



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS: LA IMPORTANCIA DE IDENTIFICAR LA POBLACIÓN DE ALTO RIESGO

SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ EFICACIA
- ▶ SEGURIDAD
- ▶ DURACIÓN
- ▶ ROMOSUZUMAB: el último fármaco comercializado para la osteoporosis
- ▶ IDEAS CLAVE



INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) se caracteriza por una baja densidad mineral ósea (DMO) y el deterioro de la microarquitectura del hueso que predisponen a un mayor riesgo de fracturas por fragilidad que provocan dolor, discapacidad y reducción de la calidad de vida¹⁻³. Por ello, el objetivo del tratamiento de la OP debe ser la prevención de fracturas y la medida de la eficacia de los tratamientos debe orientarse a la capacidad para reducir su incidencia².

Las fracturas más frecuentes y relevantes son las producidas en fémur proximal, columna vertebral y antebrazo distal². Las fracturas vertebrales son las más comunes y, aunque aproximadamente dos tercios son asintomáticas, son un factor de riesgo (FR) para posteriores fracturas^{1,4}. En concreto, la fractura de cadera es la que se relaciona con una mayor mortalidad y pérdida de funcionalidad (un 26% de los afectados morirá en los 12 meses siguientes a la fractura y sólo un 52% de los pacientes será capaz de vivir en su propia casa después de 120 días)¹, por lo que constituye la variable de eficacia de mayor relevancia clínica⁵.

Si bien existe una relación inversa entre la DMO y el riesgo de fractura, su poder predictivo para la fractura está relacionado con la edad, la calidad y forma del hueso, la tendencia a las caídas y otros factores de riesgo, como los antecedentes de fractura⁶. De hecho, la mayoría de las fracturas por fragilidad se producen en pacientes con T-score $>-2,5$ (es decir, sin osteoporosis densitométrica)^{2,6}. Por ello, las Guías sobre el manejo de la osteoporosis recomiendan el tratamiento farmacológico para aquellos pacientes con un riesgo de fractura alto, teniendo en cuenta para evaluar este riesgo no sólo la DMO, sino factores de riesgo clínicos⁷. Se han desarrollado varias herramientas de cálculo del riesgo, capaces de integrar múltiples factores, de las cuales la más popular y ampliamente utilizada es el FRAX^{®2}.

Siendo la edad un FR independiente para fracturas por fragilidad, a menudo la OP requiere un abordaje a largo plazo en el que las medidas no farmacológicas juegan un papel fundamental y los medicamentos no lo son todo (ver ficha [i-botika](#)). Entre las medidas de prevención de fracturas se recomienda un estilo de vida saludable, incluyendo dieta equilibrada y ejercicio físico regular, evitar el tabaco, limitar el consumo de alcohol e implementar medidas para la prevención de caídas².

Por otra parte, la eficacia de los fármacos disponibles es limitada, y no se conoce su duración adecuada; tanto el número de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento (fractura) (NNT) como el tiempo hasta que se produce ese beneficio son elevados y los fármacos poseen efectos secundarios a tener en cuenta^{8,9}. Además, algunos fármacos tienen un límite de duración de tratamiento autorizado (teriparatida, romosozumab), o plantean muchas dificultades para su suspensión (denosumab)¹. Todo esto hace que sea necesario realizar una minuciosa valoración del balance beneficio/riesgo de los tratamientos y una reflexión sobre el manejo individual de cada paciente a largo plazo, antes de iniciar un tratamiento farmacológico.

Otros aspectos del manejo de la OP se pueden consultar en el [INFAC](#) que resume las recomendaciones del [Consenso sobre la osteoporosis postmenopáusica en la CAV](#) del 2015. En este número del boletín INFAC se van a revisar algunos aspectos del tratamiento farmacológico de la OP que resultan controvertidos.

EFICACIA

Todos los fármacos para el tratamiento de la OP han demostrado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales, pero solo algunos la han demostrado en la prevención de fracturas no-vertebrales y de cadera. No hay estudios en prevención primaria de OP en mujeres menores de 65 años, ni que demuestren reducción de fracturas en mujeres con osteopenia¹⁰. Muchos estudios están basados en variables subrogadas como DMO que, como se ha señalado más arriba, no siempre se correlaciona con las fracturas.

Es necesario destacar que el beneficio de los fármacos en números absolutos es modesto. Según un reciente meta-análisis¹¹ que incluye tanto pacientes en prevención primaria como secundaria, es necesario tratar a 200 mujeres postmenopáusicas durante 12,1 meses con bisfosfonatos (BF) (alendronato, risedronato o ácido zoledrónico) para prevenir una fractura clínica vertebral y durante 20,3 meses para prevenir una fractura de cadera. En cuanto a denosumab, según datos del estudio FREEDOM, donde la fractura de cadera era una variable secundaria, sería necesario tratar 230 mujeres durante 3 años para prevenir una fractura de cadera^{10,12}.

