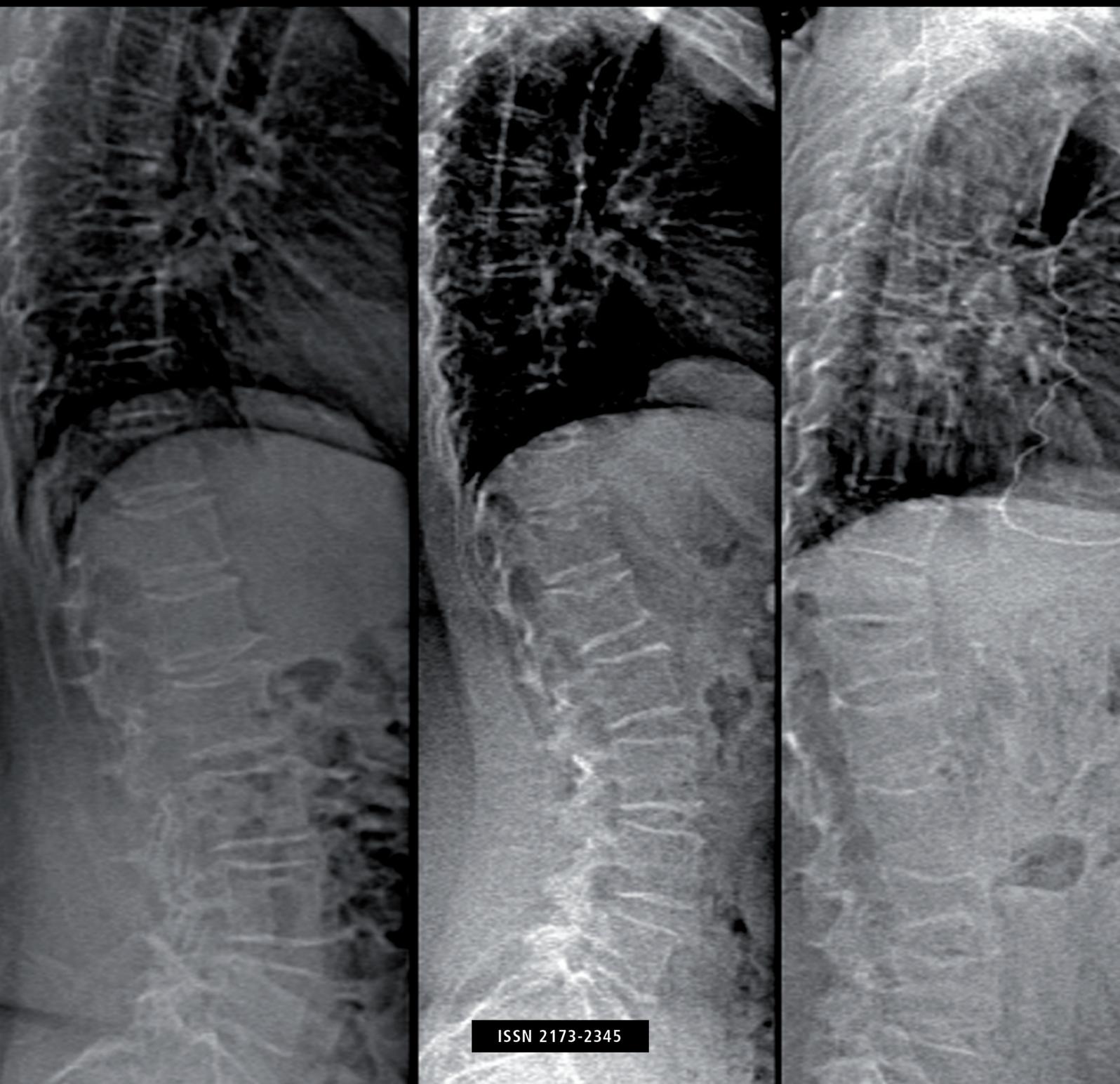


Volumen 14 · Número 1 · Enero-Marzo 2022

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com



Co-directoras
Arancha Rodríguez de Gortázar
Marta Martín Millán



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

Presidente
Manuel Naves Díaz

Vicepresidenta
Pilar Peris Bernal

Secretaria
Minerva Rodríguez García

Tesorero
José Luis Pérez Castrillón

Vocales
Luis del Río Barquero
José Antonio Riancho Moral

Presidente Electo
Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Velázquez, 10 (1ª planta)
28001 Madrid

Tel: +34-648 949 755

seiommm@seiommm.org

www.seiommm.org

Edición



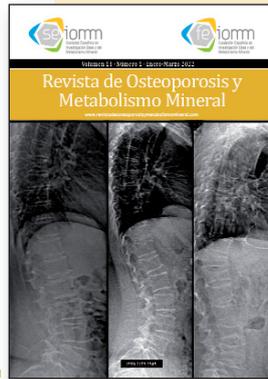
Avda. Reina Victoria, 47
28003 Madrid
Telf. +34-915 538 297
correo@ibanezyplaza.com
www.ibanezyplaza.com

Maquetación
Concha García García

Traducción inglés
David Shea

ISSN: 2173-2345

Envío de originales:
romm@ibanezyplaza.com



Nuestra portada: Imágenes de morfometría vertebral por absorciometría de rayos-X, más comúnmente conocida por su nomenclatura inglesa Vertebral Fracture Assessment (VFA).

Autoría: Unidad de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Marques Valdecilla. Santander.

Sumario

Vol. 14 - Nº 1 - Enero-Marzo 2022

EDITORIAL

Towards an individualised approach to management of osteoporosis
Bente L Langdahl..... 3

ORIGINALES

Resumen ejecutivo de las guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). SEIOMM
Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL..... 5

Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). SEIOMM
Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL 13

Entorno inflamatorio diferencial en pacientes con osteoporosis y diabetes mellitus tipo 2
Muñoz-Torres M, Carazo-Gallego A, Jiménez-López JC, Avilés-Pérez MD, Díaz-Arco S, Lozano-Alonso S, Lima-Cabello E, de Dios Alché J, Reyes-García R, Morales-Santana S 34

25-OH-vitamina D y reversión de comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad tras la cirugía bariátrica
León S, Alcántara Laguna M, Molina Puerta MJ, Gálvez Morenos MA, Herrera-Martínez AD 42

Efecto de una dieta rica en calcio sobre el metabolismo mineral y óseo en ratas
Rodríguez JM, Rodríguez-Ortiz ME, Almadén Y, Carvalho C, Frazão JM, Rodríguez M, Muñoz-Castañeda JR..... 48

Conocimientos y decisiones clínicas de los odontólogos colombianos acerca del riesgo de las osteonecrosis de los maxilares en pacientes que reciben tratamiento para la osteoporosis
Fernández-Ávila DG, Ávila V, Muñoz O, Moreno I, Ballén D, Veloza J, Gutiérrez JM 55

Indexada en las siguientes bases de datos:

Scielo, Web of Sciences, IBECs, Scopus, SIIC Data Bases, embase, Redalyc, Emerging Sources Citation Index, Open J-Gate, DOAJ, Free Medical Journal, Google Academic, Medes, Electronic Journals Library AZB, e-revistas, WorldCat, Latindex, EBSCOhost, MediciLatina, Dialnet, SafetyLit, Mosby's, Encare, Academic Keys, ERIH plus, British Library, ROAD.

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral ha sido aceptada para su inclusión en "Emerging Sources Citation Index", la nueva edición de Web of Sciences que funciona desde noviembre de 2015. Por ello, los artículos publicados en nuestra revista serán indexados en Web of Sciences desde el mismo momento de su publicación.

Towards an individualised approach to management of osteoporosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000100001>

Bente L Langdahl

Professor, MD, PhD, DMSc, Department of Endocrinology and Internal Medicine, Aarhus University Hospital and Institute of Clinical Medicine, Aarhus University (Denmark)

The treatment and management of osteoporosis, like any other disease, should be evidence-based in order to give the patients the best chance of limiting the consequences of the disease. Osteoporosis is a very common condition, affecting more women than men, and often overlooked and undertreated. The updated clinical practice guideline on postmenopausal, glucocorticoid induced, and male osteoporosis from the Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM)¹ is an important tool for clinicians with respect to diagnosis, future fracture risk assessment, and treatment of osteoporosis.

The diagnostic criteria are based on DXA and the presence of fractures, the criteria are not new, but the emphasis on recent fractures is new and worth noticing. A patient with a prior major osteoporotic fracture has a higher risk of fracture than a person at the same age without a fracture for up to 10 years following the first fracture, however, the risk in the 2 years immediately following the fracture is several times higher². Therefore, the period following a fracture is a window of opportunity for prevention of the next fracture. The Fracture Liaison Service concept was developed to reduce the worldwide gap in fracture patients being assessed for osteoporosis.

The concept was developed more than 2 decades ago and although being implemented at a variable rate around the world, more and more evidence seems to suggest that the concept of systematically investigating fracture patients for osteoporosis is a cost-effective approach by reducing the risk of the next fracture³.

The guideline divides postmenopausal women with osteoporosis into three risk categories based on a combination of prevalence of fractures, BMD and clinical risk factors. The three risk categories are well defined and leave room for an individualized assessment of fracture risk, however, the important concept of imminent fracture risk is not incorporated in the algorithm. There is always a balance between keeping such algorithms simple and providing the needed information, but in this case an arrow from the high risk group to the very high risk group in the case of a recent fracture could easily have indicated this association between a recent fracture and a higher fracture risk.

