997;12:1761-8. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.11.1761>
11. Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. Osteoporos Int 1997;7:59-64. <https://doi.org/10.1007/bf01623462>

BIBLIOGRAFÍA

- 12.** Kanis JA, Odén A, Johnell O, De Laet C, Jonson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fractures. *Bone* 2003;32:468-73. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(03\)00061-9](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(03)00061-9)
- 13.** Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1):136. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>
- 14.** Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2022;359:1761–1767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08657-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08657-9)
- 15.** Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;1:3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
- 16.** Centers for Disease Control and Prevention (2016) Hip fractures among older adults. <https://www.cdc.gov/homeandrecreationalafety/falls/adulthipfx.html> . Accessed date 1 May 2022.
- 17.** Menéndez-Colino R, Alarcon T, Gotor P, Queipo R, Ramírez-Martín R, Otero A, González-Montalvo JI. Baseline and pre-operative 1-year mortality risk factors in a cohort of 509 hip fracture patients consecutively admitted to a co-managed orthogeriatric unit (FONDA Cohort). *Injury* 2018;49(3):656–661. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.01.003>
- 18.** Ríos-Germán PP, Menéndez-Colino R, Ramírez Martín R, Alarcón T, Queipo R, Otero Puime A, González-Montalvo JI. Baseline and 1-year follow-up differences between hip fracture patients admitted from nursing homes and the community. A cohort study on 509 consecutive patients (FONDA Cohort). *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2019; 54(4):207–213. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.12.003>
- 19.** Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone.* 2008 Feb;42(2):278-85. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.10.001>
- 20.** Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguye A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int* 2014;25:1267-74. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2586-0>
- 21.** Etxebarria-Foronda I, Arrospide A, Soto-Gordoa M, Caeiro JR, Abecia LC, Mar J. Regional variability in changes in the incidence of hip fracture in the Spanish population (2000-2012). *Osteoporos Int.* 2015;26:1491-7. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-3015-8>

BIBLIOGRAFÍA

- 22.** Pueyo-Sánchez MJ, Larrosa M, Surís X, Casado E, Auled J, Fusté J, Ortún V. Secular trend in the incidence of hip fracture in Catalonia, Spain, 2003-2014. *Age Ageing*. 2017;46(2):324-328. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw196>
- 23.** Surís X, Vela E, Clèries M, Pueyo-Sánchez MJ, Llargués E, Larrosa M. Epidemiology of major osteoporotic fractures: a population-based analysis in Catalonia, Spain. *Arch Osteoporos* 2022;17:47. <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01081-1>
- 24.** Chrischiller EA, Butter CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis. *Arch Intern Med* 1991;151:2026-32.
- 25.** Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota. *J Bone Miner Res* 1992;7:221-7.
- 26.** Roy DK, O'Neill TV, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteopor Int* 2003;14:19-26. <https://doi.org/10.1007/s00198-002-1317-8>
- 27.** European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, Cockerill WC, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Eastell R, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Jajic I, Janott J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopes Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthias C, Miazgowski T, Parisi G, Pols HA, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Schedit-Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Yershova OB, Reeve J, O'Neill TW. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17:716-24. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.4.716>
- 28.** Wáng YXJ , Che-Nordin N, Leung JCS et al. Elderly men have much lower vertebral fracture risk than elderly women even at advanced age: the MrOS and MsOS (Hong Kong) year 14 follow-up radiology results. *Arch Osteoporos* 2020;15:176. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00845-x>
- 29.** Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ, O'Neill TW. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporos Int*. 1999;9:206-13. <https://doi.org/10.1007/s001980050138>
- 30.** Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114:919-23. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-11-919>
- 31.** Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2001;12:85-90. <https://doi.org/10.1007/s001980170138>

BIBLIOGRAFÍA

- 32.** O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110719>
- 33.** Schousboe JT. Epidemiology of vertebral fractures. *J Clin Densitom* 2016;19: 8- 22 <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2015.08.004>
- 34.** Cooper C, O' Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone* 1993;14 Suppl 1:S89-97. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(93\)90358-h](https://doi.org/10.1016/8756-3282(93)90358-h)
- 35.** Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alvaaha E, Tuppurainen M, Saarikoshi S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteopor Int* 2000;11:265-70. <https://doi.org/10.1007/s001980050291>
- 36.** Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;9:2-8. <https://doi.org/10.1007/pl00004156>
- 37.** Pagès-Castellà, A., Carbonell-Abella, C., Avilés, F.F. et al. Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:79. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-79>
- 38.** Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte mayor de 50 años durante un período de 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2000;115(17):650-3. doi: [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(00\)71651-4](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(00)71651-4)
- 39.** Leslie WD, Sadatsafavi M, Lix LM, Azimae M, Morin S, Metge CJ, Caetano P. Secular decreases in fracture rates 1986-2006 for Manitoba, Canada: a population-based analysis. *Osteoporos Int* 2011;22(7):2137-2143. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1470-4>
- 40.** Abtahi S, Driessen JHM, Vestergaard P, van den Bergh J, Boonen A, de Vries F, Burden AM. Secular trends in major osteoporotic fractures among 50+ adults in Denmark between 1995 and 2010. *Osteoporos Int.* 2019 Nov;30(11):2217-2223. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05109-0>
- 41.** Andrich S, Haastert B, Neuhaus E et al (2015) Epidemiology of pelvic fractures in Germany: considerably high incidence rates among older people. *Plos One* 2015;10:e0139078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139078>
- 42.** Prieto-Alhambra D, Avilés FF, Judge A et al. Burden of pelvis fracture: a population-based study of incidence, hospitalisation and mortality. *Osteoporos Int* 2012;23:2797- 2803. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1907-z>

43. Launonen AP, Lepo la V, Saranko A et al. Epidemiology of proximal humerus fractures. Arch Osteoporos 2015;10:2. <https://doi.org/10.1007/s11657-015-0209-4>

1.3 ¿QUÉ ES LA FRACTURA POR FRAGILIDAD?

Francisco Baixauli García

Según la Organización Mundial de la salud (WHO), se considera como fractura por fragilidad a la provocada por traumatismos que serían insuficientes para fracturar el hueso normal, como puede ser una caída desde una altura correspondiente a una persona de pie o sentada, o incluso en ausencia de un traumatismo identificable.

Las fracturas por fragilidad son el resultado clínico de la osteoporosis y se producen después de un evento que de otro modo no se esperaría que provocara una fractura.

Como tal, la fractura por fragilidad se caracterizan cada vez más por su asociación con una densidad mineral ósea baja (DMO) y una incidencia creciente con la edad, después de los 50 años ⁽¹⁾, existen muchos factores que también se asocian a estas fracturas como son el uso de glucocorticoides (oral o sistémico), el sexo femenino o la existencia previa de fracturas, además de otros que se comentaran a lo largo de esta guía. Las localizaciones mas frecuentes son las que ocurren en la cadera, la columna y el antebrazo, no excluyendo otros sitios, como las del húmero, las costillas, la tibia (se excluye el tobillo), la pelvis y otras fracturas en el fémur. Las fracturas osteoporóticas por fragilidad pueden causar un dolor considerable y una discapacidad grave, lo que a menudo conduce a una reducción de la calidad de vida, además las fracturas de cadera y vertebrales parece ser que se asocian con una disminución de la esperanza de vida ⁽²⁾. De ellas, la fractura de cadera casi siempre requiere de hospitalización, es fatal en el 20% de los casos e incapacita permanentemente al 50% de los afectados; solo el 30% de los pacientes se recuperan por completo. ⁽³⁾.

No hay que olvidar que la presencia de una fractura de perfil osteoporótico es uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición de nuevas fracturas, de estas características sobre todo durante el primer año. Pese a esta consideración, se calcula que solo el 28 % de las mujeres españolas recibe un tratamiento para prevenir fracturas en el año posterior a una fractura inicial ⁽⁴⁾. En otro estudio que analiza la carga asociada a las fracturas de cadera en España, en el que un 22,2% de los pacientes fracturados había tenido una fractura previa, solo un 1,8% de los pacientes habían sido diagnosticados de osteoporosis con criterios densitométricos y tan solo un 15,6% informaron de haber recibido en algún momento un tratamiento previo para la osteoporosis. ⁽⁵⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. J A Kanis , A Oden, O Johnell, B Jonsson, C de Laet, A Dawson. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*, 2001. 12(5): p. 417-27.
2. George Ioannidis , Alexandra Papaioannou, Wilma M Hopman, Noori Akhtar-Danesh, Tassos Anastassiades, Laura Pickard, Courtney C Kennedy, Jerilynn C Prior, Wojciech P Olszynski, Kenneth S Davison, David Goltzman, Lehana Thabane, Amiran Gafni, Emmanuel A Papadimitropoulos, Jacques P Brown, Robert G Josse, David A Hanley, Jonathan D Adachi. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ*. September 1, 2009. 181(5)
3. Rt Burge, D Worley, A Johansen, U Bose. The cost of osteoporotic fractures in the UK: projections for 2000–2020. *Journal of Medical Economics* 4: 51–52.
4. Datos de archivo. 2018. Fragility Fractures in Spain, management and opportunities: EU6 Summary Final Report 2018-06-2
5. I. Etxebarria-Forondaa,b, J.R. Caeiro-Reya,c, R. Larrainzar-Garíjoa,d, E. Vaquero-Cervinoe,e, L. Roca-Ruiza,f, M. Mesa-Ramosa,g, J. Merino Péreza,h, P. Carpintero-Beníteza,i, A. Fernández Cebriána,j y E. Gil-Garay. Guía SECOT-GEIOS en osteoporosis y fractura por fragilidad. Actualización. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015;59(6):373-393

1.4 PRESENTE Y FUTURO DE LA FRACTURA POR FRAGILIDAD

Cristina Ojeda Thies

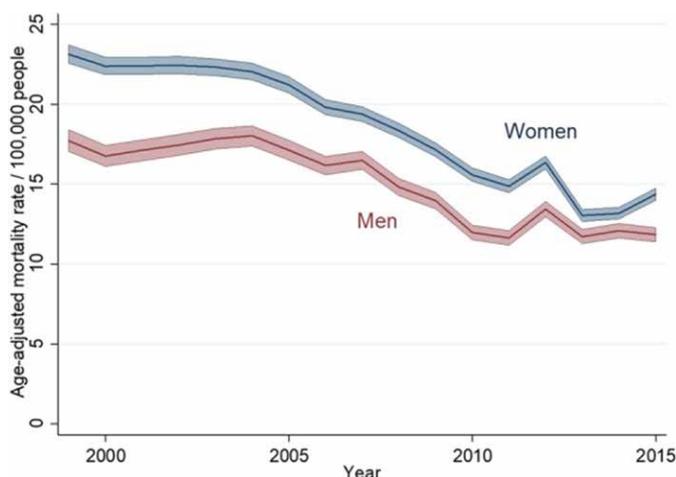
PRESENTE DE LA FRACTURA POR FRAGILIDAD ÓSEA EN ESPAÑA

El informe SCOPE21 (Scorecard for Osteoporosis in Europe) de la International Osteoporosis Foundation, publicado en 2021, estima que hay casi 3 millones de españoles con osteoporosis, con una prevalencia del 5.4%, similar a la media europea. De ellos, el 80% son mujeres; visto de otra forma, se estima el 23% de mujeres españolas mayores de 50 años y el 7% de hombres españoles mayores de 50 años tienen osteoporosis.

La osteoporosis no provoca síntomas hasta que no ocurre la primera fractura por fragilidad, manifestación clínica de la osteoporosis; se estima que hubo 285,000 fracturas por fragilidad en España en el año 2019, según el mismo informe – esto equivale a unas 33 fracturas por hora, con una incidencia de 14.8 fracturas/1000 habitantes y año. Así, aunque la incidencia pueda ser relativamente baja en comparación con otros países europeos, el 12% de las mujeres mayores de 50 años sufrirá una fractura de fragilidad en lo que le queda de vida – mayor que el riesgo de padecer en conjunto cáncer de mama, ovario y útero –, junto al 4% de hombres mayores de 50 años – mayor que el riesgo de padecer cáncer de próstata.

Muchas fracturas osteoporóticas se asocian a una mortalidad prematura. En España, se estimó un impacto de 74 fallecimientos por cada 100.000 habitantes mayores de 50 años, comparable o superior a algunas de las causas de muerte más comunes como el cáncer de pulmón, la diabetes o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La mortalidad debida a fracturas osteoporóticas ha descendido en las últimas dos décadas (Fig. 1), posiblemente debido a cambios en el manejo hospitalario (comanejo multidisciplinar), a cambios en la prevención secundaria (prescripción de fármacos antiosteoporóticos) o a avances en el tratamiento rehabilitador (creación de unidades de recuperación funcional, etc).

FIGURA 1: Mortalidad ajustada por edad debida a osteoporosis en España, 1999 – 2015. Fuente: Dragomirescu I, Llorca J, Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T. A joint point regression analysis of trends in mortality due to osteoporosis in Spain. Sci Rep. 2019 Mar 12;9:4264.



1. INTRODUCCIÓN

1.4 PRESENTE Y FUTURO DE LA FRACTURA POR FRAGILIDAD ÓSEA EN ESPAÑA

Las personas que sufren una fractura por fragilidad y no fallecen suelen sufrir secuelas como dolor crónico y una reducción crónica de la movilidad y de la capacidad de realizar actividades, dando lugar a una mayor dependencia. Las fracturas por fragilidad se sitúan en el quinto lugar entre las enfermedades con mayor carga de enfermedad en años de vida ajustados por discapacidad en España, detrás de la cardiopatía isquémica, la demencia, el cáncer de pulmón y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y por delante del accidente cerebrovascular isquémico.

Los gastos derivados del tratamiento de estas fracturas por fragilidad supusieron unos 4,300 millones de euros, o el 3.8% del gasto sanitario total, un incremento del 52% respecto a datos de 2010. De ello, aproximadamente la mitad se destinó a los cuidados de la discapacidad generada por fracturas de fragilidad previas, mientras que el gasto farmacológico supuso tan sólo el 7% de los costes derivados de las fracturas por fragilidad. El coste directo de las fracturas de fragilidad incidentes fue de 1,800 millones de euros, o 92.3€ para cada español en 2019, un incremento del 33% de los 69.5€ gastados en 2010. Pero la pérdida en años de vida ajustados por calidad (AVAC o quality adjusted life years, QALY) fue aún mayor, pasando de 3.600 a 6.200 millones de €, un incremento del 72%. Dicho de otra forma, se estima que en España se pierden 12 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) al año por cada 1000 personas mayores de 50 años, sólo debido a fracturas por fragilidad.

Aunque las fracturas de cadera representan sólo un quinto del total de fracturas producidas en España, suponen una carga clínica, económica y social mayor, ocupando el 62% de los costes totales de las fracturas osteoporóticas para el Sistema Nacional de Salud. El coste medio de la fractura de cadera en mujeres asciende a casi 9,700€ en el primer año en España, correspondiendo la mayor parte a la hospitalización (algo más de 7,000€), aunque hay factores como los cuidados ambulatorios, la atención domiciliaria y la rehospitalización que también influyen.

Cuadro 1: Algunos datos clave sobre la fractura por fragilidad en España

Datos clave sobre la fractura por fragilidad en España

- 285,000 fracturas por fragilidad al año
- 1 de cada 8 mujeres mayores de 50 años sufrirá una fractura por fragilidad
- 74 muertes por 100,000 habitantes y año
- 12 AVAC perdidos por cada 1000 mayores de 50 años y año
- 3,8% del gasto sanitario total
- 92,3€ de gasto sanitario por cada español
- Crecimiento del 30% en los próximos 15 años

1. INTRODUCCIÓN

1.4 PRESENTE Y FUTURO DE LA FRACTURA POR FRAGILIDAD ÓSEA EN ESPAÑA

Si atendemos al coste medio de la fractura de cadera en mujeres durante el primer año, la cifra alcanza los 9.690€. La hospitalización supone el mayor impacto económico para el sistema sanitario. No obstante, hay otros factores que también influyen y generan gasto como el cuidado ambulatorio, la atención domiciliaria y la rehospitalización. Las fracturas por osteoporosis —muchas de las cuales afectan a mujeres en condiciones de fragilidad— condicionan la vida de estas, al marcar un antes y un después en su autonomía, así como en la necesidad de cuidados veinticuatro horas al día, con el consecuente impacto sobre su salud (mayor riesgo de descompensación de patologías previas, de reingreso, de institucionalización o de precisar más cuidados, ya sean formales o informales).

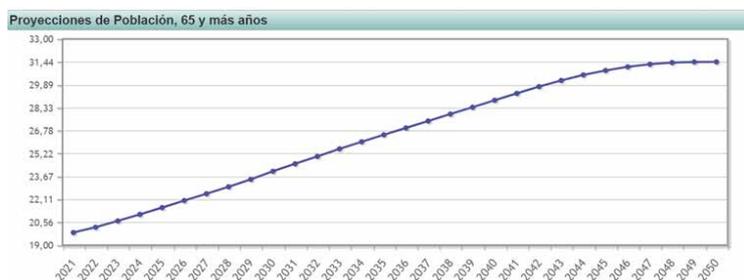
FUTURO DE LA FRACTURA POR FRAGILIDAD ÓSEA EN ESPAÑA

Al igual que la incidencia de osteoporosis, la incidencia de las fracturas por fragilidad aumenta exponencialmente con la edad, por lo que es de esperar un aumento de la incidencia absoluta con el envejecimiento poblacional, incluso si se diera una estabilización o reducción de la incidencia ajustada por edad, como se ha descrito en varios estudios epidemiológicos recientes.

El envejecimiento poblacional es particularmente preocupante en España, debido a la notable longevidad de nuestra población; el grupo etario de mayor crecimiento son los mayores de 85 años, donde es también mayor la incidencia de fracturas por fragilidad. En 2021, el 20% de la población española tenía 65 o más años, proporción que superará el 30% en 2050 (Fig. 2), con un envejecimiento que duplicará el de la media europea. Las previsiones de Organización de Naciones Unidas sitúan a España como el país más envejecido del mundo en 2050, con una tasa de dependencia superior al 80% en 2050 (porcentaje de personas de 16 o menos años sumados a personas de 64 o más años sobre la población total). Es más, el Instituto Nacional de Estadística estima que el número de centenarios pasará de las 12,500 personas en 2020 a más de 215,000 en 2070.

Así el informe SCOPE21 afirma que en España pasaremos de 285,000 fracturas por fragilidad en 2019 a 370,000 en 2034, un incremento de casi el 30%, superior a la media europea. Otros estudios sugieren que este incremento se puede adelantar a 2030.

FIGURA 2: Proyección de la población de 65 y más años en España, 2021 – 2050.
Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)



BIBLIOGRAFÍA

1. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos. 2021;16(1):82.
2. Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2022 Jan 26;17(1):23.
3. Dragomirescu I, Llorca J, Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T. A join point regression analysis of trends in mortality due to osteoporosis in Spain. Sci Rep. 2019 Mar 12;9:426
4. De la Torre García M, Pérez JCR, Moreu NM, Jacinto R, Santana AH, Maggiolo JD. Estudio del impacto económico de las fracturas de cadera en nuestro medio. Trauma. 2012;23(1):15–21.
5. Moro MJ, Casado E. Osteoporosis y fracturas: nuevos avances y una llamada de atención sobre sus repercusiones. EL PERIODO 2009-2019 EN SALUD UNA DÉCADA PRODIGIOSA. 2009;139.
6. Instituto Nacional de Estadística. Proporción de población mayor de cierta edad por año [Internet]. INE. <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=36666>

1.5 FACTORES DE RIESGO EN LA FRACTURA POR FRAGILIDAD ÓSEA

Ricardo Mencía Barrio

INTRODUCCIÓN

La mejor estimación del riesgo de fractura es la combinación de la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) con factores de riesgo (FR) clínicos¹. En este apartado estudiaremos dichos factores de riesgo clínicos. La herramienta FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) sirve para calcular la probabilidad de sufrir una fractura de cadera y fracturas principales (cadera, vertebral, húmero y antebrazo distal) en los siguientes 10 años².

Existe una marcada diferencia en el riesgo de fractura por fragilidad entre los países de la Unión Europea³, siendo los países del norte de Europa los que mayores índices de fracturas osteoporóticas presentan en todo el mundo. Se desconocen las razones de esta diferencia entre países y esta no se puede explicar por las diferencias en la densidad ósea. Sin embargo, algunos factores reconocidos son las diferencias en el índice de masa corporal, la baja ingesta de calcio, la reducida exposición a la luz solar y, quizá el más importante, la prosperidad socioeconómica, que está a su vez relacionada con bajos niveles de actividad física.

Según las previsiones, el número de fracturas aumentará en todos los países debido al envejecimiento de la población, con independencia de las diferencias en el riesgo de sufrir fracturas.

FACTORES DE RIESGO

La existencia de fracturas previas es un factor de riesgo muy importante, que llega en ocasiones a doblar o triplicar el riesgo de sufrir una nueva fractura. El traumatólogo es el que trata habitualmente a pacientes que han sufrido una fractura por fragilidad lo que le coloca en una posición privilegiada para detectar a este tipo de paciente que acude a urgencias o a la consulta por una segunda fractura².

El riesgo de que una mujer de entre 50 y 80 años sufra una fractura posterior antes de que se cumpla un año de la primera fractura por fragilidad es cinco veces mayor que para una mujer que nunca ha sufrido una fractura (5). A pesar de ello, se estima que el 72 % de las mujeres españolas de 50 años en adelante no reciben tratamiento preventivo después de una primera fractura por

1. INTRODUCCIÓN

1.5 FACTORES DE RIESGO EN LA FRACTURA POR FRAGILIDAD ÓSEA

fragilidad. Esta enorme laguna de tratamiento no es exclusiva de España, sino que se observa en toda Europa, lo que refleja la poca importancia que se ha concedido históricamente a este tipo de fracturas y pone de manifiesto la urgencia actual de priorizar la asistencia post-fractura en nuestras sociedades en proceso de envejecimiento antes de que los costes se descontroren.

La mayoría de las fracturas vertebrales no reciben atención médica siendo infradiagnosticadas. Sin embargo son un fuerte factor de riesgo para una segunda fractura vertebral o en otras localizaciones esqueléticas.

Las caídas son otro factor de riesgo en la producción de fracturas⁴. Los factores de riesgo para caerse han sido clasificados tradicionalmente en extrínsecos o del entorno e intrínsecos o del propio sujeto. En general los principales factores de riesgo para las caídas son los trastornos del equilibrio y la marcha, la polifarmacia y la historia de las caídas previas. Otros factores de riesgo son la edad avanzada, el sexo femenino, discapacidad visual, deterioro cognitivo y los factores ambientales.

El término «riesgo inminente de fractura»² se refiere a pacientes con un riesgo elevado a corto plazo, como son aquellos con una fractura reciente, ancianos frágiles con caídas frecuentes o los pacientes tratados con glucocorticoides a dosis elevadas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.** A Naranjo Hernández; P Díaz del Campo Fontecha; MP Aguado Acín; L Arboleya Rodríguez; E Casado Burgos; S Castañeda; J Fiter Aresté; L Gifre; C Gómez Vaquero; , G Candelas Rodríguez; FM Francisco Hernández; N Guañabens Gay. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2019;15(4):188–210.
- 2.** I. Etxebarria-Foronda; J.R. Caeiro-Rey; R. Larrainzar-Garijo; E. Vaquero-Cervino; L. Roca-Ruiz; M. Mesa-Ramos; J. Merino Pérez; P. Carpintero-Benitez; A. Fernández Cebrián; E. Gil-Garay. Guía SECOT-GEIOS en osteoporosis y fractura por fragilidad. Actualización. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2015;59(6):373-393.
- 3.** Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor. Estrategia de promoción de la Salud y Prevención en el SNS. Documento aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de junio de 2014. Informes, estudios e investigación, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- 4.** Guía fase para la prevención y actuación ante una caída. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2016.
- 5.** IOF. Datos y estadísticas. Disponible en: [_https://www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category-14](https://www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category-14). Se accedió por última vez en agosto de 2018.

2. DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.1 CUANDO LA FRACTURA POR FRAGILIDAD ES LA PRIMERA SEÑAL

Cristina Ojeda Thies

Las fracturas por fragilidad, que resultan de **traumatismos de baja energía, como una caída de la propia altura o menor**, que en circunstancias normales no daría lugar a una fractura, son la manifestación clínica de la osteoporosis subyacente. Por desgracia, la sensibilidad y la especificidad de la densitometría son limitadas. Aunque el riesgo de fracturas de cadera se duplica en los pacientes con una T-score menor de -2.5, menos de la mitad de las fracturas no vertebrales ocurren en pacientes con osteoporosis densitométrica.

Por ello, se recomiendan herramientas de valoración clínica para estimar el riesgo de osteoporosis, que se discutirán en apartados futuros. Pero en una revisión sistemática que analizaba la más usada de las herramientas clínicas, FRAX®, tenía una sensibilidad del 10% y del 46% para detectar fractura osteoporótica mayor y de cadera, respectivamente, con un umbral del 20% a 10 años; la especificidad fue del 97% y 85% respectivamente, lo que atestigua que también es de utilidad limitada del FRAX® para detectar personas afectas de osteoporosis, siendo muy útil sin embargo para descartar personas sanas. Aun así, otro metaanálisis halló áreas bajo la curva entre 0.61 y 0.79 para la herramienta FRAX®.

No hemos de olvidar sin embargo que un paciente que ya haya sufrido una fractura osteoporótica tiene un riesgo muy elevado de sufrir fracturas sucesivas. Es más, el hecho de **haber sufrido ya una fractura por fragilidad es el predictor más potente de sufrir más fracturas en un futuro**, por lo que es imperativo reconocer las fracturas de fragilidad como tales e iniciar prevención secundaria con el fin de evitar nuevas fracturas.

El hueso se fractura cuando las fuerzas aplicadas al hueso superan la capacidad de carga del mismo. Esta capacidad se influye por la densidad mineral ósea, pero también por la microarquitectura, la

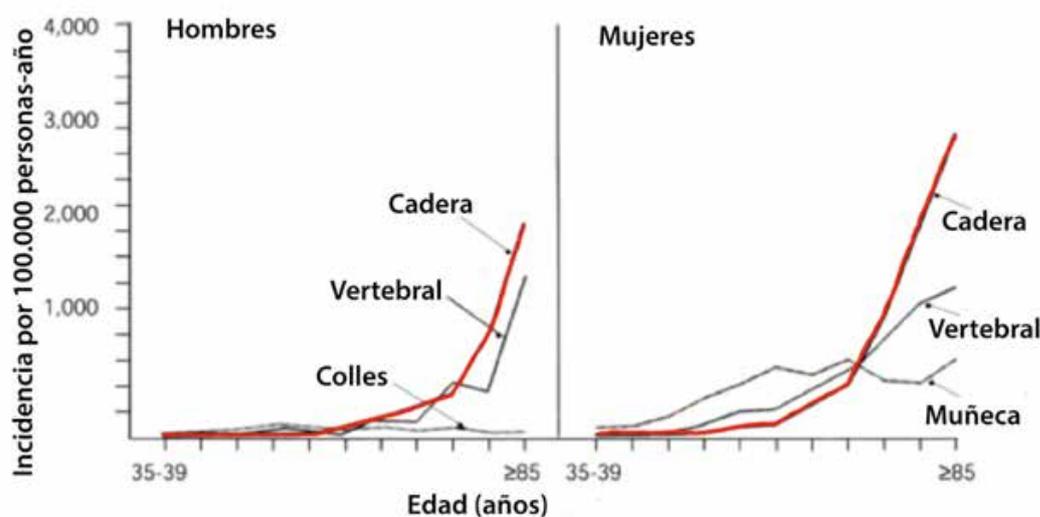
2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.1 CUANDO LA FRACTURA POR FRAGILIDAD ES LA PRIMERA SEÑAL

calidad ósea y la geometría del hueso. Por desgracia, **la radiología simple es mala para estimar la existencia de osteoporosis**, como han demostrado varios trabajos que intentan correlacionar índices que valoran la relación cortical-esponjosa, la trabeculación del fémur proximal, u otros con la densidad mineral ósea.

Las fracturas por fragilidad típicamente se concentran en varias localizaciones anatómicas, siendo las más características el **radio distal, el húmero proximal, la vértebra y el fémur proximal**, cada uno con un patrón de incidencia por edad y sexo característicos (Fig. 1). Esto no excluye otras localizaciones menos frecuentes como las costillas, la tibia, la pelvis o el fémur distal. Todas estas fracturas tienen un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes, al causar dolor y discapacidad, con pérdida de autonomía y un aumento de la morbilidad y mortalidad.

FIGURA 1: Incidencia de fracturas osteoporóticas de muñeca, vertebral y de cadera por edad y sexo. Datos derivados de la población de Rochester, MN, USA. Tomado de Cooper C, Melton LJ. Epidemiology of osteoporosis. Trends Endocrinol Metab TEM. 1992 Aug;3(6):224-9



Por ello es importante **prevenir nuevas fracturas por fragilidad**, mediante medidas no farmacológicas (sobre todo nutrición y ejercicio), así como intervenciones farmacológicas que aumenten la calidad ósea, y finalmente mediante la prevención de caídas que son las que en definitiva dan lugar a estas fracturas.

Una de las principales preocupaciones de los profesionales sanitarios es la poca conciencia en tor-

2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.1 CUANDO LA FRACTURA POR FRAGILIDAD ES LA PRIMERA SEÑAL

no al riesgo de fracturas por fragilidad sucesivas en la población. Cuatro de cada cinco pacientes **no relacionan su fractura con la existencia de osteoporosis**, y por este mismo motivo, una de cada cinco mujeres con fracturas por fragilidad **no cree estar en riesgo de sufrir nuevas fracturas**. Tres de cada cuatro mujeres no saben que el tratamiento para la osteoporosis reduce el riesgo de sufrir nuevas fracturas. La mayoría de los pacientes asocian el origen principal de la fractura al propio traumatismo, en lugar de contemplar la posibilidad de padecer osteoporosis que permitió que el hueso se fracturase cuando en condiciones normales no debería haberlo hecho.

Es poco frecuente diagnosticar la osteoporosis antes de que se produzca la primera fractura, y es cuando ésta se produce que se comienza a investigar si el hueso es frágil o no. **La osteoporosis es una de las enfermedades más infradiagnosticadas. El 80% de las personas que han sufrido una fractura por fragilidad carece de diagnóstico de osteoporosis**, y por tanto no recibe el manejo posterior que debería; el 40% de los pacientes que ingresan con una fractura de cadera por fragilidad han tenido una fractura previa de naturaleza osteoporótica, pero es una minoría la que ha tenido algún tratamiento para la osteoporosis antes de la fractura de cadera.