Otro aspecto a tener en cuenta es que existen pocos ensayos comparativos entre fármacos, y las comparaciones indirectas no son adecuadas porque las poblaciones de los estudios son diferentes (variabilidad en los niveles de riesgo basal, de exposición previa a fármacos...) ^{2,13}. Además, los estudios en hombres son escasos y no incluyen variables principales de reducción de riesgo de fracturas, por lo que las recomendaciones de tratamiento farmacológico para los hombres son, en su mayoría, extrapolación de los estudios en mujeres^{3,13}.

Tabla 1. Evidencia de la eficacia en la reducción del riesgo de fractura vertebral y de cadera, y otras características de los tratamientos farmacológicos más frecuentes para la osteoporosis^{3,5,9,14,15}

	Fármaco	Fractura vertebral			Fractura de cadera		Autorizado en hombres	Vía de administración	Periodicidad	Coste tto/mes
		Prevención Primaria (sin fractura vertebral previa)	Prevención secundaria (con fractura vertebral previa)	Prevención Primaria (sin fractura vertebral previa)	Prevención secundaria (con fractura vertebral previa)	Prevención secundaria (con fractura vertebral previa)				
Antirresortivo	Alendronato ^{16,17}	Sí	Sí	No	No	Sí ^a	No	Oral	Semanal	10,0 €
	Risedronato ¹⁸⁻²⁰	No	Sí	No ^b		Sí ^b	No Sí No	Oral	Diario Semanal Mensual	19,8 € 19,8 € 21,3 €
	Ibandronato ²¹	No	Sí	No		No	No	Oral	Mensual	13,0 €
	Ác. Zoledrónico ^{22,23}	Sí ^c	Sí ^d	No ^c		Sí ^d	Sí	Intravenosa (H)	Anual	2,4 €
	Denosumab ²⁴	Sí ^e	Sí ^e	Sí ^{a,e}		Sí ^{a,e}	Sí	Subcutánea	Semestral	37,7 €
MSRE	Raloxifeno ²⁵	Sí	Sí	No ^a		No ^a	No	Oral	Diario	20,6 €
	Bazedoxifeno ²⁶	Sí ^f	Sí ^f	No ^{a,f}		No ^{a,f}	No	Oral	Diario	34,4 €
Osteoformador	Teriparatida ²⁷	No	Sí	No		No ^{a,g}	Sí	Subcutánea	Diario	252,2 €
Mecanismo dual	Romosozumab ^{28,29}	Sí ^h	Sí	No ^{a,h}		Sí ^{a,i}	No	Subcutánea	Mensual	466,9 €

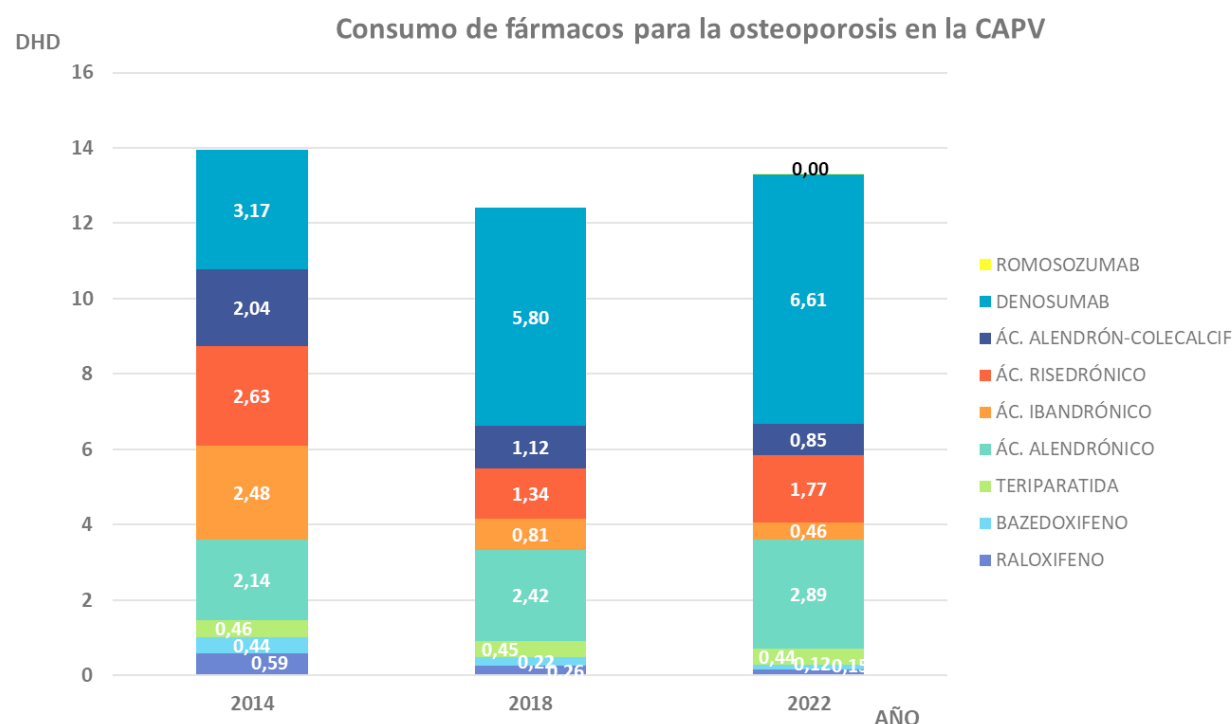
MSRE: moduladores selectivos del receptor de estrógeno; H: Hospitalario. (Se indica "No", tanto cuando no hay evidencia de prevención de fracturas, como cuando hay evidencia de que no las previene).