There is an increasing amount of evidence supporting the recommendation of using bone anabolic treatments; teriparatide or romosozumab in women at high risk of fracture. The VERO trial clearly showed that teriparatide is superior to risenedronate in preventing vertebral and clinical fractures in women at high risk of fracture⁴. Similarly, the ARCH trial demonstrated that romosozumab for 12 months followed by alendronate is superior to alendronate in preventing vertebral, clinical, non-vertebral and hip fractures in women with severe osteoporosis⁵. In addition, there is also evidence to suggest a

greater benefit on BMD improvement when using bone anabolic treatment before an antiresorptive, compared to the reverse sequence^{6,7}. Although the discussion about a treatment target in the individual patient is still ongoing, the work of the FNIH Bone Quality working group has clearly shown that BMD and increase in BMD in response to treatment are important predictors of future fracture risk⁸. It is therefore important to improve BMD as much as possible, especially, in patients at high or very high risk of fracture.

The moderate risk group comprises the largest number of patients and considering the low grade of evidence for an anti-fracture effect of the SERMs it is somewhat surprising to see SERMs being the first choice of treatment in this group of patients. The evidence from the clinical trials investigating the more potent bisphosphonates; alendronate, risenedronate and zoledronate and denosumab have demonstrated that these treatments are effective and reduce vertebral as well as non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. In addition, these treatments will increase BMD more than the SERMs and for the bisphosphonates allow for periods of treatment interruption.

This updated guideline leaves behind the strategy that one treatment, typically oral bisphosphonate and one regimen, typically oral bisphosphonate for 5 years are the best for all patients. The updated guideline has a very clear individualized approach to the choice of initial treatment as well as long-term management of osteoporosis. The long-term management algorithm is less evidence based due to the lack of well conducted clinical trials investigating the long-term management of osteoporosis. The recommendations for treatment duration of SERMs and denosumab are based solely on the duration of the clinical trials performed and the lack of information about beneficial effects and adverse effects thereafter. The suggested treatment durations for bisphosphonates are based on small studies on treatment discontinuation. This approach to defining treatment duration is clearly different from most other medical diseases and treatments. Although most studies of treatment of hypertension and diabetes have a duration of a few years, it is not recommended to discontinue these treatments after a few years in clinical practice. The increasing risk of rare adverse effects like osteonecrosis of the jaw and atypical femur fracture with increasing treatment duration should be taken into account and the benefit-risk balance considered individually in every patient; however, the benefit-risk balance was very clearly positive after 10 years with denosumab in the FREEDOM trial⁹ as the incidence of these rare adverse effects was very low. It is difficult to imagine that the benefit-risk balance would change dramatically in the following years, if the patient is still at risk of fractures.

Bisphosphonates are the exception among the available osteoporosis treatments as bisphosphonates are accumulated in bone during treatment and therefore the anti-fracture effect seems to be preserved with respect to non-vertebral fractures if the patient is at low-to-moderate risk of fracture determined by a combination of treatment duration, fracture history and BMD.

The difficult aspect of treatment interruption is not determining which patients fulfill the criteria developed on the basis of the FLEX and the HORIZON trials, but how to monitor and manage the patients interrupting treatments. It is also not clear if temporary treatment interruption of 1-2 years followed by reinitiating of the treatment affects the risk of the rare adverse effects long term.

The updated guideline recommends treatment specific fixed periods of interruption. This seems to be a good approach as it has been demonstrated that the response in terms of change in bone turnover markers and BMD after discontinuation is highly variable¹⁰. However, this strategy also raises some questions that are cur-

rently unanswered; first, does this strategy of short term interruption of treatment leads to more than a temporary reduction in the risk of the rare adverse effects; second, how many patients and doctors lose track of the treatment strategy and treatment is therefore not reinitiated, and third, some patients seem to have stable BMD and low levels of bone turnover markers for years after treatment interruption, do they need reinitiating or could they stay without treatment for a longer period of time?

One aspect of osteoporosis management that is not mentioned in the summary of the updated guideline is patient education, engagement and empowerment. This is an important aspect of long-term management of osteoporosis treatment. Patients who understand what osteoporosis is, how osteoporosis affects their future risk of fractures, and how this risk can be reduced by medical treatment, physical activity and training, and a healthy lifestyle are more likely to remain compliant with treatment and be able cope with having a chronic disease that may imply changes to daily living and activities¹¹.

Bibliografia

- Riancho JA, Peris P, Gonzales-Macias J, Perez-Castrillon JL, et al. Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update) *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2022;14(1):5-12.
- Johansson H, Siggeirsdottir K, Harvey NC, Oden A, Gudnason V, McCloskey E, Sigurdsson G, Kanis JA. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int.* 2017 28(3) 775-780.
- Lems WF, van den Bergh JP, Geusens PPMM. The fracture liaison service, a step forward not only in fracture reduction, but also in mortality reduction. *Osteoporos Int.* 2022 Epub.
- Kendler DL, Marin F, Zerbini 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 multicenter, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018 391(10117) 230-240.
- 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) 1417-1427.
- Cosman F, Nieves JM, Dempster DW. Treatment sequence matters: Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017 32(2) 198-202.
- Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, Leder BZ, Lewiecki EM, Miyauchi A, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. *Osteoporos Int.* 2022 Epub.
- Black DM, Bauer D, Vittinghoff E, Lui LY, Grauer A, Marin F et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 8(8) 672-82.
- Ferrari S, Lewiecki EM, Butler PW, Kendler DL, Napoli N, Huang S, et al. Favorable skeletal benefit/ris of long-term denosumab therapy: A virtual-twin analysis of fractures prevented relative to skeletal safety events observed. *Bone.* 2020 134:115287.
- Sølling AS, Harsløf T, Bruun NH, Langdahl B. The predictive value of bone turnover markers during discontinuation of alendronate: the PROSA study. *Osteoporos Int.* 2021 32(8) 1557-66.
- Jensen AL, Wind G, Langdahl BL, Lomborg K. The impact of multifaceted osteoporosis group education on patients' decision-making regarding treatment options and lifestyle changes. *Osteoporos Int.* 2018 9703602.

Resumen ejecutivo de las Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022)*

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

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000100002>

Riancho JA¹, Peris P², González-Macías J³, Pérez-Castrillón JL⁴, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM (listado en Anexo)

1 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria, IDIVAL. Santander (España)

2 Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd. Barcelona (España)

3 Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria, IDIVAL. Santander (España)

4 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega. Departamento de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid (España)

Resumen

Esta versión actualizada de la Guía de osteoporosis de la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral) incorpora la información más relevante publicada en los últimos 7 años, desde la Guía de 2015, con estudios de imagen, como la valoración de la fractura vertebral y el análisis del índice trabecular óseo. Además, los avances terapéuticos incluyen los nuevos fármacos anabólicos, los estudios comparativos de la eficacia de los fármacos y la terapia secuencial y combinada. Por ello se actualizan también las recomendaciones de los tratamientos.

Palabras clave: osteoporosis, fracturas, densitometría, anabólicos, antirresortivos.

1. INTRODUCCIÓN

Han transcurrido 7 años desde que se elaboró la última versión de las Guías de Osteoporosis de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM), de acuerdo a la metodología estándar de la medicina basada en la evidencia¹. Esta actualización incorpora la información publicada desde entonces. El texto completo está disponible en la Guía.

2. MÉTODOS

Un grupo de expertos (ver anexo) revisó cada una de las secciones para incorporar las novedades aparecidas en los últimos años. El nuevo texto se puso a disposición de otros entes interesados (incluyendo socios de SEIOMM, asociaciones de pacientes, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios e industrias farmacéuticas) para que pudieran hacer aportaciones al documento, que fue después analizado, de nuevo, por el grupo de expertos. Se analizan primero la osteoporosis de las mujeres postmenopáusicas y, en segundo lugar, la del varón y la inducida por glucocorticoides.

EVALUACIÓN DE LAS PACIENTES EN RIESGO DE OSTEOPOROSIS

1. Factores clínicos de riesgo de fractura

Los principales factores de riesgo se exponen en la tabla 1. Tras sufrir una primera fractura, el mayor riesgo de sufrir una nueva fractura se da en los dos años siguientes, sobre todo si la primera fractura fue vertebral². Esto ha llevado a formular el concepto de «riesgo inminente» de fractura.

2. Densitometría ósea y técnicas de imagen

La absorciometría por rayos X (DXA), que cuantifica la densidad mineral ósea (DMO), es el procedimiento habitualmente utilizado para estimar el riesgo de fractura. Se establece el diagnóstico de osteoporosis con un índice T < -2,5 en cualquiera de las siguientes localizaciones: columna lumbar, cadera total o cuello femoral (tabla 2).

En mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años, se recomienda utilizar las puntuaciones Z, considerando Z ≤ -2,0 como «baja densidad mineral ósea para la edad cronológica».

* Este resumen se publica simultáneamente en *Revista Clínica Española*.

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.12.007>



El índice trabecular óseo (TBS, *trabecular bone score*) puede mejorar la predicción del riesgo de fractura.

En general, se recomienda realizar una DXA cuando existen factores de riesgo que se asocian fuertemente con osteoporosis o fracturas (tabla 1).

La radiografía resulta imprescindible para identificar las fracturas. En el caso de las vertebrales, su diagnóstico exige un descenso de al menos un 20-25% de altura. En algunos casos la imagen basada en la DXA (VFA, *vertebral fracture assessment*) puede ser una alternativa.