La escasa concienciación que tienen la sociedad y los profesionales sanitarios sobre la osteoporosis y el riesgo de sufrir fracturas por fragilidad, unido a las limitaciones de las herramientas específicas para el diagnóstico de osteoporosis antes de sufrir fracturas, llevan a que pocas reciben prevención primaria, pero es inexcusable la ausencia de prevención secundaria una vez producida la fractura por fragilidad. El riesgo de sufrir nuevas fracturas se quintuplica tras una primera fractura, pero un tratamiento correcto puede reducir este riesgo más del 25%.

En España, tres de cada cuatro pacientes no reciben prevención secundaria tras la fractura para evitar nuevas fracturas, a pesar de las consecuencias negativas de la fractura para la salud del individuo y la repercusión adicional social de la mayor dependencia que se produce con cada nueva fractura. El informe SCOPE21 evidencia que la tasa de no tratamiento ha pasado del 25% en 2010 al 64% en 2019, una cifra más elevada que la media europea que coloca a España en el peor tercil en este aspecto.

A menudo se inicia el tratamiento tras una fractura que requiere ingreso, en pacientes mayores con muchas comorbilidades y polimedicados como tras una fractura de cadera, cuando el momento idóneo sería tras el primer "aviso", que sería en muchos casos una fractura de muñeca o vertebral (Fig. 1). **Esto supone una pérdida de oportunidad** y peor balance beneficio-riesgo comparado con si se iniciase el tratamiento tras la primera fractura, en pacientes más sanos y con mayor

2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.1 CUANDO LA FRACTURA POR FRAGILIDAD ES LA PRIMERA SEÑAL

autonomía funcional. A esto se une que la osteoporosis, como otras enfermedades crónicas, tiene una **falta de adherencia al tratamiento** superior al 50%; el hecho de que sea asintomática (al margen de las fracturas) puede favorecer este incumplimiento terapéutico. En esta línea, la pandemia por SARS-CoV-2 ha afectado gravemente la salud ósea al aumentar el sedentarismo y el desacondicionamiento físico, y también ha reducido drásticamente los diagnósticos de enfermedades crónicas como por ejemplo la osteoporosis, codificándose un 40% menos en los registros de Atención Primaria e iniciándose menos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab.* 1992 Aug;3(6):224-9. doi: 10.1016/1043-2760(92)90032-v.
2. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Harvey NC, Gudnason V, Sanders KM, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K, Fitzpatrick LA, Borgström F, McCloskey EV. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int.* 2018 Aug;29(8):1747-1757. doi: 10.1007/s00198-018-4502-0.
3. Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, McCloskey EV, Borgström F, Kanis JA; SCOPE review panel of the IOF. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2022 Jan 26;17(1):23. doi: 10.1007/s11657-021-00969-8.
1. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AE a. M, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* 2004 Jan;34(1):195–202. doi: 10.1016/j.bone.2003.10.001.
1. Jiang X, Gruner M, Trémollières F, Pluskiewicz W, Sornay-Rendu E, Adamczyk P, et al. Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2017 Jun;99:20–5. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.008.
4. Azagra R, Zwart M, Encabo G, Aguyé A, Martin-Sánchez JC, Puchol-Ruiz N, Gabriel-Escoda P, Ortiz-Alinque S, Gené E, Iglesias M, Moriña D, Diaz-Herrera MA, Utzet M, Manresa JM; GROIMAP study group. Rationale of the Spanish FRAX model in decision-making for predicting osteoporotic fractures: an update of FRIDEX cohort of Spanish women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Jun 17;17:262. doi: 10.1186/s12891-016-1096-6.
5. Hauschild O, Ghanem N, Oberst M, Baumann T, Kreuz PC, Langer M, Suedkamp NP, Niemeier P. Evaluation of Singh index for assessment of osteoporosis using digital radiography. *Eur J Radiol.* 2009 Jul;71(1):152-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.03.019.
6. Freedman BA, Potter BK, Nesti LJ, Cho T, Kuklo TR. Missed opportunities in patients with osteoporosis and distal radius fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2007 Jan;454:202-6. doi: 10.1097/01.blo.0000238866.15228.c4.
7. Manek N. Missed opportunities for osteoporosis management in older patients: a literature review. *Primary Health Care Research & Development.* 2010 Apr;11(2):155–65. doi:10.1017/S1463423609990429.
8. Sisó-Almirall A, Kostov B, Sánchez E, Benavent-Àreu J, González de Paz L. Impact of the CO-

BIBLIOGRAFÍA

VID-19 Pandemic on Primary Health Care Disease Incidence Rates: 2017 to 2020. Ann Fam Med. 2022 Jan-Feb;20(1):63-68. doi: 10.1370/afm.2731.

9. Plataforma para la Prevención de Fracturas por Osteoporosis. Fracturas por fragilidad. Reto político, social y sanitario para un envejecimiento saludable. [Internet] 2022. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/3716/200522_022620_6817752724.pdf

2.2 LA HERRAMIENTA FRAX EN ESPAÑA

Ricardo Mencía Barrio

La herramienta FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) sirve para calcular la probabilidad de sufrir una fractura de cadera y fracturas principales (cadera, vertebral, húmero y antebrazo distal) en los siguientes 10 años^{1,2,3,4}. Fue implementada por la Organización Mundial de la Salud en el año 2008. Puede incluir o no el valor de DMO en cuello de fémur. Cuando se incluye, la predicción del riesgo de fractura es más exacta y fiable. Se puede aplicar a mujeres y hombres entre 40 y 90 años.

Se basa en análisis de datos de 12 estudios prospectivos observacionales en 60000 pacientes (mujeres y hombres), con un seguimiento total de 250000 pacientes/año en diferentes regiones del mundo en los que se identificaron los factores de riesgo, datos de incidencia y prevalencia³. Durante el seguimiento se recogieron un total de 3.500 fracturas por fragilidad, 974 de ellas eran de la cadera. Por otro lado, se calculó la incidencia de fractura de la cadera en cada país a partir de estudios epidemiológicos locales.

En España se ha validado analizando prospectivamente los datos de dos cohortes². La versión española del FRAX® infraestima el riesgo de fractura principal^{1,2}. Tiene algunas limitaciones como son no tener en cuenta el factor dosis-respuesta para varios factores de riesgo, no considera la DMO lumbar, obvia el mayor riesgo de fractura en los pacientes con una fractura reciente y no recoge las caídas. Sin embargo se ha demostrado que es coste-efectiva respecto a la utilización exclusiva del T-score^{1,2}.

Los factores de riesgo que tiene en cuenta son (Tabla 1): la edad, el sexo, el peso, la talla, la presencia de fracturas previas, la historia de fractura en padre/madre, el tabaquismo, el tratamiento con corticoides durante más de 3 meses, la presencia de artritis reumatoide, el diagnóstico de osteoporosis secundaria y el consumo de alcohol. Se puede realizar el cálculo añadiendo el valor de la DMO en cuello femoral.

Empleando la herramienta FRAX®, podemos considerar un alto riesgo de fractura si el riesgo de fractura de cadera es $\geq 3\%$ o de fractura principal de $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7,5\%$ con DMO².

A continuación exponemos los diferentes factores de riesgo para una fractura osteoporótica, diferenciando los recogidos en la herramienta FRAX y los no recogidos en la misma.

2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.2 LA HERRAMIENTA FRAX EN ESPAÑA

FRAX® es accesible on line en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>

Tabla 1: Factores de riesgo de fractura incluidos en el FRAX®.

Edad
Sexo
Índice de masa corporal
Antecedente de fractura por fragilidad en la edad adulta
Antecedente de fractura de la cadera en alguno de los progenitores
Tabaquismo activo
Ingesta de glucocorticoides
Artritis reumatoide
Osteoporosis secundaria
Consumo excesivo de alcohol 3 o más dosis día*
Densidad mineral ósea
Caidas

* Dosis de alcohol/día: 200 ml cerveza, 100 ml vino, 25 ml licor.

FIGURA 1: Herramienta FRAX® online.

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura previa No Sí

6. Padres con Fractura de Cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral
Seleccione BMD

2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.2 LA HERRAMIENTA FRAX EN ESPAÑA

Tabla 2: Factores de riesgo no recogidos en herramientas FRAX®.

Cifosis torácica
Pérdida de altura >4 cm
Diabetes tipo 2
Enfermedad inflamatoria: espondilitis anquilopoyética, otras artritis inflamatorias, Enfermedades del tejido conectivo
Enfermedades endocrinas: Hiperparatiroidismo, Enfermedad de Cushing.
Enfermedades hematológicas malignas.
Enfermedades musculares: miositis, miopatías y distrofias.
Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
VIH
Enfermedades neurológicas y psiquiátricas: Parkinson, esclerosis múltiple, depresión, demencia
Deficiencias nutricionales: calcio, vitamina D, magnesio, proteínas
Algunos inmunosupresores (calmodulina/calcinuria fosfatasa)
Exceso de hormona tiroidea (levotiroxina, cáncer de tiroides
Drogas que afectan a la producción de hormonas (inhibidores de la aromatasas, terapia de deprivación androgénica, etc)
Drogas antidiabéticas, algunos antipsicóticos, anticonvulsivantes, inhibidores de la bomba de protones.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.** Etxebarria-Foronda; J.R. Caeiro-Rey; R. Larrainzar-Garijo; E. Vaquero-Cervino; L. Roca-Ruiz; M. Mesa-Ramos; J. Merino Pérez; P. Carpintero-Benitez; A. Fernández Cebrián; E. Gil-Garay. Guía SECOT-GEIOS en osteoporosis y fractura por fragilidad. Actualización. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2015;59(6):373-393.
- 2.** A Naranjo Hernández; P Díaz del Campo Fontecha; MP Aguado Acín; L Arboleya Rodríguez; E Casado Burgos; S Castañeda; J Fiter Aresté; L Gifre; C Gómez Vaquero; , G Candelas Rodríguez; FM Francisco Hernández; N Guañabens Gay. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. Reumatol Clin. 2019;15(4):188–210.
- 3.** J. Compston; A. Cooper; C. Cooper; et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. The National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) Arch Osteoporos (2017) 12: 43.
- 4.** NR. Fuggle, M. Kassim Javaid, M Fujita, P Halbout, et als. Fracture Risk Assessment and How to Implement a Fracture Liaison Service. The Management of Older Patients with Fragility Fractures. Springer, Second Edition 2021.

2.3 DATOS ANALÍTICOS

Leonor Cuadra Llopart

Jose Manuel Cancio Trujillo

La osteoporosis es una enfermedad de los huesos que cursa con una disminución de la densidad de masa ósea, volviéndose más frágiles y con tendencia a las fracturas. En la patogenia de la osteoporosis participan factores genéticos, hormonales, del sistema inmune, factores de crecimiento, desórdenes del colágeno, etc.

Su evaluación inicial incluye una historia detallada para evaluar los factores de riesgo clínicos de fractura y causas secundarias de pérdida ósea, un examen físico completo y pruebas de laboratorio para evaluar el estado de salud general y, en concreto, el metabolismo mineral. La historia clínica debe centrarse en los factores de riesgo de fractura (p. ej., fracturas previas, antecedentes familiares de osteoporosis o fractura de cadera, caídas recientes), la pérdida de altura, los medicamentos asociados a la pérdida ósea, tabaquismo, consumo de alcohol y cálculos renales.

Los pacientes deben ser evaluados clínicamente para detectar condiciones médicas subyacentes que puedan contribuir a la pérdida ósea, incluyendo artritis reumatoide, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, hiperparatiroidismo, mieloma, enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal. La exploración física puede revelar deformidades esqueléticas debidas a fracturas no reconocidas (p. ej., cifosis o disminución del espacio costilla-pelvis), así como identificar posibles causas de osteoporosis secundaria (p. ej., esclerótica azul en los pacientes con osteogénesis imperfecta). La altura debe medirse anualmente, preferiblemente con un tallímetro. En la evaluación del riesgo de caídas, es importante la exploración de la agudeza visual, la prueba de Romberg, la fuerza muscular proximal y la valoración de la marcha.(1)

Los datos de laboratorio son importantes para identificar causas secundarias de osteoporosis, definir el manejo farmacológico y conocer la velocidad de recambio óseo.

2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.3 DATOS ANALÍTICOS

Algunas causas de osteoporosis secundaria en adultos se resumen en la Tabla (2)

Causas Endocrino/ Metabólicas	Causas Nutricionales/ Gastrointestinales	Fármacos	Trastornos del metabolismo del colágeno	Otras
Acromegalia Diabetes mellitus Tipo 1 y Tipo 2 Deficiencia de la hormona del crecimiento Hiper cortisolismo Hiperparatiroidismo Hipertiroidismo Hipogonadismo Hipofosfatasa Porfiria Embarazo	-Alcoholismo -Anorexia nerviosa -Deficiencia de calcio -Enfermedad hepática crónica -Malabsorción síndromes de malabsorción/ malnutrición (incluyendo la enfermedad celíaca, fibrosis fibrosis, enfermedad de Crohn enfermedad de Crohn, y resección resección o bypass gástrico) -Nutrición parenteral total -Deficiencia de vitamina D	-Antiepilépticos -Inhibidores de la aromataasa -Quimioterapia/ inmunosupresores -Medroxiprogesterona acetato -Glucocorticoides -Liberadores de gonadotropina -Heparina -Litio -Inhibidores de la bomba de protones -Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina -Inhibidores del SGLT2 -Tiazolidinedionas -Hormona tiroidea (en dosis suprafisiológicas)	-Síndrome de Ehlers-Danlos - Homocistinuria por deficiencia de cistationina -Síndrome de Marfan -Osteogénesis imperfecta	-SIDA/VIH -Espondilitis anquilosante -Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -Enfermedad de Gaucher -Hemofilia -Hipercalciuria -Inmovilización grave -Mieloma y algunos cánceres -Trasplante de órganos -Insuficiencia renal/ Acidosis tubular renal -Artritis reumatoide -Mastocitosis sistémica -Talasemia

SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; SGLT2 = inhibidores del cotransportador sodio- glucosa tipo 2.

Adaptado de Camacho et al.

Se debe realizar una analítica básica con hemograma y bioquímica (función renal y hepática, calcio, albúmina, fósforo, fosfatasa alcalina, tirotopina [TSH], 25 hidroxivitamina D [25OHD], proteínograma y calciuria). Se discute la conveniencia de determinar la hormona paratiroidea (PTH) y los marcadores de recambio óseo (MRO). (3)

2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.3 DATOS ANALÍTICOS

Pruebas de laboratorio sugeridas para la evaluación de la osteoporosis, adaptado de (4).

Prueba laboratorio	Resultado	Posible diagnóstico
RUTINARIA		
Hemograma completo	Anemia	Mieloma Múltiple. Enfermedad celíaca
Calcio sérico	Alto	Hiperparatiroidismo
	Bajo	Deficiencia Vitamina D. Malabsorción. Hipoparatiroidismo
Albúmina sérica	Baja	Deficiencia nutricional. Síndrome nefrótico
Fosforo sérico	Elevado	Insuficiencia renal
	Bajo	Hiperparatiroidismo. Pérdida de fósforo renal
Creatinina plasmática	Alta	Insuficiencia renal. Osteodistrofia.
Fosfatasa alcalina plasmática	Elevada	Deficiencia de vitamina D; malabsorción gastrointestinal; enfermedad hepática/tracto biliar; Enfermedad de Paget
	Baja	Hipofosfatemia.
PRUEBAS ESPECIALES		
25-hidroxivitamina D sérica	Baja	Deficiencia de vitamina D. Malabsorción gastrointestinal
PTH sérica	Elevada	Hiperparatiroidismo, primario o secundario
Calcio urinario de 24 horas	Bajo	Deficiencia Vitamina D. Malabsorción.
	Elevado	Pérdida renal de calcio. Cáncer que afecta al hueso, incluido el mieloma. Hipertiroidismo. Hiperparatiroidismo

Algunas pruebas de laboratorio sencillas proporcionaron información útil en 40 a 85% de las mujeres que no tenían evidencia clínica de osteoporosis secundaria.

2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.3 DATOS ANALÍTICOS

Si la historia clínica, los hallazgos físicos o los resultados de las pruebas de laboratorio sugieren causas de osteoporosis secundaria, se justifican pruebas de laboratorio adicionales y puede incluir, pero no se limita a las pruebas enumeradas. (5)

¿CÓMO SE UTILIZAN LOS MARCADORES DE RECAMBIO ÓSEO EN LA EVALUACIÓN INICIAL Y EL SEGUIMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA?

Los marcadores de recambio óseo (MRO) proporcionan una evaluación dinámica de la actividad del esqueleto y son útiles para la evaluación del esqueleto.

El empleo rutinario de los marcadores de recambio óseo no está establecido; sin embargo, podrían considerarse en la evaluación inicial y en el seguimiento de los pacientes con osteoporosis. (3)

La matriz orgánica del hueso está constituida por colágeno tipo I en un 90%. Durante el proceso de degradación extracelular se liberan péptidos de los extremos carboxi y aminoterminal de las moléculas de procolágeno, que son los que pasan al torrente sanguíneo. Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo miden estos productos generados durante el proceso de formación o degradación de la matriz ósea y pueden determinarse en sangre y orina. Su análisis repetido en intervalos cortos permite una evaluación del recambio óseo de forma seriada. Los marcadores óseos que miden la actividad osteoblástica se denominan de formación y los que derivan del número o la actividad de los osteoclastos son los llamados marcadores de resorción. (6)

Aunque no pueden utilizarse para diagnosticar la osteoporosis, los niveles elevados pueden predecir pérdida ósea y se asocian a un mayor riesgo de fractura independientemente de la DMO en algunos estudios (7). Un estudio reciente sin datos sobre la DMO no pudo verificar la predicción de las fracturas de cadera con los MRO(5)

Los MRO pueden contribuir a identificar, a las pacientes con mayor riesgo de fractura y, sobre todo, ayudan a valorar de forma precoz la respuesta al tratamiento.

La International Osteoporosis Foundation (IOF) y la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) han propuesto dos marcadores como parámetros de referencia en la predicción del riesgo de fractura; péptidos amino terminales del procolágeno tipo I (PINP, Procollagen Type 1 N-terminal propeptide) y el telopéptido de reticulación terminal del telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo I (s CTX, Serum C-telopeptide cross-link type I

2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.3 DATOS ANALÍTICOS

collagen) como marcadores de formación y resorción ósea, respectivamente. (7)

Un metaanálisis de cohortes prospectivos mostró una asociación significativa entre la s-PINP y el riesgo de fractura. La ratio de riesgo por aumento de la s-PINP (gradiente de riesgo; GR) fue de 1,23 (IC del 95%: 1,09-1,39) para hombres y mujeres combinados sin ajustar por la densidad mineral ósea. También hubo una asociación significativa entre s-CTX y el riesgo de fractura GR = 1,18 (IC del 95%: 1,05-1,34) sin ajustar por la densidad mineral ósea. Para el resultado de la fractura de cadera, la asociación entre s-CTX y riesgo de fractura fue ligeramente superior, 1,23 (IC del 95%: 1,04-1,47) (8) Por lo tanto, existe una asociación modesta pero significativa entre estos marcadores y el riesgo futuro de fracturas. Actualmente, la IFCC y la IOF se esfuerzan por armonizar los marcadores de remodelado óseo, que, si tiene éxito, puede promover los marcadores de para la predicción del riesgo de fractura. (9)

-PINP (propéptido N-terminal del procolágeno de tipo 1) – marcador de formación ósea. Está producido por los osteocitos y refleja la tasa de formación de colágeno y de hueso. Puede solicitarse junto con los marcadores de resorción ósea como el telopéptido-C o el telopéptido-N. Es el marcador de formación ósea más sensible y por ello el más útil en la monitorización de los tratamientos antirresortivos y favorecedores de la formación ósea. Se recomienda realizar una medida de este marcador antes de iniciar el tratamiento de la osteoporosis y posteriormente, a los 3-6 meses.

-Telopéptido-C (telopéptido C-terminal del colágeno de tipo 1 (CTX) - marcador de resorción ósea. Es un fragmento peptídico del extremo carboxiterminal de la matriz proteica; útil para monitorizar tratamientos antirresortivos, como bifosfonatos y tratamiento hormonal sustitutivo, en las mujeres postmenopáusicas y en personas con poca masa ósea (osteopenia).

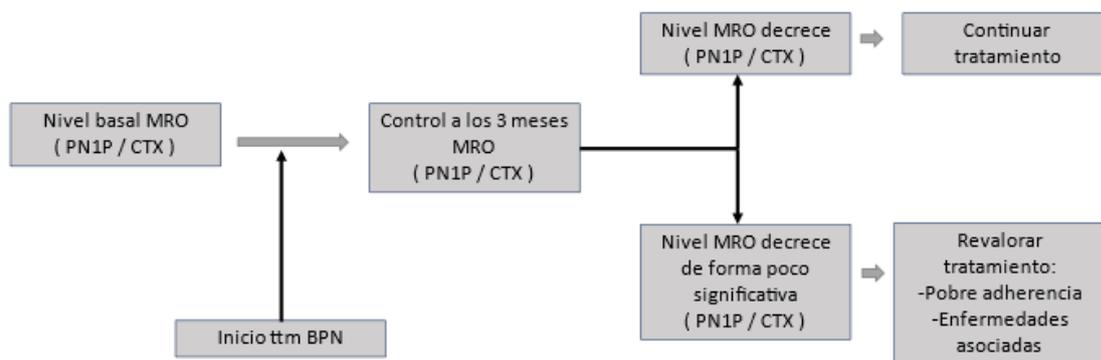
Los marcadores de resorción ósea muestran un ritmo circadiano y disminuyen en un 20-40% poco después de la ingesta alimentaria. La muestra de sangre para la medición de CTX-I debe extraerse de una noche de ayuno, entre las 7.30 h y las 10:00 h. La muestra puede recogerse en forma de suero o plasma EDTA (este último es preferible si no se puede procesar en 2 horas). La muestra puede congelarse, preferiblemente a -80°C, aunque TRAP5b es inestable durante el almacenamiento a largo plazo. Para marcadores urinarios (desoxipiridinolina, NTX-I y CTX-I) la muestra debe tomarse en la segunda micción de la mañana después del desayuno. (10)

Los marcadores de recambio óseo son útiles en la osteoporosis postmenopáusica para identificar la respuesta farmacológica a la osteoporosis, y para indicar una buena adherencia terapéutica (11) Un ejemplo: Algoritmo propuesto por un grupo de trabajo de IOF-ECTS para el seguimiento de la

2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.3 DATOS ANALÍTICOS

adherencia al tratamiento con bifosfonatos mediante CTX-I y/o PINP(12)



Los marcadores de recambio óseo podrían ser útiles en otras dos aplicaciones:

- Control de la respuesta de las vacaciones terapéuticas del tratamiento antiosteoporótico, Así después de interrumpir el tratamiento con bifosfonatos, los marcadores de recambio óseo aumentan hacia concentraciones normales durante un periodo de meses y años, pero los investigadores no han establecido un umbral por encima del cual podría considerarse la reanudación del tratamiento.
- Desarrollo de fármacos potencialmente deletéreos para la salud ósea. Por ejemplo, un aumento de los marcadores de recambio óseo durante el tratamiento con inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama se asoció con una pérdida ósea acelerada y un mayor riesgo de fractura. (13) De este modo, la medición de los marcadores de recambio óseo podría formar parte de la vigilancia de la seguridad durante el desarrollo de los fármacos.

Entre los problemas de los MRO está su elevado coste (y su cobertura variable por la Sanidad pública), la falta de rangos de referencia adecuados por parte de los laboratorios comerciales, la influencia de la insuficiencia renal, así como la existencia de una marcada variación circadiana influenciada por factores tanto endógenos como exógenos (incluyendo las hormonas, la actividad física y el ayuno). Recientemente se ha publicado una revisión para proporcionar una visión general del conocimiento de la variación circadiana de los MRO y qué factores influyen en esta ritmicidad. (14)

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-** Anam AK, Insogna K. Update on Osteoporosis Screening and Management. *Med Clin North Am.* 2021 Nov;105(6):1117-1134. doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.016. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34688418.
- 2.-** Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract.* 2020 May;26(Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL. PMID: 32427503.
- 3.-** Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, Fiter Aresté J, Gifre L, Gómez Vaquero C, Candelas Rodríguez G, Francisco Hernández FM, Guañabens Gay N. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2019 Jul-Aug;15(4):188-210. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.09.004. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30470636.
- 4.-** Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2021 Sep 1;28(9):973-997. doi: 10.1097/GME.0000000000001831. PMID: 34448749.
- 5.-** Chandran M. AACE/ACE Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update: Risk Stratification and Intervention Thresholds. *Endocr Pract.* 2021 Apr;27(4):378. doi: 10.1016/j.eprac.2021.01.019. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33577970.
- 6.-** Romero Barco CM, Manrique Arija S, Rodríguez Pérez M. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin.* 2012 May-Jun;8(3):149-52. doi: 10.1016/j.reuma.2011.05.010. Epub 2011 Sep 8. PMID: 22089065.
- 7.-** Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA (2011) Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 22:391–420
- 8.-** Johansson H, Odén A, Kanis JA, McCloskey EV, Morris HA, Cooper C, Vasikaran S (2014) A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int* 94:560–567
- 9.-** Morris HA, Eastell R, Jorgensen NR, Cavalier E, Vasikaran S, Chubb SAP, Kanis JA, Cooper C,

BIBLIOGRAFÍA

Makris K (2017) Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin Chim Acta* 467:34–41

10.- Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Nov;5(11):908-923. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30184-5. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28689768.

11.- Lorentzon, M., Branco, J., Brandi, M. L., Bruyère, O., Chapurlat, R., Cooper, C., Cortet, B., Diez-Perez, A., Ferrari, S., Gasparik, A., Herrmann, M., Jorgensen, N. R., Kanis, J., Kaufman, J. M., Laslop, A., Locquet, M., Matijevic, R., McCloskey, E., Minisola, S., Pikner, R., ... Cavalier, E. (2019). Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Advances in therapy*, 36(10), 2811–2824. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9>

12.- Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2017;28:767–774. doi: 10.1007/s00198-017-3906-6.

13.- Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1215–23.

14.- Diemar SS, Dahl SS, West AS, Simonsen SA, Iversen HK, Jørgensen NR. A Systematic Review of the Circadian Rhythm of Bone Markers in Blood. *Calcif Tissue Int.* 2022 Mar 19. doi: 10.1007/s00223-022-00965-1. Epub ahead of print. PMID: 35305134.

2.4 PRUEBAS DE IMAGEN

Cristina Ramírez Fuentes

El diagnóstico por imagen de la osteoporosis tiene tres objetivos principales: identificar la presencia de osteoporosis, cuantificar la masa ósea con el uso de métodos semicuantitativos o cuantitativos y detectar fracturas por fragilidad.

La radiografía simple es la técnica que detecta con mayor frecuencia la osteoporosis y fracturas por fragilidad. Sin embargo, los cambios radiográficos sólo son visibles cuando se ha producido una pérdida de masa ósea mayor al 30%.

Las principales características radiográficas de la osteoporosis son el aumento de radiolucencia (osteopenia), las alteraciones en el patrón trabecular y el adelgazamiento cortical que se produce como resultado de la resorción ósea y del adelgazamiento y pérdida de las trabéculas.

Se han empleado distintos índices radiográficos para la valoración semicuantitativa del grado de osteoporosis, como el clásico índice córticomédular basado en la evaluación del grosor cortical del segundo metacarpiano en la radiografía posteroanterior de mano y el índice de Singh en la cadera que clasifica la densidad ósea en base a la visibilidad de los tipos trabeculares del cuello femoral¹. Las radiografías de columna torácica y lumbar son fundamentales en el diagnóstico y seguimiento de las fracturas vertebrales. El método semicuantitativo de Genant² es el más empleado en clasificar el tipo de fractura en base a la morfología y pérdida de altura del soma vertebral en las porciones anterior (fractura acuñaamiento), media (bicóncava) y posterior (aplastamiento). Considera fractura leve la pérdida de altura menor al 25%, fractura moderada a la pérdida de altura entre el 25 y el 40% y fractura severa a la pérdida de altura mayor del 40%.

La Tomografía Computarizada (TC) diagnostica con mayor precisión fracturas ocultas que la radiografía simple, como las fracturas por insuficiencia de sacro o fémures proximales, y permite estudiar las fracturas complejas para la toma de decisión terapéutica.

La resonancia magnética (RM) tiene gran utilidad en la detección de fracturas microtrabeculares que pueden pasar desapercibidas en radiografía y TC, en la detección del edema óseo que permite la diferenciación entre las fracturas agudas y crónicas, y en la valoración de la integridad del muro posterior y estenosis del conducto espinal en las fracturas vertebrales.

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas de imagen avanzadas cuantitativas y

2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.4 PRUEBAS DE IMAGEN

cualitativas para la osteoporosis mediante TC y RM. La TC cuantitativa difiere de la densitometría en que proporciona estimaciones de densidad mineral volumétrica real. En el esqueleto central (columna lumbar y fémur proximal) requiere de equipos de TC estándar con un fantoma de calibración. Los valores de densidad medidos en unidades Hounsfield se convierten en volumen de densidad mineral ósea medida en miligramos de hidroxapatita cálcica por centímetro cúbico³.

La TC cuantitativa periférica de alta resolución permite no sólo cuantificar la densidad mineral ósea real sino también medir la calidad ósea (microestructura) en una región limitada de una extremidad, generalmente de radio distal o tibia, mediante equipos especiales de TC de alta resolución⁴

También diferentes técnicas de RM permiten el estudio de la microarquitectura trabecular y biomecánica ósea, mediante la valoración de diferentes parámetros morfológicos como son el volumen fraccional óseo, el grosor cortical y trabecular, el número y espacio de trabéculas y parámetros mecánicos como el análisis elástico trabecular mediante técnicas de elementos finitos⁵.

Otra técnica que también se han empleado para para medir la calidad ósea es la ecografía cuantitativa mediante el cálculo de la velocidad de transmisión y amplitud de señal del ultrasonido.