^aVariable secundaria; ^b% de pacientes con fractura vertebral previa≈40%; ^c% de pacientes con fractura vertebral previa≈13%; ^d% de pacientes con fractura vertebral previa≈63%; ^e% de pacientes con fractura vertebral previa≈24%; ^f% de pacientes con fractura vertebral previa≈56%; ^g Se redujeron fracturas no vertebrales, pero no fue concluyente para fractura de cadera; ^h% de pacientes con fractura vertebral previa≈18%; ⁱ No mostró reducción de riesgo a los 12 o 24 meses, pero sí a los 33 meses.

En la tabla 1 se puede consultar si los fármacos aprobados en España para el tratamiento y/o prevención de la OP han demostrado su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales y de cadera, tanto en prevención primaria como secundaria, así como su vía de administración, posología y coste, y si su uso está autorizado en hombres.

El cuadro 1 muestra las recomendaciones de uso de los diferentes fármacos para la OP que realizan las guías basándose en su eficacia y seguridad. En los datos de consumo de los últimos años en la CAV (ver figura 1) se puede apreciar que, a pesar de que los BF son los fármacos de elección, su prescripción ha ido reduciéndose progresivamente. Por el contrario, el consumo de denosumab que se considera alternativa a los BF, se ha duplicado desde 2014.

Figura 1. Consumo de fármacos para la osteoporosis en los años 2014, 2018 y 2022 en la CAPV en DHD*



*Datos procedentes del sistema de información del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas de la Dirección de Farmacia del Departamento de Salud del Gobierno Vasco.

Cuadro 1. Lugar en terapéutica de los fármacos para la osteoporosis^{1,5,7,14,45}

Los datos disponibles muestran que los efectos beneficiosos sobre el riesgo de fracturas se limitan a pacientes con osteoporosis definida por la presencia de fracturas vertebrales preexistentes y/o aquellos con valores de DMO que se encuentran dentro o cerca del rango osteoporótico (T -puntuación ≤ -2.5)⁶.

Los **bisfosfonatos** se consideran los fármacos de elección, siendo el alendronato el más coste/efectivo. El ácido zoledrónico sería una alternativa para aquellas personas con problemas de adherencia al tratamiento.

Denosumab se considera un fármaco de 2.ª línea para pacientes en los que los BF no se pueden utilizar por contraindicación, intolerancia o imposibilidad de cumplir el tratamiento. Existe preocupación por los datos de aumento del riesgo de fractura vertebral tras la interrupción del tratamiento, por lo que antes de iniciar denosumab debe abordarse con los pacientes la necesidad de un tratamiento a largo plazo.

Raloxifeno y **bazedoxifeno** se posicionan como 3. línea de tratamiento si no se toleran los BF o denosumab. Se prefiere raloxifeno por disponer de más datos de seguridad y menor coste.

Teriparatida se reserva para personas con alto riesgo de fractura y al menos una fractura por fragilidad. Duración máxima del tratamiento: 24 meses.

Romosozumab no se considera terapia inicial. La dudosa relevancia clínica de los efectos observados, el desconocimiento de los efectos a largo plazo añadido a sus problemas de seguridad, especialmente a nivel cardiovascular, hacen muy difícil encontrar un perfil de pacientes susceptibles de beneficiarse de un tratamiento con romosozumab. Duración máxima del tratamiento: 12 meses.