3. Protocolo de estudio. Marcadores de recambio óseo

Se debe realizar una analítica básica con hemograma y bioquímica (función renal y hepática, calcio, albúmina, fósforo, fosfatasa alcalina, tirotrópina [TSH], 25-hidroxivitamina D [25OHD], proteinograma y calciuria). Se discute la conveniencia de determinar la hormona paratiroidea (PTH) y los marcadores de recambio óseo (MRO). En pacientes jóvenes deben realizarse otros estudios para descartar causas secundarias de osteoporosis (hipercortisolismo, celiacía, mastocitosis sistémica, etc.).

Casi siempre serán necesarias una DXA y la valoración de posibles fracturas vertebrales.

Los MRO pueden contribuir a identificar, junto a otros factores de riesgo, a las pacientes con mayor riesgo de fractura y, sobre todo, ayudan a valorar de forma precoz la respuesta al tratamiento. Los más utilizados son los telopeptidos carboxiterminales del colágeno tipo I (s-CTX, *Serum C-telopeptide cross-link type 1 collagen*) y los péptidos amino terminales del procolágeno tipo I (PINP, *Procollagen Type 1 N-terminal propeptide*).

4. Herramientas de predicción de riesgo

Para valorar el riesgo de fracturas, ayuda la combinación de datos clínicos y DXA. Se han elaborado varios instrumentos para este fin, como el FRAX, la escala del Garvan Medical Research Institute y el QFracture Index. Tienen una capacidad discriminativa similar, y son de un rendimiento sólo moderado. El FRAX es el más extendido. Lamentablemente, la adaptación de este último a España ha sido inadecuada e infraestima el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores.

TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

1. Intervenciones no farmacológicas

Se debe mantener una dieta equilibrada, con aporte de 1-1,5 g/kg de proteínas, hacer ejercicio físico regularmente y evitar tabaco y consumo excesivo de alcohol. Los programas de prevención de caídas y los protectores de cadera pueden ser útiles en algunos casos.

2. Calcio y vitamina D

Las pacientes tratadas con fármacos para la osteoporosis deben recibir un aporte adecuado de calcio y vitamina D^{3,4} para conseguir niveles séricos de 25OHD >25-30 ng/mL. La dosis de vitamina D generalmente recomendada es de 800-1200 UI/d (o su equivalente semanal o mensual). Si se usa calcifediol, se administran 0,266 microgramos cada 15-30 días. La ingesta de calcio debe ser de 1000-1200 mg/día, preferiblemente mediante la dieta, y añadiendo suplementos si esta es insuficiente.

3. Fármacos sin indicación en la osteoporosis

No se consideran indicados para el tratamiento de la osteoporosis la calcitonina, el ranelato de estroncio, la PTH

1-84, las isoflavonas, los fitoestrógenos y la tibolona. Las tiazidas pueden utilizarse para controlar la hipercalcemia.

4. Terapia estrogénica

Aunque la terapia estrogénica es eficaz en la prevención de fracturas, sus posibles efectos secundarios la desaconsejan como tratamiento de la osteoporosis, salvo que se trate de una menopausia precoz o no se disponga otras alternativas.

5. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) aumentan la DMO en columna. El raloxifeno y el bazedoxifeno reducen el riesgo de fractura vertebral en un 40%, pero no influyen en las no vertebrales⁵. Su principal complicación es un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

6. Bisfosfonatos

6.1. Alendronato

El alendronato en dosis de 70 mg/semana reduce las fracturas vertebrales, las no vertebrales y las de cadera en torno a un 45%, un 25-30% y un 45-55% respectivamente⁶. La mayor parte de los ensayos clínicos han incluido un período de tratamiento de 3-5 años. No obstante, a veces puede ser recomendable una administración más prolongada.

6.2. Risedronato

Según metaanálisis recientes, el risedronato reduce del riesgo de todas las fracturas (vertebrales 39%, cadera 27% y no vertebrales 22%)⁵. Se administra en dosis de 35 mg semanales o 75 mg dos días consecutivos al mes. Existe una formulación semanal gastrorresistente que no precisa la administración en ayunas.

6.3. Ibandronato

Tiene menor eficacia que otros bisfosfonatos (BP) y no parece disminuir las fracturas no vertebrales.

6.4. Zoledronato

El zoledronato en dosis de 5 mg/año vía intravenosa disminuye las fracturas vertebrales, las no vertebrales y la de cadera en un 70%, 25% y 40%, respectivamente⁷. Un metaanálisis en red no encontró diferencias entre los BP estudiados en cuanto a la prevención de fracturas, mientras, en otros dos, el zoledronato se mostró más eficaz que otros BP.

6.5. Efectos adversos de los bisfosfonatos

Generalmente los BP son bien tolerados. En algunos pacientes los BP orales pueden producir esofagitis. Deben evitarse en enfermos con dificultad para la deglución o esófago de Barret. La reacción de fase aguda o cuadro seudogripal autolimitado es frecuente tras la primera dosis de zoledronato. Los BP se desaconsejan en pacientes con filtrado glomerular (FG) ≤ 30 mL/min. Los BP intravenosos pueden producir hipocalcemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o aporte insuficiente de vitamina D o calcio.

La osteonecrosis de maxilares (ONM) es infrecuente, pero potencialmente grave. El riesgo en pacientes tratadas con BP por osteoporosis es muy bajo (1/1.500-1/100.000 pacientes-año). Guarda relación con el estado de salud bucal (periodontitis) y los procedimientos dentales.

Las fracturas atípicas de fémur (FAF) se dan en 1-2 casos por cada 10.000 pacientes tratadas con BP. El riesgo aumenta con el tiempo de exposición, pero es muy bajo en comparación con el riesgo de fracturas osteoporóticas. Por cada FAF que pudiera aparecer se previenen unas 270 fracturas clínicas por fragilidad, incluyendo 70 fracturas de cadera⁸.

7. Denosumab

El denosumab disminuye el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera en torno al 70%, 20% y 40%, respectivamente⁹.

En general es bien tolerado. El riesgo de FAF y ONM es muy bajo, en torno a 1/10.000 y 1/2.000 pacientes/año, respectivamente. Se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal, incluso en diálisis. Debe asegurarse un aporte adecuado de calcio y vitamina D para evitar la hipocalcemia.

Tras su suspensión se observa un aumento de los MRO y una pérdida de la DMO ganada. En algunas pacientes se asocia a fracturas vertebrales múltiples.

8. PTH 1-34 (teriparatida)

La teriparatida ejerce un efecto osteoformador. Consigue reducciones del riesgo de fractura vertebral del 65% y de fracturas no vertebrales del 50%. Un metaanálisis no demostró reducción significativa de las fracturas de cadera, pero otros 3 concluyeron que las disminuía en un 56-65%. Se demostró más eficaz que el risedronato en mujeres con osteoporosis grave¹⁰. Están comercializados varios análogos biológicos y biosimilares.

9. Abaloparatida

La abaloparatida reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales. Está aprobado en EE.UU., pero no en Europa.

10. Romosozumab

El romosozumab es un anticuerpo neutralizante de la esclerostina con efecto dual, anabólico y antirresortivo.

Según varios metaanálisis^{5,11}, reduce las fracturas vertebrales (66-73%), no vertebrales (33%) y de cadera (56%). En mujeres con osteoporosis grave, un ciclo de romosozumab aportó beneficios adicionales al alendronato¹².

En general es bien tolerado, pero en algunos estudios se ha descrito un pequeño aumento de eventos cardiovasculares (1,3% frente a 0,9%) por lo que se considera contraindicado en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular y debe considerarse cuidadosamente en los que tienen varios factores de riesgo cardiovascular.

11. Vertebroplastia y cifoplastia

Aunque muchos estudios no controlados han mostrado un efecto antiálgico marcado, los ensayos clínicos aleatorizados han ofrecido resultados contradictorios sobre la vertebroplastia y cifoplastia. Por tanto, no se recomiendan de manera sistemática.

Tabla 1. Factores de riesgo de osteoporosis

<p><u>1. Factores claramente asociados a osteoporosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Sexo femenino • Antecedentes personales de fractura • Antecedentes familiares de fractura de cadera • Riesgo aumentado de caídas • Enfermedades <ul style="list-style-type: none"> - Hipogonadismo - Menopausia precoz, amenorrea - Anorexia nerviosa - Malabsorción - Artritis reumatoide - Diabetes (particularmente la de tipo 1) - Inmovilización - Enfermedad de Cushing • Tratamientos <ul style="list-style-type: none"> - Glucocorticoides - Inhibidores de la aromataza - Agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas (y otros tratamientos de privación androgénica en varones) <p><u>2. Otros factores asociados con menor consistencia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo. Hipertiroidismo • Déficit de calcio • Déficit de vitamina D • Fármacos y tóxicos <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina - Inhibidores de la bomba de protones - Anticonvulsivantes - Antirretrovirales - Alcohol, tabaco

Tabla 2. Criterios diagnósticos de osteoporosis

<ul style="list-style-type: none"> • Normal: DMO T ≥ -1 • Osteopenia o densidad mineral ósea baja: DMO T < -1 y $> -2,49$ • Osteoporosis: DMO T $\leq -2,5$ • Osteoporosis grave: DMO T $\leq -2,5$ + fractura
--

DMO: densidad mineral ósea; T (T-score o índice T): comparación con valor DMO alcanzado en población joven de referencia.