Las ventajas de estas técnicas avanzadas cuantitativas son su mayor sensibilidad en detectar los cambios en la enfermedad y con el tratamiento, la mayor capacidad para discriminar entre los pacientes con osteoporosis y los sujetos sanos, y la mejor detección de la densidad mineral ósea en pacientes con enfermedad degenerativa lumbar avanzada, superando las limitaciones de la densitometría. Sin embargo, aunque son técnicas en desarrollo en el campo clínico y de investigación, están menos estandarizadas y todavía tienen aplicaciones clínicas limitadas comparado con la densitometría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh M, Nagrath AR, Maini PS. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1970;52:457-67.
2. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1137-48.
3. Link TM. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology.* 2012;263:3-17.
4. Oei L, Koromani F, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EH. Quantitative imaging methods in osteoporosis. *Quant Imaging Med Surg.* 2016.
5. Sollmann N, Löffler MT, Kronthaler S, Böhm C, Dieckmeyer M, Ruschke S, Kirschke JS, Carballido-Gamio J, Karampinos DC, Krug R, Baum T. MRI-Based Quantitative Osteoporosis Imaging at the Spine and Femur. *J Magn Reson Imaging.* 2021;54:12-35.

2.5 DENSITOMETRIA ÓSEA Y CUÁNDO SOLICITARLA

Ricardo Mencía Barrio

INTRODUCCIÓN

La técnica de elección para medir la DMO (Densidad Mineral Ósea) es la absorciometría de fuente dual de rayos X (densitometría ósea o Dual Energy X-Ray Absorciometry, DXA o DEXA). Fue aprobada para uso clínico por la FDA en el año 1984. Se basa en medir la transmisión de un haz de fotones de rayos X con dos niveles de energía (para tejidos blandos y hueso cortical), precisa de una fuente de rayos X, un colimador y un programa informático, lo que nos permite evaluar la masa ósea por unidad de volumen (g/cc)⁴.

La medición se realiza en columna lumbar y fémur proximal (cuello de fémur). Se podría realizar en el radio distal del antebrazo no dominante cuando no sea factible la medición en columna lumbar o en fémur proximal^{1,2,3,4}. También se puede medir en falange y calcáneo para predecir el riesgo de fractura, pero no para el diagnóstico de osteoporosis².

La OMS (Organización Mundial de la Salud) y la IOF (Fundación Internacional para la Osteoporosis) recomiendan que para la clasificación de osteoporosis se utilicen los valores medidos en cuello femoral^{1,2,3}. La columna no es el lugar ideal para el diagnóstico de osteoporosis debido a la alta prevalencia de cambios degenerativos con osteofitos, escoliosis, fracturas vertebrales antiguas, obesidad, etc que artefactan la medición de la DMO, sin embargo se prefiere para evaluar la respuesta al tratamiento^{1,2}.

Es una técnica con baja exposición radiológica. Aporta 2 valores¹:

- T-score (número de desviaciones estándar (DS) de la DMO de un individuo en comparación con una población de referencia normal.
- Z-score (número de desviaciones estándar de la DMO de un individuo en relación a una población de su mismo sexo, raza y edad)

El Trabecular Bone Score (TBS) requiere imágenes de densitometría con DXA y mediante el análisis de la textura de imagen ofrece información de la calidad microestructural del hueso trabecular². El interés por esta nueva aplicación ha experimentado un incremento exponencial⁴.

2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.5 DENSITOMETRIA ÓSEA Y CUÁNDO SOLICITARLA

Valores bajos de TBS están asociados con un aumento del riesgo de fractura osteoporótica, con independencia de la DMO. La combinación de TBS y DMO lumbar incrementa la predicción del riesgo de desarrollar fracturas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los T-score^{1,2,5}:

DMO normal con un T-score $\geq -1,0$ DS

Osteopenia con un T-score entre $-1,0$ y $-2,5$ DS.

Osteoporosis con un T-score $\leq -2,5$ DS.

Osteoporosis severa, grave o establecida con un T-score menor o igual a $-2,5$ DS y fractura por fragilidad.

Para estimar el riesgo de fractura se combina la medición de DMO con factores de riesgo clínicos. El uso aislado de la medición de DMO para evaluar el riesgo de fractura tiene una alta especificidad pero baja sensibilidad. Esta baja sensibilidad significa que la mayoría de las fracturas por fragilidad ocurrirán en mujeres que no tienen osteoporosis según la medición de DMO.

INDICACIONES

Las indicaciones para realizar una DXA varían mucho a nivel nacional e internacional. Realizar una medición de la DMO a todas las mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años aumentaría mucho el coste con poca efectividad. En general la indicación de la prueba debe basarse en criterios clínicos que permitan seleccionar a pacientes en los que su evaluación resulte más eficiente^{1,2}.

Se recomienda realizar una densitometría en los siguientes casos²:

1. Fractura por fragilidad.
2. Presencia de dos o más factores de riesgo de fractura mayor. (ver apartado Factores de riesgo de fracturas por fragilidad).
3. FRAX para fractura principal $\geq 5\%$. (ver apartado Herramienta FRAX).
4. Tratamiento con fármacos:
 - Inhibidores de aromatasa (tratamiento cáncer de mama).
 - Antiandrógenos (cáncer de próstata).
 - Glucocorticoides. Se recomienda realizar DXA en pacientes que inician un tratamiento crónico con glucocorticoides en adultos < 40 años si existe el antecedente de fractura o algún factor de riesgo elevado para osteoporosis y en adultos ≥ 40 años en todos los casos

2. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

2.5 DENSITOMETRIA ÓSEA Y CUÁNDO SOLICITARLA

y calcular el FRAX con DMO.

5. Enfermedades asociadas a osteoporosis secundaria:

- Artropatías inflamatorias crónicas.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Síndromes de malabsorción intestinal.
- Hepatopatía crónica.
- Enfermedad renal crónica avanzada.

6. Se recomienda realizar controles densitométricos cada 2-3 años

Además, los pacientes con alto riesgo de fractura pueden ser tratados sin necesidad de practicar una DXA, aunque parece oportuno conocer la DMO basal para evaluar más adelante la eficacia del tratamiento^{1,2}. En pacientes con un riesgo inminente de fractura la realización de una DXA no debe retrasar el inicio del tratamiento oportuno. Cuando el riesgo de fractura es bajo no se debería realizar una DXA y tampoco se debería recomendar realizar una DXA a todas las mujeres en la menopausia^{1,2}.

CONTRAINDICACIONES DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA

No hay contraindicaciones absolutas para realizar una DXA^{3,4}. En algunas situaciones se requieren modificaciones de la técnica o reajuste de valores, estas son:

- Administración de contraste gastrointestinal o radionúclidos.
- Embarazo.
- Cambios degenerativos severos o deformidad post-fractura en el área dónde se mide.
- Implantes, material extraño, etc. en el área donde se mide.
- Incapacidad del paciente para mantener inmóvil o colocarse en la posición correcta.
- Índice de masa corporal extremo o alto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía SECOT-GEIOS en osteoporosis y fractura por fragilidad. Actualización. I. Etxebarria-Fo-ronda; J.R. Caeiro-Rey; R. Larrainzar-Garijo; E. Vaquero-Cervino; L. Roca-Ruiz; M. Mesa-Ramos; J. Merino Pérez; P. Carpintero-Benitez; A. Fernández Cebrián; E. Gil-Garay. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2015;59(6):373–393.
2. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. A Naranjo Her-nández; P Díaz del Campo Fontecha; MP Aguado Acín; L Arboleya Rodríguez; E Casado Burgos; S Castañeda; J Fiter Aresté; L Gifre; C Gómez Vaquero; , G Candelas Rodríguez; FM Francisco Hernández; N Guañabens Gay. Reumatol Clin. 2019;15(4):188–210.
3. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. J. Compston; A. Cooper; C. Cooper; et al. The National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) Arch Osteoporos (2017) 12: 43.
4. Dual Energy X-ray Absorptiometry. M Krugh; M D. Langaker. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022 Jan.
5. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Re-port of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1–129.

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.1 MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Francisco Baixauli García

Son múltiples y variados los tratamientos tanto no farmacológicos como farmacológicos cuyo objetivo es reducir el riesgo de que se produzca una fractura por fragilidad. Ya sea por medio de disminuir o frenar la pérdida de masa ósea y por tanto manteniendo o incluso aumentando la resistencia ósea. A grandes rasgos las medidas no farmacológicas están recomendadas para la población en general y las farmacológicas se reservan para los pacientes con riesgo de fractura.

Sobre las medidas no farmacológicas son múltiples las recomendaciones, sin embargo hay pocas revisiones sistemáticas que realicen una valoración de la ingente literatura que hay al respecto⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾.

La osteoporosis, como otros muchos procesos crónicos tiene un origen multifactorial. Independientemente de los factores genéticos que pueda tener, la DMO (Densidad de la Masa Ósea) también está influenciada por múltiples factores ambientales ⁽⁴⁾, entre los que destaca la nutrición, la actividad física y hábitos de vida llamados saludables. Se ha visto que un exceso de ingesta de sal en la dieta tiene un impacto negativo en el balance del calcio, debido a ocasionar un aumento de su excreción renal.

El artículo "Intervenciones no farmacológicas para el tratamiento de la osteoporosis: revisión sistemática de guías de práctica clínica"⁽²⁾, expone una serie de recomendaciones que describo a continuación: Ingesta adecuada de proteínas en mujeres postmenopausicas y hombres mayores de 50 años de edad, ya sea través de la dieta o en suplementos sobre todo en pacientes tras fracturas de cadera. Ingesta adecuada de Calcio y Vitamina D (en la dieta y exposición solar). No existe evidencia que los suplementos con Vitamina K, magnesio, cobre, zinc, fosforo, hierro o ácidos grasos, tengan una acción sobre la osteoporosis, por lo que no se recomiendan. Se recomienda no abusar del café, limitándolo a no mas de 4 tazas al día. No fumar. Limitar el consumo de alcohol,

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.1 MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

aunque en este respecto existe una evidencia contrtovertida sobre el consumo de alcohol y efecto en los huesos, en un estudio reciente ⁽⁵⁾ señaló que el consumo ligero (2-3 veces por semana) se relaciona con una mayor concentración de DMO (fémur total, cuello femoral, trocánter femoral y región intertrocantérica) en comparación con no bebedores y bebedores empedernidos. Para reducir el riesgo de caídas y por tanto de fracturas, se recomienda el ejercicio con peso, equilibrio y carga de resistencia, para mejorar la movilidad, la fuerza y el rendimiento físico. Se recomienda el uso de protectores de cadera en pacientes institucionalizados con alto riesgo de caídas. Y por último, se recomienda facilitar a las mujeres posmenopáusicas y a los hombres mayores de 50 años con riesgo o diagnóstico de osteoporosis acceso a programas educativos, apoyo psicosocial y alentarlos a buscar apoyo de fuentes apropiadas de acuerdo con las necesidades individuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. JBody, JJ., Bergmann, P., Boonen, S. et al. Non-pharmacological management of osteoporosis: a consensus of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* (2011) 22:2769–2788.
2. Coronado-Marco, r. et all. Nonpharmacological interventions for osteoporosis treatment: Systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoporosis and Sarcopenia* 5 (2019) 69e77.
3. Jidong Tian, BS. Et all. Pharmacological and non-pharmacological interventions for osteoporosis. A protocol for an overview with an evidence map and a network meta-analysis of trials. *Medicine* (2021) 100:24.
4. Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density *J Bone Miner Res.* (1993). 8:1–9.
5. Jang HD, Hong JY, Han K, Lee JC, Shin BJ, Choi SW, et al. Relationship between bone mineral density and alcohol intake: a nationwide health survey analysis of postmenopausal women. *PLoS One* 2017;12:e0180132.

3.2 PAPEL DE LA VITAMINA D Y CALCIO

Leonor Cuadra Llopart

Tanto el calcio como la vitamina D son elementos indispensables para mantener una correcta salud ósea. Por ello resulta fundamental mantener un nivel óptimo de estos elementos en el organismo desde el nacimiento, ya que, la deficiencia crónica de los mismos disminuye la masa ósea y aumenta el riesgo de fractura.

Los pacientes en riesgo de osteoporosis y los tratados con fármacos antirresortivos o anabólicos deben recibir un aporte adecuado de calcio y vitamina D(1,2). Con respecto a los suplementos combinados de calcio y vitamina D, los metaanálisis han informado de una reducción de las fracturas de cadera y no vertebrales, y posiblemente también de fracturas vertebrales(3,4). En general, hay pocas pruebas de que los suplementos de vitamina D por sí sola reduzca la incidencia de fracturas, aunque puede reducir el riesgo de caídas.

CALCIO

El calcio es un nutriente de tipo mineral que cumple funciones clave en el hueso. Se trata de un constituyente básico de los cristales de hidroxapatita de calcio, forma que contiene el 99% del calcio del organismo y es el componente fundamental de huesos y dientes. Una insuficiente acumulación de calcio conlleva una baja mineralización del hueso y un descenso del pico de masa ósea, siendo este uno de los factores clave para la aparición de osteoporosis y fracturas osteoporóticas asociadas. En este sentido, el hueso actúa como reservorio de calcio para garantizar la eficiencia de los procesos fisiológicos, regulándose su salida del hueso a través del proceso de remodelado óseo(5).

En relación con las cantidades adecuadas de calcio en el contexto de la osteoporosis, desde el año 2010 la Food and Nutrition Board del Institute of Medicine (IOM) de Estados Unidos, recomienda una ingesta diaria de 1.200 mg de calcio para hombres mayores de 70 años o mujeres mayores de 50 años(6). La mayoría de la población en riesgo de osteoporosis no ingieren los 1.200 mg/días recomendados por el IOM. Esto se ha constatado en el estudio epidemiológico ANIBES (Anthropometry, Intake and Energy Balance in Spain)(7), publicado en 2017, y realizado a través de encuestas sobre hábitos nutricionales de más de 2.000 individuos en nuestro país. En este

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.2 PAPEL DE LA VITAMINA D Y CALCIO

estudio se estimó que las cantidades medias de calcio diarias ingeridas a través de la alimentación de mujeres y hombres mayores de 65 años fueron 662 y 629 mg, respectivamente. Por lo tanto, si quisiéramos alcanzar la directriz de IOM, tendríamos que complementar con unos 600 mg diarios de calcio en forma de suplemento exógeno para alcanzar los 1.200 mg/día.

La forma de calcio más extensamente utilizada es el carbonato cálcico, sal de calcio con mayor biodisponibilidad de calcio elemento que otras también disponibles como el citrato de calcio. El carbonato de calcio se disuelve mejor en un entorno ácido, por lo que debe tomarse con la comida. En cambio, el citrato de calcio puede tomarse en cualquier momento porque no necesita ácido para disolverse. Por esta razón, las personas que puedan tener problemas de absorción de los medicamentos podrían considerar el uso de citrato de calcio en lugar de carbonato de calcio. Esto incluiría a quienes toman medicamentos para disminuir la acidez gástrica (como los inhibidores de la bomba de protones). Asimismo, las personas que se han sometido a una cirugía de bypass intestinal pueden beneficiarse del citrato de calcio en lugar del carbonato de calcio. También existen suplementos de calcio en forma de gluconato, lactato o fosfato, pero suelen contener menos calcio absorbible.

Así, es aconsejable que el aporte de calcio proceda en su mayor parte de la dieta, y en el caso de usar suplementos, evitar dosis superiores a 500 mg en cada administración (dosis únicas mayores se asocian con una saturación de la absorción y la consiguiente disminución de esta)(8).



Recomendación: ingesta de calcio de 1.000-1.200 mg/día en mujeres y varones con osteoporosis mayores de 50 años, pacientes fracturados y en aquellas personas en tratamiento con corticoides. Si con la dieta no se alcanzan niveles adecuados, deben añadirse suplementos. En los pacientes con malabsorción, gastrectomizados o con síndrome de intestino corto pueden ser necesarias dosis superiores.

VITAMINA D

La acción principal del sistema endocrino de la vitamina D (SEVD), por mediación del calcitriol, es la regulación de la homeostasis del calcio y del fósforo y lo hace en 4 órganos principalmente: en el intestino, favoreciendo la absorción de calcio y fósforo; en el riñón, aumentando la reabsorción tubular de ambos; en las paratiroides, inhibiendo la secreción de PTH; y en el hueso, regulando la diferenciación de osteoclastos y osteoblastos y la producción de proteínas reguladoras de la mineralización como la osteopontina y la osteocalcina.

La deficiencia de vitamina D provoca un hiperparatiroidismo secundario que normaliza el calcio

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.2 PAPEL DE LA VITAMINA D Y CALCIO

sérico mediante un aumento de síntesis renal de hormona D a partir de su precursor inmediato, calcidiol o 25(OH)D (25-hidroxicolecalciferol), aumentándose tanto la absorción intestinal de calcio dietético como la resorción ósea de modo compensatorio a expensas de aumento de recambio óseo y consecuente pérdida de masa ósea.

La medición de la concentración de niveles séricos de calcidiol o 25(OH)D circulante constituye un marcador robusto y fiable del estatus nutricional de la vitamina D(9).

Existe cierta controversia sobre los niveles séricos de 25(OH)D necesarios para una óptima salud musculoesquelética. En general los niveles mínimos establecidos en diferentes guías de práctica clínica se sitúan entre 20 y 30 ng/mL. Para población sana la European Food Safety Authority (10) considera suficientes niveles superiores a 20 ng/mL mientras que la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) considera que deben situarse por encima de 30 ng/mL. La European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)(11) recomienda niveles por encima de 20 ng/mL para mujeres postmenopáusicas y por encima de 30 ng/mL para ancianos frágiles.

Estudios recientes muestran beneficios de la suplementación en la prevención de fracturas(12,13). Se ha descrito una asociación entre los niveles séricos de 25(OH) D y la densidad mineral ósea (DMO) y la fuerza muscular(14), y algún estudio sugiere que niveles de 25(OH)D iguales o superiores a 24 ng/mL se asocian con una reducción del riesgo de caídas(15) y fracturas en la población general(16). No obstante, es posible que sean necesarios mayores niveles para obtener otros beneficios más allá de la salud musculoesquelética, teniendo en cuenta que concentraciones de 31 ng/mL son las que se relacionarían con un menor riesgo de mortalidad(17). Se ha descrito también que por debajo de 31 ng/mL de 25(OH)D los niveles de PTH empiezan a incrementarse en determinadas poblaciones y la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario es superior al 10%, aspecto relevante en pacientes con osteoporosis o con alto riesgo de fractura.

Algunos estudios han demostrado la correlación existente entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y la fuerza muscular, la movilidad, y en último término, el riesgo de fractura. Un estudio observacional realizado en 101 mujeres postmenopáusicas sugirió que valores bajos de 25(OH) D se correlacionaban de manera significativa con un descenso de la fuerza muscular(18). En un estudio realizado en población mayor de 70 años se observó cómo aquellos hombres y mujeres con niveles de 25(OH)D <20 ng/mL tenían peor función física y una velocidad de la marcha más lenta que los que presentaban niveles ≥ 30 ng/mL ($p < 0,01$)(19). La pérdida de fuerza muscular/

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.2 PAPEL DE LA VITAMINA D Y CALCIO

sarcopenia, junto con otros factores propios de la edad, podría incrementar el riesgo de caídas en personas con pérdida de masa ósea, que ya de por sí, tienen un mayor riesgo de fractura. En este sentido, dos metaanálisis recientes realizados en más de 50.000 adultos demuestran que niveles bajos de 25(OH)D están asociados con aumentos significativos del riesgo de fractura global y de fractura de cadera (16).

En población de riesgo (hipovitaminosis D en pacientes con osteoporosis, obesidad, pacientes fracturados o que reciben tratamiento con corticoides, y en ancianos sanos) se recomienda una aportación media de 800-1.000 UI/día, aunque según las guías y el perfil del paciente se aceptan hasta 2000 UI/día. Entre ellas, destacan la International Osteoporosis Foundation (20), la Endocrine Society (21) o la American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology(22,23).

Actualmente, para el tratamiento de la deficiencia de 25(OH)D se dispone de diferentes metabolitos comercializados en España: colecalciferol y calcifediol para patologías carenciales, además de calcitriol y alfacalcidol para poblaciones con patologías especiales, como enfermedad renal crónica, raquitismo/ osteomalacia hipofosfatémica ligado al cromosoma X, hipofosfatémica autosómico y oncogénica entre otras. Los metabolitos disponibles son diferentes, tanto en la vida media como en la potencia para aumentar los niveles séricos de 25(OH)D y la rapidez de acción. Así, el calcifediol tiene un tiempo de vida media más corto, es 3-6 veces más potente, y tiene mayor rapidez de acción que colecalciferol en el tratamiento del déficit de vitamina D(24).

La dosis y la frecuencia dependerán de la severidad del déficit, sus causas y la formulación del metabolito utilizado. En general, para la vitamina D se ha observado que diferentes regímenes de dosificación tienen resultados similares(25). Incluso, dosis demasiado elevadas (megadosis) podrían incrementar el riesgo de caídas, fracturas, e incluso, disminuir la DMO(26–28).

A pesar de la alta prevalencia de la deficiencia de vitamina D, no existe un consenso universal para establecer unas recomendaciones en la prevención y tratamiento de esta. En la tabla 1 se muestran recomendaciones sobre como suplementar según los niveles séricos de 25(OH)D(29,30).



Recomendaciones

- Ingesta diaria de 800-2.000 UI de vitamina D3 en pacientes con osteoporosis, fracturados y/o ancianos institucionalizados.

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.2 PAPEL DE LA VITAMINA D Y CALCIO

- Exposición solar diaria de 15 minutos en cara y brazos entre los meses de marzo y octubre, con factor de protección entre 15 y 30, según la latitud y la intensidad de la radiación. En población anciana y en pacientes con osteoporosis la exposición solar diaria recomendada sería de 30 minutos.
- Monitorizar las concentraciones séricas de 25(OH)D para valorar la respuesta a la suplementación cada 3-4 meses hasta alcanzar las concentraciones adecuadas, y posteriormente cada 6 o 12 meses.

En pacientes tratados con calcifediol a dosis de 266 µg se sugiere no realizar la determinación de los niveles de 25(OH)D hasta pasados al menos 7 días desde la última toma(31).

Tabla 1. Recomendación de suplementación de vitamina D según niveles séricos de vitamina D

Niveles séricos de 25(OH)D	Colecalciferol	Calcifediol
Deficiencia 25(OH)D ≤ 20 ng/mL ≤ 50 nmol/L	50.000 UI semanal Duración: 6-8 semanas	266 µg semanal (16.000 UI semanal) Duración: 5 semanas
Insuficiencia 25(OH)D 21-30 ng/mL 51-75 nmol/L	25.000/50.000 UI mensual 1.000-2.000 UI diaria ± calcio (400 mg diario)	266 µg mensual (16.000 UI mensual)
Normal "óptimo" 25(OH)D > 30 ng/mL > 75 nmol/L	1.000-2.000 UI diario ± calcio (400 mg diario) Si polifarmacia valorar: 25.000 UI mensual	No hay preparados que combinen calcifediol + calcio Valorar seguir con 266 µg mensual (16.000 UI mensual)

BIBLIOGRAFÍA

1. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2012 Jul;51(1):54–8.
2. Olmos JM, Hernandez JL, Llorca J, Nan D, Valero C, González-Mañías J. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 therapy on bone turnover markers and PTH levels in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4491–7.
3. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2019;2(12):e1917789.
4. Thanapluetiwigong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21506.
5. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero M, Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero M. La suplementación de calcio y vitamina D en el manejo de la osteoporosis. ¿Cuál es la dosis aconsejable de vitamina D? *Rev Osteoporos y Metab Miner*. 2021;13(2):77–83.
6. Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. Vol. 96, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2011. p. 53–8.
7. Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G, et al. Reported Dietary Intake, Disparity between the Reported Consumption and the Level Needed for Adequacy and Food Sources of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients*. 2017;9(2).
8. Heller HJ, Greer LG, Haynes SD, Poindexter JR, Pak CY. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol*. 2000 Nov;40(11):1237–44.
9. Quesada Gómez JM, Nogues X, Sosa Henríquez M, Bouillon R. Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. A controversial necessity. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(11):432–6.

BIBLIOGRAFÍA

- 10.** Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol diabetes y Nutr.* 2017;64 Suppl 1:7–14.
- 11.** Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013;29(4):305–13.
- 12.** Yao P, Bennet D, Mafham M, Lin X, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open.* 2019 Dec 2;2(12):e1917789.
- 13.** Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(34):e21506.
- 14.** Wu F, Wills K, Laslett LL, Oldenburg B, Seibel MJ, Jones G, et al. Cut-points for associations between vitamin D status and multiple musculoskeletal outcomes in middle-aged women. *Osteoporos Int.* 2017;28(2):505–15.
- 15.** Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in fall prevention. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2017;15(1):E1–7.
- 16.** Lv Q-B, Gao X, Liu X, Shao Z-X, Xu Q-H, Tang L, et al. The serum 25-hydroxyvitamin D levels and hip fracture risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget.* 2017;8(24):39849–58.
- 17.** Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One.* 2017 Feb 1;12(2):1–15.
- 18.** Vuksanovic M, Mihajlovic G, Beljic Zivkovic T, Gavrilovic A, Arsenovic B, Zvekić Svorcan J, et al. Cross-talk between muscle and bone in postmenopausal women with hypovitaminosis D. *Climacteric.* 2017;20(1):31–6.

BIBLIOGRAFÍA

- 19.** Houston DK, Tooze JA, Neiberg RH, Hausman DB, Johnson MA, Cauley JA, et al. 25-hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(11):1025–34.
- 20.** Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21(7):1151–4.
- 21.** Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30.
- 22.** Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS - 2016. *Endocr Pract.* 2016;22(Suppl 4):1–42.
- 23.** Casado E, Quesada J, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos y Metab Miner.* 2021;13(2):84–97.
- 24.** Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D 3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:205–8.
- 25.** Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3430–5.
- 26.** Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(12):1852–7.
- 27.** Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.*

BIBLIOGRAFÍA

2010;303(18):1815–22.

28. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength: A randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2019 Aug 27;322(8):736–45.

29. Cuadra L, Cancio JM, Capdevila A, Casanovas T, Barceló M, Garcia E, et al. Guía d'ortogeriatría. Grup Ortogeriatría SCGiG. 2021.

30. Casado E, Quesada J, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. Rev Osteoporos Metab Min. 2021;13(2):84–97.

31. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL. Resumen ejecutivo de las guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). SEIOMM. Rev Clínica Española. 2022 Feb 25.

3. 3 ¿CUÁNDO INSTAURAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?

Cristina Ojeda Thies

Puntos clave:

Se puede iniciar tratamiento directamente tras una fractura por fragilidad, sobre todo si se trata de fracturas vertebrales o de cadera

En casos de prevención primaria, conviene tener en cuenta factores de riesgo como la edad, el sexo y otros antecedentes personales además de fijarse en el valor numérico de la densitometría.

Se puede iniciar el tratamiento inmediatamente tras la fractura o su manejo quirúrgico tanto con bifosfonatos orales como denosumab y teriparatida; no se ha observado efectos deletéreos de estos en el proceso de consolidación.

La ficha técnica del ácido zoledrónico recomienda demorar la administración del fármaco dos semanas después de una fractura que requiera consolidar (mediante tratamiento conservador u osteosíntesis); se excluye de esta recomendación las fracturas tratadas con artroplastia.

CRITERIOS DE INSTAURACIÓN DE UN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

No existe una norma única consensuada internacionalmente acerca de cuándo hay que instaurar tratamiento en la osteoporosis, decidiéndose los umbrales según los análisis coste-eficiencia de cada región y de acuerdo con las guías de las sociedades científicas locales.

Los umbrales recomendados se basan en muchos casos en la probabilidad de fractura osteoporótica mayor y de cadera derivada de escalas de riesgo como FRAX®, que varían entre sistemas de salud sobre todo según la disposición a pagar ("willingness to pay"). Aunque la definición "numérica" de osteoporosis se basa en la densitometría ósea, esta tiene muchas desventajas de cara a definir cuándo iniciar un tratamiento. En primer lugar, aunque la T-score es relativamente similar entre países, el riesgo de fractura entre regiones varía mucho. Segundo, la relevancia de un valor concreto depende en gran medida de la edad de la paciente y de los factores de riesgo asociados; no es lo mismo una T-score de -2.5 en una mujer de 60 años que una mujer de 85 años, de modo

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.3 ¿CUÁNDO INSTAURAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?

que la T-score se vuelve menos determinante a mayor edad. Los umbrales basados en escalas de riesgo ofrecen un acceso equitativo al tratamiento y han demostrado ser coste-efectivos; exigen considerar tanto la probabilidad de fractura a la cual tendríamos que completar el estudio con una densitometría (umbral de densitometría), y la probabilidad de fractura a la que deberíamos iniciar tratamiento farmacológico (umbral de tratamiento).

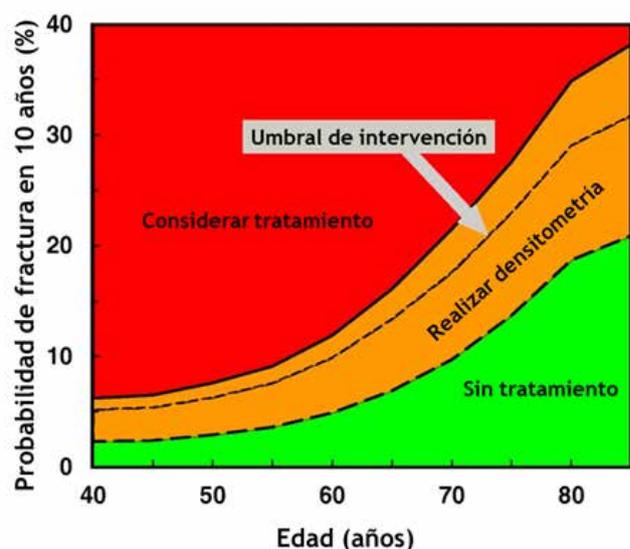
Así, habrá un grupo de pacientes en los que podríamos iniciar directamente el tratamiento, otro grupo en el que quedaría descartado, y otro en el cual tendríamos que completar el estudio con una densitometría ósea (Fig. 1). El panel de expertos de la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) recomienda, por lo tanto: Iniciar tratamiento en mujeres con una fractura de fragilidad, sin requerir más valoración del riesgo, aunque podría considerarse la densitometría en mujeres jóvenes postmenopáusicas.