El perfil de seguridad de los fármacos es un factor importante a la hora de elegir el tratamiento más adecuado para el paciente, más si cabe en el caso de la OP, por su carácter preventivo. En la tabla 2 se detallan, para cada fármaco, las contraindicaciones, recomendaciones de ajuste en insuficiencia renal y los efectos adversos más frecuentes, así como otros que, a pesar de ser clasificados como raros, merecen ser tenidos en cuenta por su gravedad.

Entre estos últimos, destacan la aparición de fracturas femorales atípicas (FFA) y la osteonecrosis de mandíbula (ONM), como efectos adversos poco frecuentes asociados tanto a los BF como a denosumab y romosozumab.

Las FFA son frecuentemente bilaterales, pueden presentarse sin traumatismo previo o siendo éste mínimo, y pueden aparecer semanas o meses antes de una fractura completa de fémur. En el caso de los BF, el riesgo se incrementa con la duración del tratamiento³⁰. También se han observado FFA asociadas al uso de denosumab a los 2,5 años de tratamiento³¹, y de romosozumab.

Tabla 2. Contraindicaciones, recomendaciones de ajuste en insuficiencia renal y efectos adversos de los fármacos para la osteoporosis^{9,32}

Fármaco	Contraindicaciones	Utilización en insuficiencia renal	Efectos adversos frecuentes ^a	Efectos adversos raros destacables ^a
Bisfosfonatos orales (alendronato, risedronato, ibandronato)	- Hipocalcemia. - Imposibilidad de permanecer en posición erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos. - Factores que retrasan el vaciamiento gástrico (estenosis esofágica, acalasia...). - Embarazo y lactancia	Alendronato: - ClCr <35 ml/min: no se recomienda su uso por falta de experiencia. Risedronato: - ClCr <30 ml/min: contraindicado Ibandronato: - ClCr <30 ml/min: no se recomienda su uso por falta de experiencia.	- Hipocalcemia. - Efectos adversos del tracto gastrointestinal superior (reflujo gastroesofágico, esofagitis erosiva, dolor abdominal, dispepsia etc.) - Dolor musculoesquelético	- Osteonecrosis mandibular - Fractura femoral atípica - Uveitis
Bisfosfonatos IV (Ác. zoledrónico)	- Hipocalcemia. - Embarazo y lactancia.	ClCr < 35 ml/min: contraindicado.	- Hipocalcemia. - Enfermedad postinfusional tipo gripe - Dolor musculoesquelético.	- Osteonecrosis mandibular - Fractura femoral atípica - Uveitis
Denosumab	- Hipocalcemia (la ficha técnica recomienda medir niveles de calcio antes de cada dosis de denosumab). - No recomendado en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anti-conceptivo.	- No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. - No se dispone de datos en tratamiento a largo plazo con ClCr <30 ml/min.	- Hipocalcemia. - Fracturas vertebrales no traumáticas tras la interrupción del fármaco (Nota FV AEMPS) - Infecciones del tracto urinario y respiratorio. - Reacción en el punto de inyección - Dolor musculoesquelético	- Osteonecrosis mandibular - Fractura femoral atípica

Fármaco	Contraindicaciones	Utilización en insuficiencia renal	Efectos adversos frecuentes ^a	Efectos adversos raros destacables ^a
Raloxifeno	– Antecedente pasado o actual de ETV (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa de la retina) – Insuficiencia hepática (incluyendo colestasis) – Sangrado uterino inexplicado. – Insuficiencia renal grave. – Mujeres potencialmente fértiles. – Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio.	– ClCr 30-60 ml/min: utilizar con precaución. – ClCr <30 ml/min: contraindicado	– Sofocos. – Tromboembolismo venoso.	– Ictus
Bazedoxifeno	– Presencia o antecedentes de ETV, tales como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis venosa de la retina. – Sangrado uterino inexplicado. – Presencia de signos o síntomas de cáncer de endometrio. – Mujeres potencialmente fértiles	– ClCr <30 ml/min: utilizar con precaución ya que no se ha evaluado suficientemente en esta población.	– Sofocos. – Tromboembolismo venoso.	– Ictus
Teriparatida	– Hipercalcemia preexistente. – Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina. – Enfermedades metabólicas óseas (incluyendo hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget) distintas a la OP primaria u OP inducida por GC. – Antecedentes de radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto. – Tumores óseos o metástasis óseas. – Embarazo y lactancia	– ClCr 30-60 ml/min: usar con precaución. – ClCr <30 ml/min: contraindicado.	– Hipercalcemia. – Reacción en el punto de inyección. – Dolor en extremidades.	– Riesgo teórico de osteosarcoma.
Romsozumab	– Hipocalcemia. – Antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.	– ClCr <30 ml/min o diálisis: monitorizar concentración sérica de calcio.	– Reacción en el punto de inyección. – Artralgia. – Nasofaringitis.	– Incremento del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, ictus). – Osteonecrosis mandibular – Fractura femoral atípica – Hipocalcemia

ClCr: aclaramiento de creatinina; ETV: episodio tromboembólico venoso; GC: glucocorticoide; OP: osteoporosis.