Pueden considerarse en pacientes con fracturas de menos de 6 semanas de evolución y dolor intenso a pesar del tratamiento médico; y en pacientes con fracturas de 6 semanas a un año de evolución y dolor persistente que responde mal a los analgésicos, si presentan signos de edema en la resonancia magnética.

INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO

1. Decisión de iniciar el tratamiento

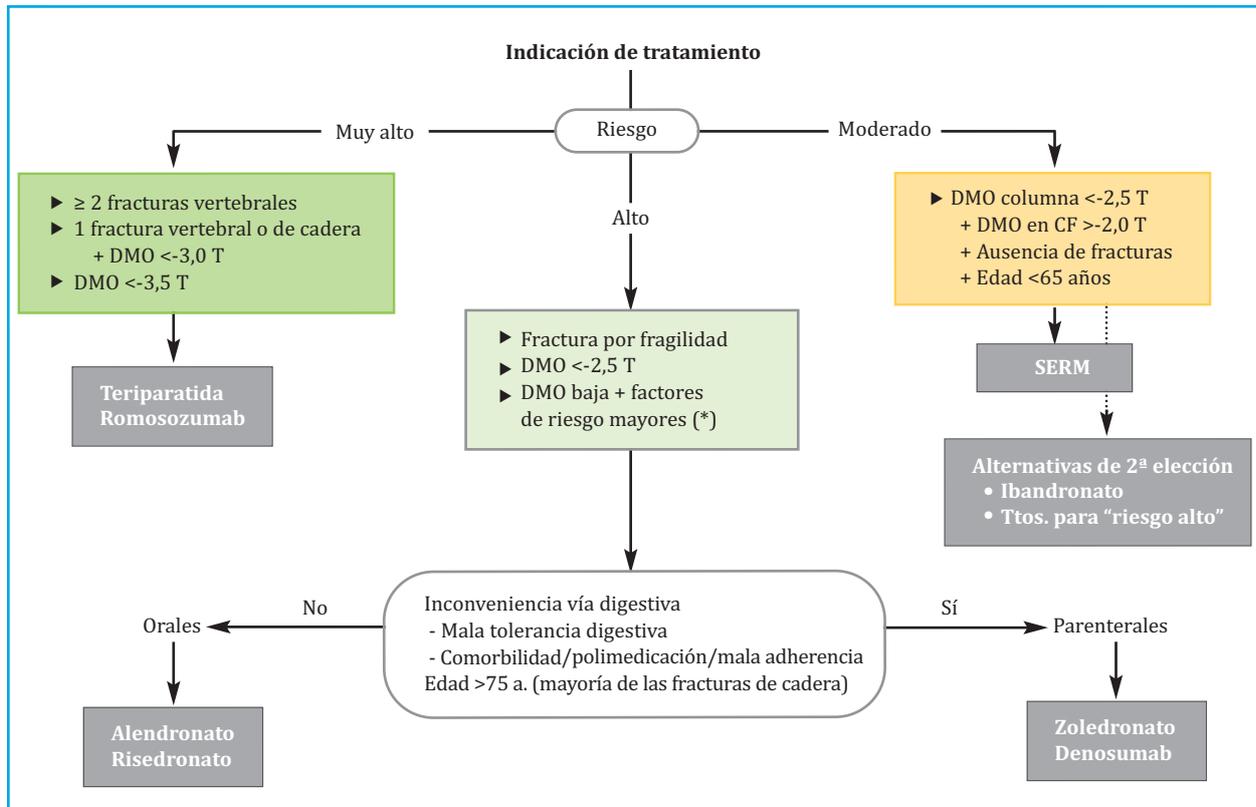
En general, se han de tratar las pacientes con algunas de estas características:

1. Una o más fracturas por fragilidad, especialmente de vértebras, cadera, húmero y pelvis (con independencia de la DMO).

2. DMO $< -2,5$ T en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.

3. DMO en rango de «osteopenia» (particularmente si la T es $< -2,0$) junto a factores fuertemente asociados con el riesgo de fractura (p. ej., hipogonadismo o menopausia precoz, tratamiento con glucocorticoides o antiestrógenos, etc.).

Figura 1. Algoritmo de selección del tratamiento inicial en la osteoporosis postmenopáusica



(*): sobre todo si $T \leq -2$ y factores fuertemente asociados con el riesgo de fractura, como hipogonadismo, menopausia precoz, o tratamiento con glucocorticoides o antagonistas de hormonas sexuales. Estos criterios generales pueden necesitar adaptación en virtud de otros factores clínicos determinantes del riesgo de fractura, las características de los pacientes individuales y sus preferencias. CF: cuello femoral; DMO: densidad mineral ósea; fx: fractura; SERM: modulador selectivo del receptor de estrógenos; Ttos: tratamientos.

No obstante, existen situaciones que requieren una valoración individualizada de las características clínicas. Así, en mujeres jóvenes que presentan solo una DMO discretamente baja, sin fracturas ni otros factores de riesgo, se puede considerar retrasar el inicio del tratamiento, pues el riesgo absoluto de fractura es bajo. Al contrario, la coincidencia de varios factores de riesgo importantes puede llevar a considerar más precozmente el tratamiento. Las escalas que ayudan a estimar el riesgo de fractura (p. ej., FRAX) pueden ser de ayuda, aunque su validez en la población española es limitada.

2. Control de la respuesta terapéutica

Si fuera preciso, la adherencia a los tratamientos se puede controlar mediante los MRO, cuyos cambios predicen la respuesta terapéutica.

El efecto beneficioso del tratamiento se confirma por la evolución de la DMO y la ausencia de nuevas fracturas. Puede plantearse el cambio de tratamiento por posible respuesta inadecuada si aparecen 2 fracturas nuevas durante el tratamiento o se dan 2 de los siguientes hechos: una nueva fractura, disminución significativa de la DMO (p. ej., 4-5%), o descenso de los MRO inferior al mínimo cambio significativo (25% aproximadamente).

3. Duración del tratamiento

Se deben considerar varios aspectos.

Aunque la estrategia *treat to target* es teóricamente atractiva, los objetivos que se han de alcanzar en el tra-

tamiento 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 un valor de T superior a $-2,0$ o $-2,5$, especialmente en cadera.

Varios estudios han mostrado la persistencia del efecto manteniendo zoledronato durante 6 años, o alendronato o denosumab durante 10 años. Sin embargo, los efectos secundarios (particularmente la ONM y las FAF) pueden aumentar con la duración del tratamiento. Por ello, se recomienda reevaluar las pacientes tratadas con BP a los 3 (zoledronato) o 5 años (BP orales) y las tratadas con denosumab, a los 5-10 años.

El tratamiento debe mantenerse (con el mismo fármaco o con otro) si se da alguna de las siguientes circunstancias:

a. DMO en cuello de fémur $<-2,5 T$.

b. Aparición de fracturas por fragilidad en los 3-5 años anteriores a la evaluación.

c. Algunos expertos recomiendan también mantener el tratamiento si el paciente tiene antecedentes de fractura de cadera o vertebral en algún momento de la vida.

Si no se da ninguna de estas circunstancias, el tratamiento con BP puede retirarse, al menos temporalmente («vacaciones terapéuticas»). Durante 1 año el risedronato; 2 el alendronato, y 3 el zoledronato. En el caso del denosumab no se deben plantear interrupciones temporales.

4. Tratamiento secuencial y combinado

4.1. Bisfosfonatos tras denosumab

Tras la suspensión de denosumab, el recambio óseo aumenta más allá de los valores basales («efecto rebote»). Ello se asocia a una rápida disminución de la masa ósea ganada y en algunos casos fracturas vertebrales. Para evitarlo, se debe administrar un BP potente¹³. Se recomienda prescribir la primera dosis de zoledronato al suspender denosumab (es decir, a los 6 meses de la última dosis) y repetirla cuando se detecten elevaciones de los MRO, en general a los 6 o 12 meses.

Si no se pueden medir los MRO, se podría repetir la administración de zoledronato a los 6 y a los 12 meses¹³ de la anterior y considerar individualmente la necesidad de nuevas dosis. En pacientes que hayan recibido denosumab durante menos de 2,5 años, cabe utilizar alendronato en vez de zoledronato.

4.2. Agentes antirresortivos tras anabólicos

Tras finalizar el tratamiento con fármacos anabólicos, como teriparatida o romosozumab, se recomienda la administración de un BP o denosumab.

4.3. Fármacos anabólicos tras antirresortivos

El uso previo de BP reduce ligeramente la ganancia de DMO obtenida con teriparatida. Por eso, la secuencia preferida es primero un fármaco anabólico y después un antirresortivo. No obstante, el tratamiento previo con

BP no contraindica la administración de anabólicos. Eso sí, no se debe comenzar teriparatida como único tratamiento en los meses siguientes a suspender denosumab, dado el riesgo de pérdida acelerada de masa ósea.

4.4. Tratamiento combinado

No existen ensayos suficientes para recomendarlo de forma general. La combinación de teriparatida con denosumab o zoledronato puede considerarse en casos particularmente graves con alto riesgo de fractura de cadera.