Realizar una valoración del riesgo mediante la herramienta FRAX® sin densitometría en mujeres en fractura por fragilidad; aquellos con un valor por debajo del umbral de densitometría no precisarán más tratamiento que las medidas generales, y aquellos por encima del umbral de tratamiento podrían iniciar tratamiento directamente.

Aquellos con probabilidades entre el umbral de densitometría y el de tratamiento serán reevaluados teniendo en cuenta los resultados de la densitometría. Si no se tuviera acceso a la densitometría, se ofrecerá tratamiento a los pacientes con antecedentes de fractura por fragilidad o con un riesgo superior al umbral de intervención (línea de puntos en la zona naranja de la Fig. 1)

La National Osteoporosis Guidelines Group (NOGG) del Reino Unido realiza la misma recomendación que la ESCEO.

FIGURA 1: Guías de evaluación según la probabilidad a 10 años de fractura osteoporótica mayor. Se recomienda la realización de una densitometría en aquellas personas cuyo riesgo se encuentra en la zona naranja. Los umbrales son de una valoración de riesgo agregada con datos de España, Francia, Alemania, Italia y Reino Unido. Fuente: Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY;



3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.3 ¿CUÁNDO INSTAURAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?

Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.

La Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud publicada por el Ministerio de Sanidad en 2010 recomendaba iniciar tratamiento:

Como prevención SECUNDARIA: Tras una fractura de fragilidad en mujeres postmenopáusicas y otras poblaciones de riesgo (tratamiento con glucocorticoides, varones con deprivación androgénica). Para prevención PRIMARIA, recomiendan valoración con densitometría ósea en caso de concurrir dos o más factores de riesgo de los siguientes: fractura previa por fragilidad, antecedente familiar de primer grado de fractura de cadera, tener 65 años o más tener un índice de masa corporal menor de 20 kg/m², recibir tratamiento prolongado con glucocorticoides, sufrir una menopausia precoz, hiperparatiroidismo, trastornos de la conducta alimentaria, malnutrición crónica o malabsorción, o haber sufrido caídas en el último año. Según el resultado de la densitometría,

Si la T-score es ≤ -2.5 recomiendan iniciar tratamiento

Si la T-score es $-2.5 - -1.5$ valorar iniciar tratamiento según el beneficio-riesgo individual

Si la T-score es ≥ -1.5 , no iniciar tratamiento farmacológico

Varones con osteoporosis: les dedica un algoritmo, aunque sin especificar criterios diferenciados. No contempla el tratamiento con deprivación androgénica o inhibidores de la aromatasa.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides: a una dosis diaria equivalente de ≥ 5 mg de prednisona durante ≥ 3 meses

En las guías publicadas en 2015 por la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT), se recomendaba comenzar con un tratamiento farmacológico en los pacientes con:

Un estudio densitométrico con una T-score ≤ -2.5 en el cuello femoral.

UNA FRACTURA POR FRAGILIDAD PREVIA

Un elevado riesgo de fractura según la herramienta FRAX®. Consideraban como riesgo elevado un porcentaje $\geq 3\%$ para fractura de cadera o $\geq 20\%$ para fractura osteoporótica mayor en los siguientes

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.3 ¿CUÁNDO INSTAURAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?

10 años, aunque contemplan ampliar el estudio con una densitometría además del FRAX® si el riesgo es elevado ($\geq 7.5\%$) o intermedio ($\geq 5\% - 7.5\%$), teniendo en cuenta los hallazgos del estudio FRIDEX realizado en España.

Varones con osteoporosis: el riesgo de fractura, la indicación de densitometría y los puntos de corte diagnósticos siguen los mismos criterios que para mujeres.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides: en pacientes tratados con glucocorticoides a una dosis diaria equivalente de ≥ 5 mg de prednisona durante ≥ 3 meses.

La Sociedad Española de Reumatología (SER) recomendó en su consenso de 2019 comenzar tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de fractura osteoporótica en las siguientes situaciones:

- Fractura por fragilidad vertebral o de cadera en mayores de 50 años

- Otras fracturas por fragilidad en pacientes mayores de 50 años con baja masa ósea (T-score < -1.0).

En aquellos casos con osteoporosis definida por T-score ≤ -2.5 en columna, cuello femoral o cadera total, habría que valorar además la edad, la DMO y la presencia de otros factores de riesgo.

Los pacientes con riesgo a 10 años de fractura de cadera $\geq 3\%$ según la herramienta FRAX® con DMO incluida.

Varones en tratamiento de privación androgénica y T-score ≤ -2.5 .

Mujeres en tratamiento con inhibidores de la aromatasa y además:

- T-score ≤ -2.0

- T-score ≤ -1.5 y un factor de riesgo adicional dos o más factores de riesgo sin densitometría.

- Pacientes en tratamiento con glucocorticoides y dosis inicial ≥ 30 mg de Prednisona

- mujeres postmenopáusicas y varones > 50 años con dosis ≥ 5 mg/día y además fractura previa por fragilidad

- T-score ≤ -1.5

- elevado riesgo de fracturas ($\geq 3\%$ para fractura de cadera o $\geq 10\%$ de fractura osteoporótica mayor sin densitometría [$\geq 7.5\%$ con densitometría]).

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.3 ¿CUÁNDO INSTAURAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?

La Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) recomienda en su consenso de 2022 iniciar tratamiento en las siguientes pacientes:

Aquellas que presenten una fractura por fragilidad, especialmente de vértebras, cadera, húmero y pelvis (aunque el valor de la densitometría no sea indicativo de "osteoporosis").

Las que presenten una T-score < -2.5 en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.

Las mujeres con osteopenia (particularmente si es de $T < -2.0$) que presenten además factores fuertemente asociadas con riesgo de fractura (p. ej. Hipogonadismo o menopausia precoz, tratamiento con glucocorticoides o antiestrógenos, etc).

Pacientes en tratamiento con glucocorticoides en caso de

mujeres postmenopáusicas y varones > 50 años que reciban o vayan a recibir ≥ 5 mg/día de prednisona durante más de 3 meses;

mujeres premenopáusicas y varones < 50 años, si

existen fracturas previas

la DMO es baja

la dosis de glucocorticoides a utilizar es muy alta [p.ej. ≥ 30 mg/día de prednisona durante más de 3 meses).

La SEIOMM subraya además que, aunque las escalas de riesgo como el FRAX® que ayudan a estimar el riesgo de fractura puedan ser de ayuda, su validez en la población española es limitada. En resumen, las recomendaciones son similares entre sociedades científicas y grupos de trabajo, aunque con matices, que se resumen en la Tabla 1. Así, se aprecia que hay dos grandes filosofías: las recomendaciones que se basan en umbrales densitométricos (Guía de Práctica Clínica del SNS) e incluso alertan acerca de la incierta validez de la herramienta FRAX® en España (SEIOMM) y aquellas que se basan fuertemente en el uso de esta herramienta (ESCEO, NOGG); otras sociedades como la SECOT y la SER integran elementos de ambas corrientes académicas.

MOMENTO DE INICIAR TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO TRAS UNA FRACTURA

Numerosos trabajos tanto experimentales como clínicos parecen corroborar que el hueso osteoporótico consolida de manera diferente, debido a una menor capacidad angiogénica local, una disminución en las células mesenquimales y una menor concentración de factores crecimiento locales. Son muchos los traumatólogos preocupados por el efecto de los fármacos antiosteoporóticos en el proceso de consolidación. A continuación se resume la evidencia acerca del efecto de los principales fármacos para la osteoporosis sobre la consolidación de las fracturas.

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.3 ¿CUÁNDO INSTAURAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?

BIFOSFONATOS:

Aunque algunos estudios sugieren un retraso de la formación del callo óseo con risedronato, así como un posible retraso en el remodelado del callo con otros bifosfonatos – pero sin cambios en la estructura y resistencia final del mismo –, no hay evidencia de un efecto clínicamente relevante, por lo que se considera seguro administrar bifosfonatos inmediatamente después de la producción de una fractura o de su tratamiento quirúrgico. La excepción de ello sería el ácido zoledrónico, en el que se observó un volumen, densidad y resistencia del callo significativamente mayor si se demoraba la administración del fármaco dos semanas en lugar de administrarlo en el momento de la cirugía en un modelo animal de ratas con fracturas de fémur estabilizadas con agujas intramedulares. Aunque no se ha logrado apreciar una diferencia en estudios clínicos realizados en humanos con fracturas de cadera, artrodesis lumbar ni osteotomía de tibia, la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda retrasar la administración de ácido zoledrónico al menos dos semanas después de la fractura y de su cirugía, para conseguir una reparación de mejor calidad. No hay una recomendación acerca de la actitud a emplear en aquellos pacientes tratados con prótesis articular.

MODULADORES DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS(SERMs)

Hay poca evidencia acerca de los efectos de este grupo de fármacos sobre el proceso de consolidación, aunque los pocos estudios experimentales publicados sugieren un efecto beneficioso. Aunque no haya evidencia científica sobre el impacto de los SERMs, sí que parece claro que no hay un efecto negativo en el proceso de consolidación de las fracturas.

DENOSUMAB

Mientras algunos estudios experimentales apuntan que el denosumab pudiera lograr un callo óseo más grande y resistente, estos hallazgos no se han confirmado en estudios clínicos. Tampoco se ha observado un efecto deletéreo, por lo que se puede emplear denosumab en pacientes con fracturas por fragilidad recientes sin alterar el proceso de consolidación.

TERIPARATIDA

La teriparatida, como fármaco anabólico, se puede usar en los momentos iniciales tras la fractura: no sólo no afecta negativamente la formación del callo, sino que además mejora la formación del

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.3 ¿CUÁNDO INSTAURAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?

mismo. Sin embargo, hemos de recordar que no existe recomendación en ficha técnica de emplear teriparatida para estimular la consolidación de las fracturas. La mayoría de la experiencia acerca del efecto beneficioso en acelerar la consolidación de la fractura se basa en estudios experimentales o en series de caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
3. Etxebarria-Foronda I, Caeiro-Rey JR, Larrainzar-Garijo R, Vaquero-Cervino E, Roca-Ruiz L, Mesa-Ramos M, Merino Pérez J, Carpintero-Benitez P, Fernández Cebrián A, Gil-Garay E. Guía SECOT-GEIOS en osteoporosis y fractura por fragilidad. Actualización. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015 Nov-Dec;59(6):373-93. doi: 10.1016/j.recot.2015.05.007.
4. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleja Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, Fiter Aresté J, Gifre L, Gómez Vaquero C, Candelas Rodríguez G, Francisco Hernández FM, Guañabens Gay N. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 Jul-Aug;15(4):188-210. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.09.004.
5. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL; SEIOMM Osteoporosis Guidelines Writing Group. Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022 Jun 5:S2254-8874(22)00035-2. doi: 10.1016/j.rceng.2021.12.008. Epub ahead of print.
6. Etxebarria Foronda I, Caeiro Rey JR, Larrainzar Garijo R, Vaquero Cervino E, Roca Ruiz L, Mesa Ramos M, Merino Pérez J, Carpintero Benítez P, Fernández Cebrián A, Hernaiz Alzamora A. Tratamiento farmacológico para la Osteoporosis y su influencia en el proceso de consolidación de las fracturas. *Rev Soc Andal Traumatol Ortop*. 2016:21-38.
7. Gao Y, Liu X, Gu Y, Song D, Ding M, Liao L, Wang J, Ni J, He G. The Effect of Bisphosphonates on Fracture Healing Time and Changes in Bone Mass Density: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2021 Aug 30;12:688269. doi: 10.3389/fendo.2021.

3.4 FÁRMACOS PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA FRACTURA POR FRAGILIDAD

Alfonso González Ramírez y Carmen Pablos Hernández

3.4.1 -ANTIRRESORTIVOS

Dentro de las terapias antiosteoporóticas, la familia más numerosa de fármacos disponibles en la actualidad son los llamados genéricamente antirresortivos, término que engloba como veremos una gran variedad de principios activos con diferencias sustanciales entre ellos. Estas diferencias serán las determinantes para su empleo preferente en situaciones clínicas diversas dentro del denominador común de la osteoporosis, que como bien sabemos puede implicar escenarios de riesgo muy distintos en una evolución de décadas.

3.4.1.1. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA Y MODULARES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO

La terapia estrogénica está considerada como el primer tratamiento descubierto para la prevención de la osteoporosis. Mientras los primeros estrógenos eran aislados y empleados en los años 40 del siglo pasado en Canadá, en Estados Unidos Fuller Albright y colaboradores investigaban activamente la relación entre la caída estrogénica y la salud ósea de las mujeres, sentando las bases de lo que definirían como osteoporosis postmenopáusicas¹. Aunque existe evidencia de que la administración de estrógenos, con o sin progesterona, reduce la aparición de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, el riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y cáncer de mama desaconsejan su empleo para tratar, exclusivamente, la osteoporosis. La Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) se recomienda en mujeres por debajo de los 60 años de edad o con menopausias de menos de 10 años de evolución y alto riesgo de fractura en las que otros tratamientos antiosteoporóticos no estén indicados, con sintomatología climatérica adicional y bajo riesgo de trombosis, en ausencia de antecedentes relevantes como infarto de miocardio, ictus, o cáncer de mama². En consecuencia, la THS será un tratamiento prácticamente inexistente en el perfil de pacientes más mayor.

En la actualidad también disponemos de los Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos (conocidos popularmente por sus siglas en inglés, SERMs) como tratamientos aprobados en España para la osteoporosis. Tanto el raloxifeno como el bazedoxifeno han demostrado mejoras en la densidad mineral ósea (DMO) de las mujeres tratadas frente a placebo, siendo igualmente

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.1-ANTIRRESORTIVOS

eficaces en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, independientemente de la presencia o no de fracturas previas. Actúan como agonistas en los receptores estrogénicos del hueso y parcialmente sobre el metabolismo del colesterol (descenso del colesterol total y LDL) pero no en el hipotálamo o sobre los tejidos uterino o mamario. No obstante, no se recomiendan en pacientes con cáncer activo en estos tejidos o ante la presencia o aparición de sangrados uterinos.

El raloxifeno genera ganancias en la DMO y también reduce la incidencia de fracturas vertebrales en su ensayo pivotal a 3 años entre mujeres con osteoporosis postmenopáusica, con beneficios más evidentes en aquellas con fracturas previas. Posteriormente el bazedoxifeno también demostró mejoras densitométricas y descenso en el recambio óseo sin estimulación endometrial en mujeres postmenopáusicas en un ensayo clínico a 2 años; en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis también demostró reducción de fracturas vertebrales tras 3 años de tratamiento en su ensayo pivotal de eficacia, comparando con placebo y empleando raloxifeno como comparador activo³; se han realizado estudios de extensión a 7 y 8 años para bazedoxifeno y raloxifeno respectivamente, en donde se pone de manifiesto la eficacia de los mismos mantenidos en el tiempo^{4,5}.

Sin embargo, en ninguno de los dos SERMs comentados se ha demostrado eficacia antifracturaria para fracturas por fragilidad no vertebrales y en fractura de cadera; existe para bazedoxifeno solamente un análisis post hoc que muestra reducción del riesgo relativo de fracturas no vertebrales en mujeres de muy alto riesgo, si bien este hecho en metaanálisis posteriores no se ha confirmado⁶.

La reciente guía de la Sociedad Americana de Endocrinología (AES por sus siglas en inglés) recomienda el empleo de estos SERMs para la prevención de las fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis y alto riesgo de fractura pero sin riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. A diferencia de las recomendaciones respecto a la THS y a la tibolona (hormona sexual sintética), no se incluye una franja de edad recomendada. Parece sin embargo lógico valorar su uso sobre todo en los primeros 10 años de menopausia, que es en los que está constatado un descenso de DMO por causa hormonal más acelerado. La actualización de 2022 de la Guía de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), valora su empleo en mujeres de menos de 65 años con riesgo moderado, recomendando su retirada pasados 8 años o cuando se alcancen los 65-70 años⁷. En consecuencia, al igual que ocurría en el caso de la THS, el tratamiento con SERMs de las pacientes con osteoporosis de más edad será más un posible antecedente terapéutico a tener en cuenta que una opción de tratamiento actual.

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.1-ANTIRRESORTIVOS

3.4.1.2 CALCITONINA

La calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos descubierto a principios de los años 60 del siglo pasado. Considerado como una hormona calciotrópica que, en contraposición a la paratohormona, desciende los niveles de calcio en sangre por diversos mecanismos, entre sus acciones biológicas se encuentra la inhibición de la resorción ósea por acción directa sobre sus receptores específicos en los osteoclastos⁸. De acuerdo a la evidencia científica disponible, el empleo de calcitonina puede reducir hasta en un 46% el riesgo de fractura vertebral frente a placebo, aunque sin efectos relevantes a nivel de prevención de fracturas de cadera o el resto de fracturas no vertebrales⁶.

En 2012, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento recomendó la retirada de las formulaciones orales e intranasales para el tratamiento de la osteoporosis ante la evidencia de aumento de riesgo absoluto de desarrollar cáncer en los usuarios de las mismas (entre el 0,7% y el 2,4%; principalmente en hígado y próstata, entre otras localizaciones)⁸. Por lo tanto a día de hoy en España sólo están disponibles las fórmulas inyectables de calcitonina de salmón sintética que, en lo que a la osteoporosis se refiere, sólo estarían indicadas en prevención de la pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, como en el caso de fracturas osteopóricas recientes. En cualquier caso, su uso no debería extenderse más allá de las 4 semanas.

3.4.1.3. BIFOSFONATOS

Aunque el descubrimiento de estos compuestos se remonta al siglo XIX y fueron empleados de inicio en usos muy diversos, su aplicación en distintas enfermedades del metabolismo fosfocálcico también arranca a finales de los años 60 del siglo pasado. De estructura similar a los pirofosfatos naturales, al igual que ellos se unen con gran afinidad a los cristales de hidroxapatita de la matriz ósea mineralizada. Su principal diferencia estructural radica en la sustitución del átomo de oxígeno central de los pirofosfatos por un átomo de carbono, lo que les confiere la posibilidad de integrar dos radicales adicionales, nitrogenados o no, que les otorgan sus propiedades como fármaco antirresortivo⁹.

Los primeros desarrollados fueron los llamados bifosfonatos simples o no nitrogenados (etidronato, clodronato, tiludronato), que inducían la apoptosis del osteoclasto por acúmulo en su interior de análogos de ATP no hidrolizables. Con posterioridad aparecieron los bifosfonatos nitrogenados (alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato y zoledronato), esto es, aquellos que incluían en distintas formas átomos de nitrógeno en sus radicales y que, en contraposición a los anteriores,

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.1-ANTIRRESORTIVOS

actúan de forma principal, que no única, a través de la vía del mavelonato para inhibir la acción enzimática reabsortiva de los osteoclastos.

Estas diferencias en su estructura y función confieren a estos bifosfonatos nitrogenados una mayor potencia en cuanto a su capacidad antirresortiva si los comparamos con los bifosfonatos simples, potencia que alcanza magnitudes de 1000 (si hablamos por ejemplo del alendronato o el risedronato) o 10000 (en el caso del zoledronato) frente al etidronato¹⁰.

Otro concepto importante a tener en cuenta es la capacidad de absorción de los bifosfonatos por parte del tejido óseo y la afinidad de unión a los cristales de hidroxiapatita de los mismos. Estos conceptos influirían de manera significativa tanto en la potencia del bifosfonato analizado como en la duración del efecto del fármaco, que se prolongaría en el tiempo de manera remanente tras el cese de su consumo. Estudios in vitro han encontrado diferencias notables entre unos bifosfonatos y otros, con una mayor afinidad de unión a la hidroxiapatita, en orden decreciente, de zoledronato, alendronato, ibandronato, risedronato, etidronato y clordronato¹¹. De igual forma, no todos los bifosfonatos se incorporan en igual cantidad, en condiciones de saturación, a la matriz ósea; en este aspecto, la cantidad de fármaco depositado variaría, de mayor a menor, entre el alendronato, etidronato, ibandronato, zoledronato y risedronato¹².

A continuación, pasaremos a describir los principales rasgos de los bifosfonatos empleados a día de hoy en la práctica clínica habitual.

Alendronato. En los estudios pivotaes de alendronato, se analizó su eficacia antifracturaria en mujeres con una o más fracturas vertebrales previas (FIT1) o con baja DMO pero sin antecedentes de fractura (FIT2); en ambos se demostró, a 3 y 4 años respectivamente, una reducción significativa en la incidencia de fracturas tanto vertebrales como de cadera. La mejora densitométrica se comprobó a nivel de columna lumbar y cadera total y cuello femoral ya a partir del primer año de tratamiento continuado^{13,14}. Aunque los estudios se realizaron con dosis diaria de alendronato, la dosis semanal (actualmente la única comercializada en España) ha demostrado la misma utilidad terapéutica y tolerabilidad. Las particularidades en la manera de consumir el medicamento (esto es, tener que tomarse en ayunas, con agua del grifo, en posición erguida o caminando para maximizar la absorción y minimizar los efectos secundarios a nivel digestivo), común a todos los bifosfonatos orales, parecen ser las razones principales por las que las formulaciones semanales o mensuales son comercializadas frente a otras opciones que dificultarían, más aún, la adherencia al tratamiento.

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.1-ANTIRRESORTIVOS

En el largo plazo, existe el estudio de extensión a 10 años de usuarias de alendronato (FLEX), en el que se evaluó la eficacia antifracturaria de continuar o no, tras 5 años de tratamiento con alendronato de media, otros 5 años más en las mujeres participantes tanto en el FIT1 como en el FIT². Si bien las pacientes que mantuvieron el tratamiento 10 años preservaron la DMO y redujeron el remodelado respecto a las pacientes que lo discontinuaron, éstas últimas mantuvieron niveles de DMO por encima de sus valores basales 10 años antes a pesar de la retirada del fármaco. Tampoco hubo diferencias en la presentación de nuevas fracturas no vertebrales o vertebrales morfológicas, aunque sí respecto a las fracturas vertebrales sintomáticas, en las que el mantenimiento prolongado de alendronato resultó claramente eficaz¹⁵. En los estudios realizados en vida real, la falta de certezas en cuanto al efecto sobre fracturas no vertebrales continúa, con resultados contradictorios entre distintos autores y las dificultades existentes en generar evidencia cuando las características basales de las pacientes, con distintos niveles de riesgo, no son comparables¹⁶.

Risedronato. Poco tiempo después de los ensayos con alendronato una nueva molécula, el risedronato, empleada con anterioridad en enfermedad de Paget, publicó sus resultados en prevención y tratamiento de osteoporosis. Lo interesante en el diseño de sus ensayos pivotaes es que se centraron por separado en demostrar la eficacia antifracturaria, por un lado, para fracturas vertebrales y no vertebrales (estudio VERT) y, por otro, específicamente en la prevención de fractura de cadera (estudio HIP).

En el estudio VERT, con una extensión total de 3 años, se analizó el comportamiento de risedronato en mujeres postmenopáusicas con, al menos, una fractura vertebral previa y DMO lumbar baja (-2DE) o 2 o más fracturas vertebrales demostradas radiográficamente, entre T4 y L4, independientemente de la DMO. Las ganancias de DMO (a nivel de columna lumbar, cuello femoral y trocánter) se observaron ya a partir de los 6 meses de tratamiento, siendo consistentes en el tiempo a dosis de 10mg diarios. La eficacia antifracturaria a nivel vertebral se demostró al año de iniciado el tratamiento, mientras que para la prevención de fracturas no vertebrales (definidas como fracturas de clavícula, húmero, muñeca, pelvis, cadera o pierna, asociada a no a traumatismo) se tuvo que esperar a los 3 años¹⁷.

El estudio HIP aleatorizó a tratamiento versus placebo por un lado a mujeres con osteoporosis densitométricamente demostrada de entre 70 y 79 años, independientemente de si tenían antecedentes o no de fractura vertebral; por otro aleatorizó a mujeres de 80 o más años con al menos un factor de riesgo clínico de fractura. Los resultados una vez finalizado el estudio a 3 años fueron de reducción del riesgo de fractura de cadera para las mujeres con osteoporosis de entre

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.1-ANTIRRESORTIVOS

70-79 años pero no para las mujeres de más de 80 años con factores clínicos de riesgo para fracturas (aunque en términos absolutos sí se demostraba un menor número de fracturas en la rama de tratamiento, no se llegó a alcanzar significación estadística). Los autores argumentaron que el diseño del estudio permitía que incluso mujeres con un solo factor de riesgo -y en consecuencia un menor riesgo basal de fractura- podían ser incluidas, lo que habría generado un grupo de estudio no homogéneo, sin contar el hecho de que en el grupo placebo se proporcionaba calcio y vitamina D¹⁸.

Dos estudios de extensión, a 5 y 7 años, fueron realizados con las pacientes que participaron en el estudio VERT. Además de demostrar persistencia de beneficios a nivel de DMO y tolerabilidad del fármaco, se confirmó la reducción de fracturas vertebrales en los años 4º y 5º de tratamiento, aunque no de fracturas no vertebrales (no olvidemos que las pacientes que accedieron a participar en este primer estudio de extensión fueron 1/3 de las enroladas en el VERT, y que la tasa de eventos fracturarios fue relativamente baja)¹⁹. En el estudio a 7 años, las pacientes reclutadas fueron aún menos numerosas y no había comparativa con un grupo placebo, ya que las aleatorizadas previamente a no recibir tratamiento los 5 años anteriores iniciaron risedronato durante los años 6º y 7º; por tanto, los autores sólo pudieron referirse a los aspectos de buena tolerancia, mantenimiento de DMO, reducción de marcadores de recambio óseo y ausencia de modificaciones respecto a la incidencia de fracturas vertebrales en el grupo que mantuvo el tratamiento (las grandes beneficiadas en cuanto a reducción de la incidencia de fracturas fueron aquellas que comenzaron el tratamiento y que provenían de la rama placebo)²⁰.

Ibandronato. La pauta de administración oral mensual de este bifosfonato (incluso la forma intravenosa cuatrimestral, disponible en EEUU) parecía ser el principal atractivo de un fármaco en una enfermedad en donde la baja adherencia al tratamiento deriva en fracaso terapéutico. Sin embargo, ya en el estudio pivotal de eficacia antifracturaria (BONE), en donde se reclutó a mujeres con baja DMO (a partir de -2DE) y con entre 1 y 4 fracturas vertebrales, se pudo demostrar a 3 años la eficacia en prevención de nuevas fracturas vertebrales pero no de fracturas de cadera y no vertebrales. Al igual que en otros bifosfonatos, se constató una mejora de DMO tanto a nivel lumbar como a nivel de cuello femoral, trocánter y cadera total a partir de los 6 meses de tratamiento. Sólo en el análisis post hoc del subgrupo de mujeres con mayor riesgo (DMO inferior a -3DE) se logró demostrar menor número de fracturas no vertebrales²¹.

En el estudio de extensión a 5 años (MOBILE-LT), el ibandronato no despejó las dudas del pivotal respecto a las fracturas no vertebrales ni de cadera, centrándose sólo en la mejora de parámetros

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.1-ANTIRRESORTIVOS

densitométricos y de tolerabilidad del fármaco²². En la actualidad, se recomienda como tratamiento antiosteoporótico de segunda elección y no en aquellas pacientes con riesgo de fractura de cadera^{2,7}.

Zoledronato. El más reciente de los bifosfonatos comercializados para la osteoporosis ha sido el ácido zoledrónico, de administración anual intravenosa y, como hemos comentado anteriormente, de gran potencia y afinidad por la hidroxiapatita. En el estudio HORIZON²³ se demostró a 3 años la eficacia antifracturaria tanto a nivel vertebral, como de cadera, como de fracturas no vertebrales en mujeres con criterios densitométricos de osteoporosis sin fracturas vertebrales (más de 1/3 de la muestra) o densitometría de osteopenia con una fractura vertebral moderada o dos ligeras. Como particularidad adicional respecto de otros estudios, se admitía la participación de pacientes que vinieran de otros regímenes de tratamiento, con un tiempo de lavado previo de hasta 2 años en el caso de haber consumido bifosfonatos. Como en el resto de estudios del ámbito de los bifosfonatos, los cambios densitométricos a nivel de columna, cadera total y cuello femoral fueron evidentes (y consistentes) desde los 6 meses del inicio del tratamiento (ácido zoledrónico, 5mg intravenoso anual). Igualmente se demostró eficacia antifracturaria a nivel vertebral alcanzando significación estadística a partir del primer año. Al cierre del seguimiento, la reducción de fracturas vertebrales al 70% en el grupo tratado con zoledrónico superaba ampliamente las reducciones observadas en el mismo periodo con los bifosfonatos orales anteriores (entre el 40% y 50%). Para fracturas no vertebrales y fracturas de cadera, los autores nos muestran los datos de significación a los 3 años, con reducción relevante de eventos para todas ellas al final del ensayo.

En el estudio de extensión a 6 años, a pesar de no aleatorizar con placebo (todas las pacientes incluidas provenían de la rama de tratamiento del estudio pivotal) se demostraron reducciones en la tasa de fracturas vertebrales morfométricas, así como un evidente efecto residual en aquellas que, habiendo recibido zoledrónico inicialmente, pasaron a placebo. No obstante conviene recordar que no se demostraron diferencias significativas entre ambos grupos en fracturas no vertebrales y fracturas de cadera²⁴. Una segunda extensión a 9 años, con un reclutamiento mucho más modesto, demostró que los beneficios a 6 años se mantenían sin necesidad de continuar con infusiones adicionales de zoledrónico (al menos durante los 3 años en los que se realizó seguimiento)²⁵.

Consideraciones adicionales respecto a los bifosfonatos

Como hemos comprobado, los bifosfonatos son la familia de antirresortivos más numerosa, con representantes bien diferenciados entre sí cuyas particularidades deberán ser tomadas en cuenta a la hora de tratar pacientes con osteoporosis. Entre las reacciones de clase asociadas a los

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.1-ANTIRRESORTIVOS

bifosfonatos se encuentran el deterioro de la función renal, la hipocalcemia y las, no por menos frecuentes menos temidas, osteonecrosis de mandíbula (ONM) y fracturas atípicas de fémur (FAF).

La mayoría de los casos detectados de ONM se asocian a procedimientos dentales, siendo factores de riesgo demostrados el cáncer, la administración de quimioterapia o corticoides o una mala higiene oral. El mayor riesgo de esta complicación parece estar en relación con la potencia del bifosfonato analizado y la duración del tratamiento. Los pacientes deben evitar, si es posible, procedimientos dentales invasivos mientras estén bajo el efecto de estos fármacos. La interrupción del tratamiento en pacientes que precisen de cirugía dental o maxilofacial no reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular²⁶.