^a Lista no exhaustiva de efectos adversos.

En cuanto a la ONM su incidencia es mayor en los pacientes que reciben las dosis más altas de BF o denosumab, empleadas en pacientes con metástasis óseas y cuanto mayor es la duración del tratamiento^{1,9,14}. En pacientes con OP la incidencia es muy baja (entre 1/10.000 y 1/100.000)². En el cuadro 2 se muestran algunas recomendaciones de manejo para BF, denosumab y romosozumab ante un procedimiento odontológico.

Por otro lado, en el caso del denosumab, se ha observado que tras la suspensión del tratamiento se produce un aumento del riesgo de fracturas vertebrales múltiples (FVM), acompañado de un aumento de los marcadores de recambio óseo y una rápida reducción de la DMO (denominado «efecto rebote»)³³. Estas FVM se han diagnosticado después de 6 meses tras la última dosis administrada. Según los datos de un subanálisis post hoc del ensayo FREEDOM, la tasa por 100 pacientes/año de fracturas múltiples tras la suspensión del tratamiento fue superior para denosumab que para placebo (4,2 [IC95% 2,8-5,7] vs 3,2 [IC95% 1,4-5,5]). Los resultados indican, además, un riesgo cuatro veces mayor (Odds Ratio 3,9 [IC95% 2,1-7,2]) en las pacientes con fracturas previas al tratamiento respecto a las que no las tenían³⁴.

Cuadro 2. Procedimientos odontológicos invasivos y riesgo de osteonecrosis mandibular (ONM): manejo de BF, denosumab o romosozumab^{1,2,6,9,35,46,47}

Antes de iniciar:

- Evaluar factores de riesgo para el desarrollo de ONM.
- Someterse a revisión dental y tratamiento preventivo odontológico apropiado.
- Si se indica un procedimiento odontológico invasivo (exodoncia o implante) se aconseja posponer el inicio del tratamiento antirresortivo hasta la cicatrización completa de la herida quirúrgica². No administrar denosumab a pacientes con patologías dentales o mandibulares activas que requieran cirugía, ni a pacientes que no se hayan recuperado tras una cirugía maxilofacial previa⁴⁶.

Durante el tratamiento:

- Mantener una buena higiene bucal, someterse a revisiones dentales rutinarias y comunicar inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación)^{1,6,46}.
- Lo ideal es minimizar los procedimientos dentales invasivos, pero si están indicados pueden llevarse a cabo con seguridad y éxito en la mayoría de los pacientes. No hay datos que demuestren que la interrupción del tratamiento reduzca el riesgo de ONM, por lo que no se recomienda la interrupción del tratamiento a los pacientes a los que se vaya a realizar un procedimiento dental¹. Tampoco hay datos suficientes que avalen el uso de marcadores de recambio óseo, como CTX, para evaluar el riesgo de ONM previo a un procedimiento dental invasivo^{2,48}.
 - BF: si existen otros factores adicionales de riesgo de osteonecrosis de los maxilares o el procedimiento quirúrgico va a ser extenso se puede considerar una suspensión temporal del tratamiento con BF².
 - Denosumab: en los procedimientos dentales electivos para los que el dentista exige la interrupción del tratamiento, parece prudente realizar el procedimiento preferiblemente unos 5 meses después de la última inyección de denosumab y reanudar el tratamiento en cuanto la lesión esté curada, aunque esto se basa en la opinión de expertos³⁵.
- En los pacientes con cáncer que reciban tratamiento con BF por vía intravenosa, evitar intervenciones dentales invasivas. En el caso de que no se puedan evitar, se recomienda interrumpir el tratamiento durante un tiempo como medida de precaución, teniendo en cuenta la situación clínica individual del paciente⁴⁷.

Teniendo en consideración el riesgo de FVM, diversos organismos recomiendan realizar una cuidadosa evaluación de la indicación del denosumab antes de iniciar el tratamiento, especialmente en los pacientes más jóvenes³⁵, e informar a los pacientes de los riesgos³⁴. Es importante recalcar a los pacientes, que deben seguir el calendario previsto sin omitir ni distanciar las dosis y advertirles de que no suspendan el tratamiento sin consultar a su médico^{34,36}. En los casos en los que denosumab deba suspenderse, las guías recomiendan instaurar un tratamiento alternativo con BF^{1,2,37}.