5. Algoritmos de decisión terapéutica

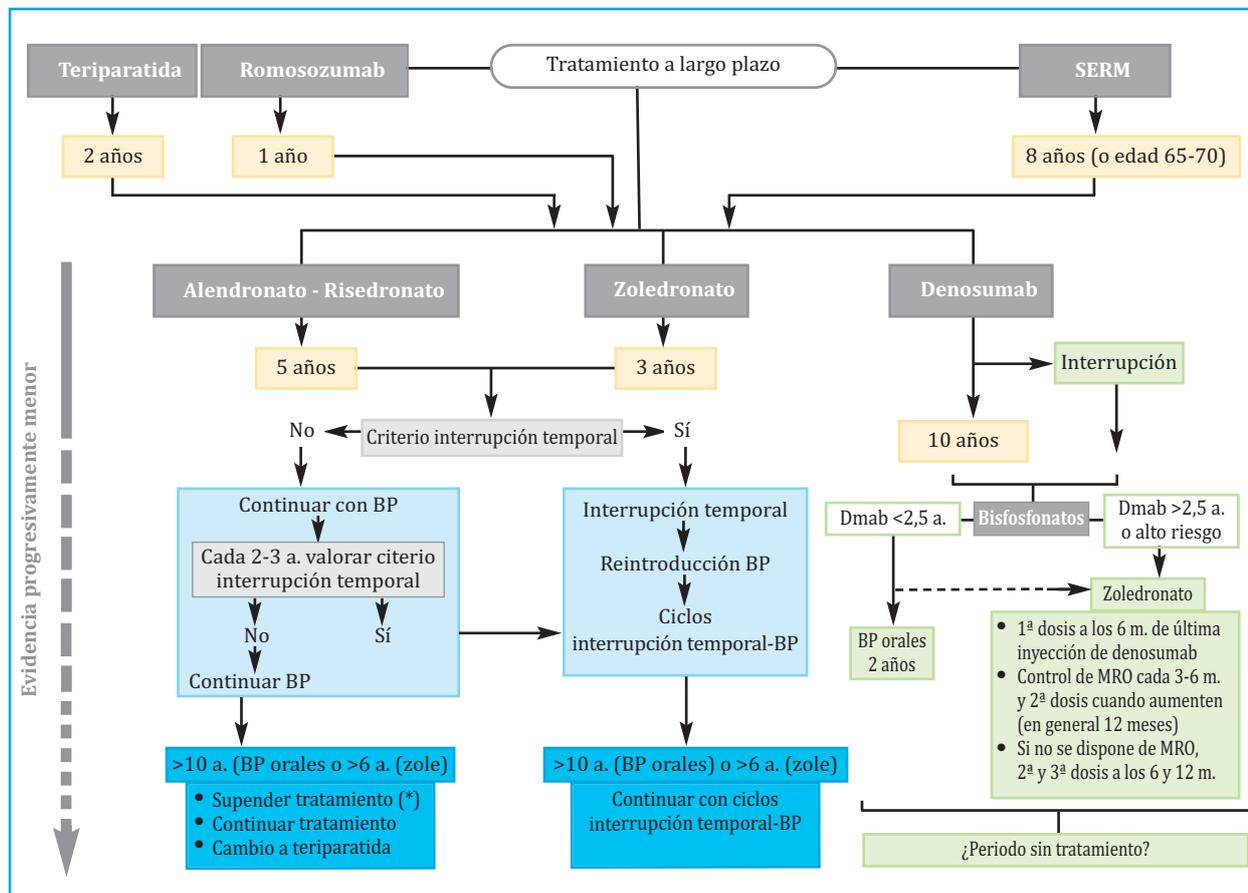
5.1. Tratamiento inicial (elección de fármaco, figura 1)

El principal criterio para la elección del fármaco inicial es el nivel de riesgo de fractura:

1) **Riesgo moderado.** Corresponde al perfil de riesgo de una mujer de menos de 65 años, sin antecedentes de fractura, DMO moderadamente baja en columna (T entre -2,5 y -3,0) y preservada en cadera (T >-2). Para esta situación es aconsejable utilizar un SERM y retrasar así el uso de fármacos con posibles efectos adversos a largo plazo. El ibandronato y otros antirresortivos son opciones alternativas.

2) **Riesgo alto.** Corresponde a la mayor parte de los casos. Están indicados el alendronato, el risedronato, el zoledronato y el denosumab. Se prefieren los BP orales en pacientes sin inconvenientes para la administración oral (problemas digestivos, polimedicación, adherencia) y preferentemente edad inferior a 75 años.

Figura 2. Algoritmo de continuación del tratamiento a largo plazo



(*): no existen datos suficientes para establecer una recomendación pasado ese tiempo de tratamiento, por lo que se enumeran las opciones posibles ante una decisión que deberá ser individualizada.

BP: bisfosfonatos; SERM: moduladores selectivos del receptor de estrógenos; MRO: marcadores de recambio óseo; TPTD: teriparatida.

3) **Riesgo muy alto.** Corresponde a mujeres con: a) 2 o más fracturas vertebrales, o situación equivalente (p. ej., fractura vertebral y de cadera); o b) DMO muy baja ($T < -3,5$; o c) fractura vertebral o de cadera junto a $T < -3,0$. Puede haber otras situaciones, difícilmente sistematizables, en las que los factores clínicos determinen un riesgo de fractura muy alto y que requieran una consideración individualizada. Para este nivel de riesgo son preferibles los fármacos osteoformadores.

5.2. Tratamiento a largo plazo (figura 2)

El romosozumab solo debe administrarse durante 1 año y la teriparatida durante 2. Los SERM se pueden mantener durante 8 años o hasta que la paciente llega a los 65-70 años. Después será necesario administrar otro antirresortivo, BP o denosumab.

Se preconiza el uso continuado de denosumab durante 5-10 años. No se dispone de información respecto a un uso más prolongado, por lo que llegado ese momento deberá valorarse cuidadosamente continuar el tratamiento o suspenderlo. En todo caso, después debe administrarse un BP.

Tras el ciclo inicial de tratamiento con BP, se puede valorar interrumpirlo si se cumplen los requisitos necesarios para iniciar unas «vacaciones terapéuticas» (ver el final del apartado 3). No se dispone de estudios de calidad para guiar la toma de decisiones después de 10 años.

OSTEOPOROSIS DEL VARÓN

La mayor parte de los fármacos han mostrado ganancias de DMO parecidas a las observadas en mujeres, lo que hace pensar que su eficacia sobre las fracturas sea también similar. De hecho, el alendronato, risedronato y zoledronato han demostrado reducir las fracturas vertebrales en varones. El denosumab ha demostrado aumentar las DMO en varones y reducir el riesgo de fractura en los sometidos a privación androgénica. También la teriparatida ha mostrado efectos beneficiosos en varones¹⁴. Por esta razón

cabe plantear para el varón una estrategia de elección de fármaco similar a la de la mujer: a) risedronato o alendronato (aunque este último no está aprobado en España para el tratamiento de la osteoporosis masculina) como tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes; b) zoledronato o denosumab en los de mayor edad o cuando no sea conveniente la vía oral; y c) teriparatida en pacientes de muy alto riesgo.

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES

Los fármacos de elección son los BP. Si existen fracturas vertebrales, está justificado el tratamiento preferente con teriparatida por su mayor efecto antifracturario¹⁵. Deben administrarse también calcio y vitamina D.

Deben tratarse las mujeres postmenopáusicas y los varones de más de 50 años que vayan a recibir dosis ≥ 5 mg/d de prednisona durante >3 meses. En mujeres premenopáusicas y varones <50 años, el tratamiento está indicado solo si existen fracturas previas, la DMO es baja o la dosis de glucocorticoides es muy elevada (>30 mg/d).

El denosumab es una alternativa cuando no sea posible utilizar otros antirresortivos

Los conflictos de intereses individuales de los autores se detallan en el anexo II de la versión completa de la Guía.

Material adicional

Se puede consultar todo el texto en la versión completa de la Guía.

Material adicional. Anexo

Miembros del Grupo de expertos de la SEIOMM para la revisión de las Guías de Osteoporosis.

Financiación: Esta guía se ha realizado con el apoyo administrativo de la SEIOMM, sin que haya contado con financiación pública o privada.

Anexo

Los miembros del Grupo de expertos de la SEIOMM para la revisión de las Guías de Osteoporosis son:

- Cannata Andía, Jorge. Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo.
- Cano, Antonio. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA. Valencia.
- Carbonell Abella, Cristina. Centro de Salud Via Roma Barcelona. Universidad de Barcelona. Barcelona.
- Casado Burgos, Enrique. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Parc Taulí. Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí. Sabadell (Barcelona).
- Ciria Recasens, Manuel. Servicio de Reumatología de Parc de Salut Mar. Barcelona.
- Corral-Gudino, Luis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.
- del Pino Montes, Javier. Servicio de Reumatología Hospital Universitario Salamanca. Salamanca.
- Del Río Barquero, Luis Miguel. CETIR Centro Médico. Barcelona.
- Díaz Curiel, Manuel. Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- Díez Pérez, Adolfo. Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica. Barcelona.
- García Vadillo, Alberto. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.
- Gómez Alonso, Carlos. UGC Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA. Universidad de Oviedo. Oviedo.
- Gómez de Tejada Romero, María Jesús. Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla.
- González Macías, Jesús. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander.
- Guañabens, Nuria. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.
- Hawkins Carranza, Federico. Unidad de Metabolismo Óseo, Instituto de Investigación. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- Jódar Gimeno, Esteban. Departamento de Endocrinología. Quirón Salud Madrid. Madrid.
- Malouf Sierra, Jorge. Unidad de Metabolismo Mineral. Departamento de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
- Martínez Díaz-Guerra, Guillermo. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- Monegal Blancos, Ana. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic Barcelona. Barcelona.
- Muñoz Torres, Manuel. UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Universidad de Granada. Granada.
- Naves Díaz, Manuel. Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA. RedinREN del ISCIII. Oviedo.
- Nogues, Xavier. Departamento de Medicina Interna. Hospital del Mar. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.
- Nolla, Joan M. Servicio de Reumatología. IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.
- Olmos Martínez, José Manuel. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Universidad de Cantabria. Santander.
- Pérez-Castrillón, José Luis. Hospital Universitario Río Hortega. Universidad de Valladolid. Valladolid.
- Peris Bernal, Pilar. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. Barcelona.
- Quesada Gómez, José Manuel. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. Córdoba.
- Riancho, José A. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Universidad de Cantabria. Santander.
- Rodríguez García, Minerva. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
- Sosa Henríquez, Manuel. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Hospital Universitario Insular. Unidad Metabólica Ósea. Las Palmas de Gran Canaria.
- Torrijos Eslava, Antonio. Reumatólogo SEIOMM. Madrid.
- Valero Díaz de Lamadrid, Carmen. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander. Universidad de Cantabria. Santander.