Las FAF son un efecto secundario muy infrecuente demostrado tanto para bifosfonatos como para denosumab. Aspectos como la duración del tratamiento, la etnicidad (mayor riesgo en pacientes asiáticas), un IMC bajo o la curvatura femoral en varo pueden condicionar un mayor riesgo. Poniendo las FAF en perspectiva, un reciente análisis de Black y colaboradores nos recuerda que el riesgo de fractura de cadera osteoporótica es mayor que el de FAF (149 fracturas de cadera por fragilidad prevenidas frente a 2 FAF en caucásicas; 91 frente a 8 en asiáticas; todo ello en una cohorte de 196.129 mujeres), y el balance riesgo-beneficio a favor del empleo de los bifosfonatos está fuera de toda duda²⁷.

A la luz de estas complicaciones, muy infrecuentes pero relevantes, surgió el concepto de “vacaciones terapéuticas”. Como se deduce de lo comentado en el párrafo anterior, este concepto está planteado para aquellos pacientes con un perfil de riesgo bajo para fracturas osteoporóticas, dado que los que se mantienen con osteoporosis densitométrica y riesgo elevado de fractura deberían continuar con los tratamientos antiosteoporóticos. La duración recomendada de estas vacaciones difiere de unas sociedades a otras; SEIOMM propone un horizonte temporal máximo de 3 años (1 año para risedronato, 2 para alendronato, 3 para zoledrónico), pudiendo apoyarse en criterios de remodelado y densitométricos para su acortamiento o prolongación. La AES propone retiradas de hasta 5 años para los tratamientos orales, 3 años para el zoledrónico y reevaluación de riesgo en 2-4 años, con vistas a acortar el periodo sin tratamiento en caso de empeoramientos densitométricos, fracturas incidentes, o modificación sustancial de los factores de riesgo^{2,7}.

Como otras complicaciones a destacar, la fibrilación auricular, tal y como nos recuerda la reciente actualización de la SEIOMM, se ha descrito como hallazgo asociado al tratamiento con bifosfonatos, aunque con resultados contradictorios. Tanto alendronato en el estudio FIT como zoledrónico en su

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.1-ANTIRRESORTIVOS

estudio de extensión a 9 años demostraron un mayor número de eventos aunque sin llegar a la significación estadística; en otros estudios de prevención en osteoporosis estos hallazgos no han sido confirmados²⁵. En un metanálisis reciente, en la comparación de zoledrónico con pamidronato (bifosfonato empleado en las hipercalcemias tumorales y prevención de metástasis óseas en el contexto de cáncer de mama o mieloma) se demostró una mayor frecuencia de aparición de arritmias en este último pero una mayor severidad en el primero²⁸. En cualquier caso, la aparición de fibrilación auricular no debe limitar el uso de estos fármacos cuando están indicados⁷.

Salvo una presentación existente de risedronato gastroresistente, el resto de bifosfonatos orales deben ser tomados tal y como ya se ha comentado anteriormente (posición erguida durante 30 minutos, preferiblemente deambulando) con vistas a minimizar cuadros de esofagitis o úlceras. En aquellos pacientes con enfermedad relevante del tracto digestivo superior como el esófago de Barret deben ser evitados. El ácido zoledrónico sortea, por su forma de administración, posibles efectos secundarios locales a nivel digestivo. En contraposición, cerca del 45% de los pacientes experimentan en la primera infusión, durante los 3 primeros días tras su administración, síntomas leves o moderados como fiebre, mialgias, síntomas pseudogripales, artralgias o cefaleas (síntomas que se reducen de manera importante en las sucesivas dosis administradas)²³.

3.4.1.4. DENOSUMAB

El último fármaco antirresortivo en llegar, comercializado en nuestro país desde 2010, supuso la entrada de los tratamientos biológicos en el mundo de la osteoporosis. Denosumab actúa a nivel del sistema RANK/RANK ligando/osteoprotegerina (OPG); más concretamente, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el ligando de RANK que impide la activación y diferenciación del osteoclasto, al actuar como lo haría la OPG endógena. De administración subcutánea semestral a dosis de 60mg, es considerado como uno de los antirresortivos más potentes. Además, a diferencia de los bifosfonatos se puede administrar en situaciones de insuficiencia renal por lo que puede ser una opción de tratamiento segura en estos pacientes siempre que, al igual que en situaciones de malabsorción, se preste especial atención a la aparición de hipocalcemia.

El estudio pivotal de denosumab (estudio FREEDOM) se llevó a cabo durante 3 años. Se incluyeron mujeres con osteoporosis densitométricamente demostrada (siempre con valores de DMO no inferiores a -4,0DE), excluyendo también aquellas con fractura vertebral prevalente grave o con dos fracturas de carácter moderado. De hecho, a diferencia de otros ensayos con antirresortivos, tan sólo el 23,8% de todas las mujeres reclutadas presentaban fracturas vertebrales previas. Las

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.1-ANTIRRESORTIVOS

pacientes que habían tomado bifosfonatos orales durante más de 3 años o las que, por debajo de ese consumo, no habían sido sometidas a un periodo de lavado de 12 meses, eran igualmente excluidas. También aquellas con consumo de estroncio, fluoruros o bifosfonatos intravenosos durante los últimos 5 años, así como las que, en las últimas 6 semanas, habían consumido SERMs, THS, tibolona, calcitonina, calcitriol o calcitonina. Las variaciones en DMO (lumbar y de cadera total) a favor del grupo de tratamiento ya eran evidentes al 6º mes de tratamiento, aumentando a lo largo de los 3 años de seguimiento. Igual sucedía con las fracturas vertebrales morfométricas, que eran menores en el brazo de denosumab frente a placebo ya desde el primer corte al año. Al finalizar el seguimiento, tanto las fracturas vertebrales (morfométricas, clínicas o múltiples), como las fracturas no vertebrales, como las fracturas de cadera eran significativamente más bajas en las mujeres tratadas con denosumab frente al grupo placebo²⁹. Un análisis post hoc de los datos del FREEDOM que se centraba en aquellas pacientes consideradas con alto riesgo, ya a partir del primer año de tratamiento, por encima de los 75 años, demostraban reducciones de riesgo significativas para fractura de cadera³⁰.

Se realizaron diferentes cortes en un estudio de extensión sin grupo control durante los 10 años siguientes, siendo el denosumab hasta la fecha, junto al alendronato, el único tratamiento que ha realizado ensayos clínicos con un horizonte temporal tan extenso. A diferencia de lo que ocurrió con los resultados del FLEX, el denosumab sí que demostró una eficacia consistente en la prevención de nuevas fracturas vertebrales morfométricas, fracturas no vertebrales y de cadera del 4º al 10º año³¹. La posibilidad de mantener los beneficios antifracturarios de manera sostenida durante tanto tiempo (en especial en los subgrupos de alto riesgo y más mayores), así como su administración subcutánea semestral, lo convierten en un fármaco muy interesante para pacientes en Geriátrica.

Respecto al perfil de seguridad de este fármaco, se detectaron una mayor incidencia de infecciones cutáneas (celulitis, erisipelas), neumonías, diverticulitis e infecciones del tracto urinario entre sus usuarias, siempre en números absolutos muy bajos. Se han descrito en la literatura casos de hipocalcemia grave, principalmente en pacientes con insuficiencia renal de base, por lo que es muy importante la corrección de las cifras de calcio antes de administrar el tratamiento. Aunque inicialmente no se hallaron en el estudio FREEDOM, a partir de 2013 se constató la presencia de casos de FAF, al igual que con los bifosfonatos, con un rango de presentación de 1/10000 pacientes/año y un tiempo de exposición mínimo de dos años y medio. La ONM también se ha confirmado como complicación a largo plazo en los pacientes en tratamiento con denosumab, compartiendo los mismos factores de riesgo para su desarrollo (duración de tratamiento, dosis del fármaco, mala higiene dental previa, enfermedad oncológica...) que los bifosfonatos²⁶.

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.1-ANTIRRESORTIVOS

El concepto de vacaciones terapéuticas no se contempla para las pacientes con tratamiento prolongado con denosumab; la retirada del mismo puede producir aplastamientos vertebrales múltiples en un corto periodo de tiempo como efecto rebote³². Por debajo de los 2,5 años de tratamiento y un bajo riesgo, secuenciar a un bifosfonato oral durante 2 años puede ser la opción más sensata mientras que, para aquellos pacientes que excedan este tiempo o sean de alto riesgo, lo más indicado, a la espera de los ensayos clínicos en curso, sería la infusión anual de zoledrónico durante 1-2 años⁷.

3.4.1.5. ALGUNAS MEDITACIONES FINALES RESPECTO A LOS ANTIRRESORTIVOS

A día de hoy disponemos de información adicional sobre la eficacia antifracturaria en osteoporosis postmenopáusica de los distintos antirresortivos de la mano del metaanálisis. La AES, para sus Guías de tratamiento de 2019, realizó en paralelo a sus recomendaciones una revisión y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis primaria. Incluyendo 107 ensayos con 193,887 mujeres con una media de edad de 66 años, hallaron reducción significativa en las fracturas vertebrales con el empleo de alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrónico, denosumab, raloxifeno, bazedoxifeno, THS y calcitonina. En cuanto a la prevención de las fracturas de cadera y las fracturas no vertebrales, todos los anteriores salvo los SERMs, la calcitonina y el ibandronato demostraron su utilidad⁶.

Si nos fijamos en el varón, la evidencia del tratamiento de la osteoporosis masculina es bastante escasa. Como bien apuntan las Guías de la SEIOMM, muchos de los estudios en varones se han centrado en las modificaciones de DMO con los distintos tratamientos, extrapolándose que, ante hallazgos similares respecto a la ganancia densitométrica, existirían similares beneficios antifracturarios. Alendronato, risedronato y zoledrónico han demostrado reducción de fracturas vertebrales en varones. En situaciones de deprivación androgénica, también el denosumab a demostrado mejoras en DMO y riesgo de fractura. En conclusión, de entre los antirresortivos analizados en este capítulo, las guías SEIOMM recomiendan risedronato o alendronato (aunque este último no está aprobado en España para la osteoporosis masculina) en situaciones de menor riesgo o cuando la vía oral no tiene restricciones y, para hombres con más edad, dificultades para la administración oral o mayor riesgo de fractura de cadera, antirresortivos más potentes como zoledrónico o denosumab⁷.

Respecto a la osteoporosis inducida por corticoides, tanto en hombres de más de 50 años como en

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.1-ANTIRRESORTIVOS

mujeres postmenopáusicas el tratamiento debe iniciarse ante consumos de 5mg o más de prednisona (o equivalente) diarios durante más de 3 meses. Estas mismas Guías SEIOMM recomiendan como tratamiento de elección los bifosfonatos, salvo que el paciente presente ya fracturas vertebrales en cuyo caso se optará por un osteoformador. Aunque en pacientes que reciben corticoides el denosumab ha demostrado mayores ganancias de DMO respecto a los bifosfonatos, el riesgo de fractura es similar en ambos fármacos. Con los bifosfonatos no existirá ese efecto rebote que podemos observar con la retirada del denosumab, por lo que éste sólo se debería indicar cuando otros antirresortivos no se puedan usar y el riesgo de fractura sea importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Phys* 1940;55:298-305.
2. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595–622.
3. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2008;23(12):1923–34.
4. Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause*, 2015; 22(8): 806-13.
5. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005; 20(9): 1514–24.
6. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1623-30.
7. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2022;14(1): 13-33.
8. Copp DH. Calcitonin: discovery, development, and clinical application. *Clin Invest Med*. 1994;17(3):268-77.
9. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann NY Acad Sci*. 2006. PMID: 16831938.
10. Cardona F, Bagán JV, Sáinz E, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An update. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(3):413-21.
11. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006; 38(5):617-27.
12. Russell RGG, Watts NB, Ebtino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19(6):733–59.
13. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996;348(9041):1535-41.

BIBLIOGRAFÍA

14. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280(24):2077-82.
15. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *JAMA*. 2006;296(24):2927-38.
16. Hayes KN, Winter EM, Cadarette SM, et al. Duration of Bisphosphonate Drug Holidays in Osteoporosis Patients: A Narrative Review of the Evidence and Considerations for Decision-Making. *J Clin Med*. 2021;10(5):1140.
17. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999;282(14):1344-52.
18. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344(5):333-40.
19. Sörensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*. 2003;32(2):120-6.
20. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004;75(6):462-8.
21. Chesnut 3d CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral Ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241-9.
22. Miller PD, Recker RR, Reginster JY, et al. Efficacy of monthly oral Ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int* 2012;23:1747-56.
23. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356(18):1809–22.
24. Black DM, Reid IR, Cauley J, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT). *Bone*. 2011;48: 1298–304.
25. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2015;30(5):934-44.
26. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial

BIBLIOGRAFÍA

Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920-43.

27. Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2020; 383(8):743-53.

28. Pijnenburg L, Salem JE, Lebrun-Vignes B, et al. Atrial fibrillation in patients treated with intravenous zoledronic or pamidronic acid: a pharmacoepidemiological study. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(3):437-44.

29. 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(8):756-65.

30. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1727-36.

31. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and openlabel extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-23.

32. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33:190-8.

3.4.2 ANABÓLICOS U OSTEOFORMADORES: TERIPARATIDA

Cristina Ojeda Thies

DESCRIPCIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

La teriparatida, fármaco anabólico u osteoformador por excelencia para tratar la osteoporosis, es un fragmento de la hormona paratiroidea (PTH) que incluye los primeros 34 aminoácidos desde el extremo N-terminal de la molécula, por lo que también se le conoce como 1-34-PTH. La PTH es el regulador principal del metabolismo del calcio y del fósforo a nivel óseo y renal: aumenta los niveles séricos de calcio, en parte por aumentar la resorción ósea. Por eso, aumenta la fragilidad ósea en el hiperparatiroidismo. Curiosamente, ante la exposición intermitente a PTH a dosis bajas, domina la formación ósea sobre la reabsorción, gracias a varias vías moleculares que incluyen factores de crecimiento pro-osteoblastogénicos como IGF-1 y FGF-2, reducción de la síntesis de esclerostina de manera que se activa la vía wnt/betacatenina, y mayor expresión de Runx2, un factor que promueve la diferenciación de osteoblastos.

Existía una molécula osteoformadora análoga de la PTH (1-84-PTH), retirada a solicitud de su comercializador.

La abaloparatida es un análogo sintético de 34 aminoácidos de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea humana (parathyroid hormone-related protein o PTHrP) que activa selectivamente el receptor 1 de la PTH (PTH1R) expresado en osteoblastos, cuya comercialización no está aprobada en Europa. Un ensayo clínico halló una reducción del riesgo de fractura vertebral del 86% frente a placebo y del 43% frente a fracturas no vertebrales.

EFICACIA E INDICACIONES

La teriparatida demostró su eficacia frente a placebo en el ensayo Fracture Prevention Trial publicado en 2001 y que incluía mujeres con fractura vertebral previa, en el que logró una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales del 65% (RR = 0.35; IC95% = 0.22 – 0.55) y de fracturas no vertebrales del 53% (RR = 0.47; IC95% = 0.25 – 0.88), y aumentó la densidad ósea de la columna lumbar un 9% de del cuello femoral un 4%, tras una mediana de 19 meses de seguimiento. El número necesario de pacientes a tratar para prevenir una o más fracturas vertebrales nuevas fue

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.2 ANABÓLICOS U OSTEOFORMADORES: TERIPARATIDA

de 11 pacientes (NNT = 11) y de 34 pacientes para las fracturas no vertebrales (NNT = 34). No se ha estudiado en ensayos diseñados específicamente para valorar su efecto específico en reducir la incidencia de fracturas de cadera, pero varios metaanálisis de apuntan a una reducción de entre el 56% y el 65% en fracturas de cadera.

Ensayos subsiguientes han confirmado su eficacia en comparación con terapias como alendronato y risedronato en mujeres postmenopáusicas (RR = 0.44; IC95 = 0.29 – 0.68), y también la han demostrado en otras causas de osteoporosis como la inducida por glucocorticoides o la osteoporosis del varón; en ambos casos, los ensayos mostraron un aumento de la densidad mineral ósea, sin reducir significativamente la tasa de fracturas en el ensayo. Es probable que sí se observe un efecto clínico aumentando el tamaño muestral.

Se aprobó por la agencia americana del medicamento (FDA) en 2002 y la agencia europea del medicamento en 2003, contando actualmente con las siguientes indicaciones según ficha técnica en España para el tratamiento de la osteoporosis en:

Mujeres postmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura

Varones con un elevado riesgo de fractura

Mujeres y varones con terapia mantenida con glucocorticoides y un incremento del riesgo de fractura (con fracturas prevalentes o una combinación de factores de riesgo)

Las guías de consenso existentes consideran candidatos al tratamiento con teriparatida los pacientes con:

- 2 o más fracturas vertebrales previas, o con una fractura vertebral y otra no vertebral
- Una fractura vertebral o de cadera previa con una T-score de ≤ 3.0
- Cualquier paciente con una T-score de ≤ 3.5 .

Aparte de las indicaciones aprobadas, hay evidencia sobre posibles beneficios con la teriparatida en la consolidación de las fracturas, particularmente las fracturas atípicas, en el hipoparatiroidismo, y la osteonecrosis de mandíbula.

POSOLOGÍA, EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES

Se administra mediante administración subcutánea de 20 mcg diarios. Se comercializa en forma de plumas con 28 dosis precargadas, que han de almacenarse en nevera (entre 2 °C y 8 °C. La

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.2 ANABÓLICOS U OSTEOFORMADORES: TERIPARATIDA

duración máxima del tratamiento es de 24 meses, que no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente. Los pacientes deben recibir concomitantemente un aporte suficiente de calcio y vitamina D. No requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Los beneficios sobre la densidad mineral ósea logrados con el fármaco disminuyen progresivamente tras su retirada, por lo que se recomienda un tratamiento secuencial con un antirresortivo tras completar el tratamiento con teriparatida, observándose mayor efecto con denosumab que con bifosfonatos, aunque ambos fueron eficaces.

El fármaco es bien tolerado, y los efectos adversos más comúnmente descritos son náuseas, cefalea, mareos e hipotensión ortostática. Pueden aparecer alteraciones del metabolismo del calcio, con hipercalcemia (3% de pacientes, leve y transitorio) y hipercalciuria, sin describirse eventos adversos como nefrolitiasis.

El efecto secundario más preocupante es el riesgo de carcinogénesis ósea, sobre todo de osteosarcoma. Esto se debe a que se detectó un efecto carcinogénico en ratas de ensayo sometidas a dosis relativamente elevadas (5 – 75 mcg/kg/día) durante 2 años. Se considera mínimo el riesgo carcinogénico en humanos por varias razones: (1) dos años suponen casi el 90% de esperanza de vida de las ratas frente al 2 – 3% en humanos; (2) las dosis empleadas en ratas fueron 58 veces mayores que las usadas en humanos; (3) sólo se han detectado 3 casos de osteosarcoma sin causalidad demostrada en más de 1 millón de pacientes tratados con teriparatida, siendo la incidencia en general de 0.4 por 100,000 personas mayores de 60 años; y (4) no se ha demostrado un aumento del riesgo de osteosarcoma en la vigilancia post-comercialización. Aun así, se ha limitado la duración máxima de administración del fármaco a 24 meses, teniendo en cuenta los hallazgos en los estudios preclínicos.

La teriparatida está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos
- Embarazo y lactancia
- Hipercalcemia preexistente
- Insuficiencia renal severa (filtrado glomerular ≤ 30 ml/min). Puede emplearse en pacientes con insuficiencia renal leve, y ha de emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget...) diferentes a la osteoporosis.
- Aumento inexplicado de la fosfatasa alcalina. No existen datos en pacientes con disfunción

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.2 ANABÓLICOS U OSTEOFORMADORES: TERIPARATIDA

hepática, por lo que debe usarse con cuidados.

- Pacientes que hayan recibido radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes; no debe usarse en pacientes menores de 18 años o adultos jóvenes con las fisis abiertas.

FORMAS DISPONIBLES

La teriparatida fue comercializada originalmente por Eli Lilly como Forsteo en 2003; tras el vencimiento de la patente aparecieron los biosimilares Terrosa® de Gedeon y Movymia® de Stada, en 2019. Seguidamente apareció otro biológico, Tetridar® de Teva Pharma, comercializado por Grünenthal en septiembre de 2020. En 2021 se lanzaron Livogiva® de Theramex y el genérico Duratil® EFG, de GP Pharm. La aparición de diferentes marcas ha generado un notable crecimiento de la molécula y, como consecuencia, según la OPR (orden de precio de referencia de octubre de 2022) bajará un 23% de precio igualándose actualmente el precio de Duratil® PVP IVA 254,16 €. El coste tratamiento día de la teriparatida a partir de enero de 2023 será de 9.01€ y el coste anual de (3.025,92€).

REFERENCIAS

1. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmán AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434-41. doi: 10.1056/NEJM200105103441904.
2. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Möricke R, López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.
3. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003 Jan;18(1):9-17. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.1.9. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2028-39. doi: 10.1056/NEJMoa071408.
4. Etxebarria-Foronda I, Caeiro-Rey JR, Larrainzar-Garijo R, Vaquero-Cervino E, Roca-Ruiz L, Mesa-Ramos M, Merino Pérez J, Carpintero-Benitez P, Fernández Cebrián A, Gil-Garay E. Guía SECOT-GEIOS en osteoporosis y fractura por fragilidad. Actualización. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015 Nov-Dec;59(6):373-93. doi: 10.1016/j.recot.2015.05.007.
5. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, Fiter Aresté J, Gifre L, Gómez Vaquero C, Candelas Rodríguez G, Francisco Hernández FM, Guañabens Gay N. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 Jul-Aug;15(4):188-210. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.09.004.
6. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL; SEIOMM Osteoporosis Guidelines Writing Group. Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022 Jun 5:S2254-8874(22)00035-2. doi: 10.1016/j.rceng.2021.12.008. Epub ahead of print.

3.4.3 NUEVAS TERAPIAS (ROMOZOSUMAB) Y FÁRMACOS EN DESARROLLO

Teresa Pareja Sierra

1. ROMOZOSUMAB

1.1. TIPO DE FÁRMACO Y MECANISMO DE ACCIÓN

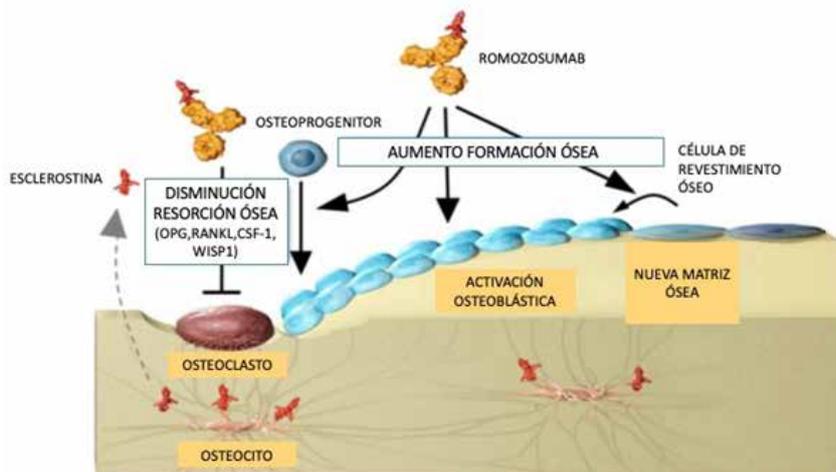
Romozosumab es un anticuerpo monoclonal (IgG2 humanizado) inhibidor de la esclerostina.

La esclerostina es una glicoproteína secretada por los osteocitos, regulador negativo de la función osteoblástica y reductor por tanto de la formación ósea, a través de la inhibición de la vía Wnt.

La deficiencia congénita de dicha proteína se ha relacionado con mayor fortaleza ósea y menor riesgo de fracturas, por lo que se ha convertido en un objetivo terapéutico de gran interés para el tratamiento de la osteoporosis.

Romozosumab se une a la esclerostina y la inhibe. Su efecto implica aumento de la formación de hueso al activar las células de revestimiento óseo, incrementando la producción de matriz ósea por parte de los osteoblastos y el reclutamiento de células osteoprogenitoras. Además, romozosumab provoca cambios en la expresión de los mediadores de los osteoclastos y reduce la resorción ósea. En conjunto, este doble efecto de aumentar la formación y reducir la resorción ósea produce aumentos rápidos en la masa ósea trabecular y cortical, con mejora en la estructura y resistencia del hueso. (1)

El hecho de que la generación de esclerostina sea codificada por el gen SOST, que se expresa casi de forma exclusiva en el tejido esquelético, supone que su inhibición tendría efectos teóricamente limitados a la salud esquelética. (2)



3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.3 NUEVAS TERAPIAS (ROMOZOSUMAB) Y FÁRMACOS EN DESARROLLO

1.2. EFICACIA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Inicialmente, la eficacia y la seguridad de romosozumab en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas se evaluaron en dos estudios pivotaes, uno controlado con placebo (FRAME) y uno controlado con alendronato (ARCH).

Un primer estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (FRAME) (3) , de 7.180 mujeres posmenopáusicas con edad media de 71 años (55-90), valoró la eficacia de romosozumab en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (pacientes T score -2,5- -3,5 en cadera total o cabeza femoral). El 40,8 % de las mujeres incluidas presentaba osteoporosis grave con una fractura previa en el momento inicial. En este trabajo se excluyeron los casos con fractura de fémur previa, más de dos fracturas vertebrales, trastornos del metabolismo fosfo cálcico, osteonecrosis mandibular previa o déficit severo de vitamina D (< 20ng/ml). Romosozumab redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales hasta el mes 12 (reducción riesgo absoluto: 1,3 %; reducción riesgo relativo: 73 %; $p < 0,001$) y después de la transición al tratamiento con denosumab hasta el mes 24 (reducción riesgo absoluto: 1,89 %, reducción riesgo relativo: 75 %; $p < 0,001$).

La eficacia y la seguridad de romosozumab en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas se valoró posteriormente en el estudio ARCH (4), aleatorizado, doble ciego y controlado con alendronato en 4.093 mujeres con una edad media de 74 años con baja DMO y con fracturas previas por fragilidad (fractura vertebral o fractura de fémur entre 3 meses y 24 meses antes de la aleatorización). Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal o contraindicación de tratamiento con alendronato. Las mujeres recibieron aleatoriamente inyecciones mensuales por vía subcutánea de romosozumab o una dosis semanal de alendronato por vía oral durante 12 meses. Después del período inicial de 12 meses, las mujeres en ambos grupos realizaron la transición a alendronato manteniendo bajo ciego su tratamiento inicial. Los criterios de valoración principales de la eficacia fueron la incidencia de nuevas fracturas vertebrales hasta el mes 24 y la incidencia de fractura clínica (fractura no vertebral y fractura vertebral clínica) en el análisis primario. Romosozumab redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales hasta el mes 24 ($p < 0,001$) y la incidencia de fracturas clínicas ($p < 0,001$), así como la incidencia de fracturas no vertebrales en el análisis primario ($p = 0,040$) frente al tratamiento solo con alendronato. En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, romosozumab durante 12 meses seguido de alendronato durante 12 meses aumentó la densidad mineral ósea (DMO) en comparación con alendronato solo, en el mes 12 y el mes 24 ($p < 0,001$). La diferencia significativa en la DMO alcanzada en los primeros 12 meses se

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.3 NUEVAS TERAPIAS (ROMOZOSUMAB) Y FÁRMACOS EN DESARROLLO

mantuvo hasta el mes 36 con la transición/continuación de alendronato.

Un tercer estudio (5) evaluó en 419 mujeres entre 55 y 85 años, con baja DMO la eficacia de romozosumab en comparación con placebo, alendronato o teriparatide, no ciego. El objetivo primario fue cambio en DMO a los 12 meses de tratamiento en columna lumbar, de forma secundaria cambio en DMO en otros sitios o modificación de marcadores de remodelado óseo. Romozosumab supuso un incremento de DMO lumbar un 11,3% superior a placebo, 4,1% superior a alendronato y 7,1% superior a teriparatide. También se asoció a aumento de DMO a nivel de cadera y cuello femoral, así como aumento de marcadores de formación ósea y descenso de los de resorción. Posteriormente se analizó (6) la utilidad de la extensión a 24 meses del tratamiento con romozosumab, sin demostrar esta estrategia un mayor incremento de DMO que en el primer año, aunque con buen perfil de seguridad. Por ello se recomienda su interrupción transcurridos 12 meses de tratamiento, valorando continuación con un antirresortivo para resultados óptimos

En el estudio STRUCTURE (7) se evaluó la eficacia de romozosumab en pacientes que habían recibido previamente bifosfonatos, en comparación a teriparatide, en términos de mejoría de masa ósea. Se observó que la ganancia de DMO fue superior en los pacientes que recibieron romozosumab, apreciándose también una reducción del número de fracturas, si bien éste no fue el objetivo principal del estudio.