DURACIÓN

La duración óptima del tratamiento de la OP con fármacos antirresortivos no está establecida, por lo que es necesario reevaluar periódicamente su necesidad de forma individualizada para interrumpirlos cuando el balance beneficio-riesgo sea desfavorable. En cuanto a los osteoformadores, teriparatida se puede utilizar como máximo durante 24 meses (no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente) y romosozumab durante 12 meses⁹. Tras la retirada de denosumab, teriparatida o romosozumab se recomienda continuar con un tratamiento antirresortivo⁹.

La incertidumbre sobre la duración del tratamiento con la mayoría de los fármacos para la OP ha llevado a proponer diferentes estrategias de uso secuencial de fármacos para tratar de conseguir la máxima eficacia con el menor riesgo de complicaciones, sin que actualmente se disponga de resultados sobre reducción de fracturas que inclinen la balanza a favor de alguna de las estrategias^{2,14,38}.

FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS: DURACIÓN INCIERTA

Los fármacos antirresortivos no tienen una duración máxima aprobada. La evidencia disponible sobre el perfil de eficacia-seguridad abarca periodos máximos de 10 años para alendronato y denosumab^{24,39}, 9 años para el ácido zoledrónico⁴⁰, 8 años para raloxifeno y bazedoxifeno² y 7 años para risedronato⁴¹. Más allá de estos plazos las recomendaciones de las guías de referencia tienen carácter de consenso de expertos.

En general, las guías coinciden en que debe reevaluarse la necesidad de continuar con BF a los 3-5 años^{1,9,14,37}, motivado por la preocupación de exponer a los pacientes a un mayor riesgo de efectos adversos a largo plazo (ver apartado de efectos adversos) (ver ficha [i-botika](#)). Esta reevaluación debe realizarse desde el enfoque basado en el riesgo clínico de fracturas futuras⁴². Tras la reevaluación del riesgo de fractura, las guías recomiendan continuar con el tratamiento solo en los pacientes que presenten un alto riesgo de fractura^{1,9,14,37}.

En los pacientes que tras 3-5 años de tratamiento con BF presentan un riesgo de fractura bajo o moderado se sugiere interrumpir temporalmente el BF, estrategia conocida como «vacaciones terapéuticas»⁴². Esta estrategia se sustenta en el hecho de que los BF se retienen en el hueso y su efecto persiste durante un tiempo tras la suspensión, sin embargo, la duración óptima de estas «vacaciones terapéuticas» también es desconocida. Si no se producen nuevas fracturas, se considera que un periodo libre de fármaco de 1 a 3 años puede ser un periodo adecuado (1-1,5 años para risedronato e ibandronato, 2 para alendronato y 3 para ácido zoledrónico)^{1,37}, tras el cual se reevaluará el riesgo de fractura para considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento.

En los pacientes en tratamiento con denosumab la estrategia de vacaciones terapéuticas no es aplicable. Tras su retirada no solo no existe un efecto residual como ocurre con los BF, sino que se ha constatado un «efecto rebote» (ver apartado de seguridad)^{1,35,43}. Por ello, las guías recomiendan que la administración de denosumab no se retrase más allá del intervalo de 6 meses e instaurar un tratamiento alternativo con BF tras su retirada (ver cuadro 3)^{1,2,37}.

Cuadro 3. La paradoja de denosumab

Denosumab es señalado por la mayoría de guías y recomendaciones como un fármaco de 2.ª línea para aquellos pacientes en los que los BF no se pueden usar por intolerancia o contraindicación. Sin embargo, cuando por cualquier causa (decisión clínica, falta de adherencia, decisión del paciente...) es necesario retirar denosumab, según las mismas guías, se debe iniciar un BF. En los casos en los que la causa de la no iniciación del BF fuera la intolerancia digestiva cabría la posibilidad de iniciar ácido zoledrónico vía intravenosa, pero en el resto de casos hay pocas opciones y datos limitados para guiar las decisiones de manejo. Una opción sería teriparatida, aunque no hay pruebas de que se prevengan las fracturas en este contexto⁴³.

ROMOSUZUMAB: el último fármaco comercializado para la OP^{5,9,44}

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2 autorizado recientemente en el tratamiento de la OP grave en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura. Presenta un mecanismo dual sobre el remodelado óseo:

- Incrementa la formación de hueso mediante la activación de células de revestimiento óseo, la producción de matriz ósea por los osteoblastos y el reclutamiento de células osteoprogenitoras.
- Produce cambios en la expresión de mediadores de los osteoclastos disminuyendo la resorción ósea.

Se administra por vía subcutánea en 2 inyecciones de manera consecutiva y en lugares separados, una vez al mes durante 12 meses. Después de este tiempo se recomienda suspender romosozumab y continuar con un tratamiento antirresortivo. Durante el tratamiento, las pacientes deben recibir además suplementos de calcio y vitamina D. Es de diagnóstico hospitalario y se requiere visado para su financiación con condiciones más restrictivas que las de la indicación autorizada.