Bibliografía

- González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.a versión actualizada 2014). *Rev Clin Esp.* 2015;215(9):515-26.
- Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle S, Grauer A, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int.* 2019;30:79-92.
- 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;51(1):54-8.
- Olmos JM, Hernández JL, Llorca J, Nan D, Valero C, González-Macías 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;97(12):4491-7.
- 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.
- Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan; 2008(1): CD003376.
- 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.
- 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.
- 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. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
- Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbinì CAF, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res.* 2018; 33(5):783-94.
- Kaveh S, Hosseinfard H, Ghadimi N, Vojdani M, Aryankhesal A. Efficacy and safety of Romosozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(11):3261-76.
- 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.
- Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body J-J, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;106(1):264-81.
- Kaufman J-M, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int.* 2004;16(5):510-6.
- Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res.* 2013;28(6):1355-68.

Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022)

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

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000100003>

Riancho JA¹, Peris P², González-Macías J³, Pérez-Castrillón JL⁴, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM (listado en Anexo)

1 Servicio de Medicina Interna. Hospital UM Valdecilla y Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. IDIVAL. Santander (España)

2 Servicio de Reumatología. Hospital Clinic y Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd. Barcelona (España)

3 Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. IDIVAL. Santander (España)

4 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega y Departamento de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid (España)

Resumen

Esta actualización de las Guías incorpora la información más relevante aparecida durante los 7 años transcurridos desde la publicación de la versión anterior, especialmente en cuanto a procedimientos diagnósticos y opciones terapéuticas. Entre los primeros, merece la pena destacar la incorporación del TBS y la detección de fracturas vertebrales por densitometría. Entre los tratamientos, se consideran los nuevos fármacos anabólicos, los estudios comparativos de eficacia en osteoporosis grave, las pautas de actuación tras la suspensión de los antirresortivos y otros esquemas de tratamiento secuencial y combinado. Teniendo en cuenta todo ello, se actualizan los esquemas de tratamiento recomendados.

Palabras clave: osteoporosis, fracturas, densitometría, anabólicos, antirresortivos.

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido 7 años desde que se elaboró la última versión de las Guías de Osteoporosis de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM), de acuerdo a la metodología estándar de la medicina basada en la evidencia¹. La presente actualización de las Guías incorpora la información más importante publicada desde la publicación de la versión anterior, especialmente en cuanto a procedimientos diagnósticos y opciones terapéuticas. Entre los primeros, merece la pena destacar la incorporación del "Trabecular Bone Score" (TBS) y la detección de fracturas vertebrales por densitometría. Entre los tratamientos, se incluyen los nuevos fármacos anabólicos (abaloparatida y romosozumab) y se consideran los estudios comparativos de la eficacia de varios fármacos en la osteoporosis grave. Asimismo, se valoran las pautas de actuación tras la suspensión de los antirresortivos y otros esquemas de tratamiento secuencial y combinado.

Para la elaboración de la actualización, un grupo de expertos (ver autores) revisó cada una de las secciones para incorporar las novedades aparecidas en los últimos años. Posteriormente, el borrador inicial fue examinado críticamente por el conjunto de expertos. Una vez considerados sus comentarios, el nuevo texto se puso a disposición de otros entes interesados (incluyendo socios de SEIOMM, asociaciones de pacientes, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios e industrias farmacéuticas) para que pudieran hacer aportaciones al documento, que fue después analizado de nuevo por el grupo de expertos redactor de las guías. Las recomendaciones se gradúan de acuerdo al nivel de evidencia según se señala en las tablas S1 y S2 (ver material suplementario).

Se analizan primero los aspectos diagnósticos y terapéuticos de la osteoporosis primaria de las mujeres postmenopáusicas. Después, se revisan los aspectos específicos de la osteoporosis del varón y la osteoporosis inducida por glucocorticoides.



Correspondencia: José A. Riancho. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués del Valdecilla, Universidad de Cantabria. Avda Valdecilla, sn. 39008 Santander. España

EVALUACIÓN DE LAS PACIENTES EN RIESGO DE OSTEOPOROSIS

1. Factores de riesgo de fractura

Existen numerosos factores relacionados con el riesgo de fracturas óseas. Los principales son el sexo, la edad, la densidad mineral ósea (DMO), el antecedente personal de fractura por fragilidad, el antecedente de fractura de cadera en un familiar de primer grado y el peso corporal bajo (índice de masa corporal [IMC] $<20 \text{ kg/m}^2$). Paradójicamente, la obesidad puede ser factor de riesgo para algunas fracturas periféricas, como las de húmero y tercio distal de radio. Factores de riesgo reconocidos son, además, diversas enfermedades y tratamientos^{2,3} (hipogonadismo, menopausia precoz, amenorrea prolongada, anorexia nerviosa, malabsorción, artritis reumatoide, diabetes –en particular la tipo 1–, inmovilización, y los tratamientos con glucocorticoides, inhibidores de la aromataza o agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas). Otras enfermedades y medicamentos que pueden estar asociados con el desarrollo de osteoporosis, aunque probablemente con menos fuerza, son el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la bomba de protones y los anticonvulsivantes, así como el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol. El déficit de calcio y el déficit de vitamina D se han considerado tradicionalmente factores de riesgo de osteoporosis, aunque su peso exacto continúa discutiéndose (tabla 1).

Los factores asociados a un mayor riesgo de caídas (como la inestabilidad postural, la incapacidad para levantarse de una silla, el déficit visual y algunos problemas neurológicos) se asocian también, consecuentemente, a un mayor riesgo de fracturas.

Tras sufrir una primera fractura, el mayor riesgo de sufrir una nueva fractura se da en los dos primeros años, sobre todo si la primera fractura fue vertebral^{4,6}. Esto ha llevado a formular el concepto de “riesgo inminente” de fractura. Los principales factores de riesgo que se han asociado a riesgo inminente son: la edad avanzada, el género femenino, la raza blanca, la fractura reciente, las caídas y algunas comorbilidades y tratamientos (como masa ósea muy baja, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y depresión, ansiedad, sedantes, hipnóticos, glucocorticoides y relajantes musculares).

En conclusión, la valoración de factores de riesgo clínicos combinada con la medición de la DMO es un método eficaz de valoración del riesgo de fractura (recomendación A).

2. Densitometría ósea y técnicas afines

De entre las diversas técnicas disponibles, la absorciometría por rayos X con doble nivel de energía X (DXA), que cuantifica la DMO, es el procedimiento habitualmente utilizado para estimar el riesgo de fractura⁷. Los resultados se expresan en términos de índice T (o T-score), o número de desviaciones estándar (DE) en que el valor de DMO difiere del de la población adulta joven (20-29 años) normal. La OMS ha establecido que el diagnóstico de osteoporosis se haga cuando la DMO sea $<-2,5 \text{ T}^8$. Más tarde la propia OMS matizó que dicho valor debe corresponder a una medición realizada en cuello de fémur y utilizando como referencia el estudio NHANES III⁹. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD)¹⁰, sin embargo, considera que el diagnóstico puede establecerse cuando dicho valor de $-2,5 \text{ T}$ se encuentra en cualquiera de las tres siguientes localizaciones: columna lumbar, cadera total o cuello femoral. La OMS definió ade-

más las situaciones de normalidad, osteopenia (o masa ósea baja) y osteoporosis establecida o grave (tabla 2).

De forma alternativa, se puede usar la DMO medida en el tercio medio del radio para diagnosticar osteoporosis cuando la cadera y la columna lumbar no se puedan utilizar o interpretar¹¹.

En mujeres premenopáusicas, hombres menores de 50 años y niños, la ISCD recomienda que, en lugar de puntuaciones T, se utilicen puntuaciones Z ajustadas por etnia o raza, y se consideren puntuaciones $Z \leq -2,0$ como “baja densidad mineral ósea para la edad cronológica” o “por debajo del rango esperado para la edad” y aquéllas $>-2,0$ como “dentro del rango esperado para la edad”.

La evaluación de la eficacia terapéutica es una indicación para densitometría, que puede repetirse tras 2-3 años de tratamiento, en general.

Otras técnicas de medición (ultrasonometría cuantitativa, tomografía computarizada cuantitativa, etc.) también proporcionan valores que guardan relación con el riesgo de fractura, pero no se recomiendan como procedimientos diagnósticos.