El tratamiento antiosteoporótico previo puede condicionar la eficacia y precocidad de respuesta al tratamiento con romozosumab. El trabajo más reciente de Cosman et al (8) revisa los datos de cuatro ensayos clínicos aleatorizados que evalúan tratamientos secuenciales de romozosumab administrado antes o después de un agente antirresortivo (alendronato o denosumab). Se analizan cambios en la densidad mineral ósea en cadera total y columna lumbar, y en los marcadores de remodelado óseo tras 12 y 24 meses de tratamiento tras diferentes secuencias de tratamiento. La publicación reveló que había mayor incremento de DMO cuando romozosumab se usaba antes de un tratamiento antirresortivo (69%), en lugar de después (15%), particularmente en cadera total. Otro artículo reciente (9) corrobora que el tratamiento previo con antirresortivos puede aminorar el efecto de romozosumab en términos de ganancia de DMO. El tratamiento con teriparatide previo no amortiguó tanto el efecto beneficioso de romozosumab en la ganancia inducida de masa ósea

1.3. EFECTOS SECUNDARIOS Y PERFIL DE SEGURIDAD

Los efectos secundarios no cardiovasculares de romozosumab se mostraron equilibrados en tres los grupos de tratamiento y sus comparadores (placebo, alendronato, denosumab, teriparatide

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.3 NUEVAS TERAPIAS (ROMOZOSUMAB) Y FÁRMACOS EN DESARROLLO

o placebo). Se detectó cefalea y artralgias como problemas más frecuentes, reacción local en la primera dosis del fármaco, así como lumbalgia. No se objetivó mayor riesgo de fracturas atípicas u osteonecrosis mandibular, si bien se recomienda examen de salud oral antes de comenzar el tratamiento. (2) (10)

La seguridad cardiovascular del fármaco ha sido motivo de estudio por la detección en el estudio ARCH de un mayor índice de eventos cardiovasculares en el grupo de tratamiento con romozosumab en comparación con alendronato. Dicha incidencia no se confirmó en el posterior FRAME, si bien ninguno de los dos estudios tiene potencial para evaluar seguridad cardiovascular y sus resultados no son concluyentes en términos de eventos cardiovasculares. No obstante, la agencia europea del medicamento ha contraindicado el uso del fármaco en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular. Se postula a que la inhibición de la esclerostina se puede relacionar con alteración de remodelado vascular al inhibir la vía Wnt, favoreciendo la calcificación tisular patológica que puede derivar en aumento de eventos de cardiopatía isquémica o ictus. También se apunta el poco probable efecto cardioprotector del tratamiento con alendronato. Ambas justificaciones fisiopatológicas no tienen aún aval bibliográfico consistente (11)

1.4. PAPEL POTENCIAL EN EL PACIENTE ANCIANO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ACTUAL

Romozosumab aparece como una nueva y esperanzadora opción terapéutica para la osteoporosis postmenopáusica, recientemente aprobada por la Agencia Española del Medicamento, si bien está comercializado ya en Estados Unidos y en ciertos países europeos.

Los estudios previamente descritos demuestran gran eficacia en términos de mejoría de masa ósea y reducción de fracturas en pacientes de edad avanzada, si bien mucho más jóvenes de los que se padecen una fractura de cadera actualmente en nuestro país.

Es destacable la facilidad de la administración mensual que favorece adherencia y su posible empleo en pacientes con insuficiencia renal.

Además, los estudios pivótales demuestran un periodo de tiempo necesario para su eficacia menor de un año e inferior al de todos los fármacos antiosteoporóticos de los que disponemos actualmente, lo cual añade gran interés. Romozosumab será una alternativa terapéutica importante en pacientes que se beneficien por sus características o edad de una terapia secuencial de tratamiento osteoformador

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.3 NUEVAS TERAPIAS (ROMZOSUMAB) Y FÁRMACOS EN DESARROLLO

y posterior antiresortivo (denosumab o bifosfonato).

Su utilidad solo se ha demostrado de momento en mujeres y está contraindicado, hasta que nueva evidencia demuestre lo contrario, en paciente con cardiopatía isquémica previa, accidente cerebrovascular o complicaciones de arterioesclerosis, siendo estas tres patologías ciertamente prevalentes en la población geriátrica. (12,13)

2. FÁRMACOS EN DESARROLLO

Otros fármacos recientemente evaluados para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica son abaloparatide y odacatinib.

Abaloparatide, con mecanismo de acción similar al de teriparatide, con efecto en fractura vertebral y de cadera y similar perfil de seguridad, ha sido aprobado por la Food Drug Administration en Estado Unidos, pero aun no en España

Odanacatib es un antagonista de catepsina K, con propiedades osteoformadoras de gran potencia. Por su relación en ensayos clínicos con eventos cerebrovasculares ha sido retirado de la cantera de fármacos evaluados para el tratamiento de osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evenity ficha técnica. Cima.aemps.es
2. M R Mc Clung Romozosumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2018 Mar;4 (1):11-15. doi: 10.1016/j.afos.2018.03.002.
3. -F. Cosman et al Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948.
- 4- K.Saag et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.
- 5- M R McClung 1 et al Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density *N Engl J Med*. 2014 Jan 30;370(5):412-20. doi: 10.1056/NEJMoa1305224.
- 6- M R McClung et al. Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study. *Journ Bone Miner Res* 2018 Aug;33(8):1397-1406. doi: 10.1002/jbmr.3452.Epub 2018 May 22 .
- 7- Bente L Langdahl , Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Sep 30;390 (10102):1585-1594. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31613-6.
- 8- Cosman F. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence *Osteoporos Int* 2022 Feb 15. doi: 10.1007/s00198-021-06174-0.
- 9- Ebina K et al Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romosozumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2020(140) :115574. doi: 10.1016/j.bone.2020.115574.Epub 2020 Aug 8.

BIBLIOGRAFÍA

10- S. Castañeda et al. Posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) respecto a romosozumab Reumatol Clin 2021 doi: 10.1016/j.reuma.2021.10.001

11- C Fixen et al Romozosumab: a review of efficacy,safety and cardiovascular risk. Current Osteoporosis Reports (2021) 19:15-22

12- C L Gregson, J E Compston New national osteoporosis guidance-implications for geriatricians Age Ageing. 2022 Apr 1;51(4) doi: 10.1093/ageing/afac044.

13- Gregson CL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2022 Apr 5;17(1): 58.doi: 10.1007/s11657-022-01061-5.PMID: 3537863

3.4.4. LA TERAPIA COMBINADA Y LA TERAPIA SECUENCIAL

José R. Caerio Rey y Francisco J. Tarazona Santabalbina

1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos antirresortivos y anabólicos disponibles actualmente para el tratamiento de la osteoporosis han demostrado ser capaces de mejorar la resistencia ósea, al aumentar la densidad mineral ósea (DMO) y modificar favorablemente las propiedades estructurales del hueso, reduciendo así el riesgo de fractura sobre todo en mujeres postmenopáusicas (Yang L, 2019). Pero suele ser necesario un tratamiento prolongado durante años para conseguir, en el mejor de los casos, un aumento moderado de la DMO y una tasa de reducción de fracturas no vertebrales de entre el 20 al 40% (Leder BZ et al, 2018).

Sin embargo, la prolongación del tratamiento en pacientes osteoporóticos presenta ciertos interrogantes: por un lado, la creciente renuencia a tratar a los pacientes con antirresortivos durante más de 5 años por los posibles efectos secundarios de la prolongación del tratamiento con estos fármacos: fractura atípica de fémur y osteonecrosis de la mandíbula (Khan M et al. 2017); por otro, por el límite temporal de 2 años regulado para la terapia anabólica con análogos de la hormona paratiroidea (PTH), a lo que se le añade el hecho de que tras la discontinuación de esta medicación se produce una pérdida en la ganancia de DMO si no se administra otro fármaco diferente. Además, y especialmente para aquellos pacientes con un alto o muy alto riesgo de fractura por fragilidad, resultan necesarios regímenes terapéuticos más efectivos que ofrezcan una mejor respuesta en las tasas de reducción del riesgo de fracturas sucesivas (Leder BZ et al, 2018; Casado E y Neyro JL, 2021).

Por todos estos motivos resulta necesario en muchos pacientes con esta enfermedad el uso secuencial de más de un medicamento antiosteoporótico, con el fin de conseguir el máximo de eficacia antifractura con el menor riesgo de complicaciones. (Casado E y Neyro JL, 2021)

Pero para ello, resulta absolutamente necesario entender los efectos de los diferentes fármacos antiosteoporóticos, tanto cuando se discontinúan como cuando se usan de forma secuencial, de forma que podamos estructurar regímenes de tratamiento óptimos para nuestros pacientes.

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.4. LA TERAPIA COMBINADA Y LA TERAPIA SECUENCIAL

2. OPCIONES DE TRATAMIENTO ANTIOSTEOPORÓTICO Y EFECTOS DE SU DISCONTINUIDAD

Los fármacos antirresortivos (terapia hormonal sustitutiva, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos o SERMs, bifosfonatos y denosumab) actúan reduciendo la frecuencia de activación de las unidades de remodelado, disminuyendo así la actividad osteoclástica. Consiguen así disminuir la pérdida de DMO y estabilizar la microarquitectura ósea. Sin embargo, a pesar de este mecanismo de acción común, los bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato) difieren significativamente entre sí en términos de afinidad por la hidroxiapatita, grado de permanencia en la matriz ósea, y potencia antirresortiva, lo que determina una persistencia de acción variable de 1 a 3 años después de la interrupción del tratamiento (efecto antirresortivo residual). Esta eficacia residual supone cierta estabilidad o, a lo sumo, solo una ligera y progresiva pérdida de la DMO ganada que aumenta ligeramente el riesgo de fracturas vertebrales (Adler RA, 2016; Elbers LPB et al, 2021). Esta característica de los bifosfonatos es la que nos permite plantear, en los pacientes con bajo riesgo de fractura, una suspensión temporal del tratamiento o “vacaciones terapéuticas” (Adler RA et al, 2016). Por el contrario, el denosumab (el agente antirresortivo más potente y de acción más rápida disponible actualmente) tiene efectos rápidamente reversibles, de forma que cuando se interrumpe, las tasas de recambio óseo aumentan incluso por encima de los niveles basales pretratamiento (Boonen S et al, 2012), “efecto rebote” que supone importantes y relativamente rápidas disminuciones de la DMO ganada tanto en columna vertebral como en cadera. (McClung MR et al, 2017; Elbers LPB et al, 2021) Estas pérdidas rápidas de DMO han sido vinculadas a la aparición de fracturas vertebrales múltiples relativamente precoces después de la discontinuación del tratamiento con denosumab (Cummings SR et al, 2018; Sosa-Henríquez M et al, 2021).

Los fármacos anabólicos (teriparatide y análogos de la PTH, y abaloparatide) estimulan el remodelado óseo, aumentando así la formación de hueso. En concreto teriparatide y los otros análogos de la PTH aumentan la DMO y mejoran la microarquitectura ósea, sobre todo la trabecular, aumentando de esa manera la resistencia ósea y disminuyendo el riesgo de fracturas osteoporóticas. El efecto positivo de estos fármacos sobre la DMO y la microestructura trabecular va desapareciendo una vez se suspende el tratamiento, perdiéndose progresivamente DMO en la columna vertebral y la cadera en los 12 meses siguientes (Leder BZ et al, 2009; Elbers LPB et al, 2021), e incrementándose progresivamente el riesgo de aparición de nuevas fracturas a partir de los 18 meses.

Los fármacos de acción dual son fármacos que actúan disminuyendo por un lado la resorción y por

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.4. LA TERAPIA COMBINADA Y LA TERAPIA SECUENCIAL

otro aumentando la formación de hueso. Actualmente el romozosumab, un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la esclerostina, es el único representante de este grupo. Al inhibir la actividad de esta proteína osteocítica, romozosumab estimula transitoriamente la formación ósea al mismo tiempo que disminuye más sostenidamente la resorción de este, lo que resulta en una ganancia neta de DMO y una mejor integridad esquelética (Genant HK et al, 2017), y consecuentemente, en una reducción del riesgo de fracturas (Saag KG et al, 2017). Al igual que ocurría con el denosumab, el efecto del romozosumab sobre el remodelado óseo es reversible, de manera que su discontinuación no sólo se acompaña de una normalización de la formación sino de un “efecto rebote” de la resorción que reduce rápidamente la DMO ganada tanto en columna vertebral como en cadera. (McClung MR et al, 2018)

3. OPCIONES DE TRATAMIENTO SECUENCIAL

Aunque actualmente no existen demasiados trabajos publicados sobre las diferentes opciones de tratamiento secuencial y sus efectos sobre el riesgo de fracturas osteoporóticas (Cosman F et al, 2017), de las posibles la secuencia fármaco anabólico seguido de un antirresortivo parece ser más eficaz, en términos de ganancia de DMO, que la secuencia fármaco antirresortivo seguido de fármaco anabólico (Anastasilakis AD et al, 2020).

3.1. Tratamiento anabólico (o de acción dual) seguido de tratamiento antirresortivo

De forma general, la administración de un antirresortivo tras la discontinuación de un tratamiento anabólico o de acción dual ha demostrado ser capaz de mantener o incluso aumentar la DMO que se pierde tras la discontinuidad del osteoformador (Niimi R et al, 2018).

En concreto, el alendronato vía oral ha demostrado en varios ensayos clínicos ser capaz no solo de prevenir la pérdida de masa ósea después del tratamiento con teriparatide, si no de aumentar un poco más la DMO en la columna vertebral y la cadera (Kurland ES et al, 2004), manteniendo así la eficacia antifractura. A su vez, la administración de zoledronato después de teriparatide demostró incrementos rápidos de la DMO que mitigaban la caída transitoria de masa ósea que aparecía en el cuello femoral una vez finalizada la monoterapia con teriparatide (Cosman F et al, 2011). Por otra parte, el estudio DATA-Switch demostró que en el tratamiento durante 2 años con denosumab después de los 24 meses de tratamiento con teriparatide no sólo era capaz de prevenir la pérdida de masa ósea sino que incrementaba en un 9,4% la DMO de la columna lumbar (18,3 % de aumento total en 4 años) y en un 4,8% la de la cadera (6,6% de aumento total en 4 años) (Leder

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.4. LA TERAPIA COMBINADA Y LA TERAPIA SECUENCIAL

BZ et al, 2015; Leder BZ et al, 2017). Un reciente estudio observacional, de 1 año de duración, analizó comparativamente en pacientes con osteoporosis primaria los efectos de la secuenciación de teriparatide a bifosfonatos orales o a denosumab, demostrando que la ganancia de DMO en columna lumbar, cadera total y cuello femoral era significativamente mayor en el grupo que cambiaba a denosumab (respectivamente: 6,2 frente a 2,6 % en columna lumbar; 4,2 frente a 1,1 % en cadera total y 3,5 frente a 1,4 % cuello femoral) (Ebina et al, 2017).

En relación con los fármacos de acción dual, un par de ensayos clínicos han demostrado que la administración de alendronato o denosumab durante un 1 año adicional tras la finalización del tratamiento de 1 año con romozosumab es capaz no solo de aumentar la ganancia de DMO, sino de mantener la eficacia antifractura vertebral y no vertebral del romozosumab (Cosman F et al, 2016; Saag KG et al, 2017).

Por todo ello, parece clara la recomendación de prescribir de forma rutinaria un fármaco antirresortivo (bifosfonato o denosumab) una vez finalizado el ciclo de tratamiento anabólico de dos años con teriparatide o de un año con romozosumab, (Leder BZ et al, 2018; Riancho JA et al, 2022) De las opciones disponibles, los regímenes más efectivos desde el punto de vista de ganancia de DMO son, respectivamente, teriparatide seguido de denosumab y teriparatide seguido de zoledrónico. (Anastasilakis AD et al, 2020)

3.2. Tratamiento antirresortivo seguido de tratamiento anabólico o de acción dual

De forma general, la administración previa de un fármaco antirresortivo a un anabólico reduce ligeramente la ganancia de DMO obtenible con los fármacos osteoformadores.

En concreto, la mayoría de los trabajos confirman una menor ganancia de DMO (sobre todo en cadera) cuando teriparatide es administrada a pacientes previamente tratados con bifosfonatos (Boonen S et al, 2008), sobre todo cuando estos son de vida media esquelética larga como el alendronato (Miller PD et al, 2008) o el zoledronato, sin que ello repercuta aparentemente sobre la eficacia antifractura del tratamiento. Por ello, el tratamiento previo con bifosfonatos no contraindica la administración de teriparatide si se considera adecuada para disminuir el riesgo de fractura del paciente. (Riancho JA et al, 2022) En similar sentido, el ya referido estudio Data-Switch demostró que las mujeres que recibían 2 años de denosumab después de 2 años de tratamiento con teriparatide presentaban un descenso de la DMO de la columna durante 6 meses, descenso que se mantenía durante más tiempo en la cadera y radio distal (Leder BZ et al, 2015). Pero además, y debido al

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.4. LA TERAPIA COMBINADA Y LA TERAPIA SECUENCIAL

ya comentado fenómeno de “efecto rebote”, el cambio de denosumab a teriparatide producía una remodelación ósea extremadamente acelerada y permanente en el tiempo (Leder BZ et al, 2015) que pudiera estar también detrás de un aumento de riesgo de fracturas vertebrales. Por ello, la mayoría de los autores recomiendan evitar este tipo de secuenciación de fármacos (Anastasilakis AD et al, 2020).

En relación con los fármacos de acción dual, un relativamente reciente ensayo clínico demostró que, al igual que ocurre con la secuencia bifosfonato-teriparatide, cuando romozosumab es administrado a pacientes previamente tratados con alendronato se consigue una menor ganancia de DMO que con romozosumab solo (Langdahl BL et al, 2017). Más recientemente, una revisión de ensayos clínicos evaluó los resultados de la administración de romozosumab en mujeres osteoporóticas previamente tratadas con bifosfonatos o denosumab durante al menos 3 años. Los autores demostraron que tanto después del primer año como a después de los siguientes dos años de tratamiento previo, romozosumab era capaz de incrementar la DMO de la columna lumbar y la cadera, pero siempre en menor cuantía y en menor proporción de pacientes que cuando era administrado de forma previa a ambos fármacos (Cosman F, et al 2022).

3.3. Tratamiento antirresortivo seguido de tratamiento antirresortivo

De forma general, la administración de un fármaco antirresortivo tras otro antirresortivo no ha demostrado tampoco ser demasiado efectivo a la hora de conseguir importantes incrementos de DMO.

En este sentido, varios ensayos clínicos y alguna revisión sistemática de estudios prospectivos realizados en pacientes osteoporóticos tratados previamente con alendronato, risedronato (Eiken P y Vestergaard P, 2016) o zoledrónico (Anastasilakis AD et al, 2015) demostraron que la secuenciación bifosfonato a denosumab consigue una mayor supresión del remodelado óseo, y, secundariamente, ciertos incrementos adicionales de DMO. Por ello, en aquellos pacientes tratados con bifosfonatos orales en los que presentan un fracaso terapéutico, la secuenciación a zoledrónico o denosumab podría ser una opción razonable siempre y cuando se descarte la opción del tratamiento anabólico (Casado E y Neyro JL, 2021). Por otro lado, y con el objetivo de minimizar el mencionado “efecto rebote” que aparece tras la suspensión del tratamiento con denosumab, parece recomendable la administración de un bifosfonato oral o intravenoso potente a los 6 meses de la última inyección del fármaco (Tsourdi E et al, 2020; Casado E y Neyro JL, 2021), y repetirla cuando se detecten

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.4.4. LA TERAPIA COMBINADA Y LA TERAPIA SECUENCIAL

elevaciones de los marcadores de remodelado, en general a los 6 o 12 meses. (Riancho JA et al, 2022)

4. CONCLUSIONES PRÁCTICAS

De forma general, la administración de un antirresortivo tras la discontinuación de un tratamiento anabólico o de acción dual ha demostrado ser capaz de mantener o incluso aumentar la DMO que se pierde tras la discontinuidad del osteoformador. Por ello, parece clara la recomendación de prescribir de forma rutinaria un fármaco antirresortivo (bifosfonato o denosumab) una vez finalizado el ciclo de tratamiento anabólico de 2 años con teriparatide o de 1 año con romozosumab. Además, en pacientes con un alto o muy alto riesgo de fractura, en donde pudieran ser necesarios regímenes terapéuticos más efectivos que ofrezcan mayores tasas de reducción del riesgo de fracturas sucesivas, la secuencia fármaco anabólico (teriparatide) o de acción dual (romozosumab) seguido de un antirresortivo (bifosfonatos o denosumab) resulta muy eficaz. De las opciones disponibles, los regímenes más efectivos son, respectivamente, teriparatide seguido de denosumab y teriparatide seguido de zoledrónico.

Por el contrario, la administración de un anabólico tras la discontinuación de un tratamiento antirresortivo reduce ligeramente la ganancia de DMO obtenible con el osteoformador de forma aislada, pero sin que ello repercuta aparentemente sobre la eficacia antifractura del tratamiento. Por ello, el tratamiento previo con bifosfonatos no contraindica la administración de teriparatida o romozosumab si se considera adecuada para disminuir el riesgo de fractura del paciente. Sin embargo, y debido también al “efecto rebote” relacionado con la interrupción del tratamiento con denosumab, la mayoría de los autores recomiendan evitar la secuenciación denosumab-teriparatide en los meses siguientes a la suspensión del primero, dado el riesgo de pérdida acelerada de masa ósea.

Aunque de forma general, la administración de un fármaco antirresortivo tras otro antirresortivo no ha demostrado ser demasiado efectivo a la hora de conseguir importantes incrementos de DMO, esta forma de tratamiento secuencial podría ser favorable en el manejo de algunos pacientes con osteoporosis. Esta secuencia resulta de especial utilidad para minimizar el “efecto rebote” que aparece tras la suspensión del tratamiento en monoterapia con denosumab, siendo mandatorio la administración de un bifosfonato oral o intravenoso potente a los 6 meses de la última inyección subcutánea de dicho fármaco para limitar dicho efecto y, por tanto, el del aumento de riesgo de fracturas vertebrales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang L, Kang N, Yang JC, Su QJ, Liu YZ, Guan L, et al. Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(6): 2640-68.
2. Leder BZ. Optimizing Sequential and Combined Anabolic and Antiresorptive Osteoporosis Therapy. *JBMR Plus*. 2018 Feb 27;2(2):62-68.
3. Khan M, Cheung AM, Khan AA. Drug-Related Adverse Events of Osteoporosis Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):181-192.
4. Casado E, Neyro JL. Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021;13(4):107-116
5. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greenspan SL, McKinney R Jr, Pignolo RJ, Sellmeyer DE. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):16-35.
6. Elbers LPB, Raterman HG, Lems WF. Bone Mineral Density Loss and Fracture Risk After Discontinuation of Anti-osteoporotic Drug Treatment: A Narrative Review. *Drugs*. 2021 Sep;81(14):1645-1655.
7. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J, Reid IR, Vanderschueren D, Cosman F. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk—a perspective. *J Bone Miner Res*. 2012 May;27(5):963-74.
8. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int*. 2017 May;28(5):1723-1732.
9. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, Roux C, Törring O, Valter I, Wang AT, Brown JP. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res*. 2018 Feb;33(2):190-198.
10. Sosa-Henríquez M, Torregrosa O, Déniz A, Saavedra P, Ortego N, Turrión A, Pérez Castrillón JL,

BIBLIOGRAFÍA

Díaz-Curiel M, Gómez-Alonso C, Martínez G, Antonio Blázquez J, Olmos-Martínez JM, Etxebarria Í, Caeiro JR, Mora-Peña D. Multiple vertebral fractures after suspension of denosumab. A series of 56 cases. *Int J Clin Pract.* 2021 Oct;75(10):e14550.

11. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, Lee HW, Burnett-Bowie SM, Finkelstein JS. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2915-21.

12. Genant HK, Engelke K, Bolognese MA, Mautalen C, Brown JP, Recknor C, Goemaere S, Fuerst T, Yang YC, Grauer A, Libanati C. Effects of Romosozumab Compared With Teriparatide on Bone Density and Mass at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *J Bone Miner Res.* 2017 Jan;32(1):181-187.

13. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1417-1427.

14. McClung MR. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018 Mar;4(1):11-15.

15. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017 Feb;32(2):198-202.

16. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Yavropoulou MP, Makras P. Combination and sequential treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Mar;21(4):477-490.

17. Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A. Efficacy of Switching From Teriparatide to Bisphosphonate or Denosumab: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *JBMR Plus.* 2018 Jun 2;2(5):289-294.

18. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. *Osteoporos Int* 2004; 15(12): 992-7.

BIBLIOGRAFÍA

- 19.** Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, Papanastasiou P, Reade A, Rao H, Gasser JA, Bucci-Rechtweg C, Boonen S. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011 Mar;26(3):503-11.
- 20.** Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SA. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Sep 19;386(9999):1147-55.
- 21.** Leder BZ, Tsai JN, Jiang LA, Lee H. Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide Follow-up study (DATA-Follow-up). *Bone.* 2017 May;98:54-58.
- 22.** Ebina K, Hashimoto J, Kashii M, Hirao M, Kaneshiro S, Noguchi T, Tsukamoto Y, Yoshikawa H. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2017 Jan;35(1):91-98.
- 23.** Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyachi A, Zerbin CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20;375(16):1532-1543.
- 24.** Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL; SEIOMM Osteoporosis Guidelines Writing Group. Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). *Rev Clin Esp (Barc).* 2022 Jun 5:S2254-8874(22)00035-2.
- 25.** Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass EV, Hadji P, Lyritis G, Oertel H, Nickelsen T, McCloskey EV; EUROFORS Investigators. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):852-60.
- 26.** Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, Watts NB, Luckey M, Adachi J, Saag K, Greenspan SL, Seeman E, Boonen S, Meeves S, Lang TF, Bilezikian JP; Open-label Study to Determine How Prior Therapy with Alendronate or Risedronate in Postmenopausal Women with Osteoporosis Influences

BIBLIOGRAFÍA

the Clinical Effectiveness of Teriparatide Investigators. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3785-93.

27. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, Dokoupilova E, Engelke K, Finkelstein JS, Genant HK, Goemaere S, Hyldstrup L, Jodar-Gimeno E, Keaveny TM, Kendler D, Lakatos P, Maddox J, Malouf J, Massari FE, Molina JF, Ulla MR, Grauer A. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Sep 30;390(10102):1585-1594.

28. Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, Leder BZ, Lewiecki EM, Miyauchi A, Rojeski M, McDermott M, Oates MK, Milmont CE, Libanati C, Ferrari S. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. *Osteoporos Int.* 2022 Jun;33(6):1243-1256.

29. Eiken P, Vestergaard P. Treatment of osteoporosis after alendronate or risedronate. *Osteoporos Int.* 2016;27:1–12.110

30. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Efstathiadou ZA, Savvidis M, Sakellariou GT, Papatheodorou A, Kokkorus P, Makras P. Denosumab in treatment-naïve and pre-treated with zoledronic acid postmenopausal women with low bone mass: Effect on bone mineral density and bone turnover markers. *Metabolism.* 2015 Oct;64(10):1291-7.

31. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, Abrahamsen B, McCloskey E, Hofbauer LC, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Pepe J, Palermo A, Langdahl B. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct 26:dgaa756. doi: 10.1210/clinem/dgaa756.

3.5 CRITERIOS DE ELECCIÓN DE UN DETERMINADO FÁRMACO

Ricardo Mencía Barrio

Los criterios que se han de tener en cuenta para la elección del fármaco más adecuado para alcanzar el objetivo final de prevención de fracturas son:

- El nivel de evidencia disponible respecto de su eficacia.
- La existencia o no de fractura previa (vertebrales o en otra localización).
- Tipo de osteoporosis.
- Las contraindicaciones y los efectos secundarios.
- La seguridad en el tiempo del producto.
- La presentación que mejor pueda favorecer el cumplimiento terapéutico.
- Tratamientos previos y la adherencia a los mismos.
- La relación coste/efectividad.
- El valor de la DMO.
- Características individuales del paciente, edad, comorbilidades, polimedicación, limitaciones para la administración oral, etc.

EFICACIA

En prevención primaria de fractura en pacientes con osteoporosis, los fármacos que han demostrado reducción de fractura vertebral son:

Ácido alendrónico, ácido zoledrónico, raloxifeno, bazedoxifeno y denosumab, mientras que denosumab también reduce la fractura no vertebral y de cadera en este grupo.

En pacientes con osteoporosis y fractura vertebral, reducen la aparición de nuevas fracturas los siguientes fármacos:

Ácido alendrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico (reducen nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera), mientras que teriparatida reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales y denosumab reduce las fracturas vertebrales. Ácido ibandronico, raloxifeno y bazedoxifeno reducen las fracturas vertebrales en pacientes con fractura previa.

Respecto a la fractura de antebrazo, el ácido alendrónico demostró reducción significativa de

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.5 CRITERIOS DE ELECCIÓN DE UN DETERMINADO FÁRMACO

nuevas fracturas de muñeca en pacientes con fractura vertebral previa.

En pacientes con al menos dos fracturas vertebrales moderadas o al menos una severa, teriparatida fue significativamente más eficaz que ácido risedrónico a la hora de reducir nuevas fracturas vertebrales morfológicas y clínicas tras 24 meses de tratamiento. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales.

En estas recomendaciones no se ha incluido el ranelato de estroncio, por haberse suspendido su comercialización, ni la calcitonina, por tener limitación en ficha técnica en la indicación y duración del tratamiento. Por otra parte, la terapia con estrógenos reduce las fracturas vertebrales y de cadera, pero actualmente no se emplea por su perfil riesgo/beneficio desfavorable y existir tratamientos más seguros.

En cualquier caso, el tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta las circunstancias de cada paciente.

ADHERENCIA

La baja adherencia al tratamiento de la osteoporosis es un problema frecuente, de manera que tras 12 meses de tratamiento menos de la mitad de los pacientes mantienen la terapia indicada. Se ha estudiado la eficacia de diferentes medidas para mejorar la adherencia, como llamadas de teléfono, simplificación de la posología, prescripción electrónica, intervención del farmacéutico o reuniones con pacientes.

SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

Los bifosfonatos orales pueden ocasionar una serie de efectos adversos digestivos (pirosis, dispepsia, esofagitis, disfagia o dolor abdominal) y oculares (conjuntivitis, uveítis anterior), de intensidad leve en la mayoría de los casos, que desaparecen al retirar el fármaco.

Tras la primera infusión de ácido zoledrónico se ha descrito un cuadro de origen no aclarado que se caracteriza por fiebre, mialgias y dolores óseos y se produce en el 20 y el 30% de los pacientes. En las infusiones siguientes el cuadro tiende a desaparecer. Este efecto puede también ocurrir, aunque rara vez, con los bifosfonatos orales.

El tratamiento con bifosfonatos no aumenta el riesgo cardiovascular. Se han publicado casos aislados

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.5 CRITERIOS DE ELECCIÓN DE UN DETERMINADO FÁRMACO

de cáncer de esófago en pacientes con bifosfonatos orales, aunque los estudios más recientes no han confirmado esta relación. El dolor osteomuscular, el daño renal y la hepatotoxicidad por bifosfonatos son excepcionales y rara vez ocasionarán la retirada del fármaco. No se aconseja la utilización de bifosfonatos en pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min, dado que no se dispone de estudios que hayan demostrado reducción de fracturas en estos pacientes y, por el contrario, incrementan el riesgo de deterioro de una osteodistrofia de bajo remodelado.