Romosozumab mostró superioridad a los 12 y 24 meses frente a alendronato semanal en reducción de fracturas vertebrales morfométricas y fracturas clínicas en mujeres postmenopáusicas (media de edad 74 años) con osteoporosis grave (fracturas previas y/o DMO <-2,5 en todas las localizaciones), pero no así en fracturas no vertebrales y de cadera (variables secundarias exploratorias). La eficacia de romosozumab vs alendronato en reducción de fracturas no vertebrales y de cadera se observó en el análisis primario a los 33 meses, lo que significa que habría que tratar con romosozumab a 82 pacientes (IC 95%, 45-500) durante un año para evitar una fractura de cadera.

En cuanto a su seguridad se detectó un incremento de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio grave y accidente cerebrovascular grave) y una mayor mortalidad asociada al uso de romosozumab. Aun

excluyendo a la población con antecedentes de IAM o ictus se esperarían dos eventos MACE extra/1000 pacientes. Su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de IAM y ACV y debe evaluarse cuidadosamente la presencia de factores de riesgo cardiovascular al inicio y durante el tratamiento. También se han identificado como riesgos de romosozumab la FFA, la ONM o la hipocalcemia.

Según el informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS, la dudosa importancia clínica de los efectos observados en cuanto a la reducción de fracturas clínicamente relevantes y las preocupaciones sobre su seguridad, especialmente a nivel cardiovascular, hacen muy difícil encontrar un perfil de pacientes susceptibles de beneficiarse de un tratamiento con romosozumab.

IDEAS CLAVE

1. Antes de iniciar un tratamiento farmacológico para la osteoporosis es imprescindible realizar una valoración del balance beneficio/riesgo de los tratamientos, y una planificación del tratamiento a largo plazo.
2. Se recomiendan medidas de prevención de fracturas como un estilo de vida saludable, incluyendo dieta equilibrada y ejercicio físico regular, evitar el tabaco, limitar el consumo de alcohol e implementar medidas para la prevención de caídas.
3. Los pacientes con alto riesgo de fractura son los que más se beneficiarían del tratamiento farmacológico.
4. Los fármacos antiosteoporóticos han demostrado su eficacia en la reducción de fracturas vertebrales, aunque solo algunos en la reducción de fractura de cadera.
5. Los bisfosfonatos orales, principalmente alendronato, se consideran de primera elección en función de su beneficio/riesgo.
6. El efecto rebote (fracturas vertebrales múltiples) que se ha observado tras la retirada de denosumab genera dudas sobre su balance beneficio/riesgo. Se debe informar a los pacientes sobre este riesgo en caso de falta de adherencia y/o suspensión.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Osteoporosis Guideline Group UK (NOGG). [Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis](#). NOGG 2021
2. Naranjo A, Díaz del Campo P, Aguado MP, Arboleya L, Casado E, Castañeda S *et al*. [Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis](#). *Reumatol Clin*. 2019;15(4):188-210.
3. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C. [Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis](#). *Ann Intern Med*. 2023;176(2):182-95.
4. Rosen HN. [Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women](#). En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado 27/12/2022].
5. AEMPS. IPT AEMPS. 2022. [Informe de Posicionamiento Terapéutico de romosozumab \(Evenity\) en osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura](#).
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). [Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. A national clinical guideline](#). NHS Scotland. 2021.
7. Rosen HN. [Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women](#). En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado 29/07/2022].
8. García A, Montero MJ. [Denosumab y bifosfonatos: duración y seguridad](#). *Ojo de Markov*. 2017.
9. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. [Fichas técnicas de medicamentos](#). [consultadas 04/11/2023].
10. López García-Franco A, Pereira Iglesias A, González Prats A, Cardona Corrochano E. El caso de la osteoporosis. *FMC*. 2022;29(4):209-18.
11. Deardorff WJ, Cenzer I, Nguyen B, Lee SJ. [Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Fractures among Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials](#). *JAMA Intern Med*. 2022;182(1):33-41.
12. Song P, Zehtabchi S. [Denosumab for Reducing Risk of Fractures in Postmenopausal Women](#). *Am Fam Physician*. 2019 Feb 24;99(9):1-2.
13. Qaseem A, Hicks LA, Etcheandia-Ikobaltzeta I, Shamlan T, Cooney TG, Cross JT, *et al*. [Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians](#). *Ann Intern Med*. 2023;176(2):224-38.
14. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. [European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women](#). *Osteoporosis International*. 2019 Jan 18;30(1):3-44.
15. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, *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.

16. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, 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;280:2077-82.
17. 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](#). Lancet. 1996;348(9041):1535-41.
18. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. [Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis A Randomized Controlled Trial](#). JAMA. 1999;182:1344-52.
19. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. [Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women](#). N Engl J Med. 2001;344(5):333-40.
20. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. [Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis](#). Osteoporosis International. 2000;11:83-91.
21. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. [Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis](#). Journal of Bone and Mineral Research. 2004;19(8):1241-9.
22. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. [Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis](#). N Engl J Med. 2007;356(18):1809-22.
23. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, et al. [Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia](#). New England Journal of Medicine. 2018;379(25):2407-16.
24. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. [Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis](#). N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):1-10.
25. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. [Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial](#). JAMA. 1999;282:637-45.
26. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, De Villiers TJ, 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](#). Journal of Bone and Mineral Research. 2008;23(12):1923-34.
27. Neer R, Arnaud C, Zanchetta J, Prince R, Gaich G, Reginster JY. [Effect of parathyroid hormone \(1-34\) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis](#). N Engl J Med. 2001;344(19):1434-41.
28. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. [Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis](#). New England Journal of Medicine. 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](#). New England Journal of Medicine. 2017;377(15):1417-27.
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur \(MUH \(FV\) 15/04/2011\)](#) [consultado 04/11/2023].
31. Comunicación dirigida a Profesionales Sanitarios. [Riesgo de fractura atípica de fémur con Prolia® \(denosumab\)](#). AMGEN Febrero 2013.
32. Zhu J, March L. [Treating osteoporosis: risks and management](#). Aust Prescr. 2022;45(5):150-7.
33. [Denosumab: efecte rebot i altres efectes indesitjats greus](#). Butlletí Groc. 2018;31:13-17.
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Prolia® \(denosumab\): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento \(MUH \(FV\), 9/2019\)](#) [consultado 04/11/2023].
35. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. [Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS](#). Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2021;106(1):264-81.
36. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. [Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases](#). Journal of Bone and Mineral Research. 2017;32:1291-6.
37. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón J. [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.
38. Casado E, Neyro J. [Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias](#). Rev Osteoporos Metab Miner. 2021;13(4):107-16.
39. 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.
40. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, 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 \(PFT\)](#). Journal of Bone and Mineral Research. 2015;30(5):934-44.
41. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. [Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis](#). Calcif Tissue Int. 2004;75(6):462-8.
42. Rosen HN. [Bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis](#). En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado 28/10/2022].
43. Rosen HN. [Denosumab for osteoporosis](#). En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado 23/02/2023].
44. Comité de Evaluación de Nuevos Mds de Atención Primaria de Euskadi. [Romosozumab, los riesgos no compensan su modesto beneficio](#). Ficha nuevo medicamento a examen, N.º 258-2023.
45. [Consenso sobre la osteoporosis postmenopáusica en la CAPV](#). Enero 2015.
46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Denosumab \(Prolia®, ▼Xgeva®\): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia \(MUH \(FV\), 13/2014\)](#). [consultado 04/11/2023].
47. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Bisfosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar](#). [consultado 04/11/2023].
48. Rosen HN. [Use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis](#). En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado 21/02/2023].

Fecha de revisión bibliográfica: noviembre 2023

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la **promoción del uso racional del medicamento** para obtener un mejor estado de salud de la población».

Este boletín debe citarse: Tratamiento farmacológico de la osteoporosis: la importancia de identificar la población de alto riesgo. INFAC. 2023;31(6):60-70.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: al farmacéutico/a de atención primaria de su OSI o a CEVIME o al e-mail: infac@osakidetza.eus

Consejo de Redacción: Iñigo Aizpurua¹, Iciar Alfonso², Ainhoa Arana³, María Armendáriz³, Markel Brouard⁴, Saioa Domingo³, Maitane Elola⁵, Arritxu Etxebarria³, Julia Fernández³, Isabel Fontán³, Leire Gil³, Ana Isabel Giménez³, Juan José Iglesias⁴, Josune Iribar³, Nekane Jaio³, Itxasne Lekue³, M^a José López¹, Javier Martínez³, Mónica Martínez³, Teresa Morera⁶, Carmela Mozo³, Elena Olloquiegi³, Elena Ruiz de Velasco³, Amaia Sagastibelza⁷, Rita Sainz de Rozas³, Inés San José³, Maitane Umerez³, Elena Valverde³, Miren Zubillaga⁴.

1. Farmacéutico/a CEVIME; 2. Farmacóloga clínica; 3. Farmacéutico/a de atención primaria; 4. Médico/a de familia; 5. Médica de medicina interna; 6. Profesora de farmacología (UPV); 7. Pediatra de atención primaria.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