El denosumab, en la pauta aprobada para el tratamiento de la osteoporosis, es un fármaco en general bien tolerado. Se ha observado una mayor incidencia de infecciones, sobre todo cutáneas y urinarias, aunque su incidencia global es muy baja. Por otro lado, dada su estructura, no se elimina por el riñón, lo que constituye una ventaja en pacientes con enfermedad renal, en los que se debe vigilar un mayor riesgo de hipocalcemia. Al igual que con los bifosfonatos, no se debe utilizar denosumab si existe sospecha clínica o evidencia histomorfométrica de osteodistrofia de bajo remodelado.

Las reacciones adversas a teriparatida en general no son graves. Son frecuentes los dolores musculares, los calambres y los mareos. El tratamiento con teriparatida puede elevar la calcemia y la calciuria, por lo que se aconseja determinar los niveles de calcio en sangre y orina antes de iniciar el tratamiento.

La osteonecrosis de los maxilares y la fractura atípica de fémur son complicaciones que se han relacionado con el tratamiento prolongado con antirresortivos (bifosfonatos y denosumab). Es un tema que genera controversia, pero el balance beneficio-riesgo de mantener el tratamiento es muy favorable para los pacientes con riesgo alto de fractura.

Podemos concluir diciendo que el objetivo final del tratamiento de la osteoporosis es la prevención de las fracturas. En pacientes que presentan solo osteopenia, sin fractura, no se ha demostrado reducción de la aparición de la primera fractura.

Las características farmacoterapéuticas de los medicamentos, la eficacia, la seguridad, el coste económico y los temas relacionados con la adherencia son diferentes y se han de tenerse muy cuenta a la hora de recomendarlos en individuos concretos.

BIBLIOGRAFÍA

1. I. Etxebarria-Foronda; J.R. Caeiro-Rey; R. Larrainzar-Garijo; E. Vaquero-Cervino; L. Roca-Ruiz; M. Mesa-Ramos; J. Merino Pérez; P. Carpintero-Benitez; A. Fernández Cebrián; E. Gil-Garay. Guía SECOT-GEIOS en osteoporosis y fractura por fragilidad. Actualización. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2015;59(6):373-393.
2. A Naranjo Hernández; P Díaz del Campo Fontecha; MP Aguado Acín; L Arboleya Rodríguez; E Casado Burgos; S Castañeda; J Fiter Aresté; L Gifre; C Gómez Vaquero; , G Candelas Rodríguez; FM Francisco Hernández; N Guañabens Gay. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. Reumatol Clin. 2019;15(4):188–210.

3.6 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

José Manuel Cancio Trujillo

La Osteoporosis (OP) es una enfermedad crónica, con lo que el tratamiento deberá mantenerse de forma indefinida o al menos durante varios años. Sin embargo, no existe una duración máxima recomendada para cada uno de los fármacos que se utilicen⁽¹⁾. La aparición de efectos adversos relacionados con fármacos para el tratamiento de la osteoporosis ha hecho reevaluar las indicaciones, el tiempo de tratamiento e incluso retirar la comercialización de algunos de ellos.⁽²⁾

Se desconoce la duración óptima de la farmacoterapia, pero dado que el riesgo de fracturas secundarias es mayor en el periodo post-fractura inmediato, se recomienda un tratamiento rápido.⁽³⁾

Cualquier tratamiento antirresortivo ralentiza, pero no revierte, la destrucción de los huesos, así:

- La interrupción del tratamiento da lugar a la reaparición de la pérdida ósea, especialmente tras el cese de denosumab, con la rara aparición de múltiples fracturas vertebrales en una minoría de pacientes.
- Si se interrumpe el tratamiento, hay que informar a los pacientes que la pérdida ósea volverá a producirse. El seguimiento continuo de los pacientes es fundamental tras la interrupción del tratamiento.⁽⁴⁾

Las mujeres posmenopáusicas con OP pueden estratificarse según las características de alto y muy alto riesgo, lo que incluye las fracturas previas. La estratificación de la paciente determina la elección del agente inicial y la duración del tratamiento.⁽⁵⁾

Se han publicado recientemente diversas actualizaciones de la guía de práctica clínica sobre el tratamiento farmacológico de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, en la que proponen las siguientes recomendaciones: ^(6,7,8,9)

- En las mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas, se recomienda el tratamiento inicial con bifosfonatos (alendronato risedronato, ácido zoledrónico e ibandronato) o denosumab como tratamiento inicial alternativo, para reducir el riesgo de fractura.

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.6 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de muy alto riesgo de fractura, como las que presentan fracturas vertebrales graves o múltiples fracturas vertebrales, se recomienda el tratamiento con teriparatida durante un máximo de 2 años para la reducción de las fracturas vertebrales y no vertebrales.
- En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de muy alto riesgo de fractura, como las que tienen osteoporosis grave (es decir, puntuación Tscore baja $<-2,5$ y fracturas) o múltiples fracturas vertebrales, se recomienda el tratamiento con romosozumab durante un máximo de 1 año para la reducción de fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales.

La reciente actualización de SEIOMM,(9) indica que estaría justificado interrumpir el tratamiento farmacológico cuando la relación riesgo/beneficio se hace desfavorable: a) por haber alcanzado los objetivos terapéuticos; b) por pérdida de eficacia; c) por aumento del riesgo de desarrollo de efectos secundarios.

- a)** Consecución de los objetivos. Aunque la estrategia “treat to target” es teóricamente un planteamiento atractivo, los objetivos a alcanzar en el tratamiento de la osteoporosis no están bien definidos, lo que limita su aplicación práctica. Para algunos expertos, la ausencia de nuevas fracturas y el aumento de la DMO serían los más apropiados. Diferentes expertos han recomendado como objetivo el alcanzar un valor de T superior a 2,0 o 2,5, especialmente en cadera.(2)
- b)** Pérdida de eficacia El aumento de DMO inducido por los fármacos antirresortivos es más marcado durante los primeros años de tratamiento. Sin embargo, eso no significa que después pierdan su eficacia. Aunque no existe un acuerdo generalizado, varios estudios han mostrado la persistencia de la reducción del riesgo de fractura con el tratamiento con zoledronato durante 6 años, o con alendronato o denosumab durante 10 años, sobre todo en pacientes que mantienen un riesgo basal elevado.
- c)** Aumento del riesgo de desarrollar efectos secundarios indeseables a largo plazo

En este sentido, son particularmente relevantes la ONM y las FAF inducidas por los BP y el denosumab.

- El riesgo en pacientes tratadas con BP por osteoporosis es muy bajo (1/1.500 1/100.000 pacientes y año, según los estudios). (10,11) Su desarrollo guarda relación con el estado de salud bucal (periodontitis) y el sufrimiento de traumatismos

dentales. La incidencia es hasta 100 veces más alta en pacientes con cáncer tratados con BF iv.

- Fracturas atípicas de fémur (FAF). Su incidencia es muy baja. En un estudio reciente, se encontró

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.6 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

una frecuencia de 1,7 FAF por cada 10.000 pacientes tratadas con BP. Con un incremento de incidencia a partir de los 5-7 años de tratamiento con BF.(12,13)

A partir de esos hechos, se plantean las siguientes recomendaciones, si bien tienen el carácter de consenso de expertos, sin que haya estudios que las sustenten de una manera definitiva.⁽⁸⁾

Los fármacos antirresortivos (moduladores selectivos del receptor estrogénico SERM, BF y denosumab) por lo general reducen el riesgo de fractura a partir de los 12-18 meses y no tienen una duración máxima aprobada. ⁽¹⁴⁾

En el caso de los BP, su eficacia, en términos de DMO y reducción del riesgo de fractura, se mantiene como mínimo hasta los 3 años de tratamiento. Algunos estudios muestran que a partir del 4.º o 5.º año la DMO aumenta discretamente o se mantiene estable, y aumenta el riesgo de algunas complicaciones, por lo que tras 5 años de tratamiento con BF orales o 3 años con ácido zoledrónico es recomendable valorar el riesgo/beneficio de continuar el tratamiento.^(15,16,17)

1.-ÁCIDO ALENDRÓNICO

Las pruebas sobre la duración óptima del ácido alendronico son limitadas y proceden principalmente del estudio Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX) ⁽¹⁸⁾ , que fue una ampliación del estudio FIT ⁽¹⁹⁾. Los pacientes podían participar en el estudio si habían sido tratados con ácido alendronico oral alendronico oral (5 mg o 10 mg diarios) en el estudio FIT. De los 3.236 pacientes potencialmente elegibles, 1.099 fueron asignados al azar al estudio FLEX. Los pacientes elegibles debían haber estado en tratamiento de al menos tres años, pero aquellos con una puntuación T del cuello femoral inferior a -3,5 y aquellos cuya DMO había disminuido significativamente durante el FIT. La duración media del tratamiento con ácido alendronico en los participantes en el FLEX fue de cinco años. Al inicio, alrededor del 30% de los pacientes tenían fracturas vertebrales prevalentes; el 30% tenía puntuaciones T del cuello del fémur inferiores a -2,5; el 30% tenía puntuaciones T entre -2,0 y -2,5 y el 40% tenía puntuaciones T superiores a -2,0. De los 1.099 participantes incluidos, 437 fueron asignados al azar a placebo, 329 a ácido alendronico a 5 mg y 333 a ácido alendronico a 10 mg. El tratamiento se mantuvo durante cinco años, momento en el que se analizaron 553 (84%) pacientes de los grupos de ácido alendronico alendronico, frente a los 361 (82%) del grupo de placebo.

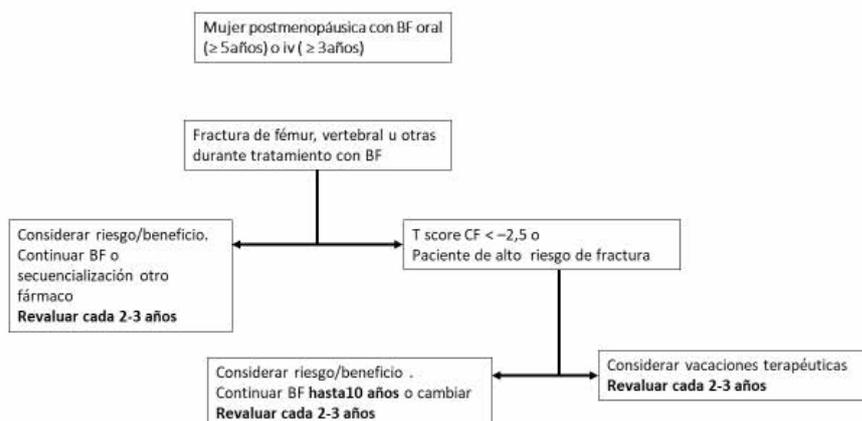
Los autores concluyeron que 10 años de tratamiento con ácido alendronico pueden ser preferibles a cinco años, en pacientes con alto riesgo de fracturas vertebrales, pero no pudieron identificar

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.6 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

ALENDRONATO	ESTUDIO	DURACIÓN	Duración máxima
	FIT 1	3 años	10 años
	FIT 2	4 años	
	FLEX	5 años	

Recomendaciones sobre la duración y seguimiento de las pacientes tratadas con bisfosfonatos. Adaptado de Nogués et al.(2)



2.-ZOLEDRONATO

El ácido zoledrónico es un bifosfonato nitrogenado con potentes efectos inhibidores de la resorción ósea osteoclástica y una alta afinidad de unión al mineral óseo. Tiene una larga duración de acción y es el bifosfonato más potente actualmente autorizado para el tratamiento de la osteoporosis.

- a/** El ácido zoledrónico se recomienda para prevenir las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales preexistentes y/o con osteoporosis.
- b/** El ácido zoledrónico se recomienda para prevenir nuevas fracturas en mujeres posmenopáusicas con fracturas de cadera recientes que no pueden o no quieren tomar tratamientos orales para la osteoporosis, sin realizar mediciones de la DMO si éstas se consideran inadecuadas o poco prácticas.
- c/** El ácido zoledrónico puede considerarse para reducir el riesgo de fracturas clínicas en mujeres mayores de 65 de edad que tengan osteopenia en la cadera o el cuello del fémur en la DXA.⁽²⁰⁾

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.6 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las pruebas de los efectos del ácido zoledrónico en personas con osteoporosis proceden de ECA en los que se administró ácido zoledrónico por vía intravenosa en una dosis de 5 mg anuales en comparación con infusiones de placebo, con administración de suplementos de calcio y vitamina D a ambos grupos de tratamiento. Un ECA realizado en Nueva Zelanda encontró pruebas de la reducción de las fracturas en comparación con el placebo en 2.000 mujeres posmenopáusicas osteopénicas de más de 65 años o más. La mediana del riesgo a los 10 años de fractura osteoporótica mayor y de fractura de cadera en la población del estudio al inicio del estudio era del 12% y del 2,3%, respectivamente.^(21,22)

El tratamiento con Zoledrónico durante 6 años tiene un incremento significativo de DMO en cuello femoral con reducción de fracturas vertebrales morfométricas. Además el aumento de DMO en cadera explica la reducción del riesgo de fractura vertebral. La prolongación de tratamiento durante 6 años estaría indicado en pacientes con elevado riesgo de fractura.⁽¹⁶⁾

ZOLEDRONATO	ESTUDIO	DURACIÓN	DURACIÓN MÁXIMA
	HORIZON	3 años	10 años
	HORIZON-PFT	6 años	

Cuando se retira un tratamiento con BP, la suspensión debe ser temporal (“vacaciones terapéuticas”). No se sabe cuál debe ser la duración del tiempo de suspensión, ni cómo decidir cuándo finalizarla. Se considera que de 1 a 3 años –en función del BP utilizado– puede ser un periodo adecuado (tal vez 1 año para el risedronato, 2 para el alendronato y 3 para el zoledronato). Se ha sugerido que el control de los marcadores y de la DMO puede ayudar a tomar la decisión, aunque no estamos en condiciones de asegurarlo.⁽⁹⁾

En el caso del denosumab no deben realizarse “vacaciones terapéuticas”, ya que tras su retirada no sólo no existe un efecto residual, sino que el recambio aumenta más allá de los valores basales (“efecto rebote”). Este aumento del recambio óseo se asocia a una rápida pérdida de masa ósea y a un incremento del riesgo de desarrollar fracturas vertebrales múltiples.

3.-DENOSUMAB

Denosumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (ligando RANK), que es necesario para la diferenciación y la función de los

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.6 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

osteoclastos. El denosumab tiene potentes efectos inhibidores de la resorción ósea osteoclástica y se administra en forma de inyección subcutánea de 60 mg cada seis meses.

A diferencia de los bifosfonatos, los efectos de denosumab sobre la resorción ósea no persisten tras la interrupción del tratamiento. Un ECA ha demostrado que hay un aumento temporal de rebote" en el recambio óseo tras la interrupción del denosumab.(23) Los efectos de denosumab sobre las fracturas se evaluaron en el estudio FREEDOM(24). En comparación con el placebo, denosumab redujo significativamente el riesgo relativo de fractura vertebral (RR 0,32; IC del 95%: 0,26 a 0,41), de fractura no vertebral (RR 0,80 IC del 95%: 0,67 a 0,95) y fractura de cadera (RR 0,60, IC del 95%: 0,67 a 0,95).

En una extensión de 10 años del ensayo FREEDOM, la incidencia anual ajustada a la exposición de acontecimientos adversos para todos los participantes que recibieron denosumab disminuyó de 165,3 a 95,9 por cada 100 participants/ año. (25)

Una revisión de ECA y datos observacionales, en nombre de la Sociedad Europea de Tejidos Calcificados (ECTS), recomendó que no se interrumpiera el uso de denosumab sin considerar una transición a un tratamiento alternativo (antirresortivo) para evitar el aumento de rebote del recambio óseo, la pérdida ósea y el aumento del riesgo de fracturas vertebrales que puede producirse al suspender el denosumab (26). Cuando se interrumpe su administración, bien por haber alcanzado los 10 años o bien por otra razón, debe administrarse un BP, alendronato o zoledronato (siendo este último preferible si el tratamiento con denosumab se prolongó durante más de 2-3 años)(9)

DENOSUMAB	ESTUDIO	DURACIÓN	DURACIÓN MÁXIMA
	FREEDOM	3 años	10 años
	FREEDOM-Extension	10 años	

Con los fármacos osteoformadores, el tratamiento debe mantenerse durante 24 meses si se trata de la teriparatida y 12 meses si se administra romosozumab, seguido en ambos casos de un antirresortivo.

4.-TERIPARATIDA

La teriparatida (TPTD) es el fragmento 1-34 N-terminal de la hormona paratiroidea (PTH). A diferencia de lo que ocurre en el hiperparatiroidismo primario, en el que las elevaciones sostenidas de PTH conducen a la pérdida ósea, la exposición intermitente a la TPTD una vez al día aumenta la

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.6 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

formación ósea más que la resorción ósea lo que da lugar a un efecto anabólico y a un aumento de la densidad ósea. Los efectos anabólicos óseos del TPTD son máximos en las zonas del esqueleto compuestas predominantemente por hueso trabecular, como la columna vertebral.

El ensayo VERO (27), que compara los resultados de las fracturas entre la teriparatida y un bifosfonato oral (risedronato) en mujeres > 45 años con osteoporosis posmenopáusica con al menos dos fracturas moderadas (reducción de la altura vertebral del 26-40%) o una fractura vertebral grave (reducción de la altura vertebral >40%), y una puntuación T de $\leq -1,5$ en cualquier zona, se registró una tasa de incidencia de nuevas fracturas vertebrales del 5,4% en el grupo de teriparatida frente al 12,0% en el grupo de risedronato (RR 0,44; IC del 95%: 0,29 a 0,68) durante 24 meses de tratamiento.

TERIPARATIDA	ESTUDIO	DURACIÓN	DURACIÓN MÁXIMA
	VERO	2 años	2 años

Dado que la interrupción de la teriparatida se asocia a la pérdida ósea, debe considerarse el tratamiento con un agente antirresortivo para mantener el aumento de la densidad ósea una vez finalizado el tratamiento con teriparatida.

5.-ROMOSUZUMAB

Romozumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la esclerostina y la inhibe, aumentando así la formación de hueso y disminuyendo la resorción ósea. Este tratamiento anabólico o formador de hueso tiene un nuevo mecanismo de acción que difiere del de la teriparatida. Romozumab se administra en una dosis mensual subcutánea durante 12 meses, seguida de una transición al tratamiento antirresortivo con el objetivo de mantener el aumento de la DMO.

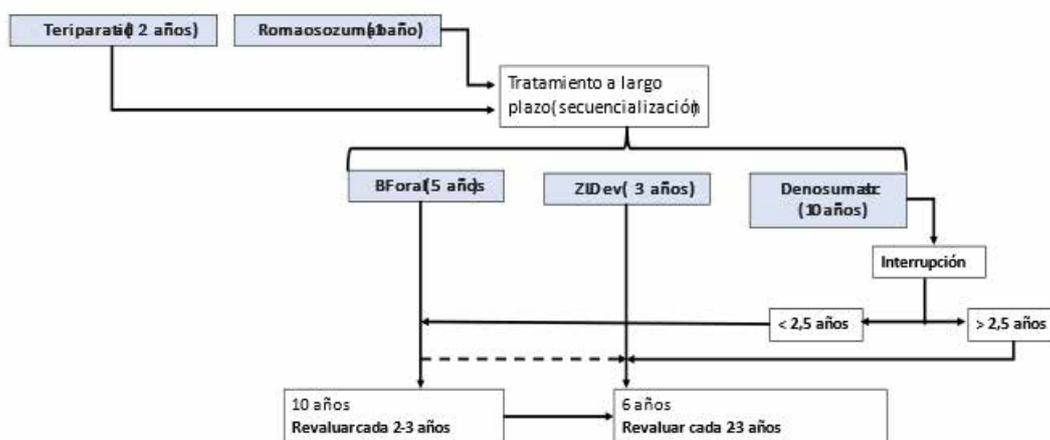
En el estudio FRAME (28) participaron 7.180 mujeres posmenopáusicas con puntuaciones T totales de cadera o cuello femoral de -2,5 a -3,5. A los 12 meses se produjeron fracturas en el 1,6% del grupo de romozumab y en el 2,1% del grupo de placebo (HR 0,75, IC del 95%: 0,53 a 1,05). El estudio ARCH asignó aleatoriamente a 4.093 mujeres posmenopáusicas de entre 55 y 90 años en una proporción de 1:1 a 210 mg de romozumab mensualmente o 70 mg de alendronato semanalmente durante 12 meses, utilizando un diseño doble doble ciego. El resultado a los 12 meses de romozumab seguido de 12 meses de alendronato fue superior a 24 meses de alendronato en la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.⁽²⁹⁾

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.6 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

ROMOSOZUMAB	ESTUDIO	DURACIÓN	DURACIÓN MÁXIMA
	FRAME/ ARCH	1 año	1 año

Algoritmo de continuación del tratamiento a largo plazo. Adaptado de Riancho et al.⁽⁹⁾



En relación con su uso cabe distinguir tres periodos:

- Primer periodo (5 años de BP orales o 3 años de zoledronato): se aconseja administrar el farmaco sin interrupción durante un periodo de 5 años en el caso de los BP orales y de 3 años para el zoledronato.
- Segundo periodo: tras ese primer periodo (es decir, tras 5 años de BP orales o 3 años de zoledronato) se puede interrumpir el tratamiento temporalmente si se cumplen los requisitos necesarios para iniciar unas “vacaciones terapeuticas”. O alargar terapia a 10 años en BP o 6 años Zoledronato.
- Tercer periodo (tras 10 años de tratamiento continuado o intermitente con BP orales, o 6 años de tratamiento con zoledronato): no se dispone de estudios de calidad para guiar la toma de decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-** Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, Fiter Aresté J, Gifre L, Gómez Vaquero C, Candelas Rodríguez G, Francisco Hernández FM, Guañabens Gay N. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 Jul-Aug;15(4):188-210. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.09.004. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30470636.
- 2.-** Nogués X, Martínez-Laguna D. Update on osteoporosis treatment. *Med Clin (Barc)*. 2018 Jun 22;150(12):479-486. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.019. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29179892.
- 3.-** Conley RB, Adib G, Adler RA, Åkesson KE, Alexander IM, Amenta KC, Blank RD, Brox WT, Carmody EE, Chapman-Novakofski K, Clarke BL, Cody KM, Cooper C, Crandall CJ, Dirschl DR, Eagen TJ, Elderkin AL, Fujita M, Greenspan SL, Halbout P, Hochberg MC, Javaid M, Jeray KJ, Kearns AE, King T, Koinis TF, Koontz JS, Kužma M, Lindsey C, Lorentzon M, Lyritis GP, Michaud LB, Miciano A, Morin SN, Mujahid N, Napoli N, Olinginski TP, Puzas JE, Rizou S, Rosen CJ, Saag K, Thompson E, Tosi LL, Tracer H, Khosla S, Kiel DP. Secondary Fracture Prevention: Consensus Clinical Recommendations from a Multistakeholder Coalition. *J Bone Miner Res*. 2020 Jan;35(1):36-52. doi: 10.1002/jbmr.3877. Epub 2019 Dec 1. PMID: 31538675.
- 4.-** Ebeling PR, Seeman E, Center J, Chen W, Chiang C, Diamond T, Duque G, Eisman JA, Elliot J, Ganda K, Jesudason D, Jones G, Lyubomirsky G, Major G, Marabani M, March L, Prince RL, Seibel MJ, Stuckey B, Sztal-Mazer S, Stanton S, Waters J and White C. Position Statement on the Management of Osteoporosis – Second Edition. (April 2020) compliments current RACGP Guidelines. <https://healthybonesaustralia.org.au/hcps/guidelines-statements/>
- 5.-** Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, Cooper C, Rizzoli R, Adib G, Al-Daghri N, Campusano C, Chandran M, Dawson-Hughes B, Javaid K, Jiwa F, Johansson H, Lee JK, Liu E, Messina D, Mkinsi O, Pinto D, Prieto-Alhambra D, Saag K, Xia W, Zakraoui L, Reginster J-. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020 Jan;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3. Epub 2019 Nov 13. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2020 Apr;31(4):797-798. PMID: 31720707; PMCID: PMC7018677.
- 6.-** Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *J*

BIBLIOGRAFÍA

Clin Endocrinol Metab 2020;105:dga048.

7.-Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2021. (SIGN publication no. 142). [January 2021]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

8.-Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. Endocr Pract. 2020 May;26(Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL. PMID: 32427503.

9.-Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Rev Osteoporos Metab Miner. 2022; 14 (1): 13-33.

10.- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015;30(1):3 23. 86.

11.-Lopez Delgado L, Riancho Zarrabeitia L, Riancho JA. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis. Expert Metab Toxicol. 2016;12 (4):389 98.

12.- Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, Einhorn T, Napoli N. Atypical Femur Fractures Review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention and clinical management. Endocr Rev. 2018;40:333 68.

13.- Black DM, Geiger EJ, Eastell R, Vittinghoff E, Li BH, Ryan DS, et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. N Engl J Med. 2020; 383(8):743 53.

14.- Inderjeeth CA, Chan K, Kwan K, Lai M. Time to onset of efficacy in fracture reduction with

BIBLIOGRAFÍA

current anti-osteoporosis treatments. *J Bone Miner Metab.* 2012;30:493–503.

15.- FIT Research Group Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4118–24.

16.- Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27:243–54.

17.- Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: Results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1259–69.

18.- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296(24):2927-38.

19.- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures: Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535-41.

20.- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2021. (SIGN publication no. 142). [January 2021]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

21.- Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med* 2018;379(25):2407.

22.- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312. PMID: 17476007.

BIBLIOGRAFÍA

23.- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y-C, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):972-80.

24.- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 2009;361(8):756-65.

25.- Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(7):513-23.

26.- Tsoardi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guanabens N, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017;105:11-7.

27.- Kendler DL, Marin F, Zerbinì CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;391(10117):230-40.

28.- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375(16): 1532-43.

29.- Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377(15):1417-27.

3.7 FRACASO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

José Manuel Cancio Trujillo

El objetivo del tratamiento de la osteoporosis es reducir el riesgo de fractura. Pero, ¿cómo sabemos si una determinada terapia es eficaz o no?. Se convocó a un grupo de Asesores Científicos de la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) para definir variables de resultado que puedan ayudar a los clínicos en la toma de decisiones. ⁽¹⁾

Indicando que para poder valorar que un fármaco no está ejerciendo su efecto deseado, debemos considerar que la adherencia sea correcta, que los niveles de calcio y vitamina D sean adecuados y que la duración del tratamiento ha sido suficiente (un ciclo de remodelado óseo varía en su duración en 3-6 meses, siendo necesario al menos un año de tratamiento para poder evaluar un fallo), considerándose también que solo un reducido porcentaje de pacientes que tienen tales premisas puede decirse que no responde al mismo.

En los procesos sintomáticos la valoración de la respuesta al tratamiento no suele plantear especiales problemas, siin embargo, en los procesos asintomáticos o con síntomas inespecíficos, es más difícil saber si el tratamiento administrado a un paciente concreto está siendo efectivo. Tal es el caso, a modo de ejemplo, de los pacientes con hipercolesterolemia en los que suele determinarse la concentración plasmática de colesterol para valorar la respuesta terapéutica, aunque lo que realmente queremos tratar de evitar en estos pacientes es la aparición de manifestaciones cardiovasculares (infarto de miocardio, angina, etc.). Algo parecido sucede en la osteoporosis. En esta enfermedad el tratamiento va dirigido a evitar la aparición de fracturas, aunque en muchas ocasiones tenemos que medir otras variables para evaluar la respuesta terapéutica, como la densidad mineral ósea (DMO) o los marcadores bioquímicos de la remodelación (MRO). ⁽²⁾

Por lo que respecta a fallo al tratamiento, después de un año de tratamiento con algún fármaco antiosteoporótico, un grupo de expertos internacionales propone los siguientes criterios de valoración de cambio de tratamiento. ⁽¹⁾

1. Incidencia de dos o más fracturas por fragilidad durante el tratamiento.
2. Incidencia de una fractura por fragilidad junto con uno de los siguientes factores:
 - Pérdida significativa de DMO (> 5% en columna lumbar o > 4% en fémur proximal).

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.7 FRACASO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Ausencia de cambios significativos en los MRO (disminución de PINP o CTX > 25% con el tratamiento antirresortivo, o incremento > 25% con el tratamiento osteoformador, a los 6 meses).

3. Ausencia de cambios significativos en los MRO junto con una pérdida significativa de DMO.⁽³⁾

La provisión de criterios pragmáticos para definir el fracaso del tratamiento proporciona una necesidad clínica insatisfecha y puede estimular la investigación sobre una cuestión importante.⁽⁴⁾

El fracaso del tratamiento suele conducir a un cambio de tratamiento (secuencialización). En la mayoría de los casos, será una sustitución de un antirresortivo por otro tratamiento antirresortivo pero la transición a un tratamiento formador de hueso o de doble acción debe considerarse en el caso de una osteoporosis grave. La sustitución del alendronato por el denosumab o el zoledronato se valoró en un estudio clínico con mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que, por término medio, habían sido tratadas durante más de 6 años con alendronato.⁽⁴⁾

En un estudio de Prieto-Alhambra ⁽⁵⁾ se ha llevado a cabo utilizando la base de datos SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria de Cataluña), demostraron que las fracturas incidentes no son infrecuentes entre los pacientes que reciben bifosfonatos orales: casi el 10% de ellos se fracturará en los cinco años posteriores, e incluso en el mejor de los casos (pacientes con un alto cumplimiento del tratamiento), el 3,4% sufrirá una fractura cada año mientras esté en tratamiento.

Los factores predictivos de fractura fueron edad avanzada, fractura previa, bajo peso, artritis, uso de inhibidores de la bomba de protones y déficit de vitamina D . En este estudio además se constató que el tiempo entre la fractura previa y el inicio de tratamiento con bifosfonatos es importante; así, cuando la fractura es reciente (menos de 6 meses) el riesgo de nueva fractura es mayor.

¿QUÉ HACER EN CASO DE FRACASO TERAPÉUTICO?

Considerar un tratamiento alternativo o una reevaluación de las causas de osteoporosis secundaria en pacientes que tienen fracturas recurrentes o una pérdida ósea significativa durante el tratamiento. Aunque una sola fractura durante el tratamiento no es necesariamente una prueba del fracaso del tratamiento, dos o más fracturas por fragilidad son una prueba del fracaso del tratamiento. ⁽⁶⁾

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-** Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzalez-Macias J, Liberman UA, Wahl DA, Seeman E, Kanis JA, Cooper C; IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 Dec;23(12):2769-74. doi: 10.1007/s00198-012-2093-8. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22836278.
- 2.-** Olmos Martínez JM, Martínez García J, González Macías J. Cómo valorar la respuesta al tratamiento de la osteoporosis [How should the response to osteoporosis treatment be evaluated?]. *Rev Clin Esp.* 2008 May;208(5):247-50. Spanish. doi: 10.1157/13119919. PMID: 18457637.
- 3.-** Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, Fiter Aresté J, Gifre L, Gómez Vaquero C, Candelas Rodríguez G, Francisco Hernández FM, Guañabens Gay N. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2019 Jul-Aug;15(4):188-210. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.09.004. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30470636.
- 4.-** Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012;27:817–24. PMID: 224129.
- 5.-** Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, Javaid MK, Judge A, Nogués X, Arden NK, Cooper C, Diez-Perez A. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014 Jan;29(1):268-74. doi: 10.1002/jbmr.2011. PMID: 23761350; PMCID: PMC3867340.
- 6.-** Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract.* 2020 May;26(Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL. PMID: 32427503.

3.8 TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN Y OSTEOPOROSIS SECUNDARIA AL USO DE GLUCOCORTICOIDES

Cristina Ojeda Thies

OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN

Tradicionalmente se ha considerado la osteoporosis un problema postmenopáusico, debido a los efectos de la reducción de estrógenos sobre el tejido óseo. Pero en los últimos años se ha reconocido cada vez más, observándose un aumento de las fracturas por fragilidad en varones debido a un aumento de la esperanza de vida, una vida más sedentaria y una mayor prevalencia de factores de riesgo. La Organización Mundial de la Salud recomienda emplear los mismos umbrales densitométricos para definir la osteoporosis en varones.

A pesar de las ventajas hormonales comparado con las mujeres, uno de cada cuatro varones mayores de 50 años sufrirá una fractura por fragilidad a lo largo de su vida y un cuarto de las fracturas de cadera se producen en varones. Se puede clasificar la osteoporosis en varones en dos categorías (Tabla 1): primaria (subdividiéndose en involucional o senil – en mayores de 70 años – e idiopática), y secundaria (cuando concurren factores de riesgo). La osteoporosis secundaria representa aproximadamente la mitad de los casos en varones, aunque están infradiagnosticados los casos de osteoporosis primaria debido a un menor cribado y menor concienciación tras fracturas en varones.

Tabla 1: Tipos y causas de osteoporosis en el varón

Osteoporosis primaria:

Involucional o senil (varones mayores de 70 años sin otros factores contribuyentes)
Idiopática (varones menores de 70 años sin otros factores contribuyentes)

Osteoporosis secundaria:

Concurren factores contribuyentes como, por ejemplo:
Hipogonadismo (incluyendo terapia de deprivación androgénica para el cáncer de próstata)
Alcoholismo

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.8 TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN Y OSTEOPOROSIS SECUNDARIA AL USO DE GLUCOCORTICOIDES

Tabaquismo
 Sedentarismo
 Exceso de glucocorticoides (endógenos o exógenos)
 Malabsorción (enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar primaria, cirugía bariátrica tipo bypass gástrico)
 Enfermedad renal crónica (hiperparatiroidismo secundario)
 Hiperparatiroidismo primario
 Hipertiroidismo
 Enfermedades sistémicas (neoplasias, mieloma múltiple, mastocitosis)
 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 Infección por VIH
 Enfermedades inflamatorias reumáticas
 Diabetes mellitus tipo 1 y 2
 Fármacos como anticonvulsivantes, quimioterapéuticos, etc.

La prevalencia de la osteoporosis es menor en varones que en mujeres, pero el 30 – 40% de fracturas por fragilidad tienen lugar en varones, y la mortalidad tras estas fracturas es mayor en varones, tanto para fracturas vertebrales como fracturas no vertebrales (Tabla 2). No obstante, la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados de tratamientos antiosteoporóticos sólo incluyen mujeres, acotando la evidencia disponible en el manejo de la osteoporosis en varones.

Tabla 2: Razones de mortalidad por sexo tras una fractura por fragilidad, comparada con población de la misma edad sin fracturas. Fuente: Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*. 1999 Mar 13;353(9156):878-82. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09075-8.

	Razón de mortalidad (mujeres)	Razón de mortalidad (varones)
Fractura de cadera	2.18 (IC 95%: 2.03 – 2.32)	3.17 (IC 95% 2.90 – 3.44)
Fractura vertebral	1.66 (IC 95%: 1.51 – 1.80)	2.38 (IC 95% 2.17 – 2.59)
Fractura mayor	1.92 (IC 95%: 1.70 – 2.14)	2.22 (IC 95% 1.91 – 2.52)

Las recomendaciones de la Endocrine Society de 2012, que siguen vigentes, recomiendan realizar

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.8 TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN Y OSTEOPOROSIS SECUNDARIA AL USO DE GLUCOCORTICOIDES

una densitometría ósea en varones de 70 años o más, así como en varones de 50 a 69 años con factores de riesgo. En varones con osteopenia y sin antecedentes de fractura por fragilidad, se recomienda emplear la herramienta FRAX® para indicar el tratamiento, empleando los mismos umbrales que en mujeres.

El tratamiento estaría indicado en caso de:

T-score de ≤ -2.5 DS en cadera o columna lumbar, en varones de 70 o más años de edad.

T-score entre -1.0 y -2.5 y una probabilidad a 10 años de fractura de cadera de $\geq 3\%$ o de fractura osteoporótica mayor de $\geq 20\%$, según la herramienta FRAX®.

Varones con una fractura osteoporótica previa.

Además de las recomendaciones universales (estilo de vida, nutricionales, ejercicio físico, reducción del consumo de alcohol y de tabaco, prevención de caídas) y de asegurar un aporte adecuado de vitamina D y de calcio, varios fármacos están aprobadas para tratar la osteoporosis del varón. Han demostrado reducir el riesgo de fractura vertebral y mejorar la densidad mineral ósea, tanto en varones eugonadales como hipogonadales, los bifosfonatos orales (ácido alendrónico y risedrónico), el ácido zoledrónico (único que lo estableció como objetivo primario en un ensayo) y la teriparatida. El denosumab está aprobado en varones con elevado riesgo de fractura, y también para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea en el paciente con cáncer de próstata que recibe tratamiento de privación androgénica. Todos los fármacos mencionados (risedronato, ácido zoledrónico, denosumab, teriparatida), salvo el ácido alendrónico tienen indicación en España en ficha técnica para la osteoporosis del varón. El algoritmo básico de tratamiento queda reflejado en la Figura 1.

Respecto al tratamiento hormonal, no hay datos de eficacia en la reducción de fracturas con testosterona, por lo que sólo estaría indicada en varones con hipogonadismo sintomático, aconsejándose asociar además otro tratamiento antiosteoporótico.

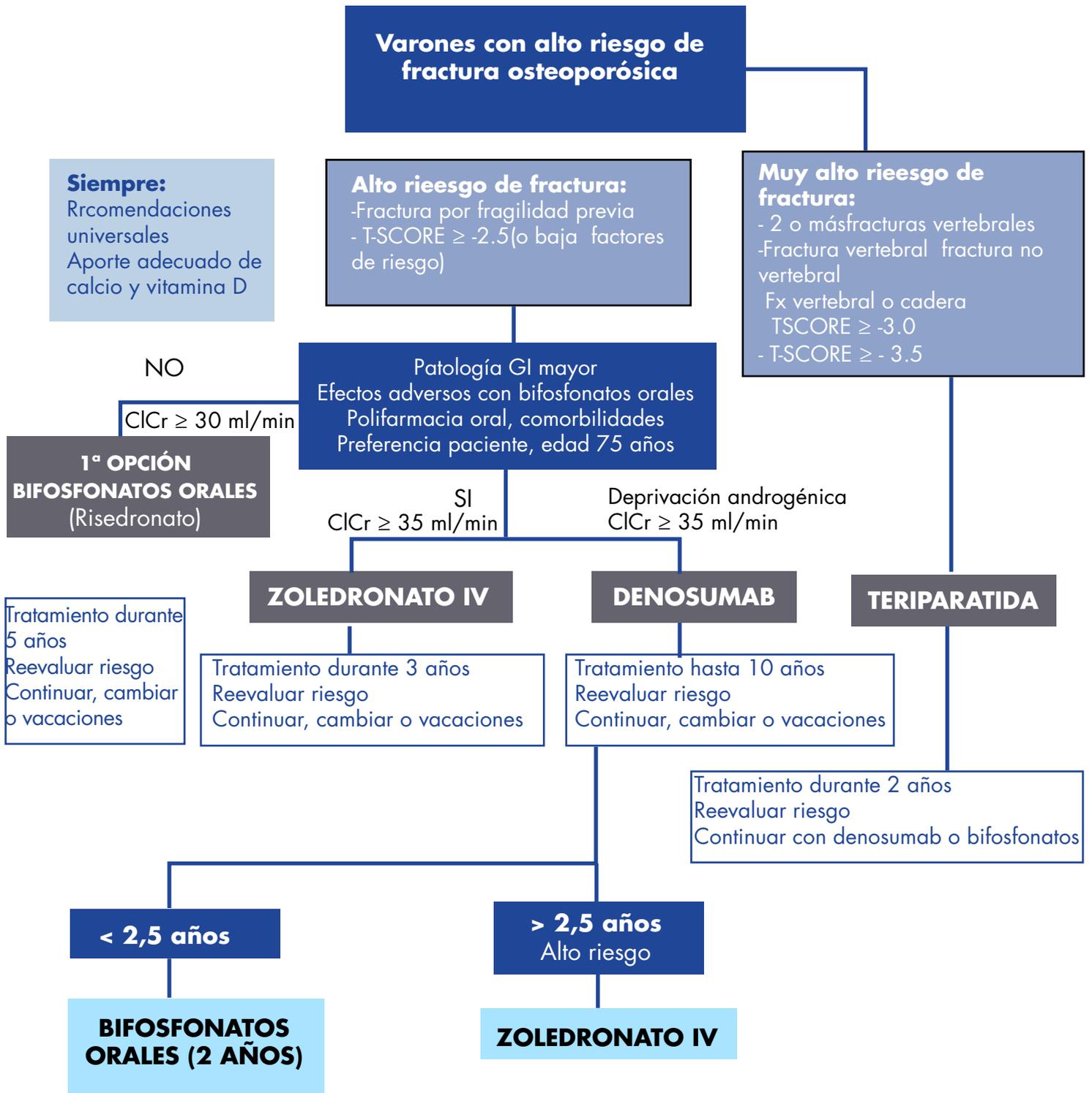
Las recomendaciones sobre la duración del tratamiento y sobre las pautas secuenciales son similares a las de la osteoporosis en mujeres.

GUÍA SECOT-SEGG DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURA POR FRAGILIDAD

2ª ACTUALIZACIÓN 2022

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.8 TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN Y OSTEOPOROSIS SECUNDARIA AL USO DE GLUCOCORTICOIDES



3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.8 TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN Y OSTEOPOROSIS SECUNDARIA AL USO DE GLUCOCORTICOIDES

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA AL USO DE GLUCOCORTICOIDES

Entre los numerosos efectos secundarios de los glucocorticoides está la osteoporosis: hasta la mitad de los pacientes que consumen corticoides de forma crónica sufrirán alguna fractura. La osteoporosis inducida por glucocorticoides es la causa más común de osteoporosis secundaria. Afecta muchos pacientes, ya que es un tratamiento muy empleado para muchas enfermedades crónicas. Hay una fuerte correlación entre la dosis total acumulada y la densidad mineral ósea, así como entre la dosis diaria y el riesgo de fractura. Se ha demostrado un aumento del riesgo de fracturas con tratamientos de más de 3 meses de prednisona; el riesgo cae gradualmente una vez suspendido el tratamiento. La pérdida de masa ósea tras iniciar el tratamiento con glucocorticoides tiene dos fases: una rápida los 6 – 12 primeros meses, seguido de una caída más lenta pero progresiva. Se pierde sobre todo hueso trabecular, afectándose más la columna vertebral, aunque también otras regiones como la cadera. Se produce a través de varios mecanismos: (1) aumento de la resorción ósea, fundamentalmente al activarse el RANKL y suprimirse la osteoprotegerina; (2) reducción de la osteofórmación, al suprimir la expresión de genes Wnt e inhibir la proliferación de osteoblastos; y (3) disminución de la vascularización local.

La combinación de estos mecanismos da lugar a que puedan aparecer fracturas con densidades minerales óseas no excesivamente bajas, ya que los glucocorticoides afectan sobre todo la microarquitectura ósea. Por ello, el trabecular bone score (TBS) y el FRAX® ajustado con TBS podrían tener utilidad en estos pacientes en especial. Una limitación de la herramienta FRAX® en los pacientes en tratamiento con glucocorticoides es que sólo pondera el tratamiento como sí / no, y no tiene en cuenta ni la dosis ni la duración del tratamiento. Se recomienda multiplicar el riesgo de fractura osteoporótica mayor por 1.20 (edad entre 40 – 60 años) o 1.15 (edad mayor de 60 años) en pacientes que reciban una dosis de ≥ 7.5 mg/día de prednisona o equivalente.

En cualquier caso, se recomienda evaluar el riesgo de fractura (preferentemente usando la herramienta FRAX®) en todo paciente que reciba o vaya a recibir tratamiento con glucocorticoides, e iniciar el tratamiento lo antes posible si está indicado. Las recomendaciones de cuándo iniciar tratamiento farmacológico tienen matices entre las diferentes guías clínicas, y se resumen en la tabla 3.

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.8 TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN Y OSTEOPOROSIS SECUNDARIA AL USO DE GLUCOCORTICOIDES

TABLA 3: Recomendaciones de las guías clínicas españolas más recientes sobre cuándo iniciar tratamiento farmacológico en la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Guía Clínica	Recomendación de iniciar tratamiento en osteoporosis por glucocorticoides
Ministerio de Sanidad (2010) SECOT (2015)	Pacientes que reciban una dosis diaria equivalente de ≥ 5 mg de prednisona durante ≥ 3 meses
Sociedad Española de Reumatología (2019)	<p>Tratamiento durante más de 3 meses y:</p> <p>dosis inicial ≥ 30 mg de Prednisona</p> <p>mujeres postmenopáusicas y varones > 50 años con dosis ≥ 5 mg/día y, además</p> <p>fractura previa por fragilidad</p> <p>T-score ≤ -1.5</p> <p>elevado riesgo de fracturas ($\geq 3\%$ para fractura de cadera o $\geq 10\%$ de fractura osteoporótica mayor sin densitometría [$\geq 7.5\%$ con densitometría]).</p> <p>Mujeres premenopáusicas y varones < 50 años con dosis ≥ 7.5 mg/día y, además</p> <p>fractura previa por fragilidad</p> <p>Z-score ≤ -3.0</p> <p>Pacientes con pauta intermitente de corticoides</p> <p>dosis acumulada de prednisona ≥ 5 g/año</p> <p>pérdida de $\geq 10\%$ de DMO/año en densitometría</p>
Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (2022)	<p>mujeres postmenopáusicas y varones > 50 años que reciban o vayan a recibir ≥ 5 mg/día de prednisona durante más de 3 meses; mujeres premenopáusicas y varones < 50 años, si existen fracturas previas</p> <p>la DMO es baja</p> <p>dosis de glucocorticoides muy alta [p.ej. ≥ 30 mg/día de prednisona durante más de 3 meses].</p>

3. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

3.8 TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN Y OSTEOPOROSIS SECUNDARIA AL USO DE GLUCOCORTICOIDES

También estarían indicadas siempre las medidas generales de la osteoporosis (estilo de vida, dieta, ejercicio...) y asegurar un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Asimismo, se recomienda emplear la dosis mínima posible de glucocorticoides y durante el menor tiempo posible, recurriendo si es necesario al uso de otros fármacos inmunosupresores o biológicos.

Los bifosfonatos orales (risedronato y alendronato) o el ácido zoledrónico parenteral, que han demostrado estabilizar o aumentar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de fracturas en comparación con grupos control. Según las fichas técnicas, los fármacos indicados en la osteoporosis inducida por glucocorticoides en España son el ácido risedrónico, el ácido zoledrónico, denosumab y la teriparatida. Se recomienda la teriparatida en pacientes con antecedentes de fractura, con muy alto riesgo de fractura o refractarios a otros tratamientos o con contraindicación a otros tratamientos. El denosumab produce un aumento de la densidad mineral ósea superior a los bifosfonatos, pero sin diferencias en la reducción del riesgo de fracturas o en los efectos adversos. Dado que es previsible poder suspender el tratamiento al ceder la necesidad de tratamiento con corticoides, y para prevenir el efecto rebote asociado a la suspensión de denosumab, la SEIOMM recomienda optar primero por los bifosfonatos y reservar el denosumab cuando el riesgo de fractura sea elevado y no sea posible emplear otros antirresortivos.

El tratamiento deberá mantenerse tanto como dure la terapia con glucocorticoides, y durante al menos 6 meses tras la suspensión de éstos, salvo que el paciente haya sufrido fracturas por fragilidad, en cuyo caso se continuará.

BIBLIOGRAFÍA

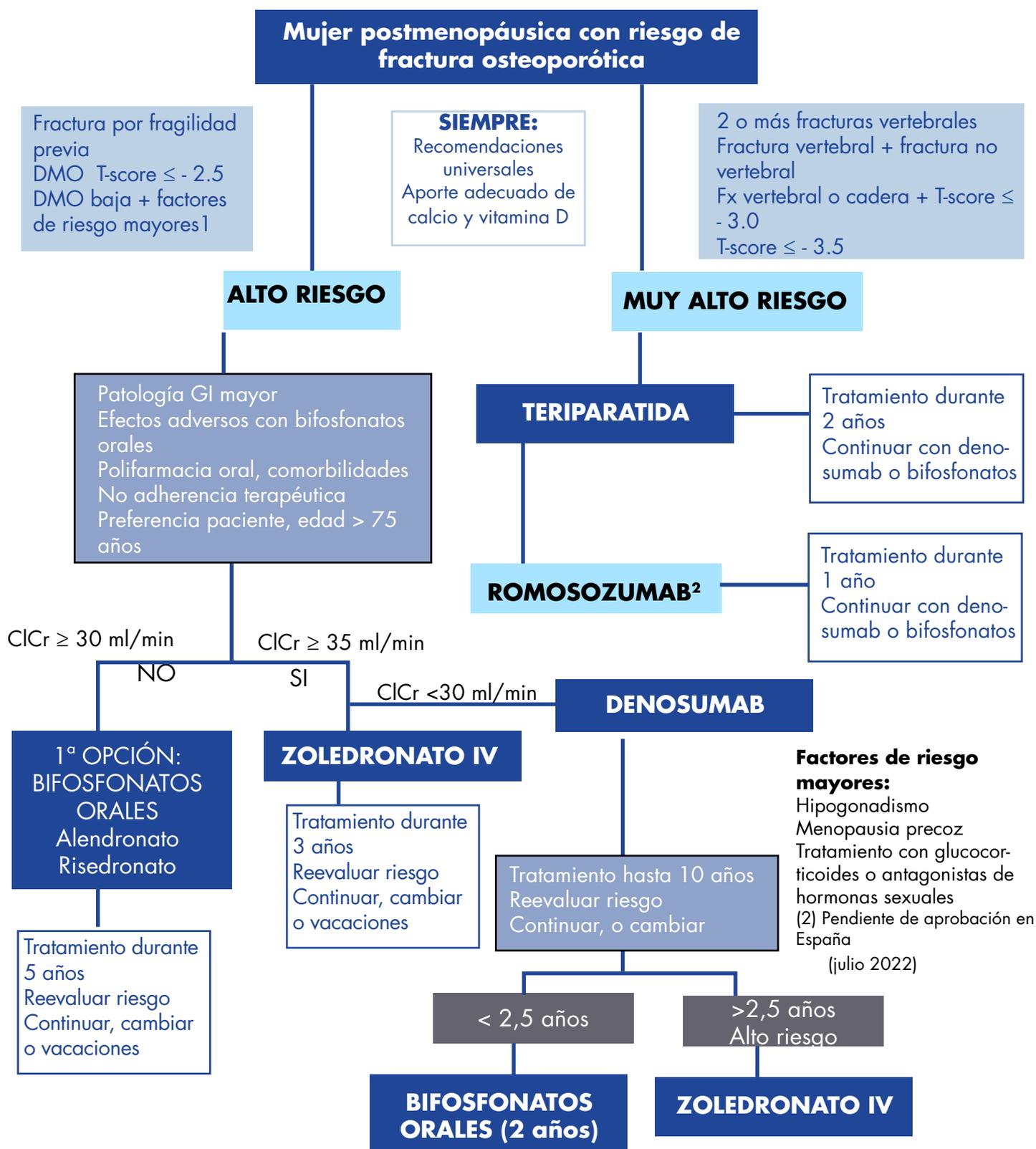
1. Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Jun;36(2):399-419. doi: 10.1016/j.ecl.2007.03.008.
2. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999 Mar 13;353(9156):878-82. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09075-8.
3. Gennari L, Bilezikian JP. New and developing pharmacotherapy for osteoporosis in men. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Feb;19(3):253-264. doi: 10.1080/14656566.2018.1428559.
4. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, Humphrey MB, Lane NE, Magrey M, Miller M, Morrison L, Rao M, Robinson AB, Saha S, Wolver S, Bannuru RR, Vaysbrot E, Osani M, Turgunbaev M, Miller AS, McAlindon T. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137.
5. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011 Mar;22(3):809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
7. Etxebarria-Foronda I, Caeiro-Rey JR, Larrainzar-Garijo R, Vaquero-Cervino E, Roca-Ruiz L, Mesa-Ramos M, Merino Pérez J, Carpintero-Benitez P, Fernández Cebrián A, Gil-Garay E. Guía SECOT-GEIOS en osteoporosis y fractura por fragilidad. Actualización. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2015 Nov-Dec;59(6):373-93. doi: 10.1016/j.recot.2015.05.007.
8. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, Fiter Aresté J, Gifre L, Gómez Vaquero C, Candelas Rodríguez G, Francisco Hernández FM, Guañabens Gay N. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2019 Jul-Aug;15(4):188-210. English, Spanish.

BIBLIOGRAFÍA

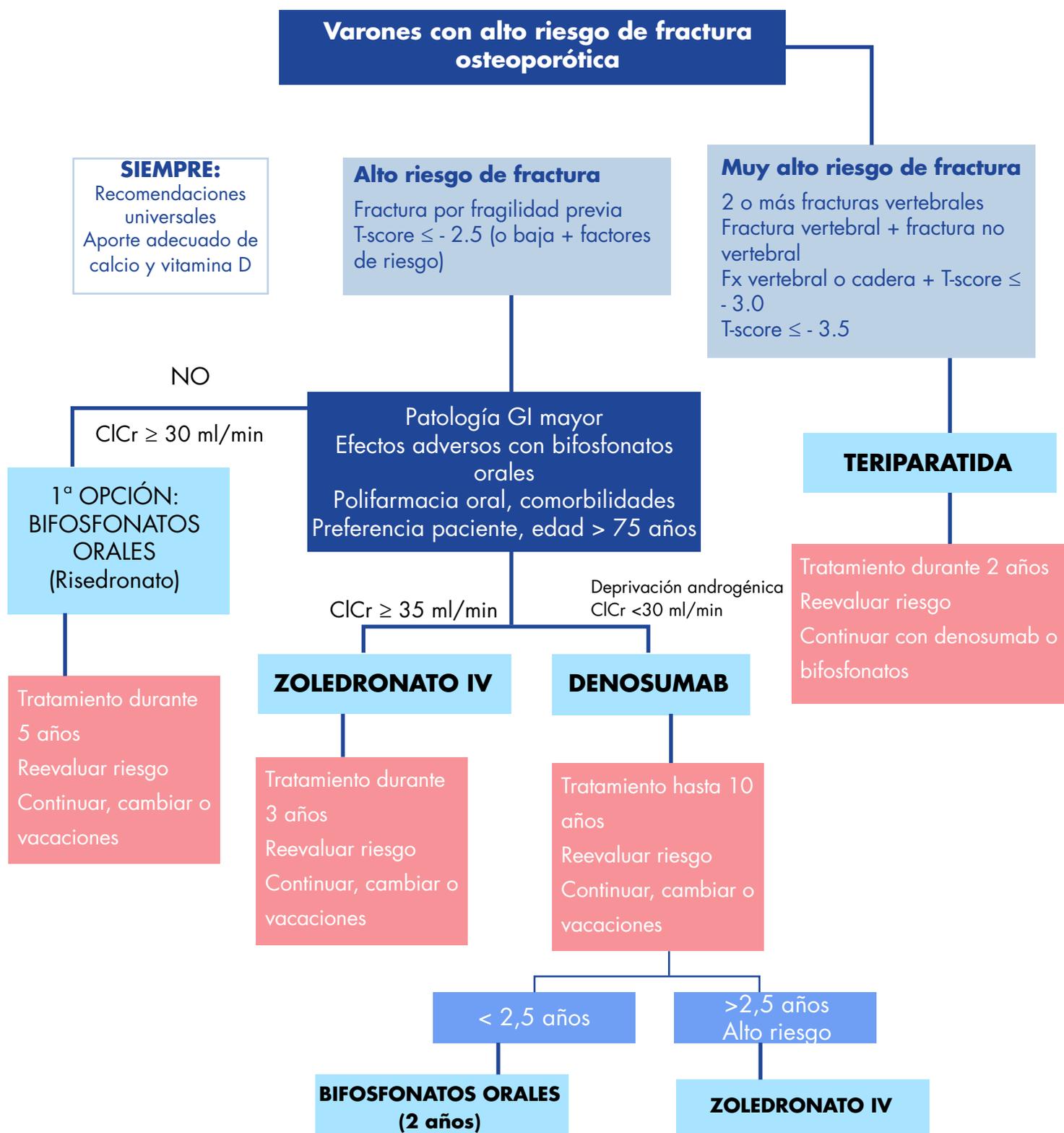
doi: 10.1016/j.reuma.2018.09.004.

9. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL; SEIOMM Osteoporosis Guidelines Writing Group. Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022 Jun 5:S2254-8874(22)00035-2. doi: 10.1016/j.rceng.2021.12.008. Epub ahead of print.

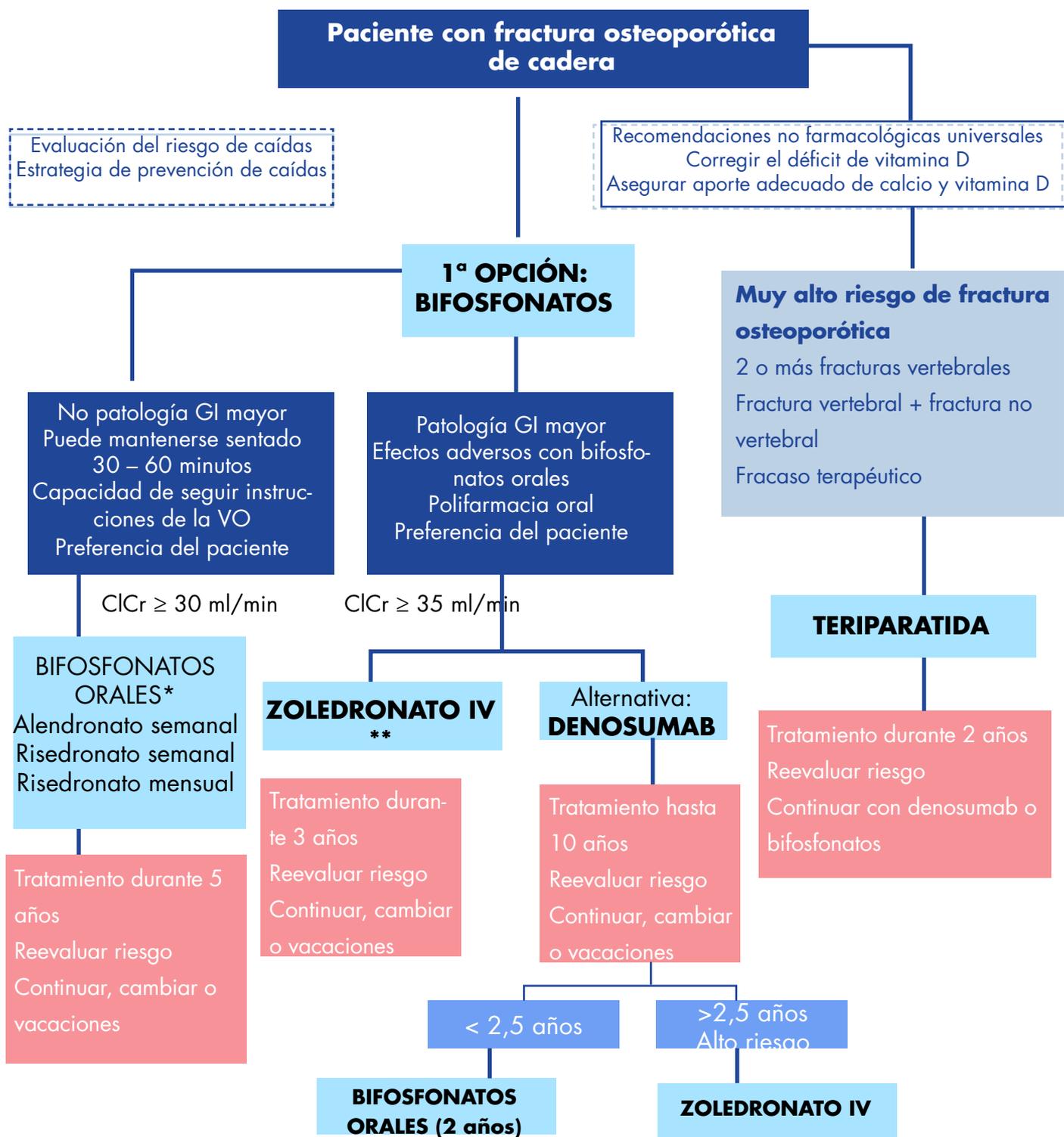
4.1 ALGORITMO DE OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS



4.2 ALGORITMO DE OSTEOPOROSIS EN VARONES CON ALTO RIESGO DE FRACTURA



4.3 ALGORITMO DE OSTEOPOROSIS TRAS FRACTURA DE CADERA



*El Ibandronato no ha demostrado reducir el riesgo de fractura de cadera

** En fracturas tratadas mediante síntesis, se recomienda demorar la administración de ácido zoledrónico al menos 2 semanas