La DXA en proyección lateral puede utilizarse para identificar la presencia de fracturas vertebrales (VFA, “vertebral fracture assessment”), aunque su exactitud es menor que la de la radiografía convencional, especialmente en la identificación de fracturas en las vértebras dorsales altas.

El Índice trabecular óseo (“trabecular bone score”, TBS) es un parámetro de textura ósea que se obtiene a partir de la imagen de la DXA de columna lumbar. El TBS está disminuido en pacientes con fracturas por fragilidad y es útil, independiente de la DMO, en la valoración del riesgo de fractura en mujeres y hombres mayores de 50 años. La predicción del riesgo de fractura es mejor con la combinación de DMO y TBS, que midiendo sólo la DMO. Puede ser especialmente útil para evaluar el riesgo de fractura en sujetos que padecen diabetes o hiperparatiroidismo primario y en los tratados con glucocorticoides. El TBS se expresa también en términos absolutos y como índice-T (“T-score”). Un valor de TBS $<1,230$ ($T < -3$) es indicativo de una microestructura trabecular degradada y riesgo elevado de fractura. El TBS se ha incluido en la herramienta de cálculo de riesgo absoluto de fractura denominada Fracture Risk Assessment Tool (FRAX).

A pesar de la utilidad demostrada de la DXA en la valoración de los pacientes en riesgo de fractura, hay que tener presente que su sensibilidad y especificidad son limitadas. No identifica a todos los sujetos en riesgo de fractura y más del 50% de las fracturas periféricas ocurren en pacientes con una puntuación $T > -2,5$ ^{12,13}. La tendencia actual es considerar la medición de DMO como un factor de riesgo más, utilizándolo junto con los factores de riesgo clínicos presentes para calcular el riesgo absoluto de fractura^{14,15}.

No existen criterios universalmente aceptados respecto a cuándo realizar una densitometría. La recomendación general es que se realice cuando existen factores de riesgo que se asocian fuertemente con osteoporosis o fracturas (tabla 1). Entre ellos:

- Trastornos frecuentemente asociados con osteoporosis: artritis reumatoide, menopausia precoz, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, malabsorción, anorexia nerviosa, etc.
- Tratamientos con efectos negativos sobre el hueso: glucocorticoides, antiestrógenos, antiandrógenos, etc.
- Otros factores (especialmente si coinciden dos de ellos): edad superior a 65 años (según algunos autores), bajo peso (IMC $<20 \text{ kg/m}^2$), historia familiar de osteoporosis, alcoholismo, tabaquismo, etc.

En conclusión, la medición de la DMO en fémur proximal y columna lumbar mediante DXA es una prueba útil en la valoración del riesgo de fractura (recomendación A). El TBS puede aportar información adicional sobre el riesgo de fracturas (recomendación B).

3. Marcadores del recambio óseo

Los marcadores del recambio óseo (MRO) proporcionan información sobre la dinámica del recambio óseo. Entre los marcadores de formación ósea destacan la osteocalcina, la fosfatasa alcalina ósea y los propéptidos carboxi y aminoterminal del procolágeno tipo I (PICP y P1NP) y entre los de resorción, los telopéptidos carboxi y aminoterminal del colágeno I (CTX en sangre, s-CTX, y orina, y NTX en orina) y la fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b (FATR 5b). Diversas organizaciones internacionales (International Federation of Clinical Chemistry) han recomendado el uso del P1NP (formación) y del s-CTX (resorción) en los estudios clínicos. Es importante controlar su variabilidad preanalítica obteniendo la muestra biológica entre las 8 y 10 de la mañana, tras una noche en ayunas.

Los MRO no son útiles para el diagnóstico de osteoporosis, pero pueden contribuir a identificar, junto a otros factores de riesgo, las pacientes con mayor riesgo de fractura. Son especialmente útiles para valorar de forma precoz la respuesta al tratamiento, tanto anti-resortivo como anabólico (evidencia 2a)^{16,17}. Se recomienda la medición de s-CTX y PINP para monitorizar el recambio tras la suspensión del denosumab¹⁸.

En conclusión, los MRO son útiles para evaluar la respuesta terapéutica (recomendación B), pero han de medirse en condiciones estandarizadas. No son necesarios de manera sistemática en el diagnóstico de la osteoporosis.

4. Identificación de fracturas vertebrales

La radiografía convencional no es un método sensible ni específico para valorar los cambios de masa ósea⁸. En cambio, resulta imprescindible para identificar las fracturas. En el caso de las vertebrales, su diagnóstico exige un descenso de al menos un 20-25% de altura¹⁹. Los descensos ligeros pueden confundirse con deformidades de otro origen (secuelas de enfermedad de Scheuermann, pequeños acúñamientos de tipo degenerativo)²⁰. La VFA mediante DXA puede ser útil como un primer paso para la detección de fracturas. Se recomienda realizar una radiografía (o VFA) en pacientes con sospecha de osteoporosis que presentan alguna de estas características: dolor de espalda, edad mayor de 70 años, tratamiento con glucocorticoides o disminución significativa de talla (>4 cm en talla histórica o >2 cm en talla constada)²¹.

En conclusión, la identificación de las fracturas vertebrales tiene gran importancia en la toma de decisiones, dado que constituyen un factor de riesgo de futuras fracturas. La evaluación puede realizarse mediante radiografía o mediante VFA. La radiografía no debe utilizarse como método de valoración de la masa ósea para el diagnóstico de la osteoporosis (recomendación A).

Tabla 1. Enfermedades y tratamientos que constituyen factores de riesgo de osteoporosis

<p>1. Factores claramente asociados a osteoporosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadismo • Menopausia precoz, amenorrea • Anorexia nerviosa • Malabsorción • Artritis reumatoide • Diabetes (particularmente la de tipo 1) • Inmovilización • Enfermedad de Cushing • Fármacos <ul style="list-style-type: none"> - Glucocorticoides - Inhibidores de la aromataza - Agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas <p>2. Otros factores asociados con menor consistencia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo. Hipertiroidismo • Déficit de calcio • Déficit de vitamina D • Fármacos y tóxicos <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina - Inhibidores de la bomba de protones - Anticonvulsivantes - Antirretrovirales - Alcohol, tabaco
--

Tabla 2. Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS

<ul style="list-style-type: none"> • Normal: DMO T ≥ -1 • Osteopenia o densidad mineral ósea baja: DMO T < -1 y $> -2,49$ • Osteoporosis: DMO T $\leq -2,5$ • Osteoporosis grave: DMO T $\leq -2,5$ + fractura
--

DMO: densidad mineral ósea; T (T-score o índice T): comparación con valor DMO alcanzado en población joven de referencia.

5. Protocolo de estudio

Además de la anamnesis y exploración física, el estudio de los pacientes con osteoporosis debe incluir un hemograma y una determinación de los parámetros bioquímicos elementales (función renal y hepática, calcio, albúmina, fósforo, fosfatasa alcalina, tirotrópina (TSH), 25-hidroxivitamina D y un proteinograma). Es útil cuantificar la calciuria. Estos parámetros deben determinarse antes de iniciar tratamiento y después repetirse en caso de indicación clínica. Se discute la conveniencia de determinar la PTH y los marcadores de recambio óseo (ver sección previa). Casi siempre serán necesarias una densitometría y una valoración de posibles fracturas vertebrales, mediante VFA o radiología. En pacientes jóvenes y cuando se sospechan enfermedades concretas deben realizarse los estudios pertinentes para descartar causas secundarias de osteoporosis (hipercortisolismo, celiacía, mastocitosis sistémica, etc.) (recomendación C).

6. Herramientas de predicción de riesgo

Se han elaborado diversas escalas de puntuación para valorar bien el riesgo de padecer osteoporosis (DXA baja), o bien el de padecer fracturas osteoporóticas. Las escalas de puntuación para valorar el riesgo de padecer osteoporosis densitométrica no incluyen la DMO, y son útiles para decidir cuándo debe realizarse una densitometría. La capacidad para predecir una DMO baja es similar en todas ellas. La más sencilla (Osteoporosis Self-assessment Tool [OST])^{22,23} incluye únicamente la edad y el peso, factores que están presentes en todas las demás.

Para valorar el riesgo de fracturas, la combinación de los datos clínicos con la DXA mejora la sensibilidad de la predicción. Se han elaborado varios instrumentos a tal fin, como el FRAX²⁴, la escala del Garvan Medical Research Institute²⁵ y el QFracture Index²⁶. Los tres tienen una capacidad discriminatoria similar; y son de un rendimiento sólo moderado^{27,28}. El FRAX es el más extendido a nivel mundial. Lamentablemente, la adaptación de este último a España ha sido inadecuada²⁹ e infraestima el riesgo de fractura, sobre todo de fracturas osteoporóticas mayores. En la actualidad se encuentran en fase de validación algunas herramientas, como EPIC, ajustadas a la población española.

En conclusión, si bien las herramientas de predicción del riesgo de fractura podrían ayudar a la toma de decisiones en algunos pacientes, su valor predictivo en nuestra población es limitado. Las adaptaciones de FRAX pueden ser utilizadas con cautela, a la espera de nuevos procedimientos más exactos (recomendación C).

TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

1. Intervenciones no farmacológicas

Se debe mantener una dieta equilibrada, con un aporte de proteínas de 1-1,5 g/kg. La exposición solar es necesaria para la síntesis de vitamina D, pero a menudo se necesitarán suplementos adicionales (ver más adelante)³⁰. Existe evidencia de que el ejercicio físico que supone carga sobre el esqueleto tiene un efecto positivo en la prevención de caídas y en la reducción del riesgo de fractura³¹, por lo que es recomendable la práctica regular de este tipo de ejercicio, como podría ser caminar cada día al menos 30 minutos.

Deben evitarse el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol, pues ambos son factores asociados a disminución de masa ósea y fracturas^{32,33}.

Aunque la eficacia de los programas de prevención de caídas (más allá del ejercicio físico) es controvertida, sí que parecen útiles en pacientes de edad avanzada institucionalizados y con caídas de repetición^{34,35}.

Los protectores de cadera parecen reducir ligeramente el riesgo de fractura de cadera. Sin embargo, la mala tolerancia por parte de algunos pacientes, la pobre adherencia y el ligero incremento del riesgo de fracturas pélvicas, limitan su aplicación³⁶.

2. Calcio y vitamina D

Las pacientes tratadas con fármacos para la osteoporosis (antirresortivos o anabólicos) deben recibir un aporte adecuado de calcio y vitamina D^{37,38}. Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) deben situarse por encima de 20-25 ng/ml, y preferiblemente por encima de 30 ng/ml³⁹. La dosis diaria de vitamina D recomendada generalmente es de unas 800-1200 UI/d, aunque algunas pacientes pueden necesitar dosis mayores para mantener niveles adecuados de 25OHD. También puede administrarse su equivalente quincenal o mensual, pero no se recomienda la administración de grandes cantidades de vitamina D en dosis única (p. ej., 500.000 UI/año)⁴⁰. En el caso de utilizar calcifediol (25OHD), la dosis habitual es de 0,266 microgramos cada 15-30 días. Puede ser preferible a la vitamina D en pacientes con hepatopatía avanzada o con problemas de absorción intestinal. Ocasionalmente, esos pacientes pueden requerir la administración parenteral.

En cuanto al calcio, la ingesta diaria debe ser de 1000-1200 mg/día³⁰. Se considera preferible conseguir dicha cantidad mediante la dieta, pero si con ésta no se al-

canza, deben añadirse suplementos. Es importante que la población general, en particular los individuos de edad avanzada, mantengan un aporte de nutrientes adecuado, incluyendo calcio y vitamina D. Sin embargo, el efecto aislado del calcio y la vitamina D sobre la osteoporosis es controvertido, pero, de existir, parece limitado⁴¹⁻⁴³.

En conclusión, las pacientes en riesgo de osteoporosis y las tratadas con fármacos antirresortivos o anabólicos deben recibir un aporte adecuado de calcio y vitamina D, pero en general estos son por sí mismos insuficientes como tratamiento de la osteoporosis (recomendación A).

3. Calcitonina

Aunque puede disminuir ligeramente el riesgo de fracturas vertebrales, la ausencia de efecto sobre fracturas periféricas y un aumento del riesgo de tumores con el tratamiento a largo plazo han llevado a descartar su uso como tratamiento de la osteoporosis^{44,45}.

4. Tiazidas

Aunque diversos estudios observacionales sugieren que el tratamiento con tiazidas se asocia a una mayor masa ósea y una reducción del riesgo de fractura⁴⁶, no disponemos de datos que permitan recomendar su uso en el tratamiento de la osteoporosis. Puede considerarse su utilización (p. ej., 12-50 mg/d de hidroclorotiazida o clortalidona) en pacientes con hipercalcemia⁴⁷ (recomendación D).

5. Terapia estrogénica

Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia anti-fracturaria de los estrógenos. Un metaanálisis en red reciente ("network meta-analysis") muestra que la terapia estrogénica (con o sin progesterona) reduce un 34% el riesgo de fractura vertebral (Hazard Ratio (HR) 0,66; IC95% 0,49-0,89); un 29% el de fractura de cadera (HR 0,71; 95% IC 0,52-0,98); y un 21% el de fracturas no vertebrales (HR 0,79; IC95% 0,70- 0,90)⁴⁸. Sin embargo, los efectos secundarios (aumento de eventos cardiovasculares y cáncer de mama) puestos de manifiesto en el estudio WHI y otros ensayos, han determinado que no se recomienda en el tratamiento de la osteoporosis, salvo en mujeres con menopausia precoz o alto riesgo de fractura para las que no se disponga de otra opción terapéutica⁴⁹. En enfermas con osteoporosis que reciben estrógenos por presentar un síndrome climatérico, pueden considerarse adecuados para el tratamiento del trastorno óseo.

En conclusión, aunque la terapia estrogénica es eficaz en la prevención de fracturas osteoporóticas, la posibilidad de efectos secundarios graves no la hace recomendable como tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (recomendación A), salvo que se trate de una menopausia precoz sin contraindicaciones o no se disponga de ninguna otra opción terapéutica (recomendación D).

6. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

Varios estudios demuestran que estos fármacos aumentan la DMO en columna, con periodos de seguimiento hasta 8 años^{50,51}. Un metaanálisis reciente mostró que el raloxifeno y el bazedoxifeno reducen el riesgo de fractura vertebral en un 40%, pero no influyen en las no vertebrales⁴⁸. Su principal complicación es un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

En conclusión, los SERM pueden estar indicados en el tratamiento de osteoporosis por reducir las fracturas vertebrales, pero no reducen el riesgo de las no vertebrales (recomendación A).

7. Tibolona

Aunque reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres menores de 60 años (o menos de 10 años de duración de menopausia)^{52,53}, los efectos secundarios cardiovasculares condicionan su empleo como tratamiento de la osteoporosis y limitan su uso a pacientes sin alto riesgo cardiovascular o cáncer de mama en las que no sean apropiados otros fármacos (recomendación B). La indicación en osteoporosis no está aprobada en España.

8. Fitoestrógenos e isoflavonas

Las isoflavonas pueden tener un efecto favorable sobre la DMO⁵⁴, pero la ausencia de datos sobre su eficacia en fracturas hace que no se recomienden para el tratamiento de la osteoporosis.

9. Bisfosfonatos (BP)

9.1. Etidronato

Reduce las fracturas vertebrales en torno a un 40%⁵⁵, pero no las no vertebrales (evidencia 1a) (recomendación A). Ha caído en desuso al disponerse de BP más eficaces.

9.2. Alendronato

El alendronato ha demostrado que aumenta la DMO a nivel de la columna lumbar y de la cadera tanto en estudios de tratamiento como de prevención de mujeres osteoporóticas (evidencia 1a). Este efecto se ha observado tanto con la administración diaria como con la semanal, mostrando ambas una eficacia similar (evidencia 1a). A la dosis de 70 mg/semana reduce las fracturas vertebrales, las no vertebrales y las de cadera en torno a un 45%, un 25-30% y un 45-55% respectivamente^{56,57} (evidencia 1a). La mayor parte de los ensayos clínicos han incluido un periodo de tratamiento de 3-5 años. No obstante, a veces puede ser recomendable una administración más prolongada. De hecho, en un estudio de extensión, las pacientes a las que se retiró el tratamiento tras 5 años, tenían mayor riesgo de sufrir fracturas vertebrales clínicas que las que continuaban con él⁵⁸. A mayor edad y menor DMO en cuello de fémur en el momento de retirar el tratamiento, mayor es el riesgo de fractura, incluida la no vertebral^{59,60}. Varios metaanálisis y estudios con datos de práctica real han mostrado datos de eficacia similares a los previos^{48,61}. El alendronato suele ser bien tolerado, aunque puede presentar efectos secundarios que se describen más adelante. Su empleo a largo plazo se asocia a un incremento de fracturas atípicas. Recientemente se ha especulado sobre un posible efecto beneficioso a nivel cardiovascular⁶².

En conclusión, por reducir tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales y las de cadera, tiene un papel definido en el tratamiento de la osteoporosis (recomendación A).

9.3. Risedronato

La eficacia del risedronato en prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis u osteopenia ha sido revalidada recientemente en una revisión sistemática y metaanálisis en red. La reducción del riesgo de fractura frente a placebo fue del 39% para la fractura vertebral, 27% para fractura de cadera y 22% para fracturas no vertebrales^{48,63} (evidencia

1a). Se puede administrar a dosis de 35 mg semanales o 75 mg dos días consecutivos al mes^{64,65}. Existe una formulación semanal retardada gastroresistente que no precisa la administración en ayunas⁶⁴. El risedronato es bien tolerado, presentando efectos secundarios similares a otros BP que se describen más adelante.

En conclusión, por reducir tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales y las de cadera, tiene un papel definido en el tratamiento de la osteoporosis (recomendación A).

9.4 Ibandronato

Puede administrarse por vía oral una vez al mes (150 mg) o cada 3 meses por vía intravenosa (3 mg, no comercializado en España). Disminuye el riesgo de fractura vertebral en torno a un 60%. No disminuye las no vertebrales (evidencia 1b). En un metaanálisis que incluyó 107 ensayos sobre fármacos para la osteoporosis se observó que el ibandronato tenía menor eficacia antifracturaria que otros BP⁴⁸.

En conclusión, el ibandronato disminuye el riesgo de fracturas vertebrales (recomendación A), sin efecto demostrado sobre las no vertebrales.

9.5. Zoledronato

Se administra por vía intravenosa, la dosis de 5 mg/año disminuye las fracturas vertebrales, las no vertebrales y la de cadera en un 70%, 25% y 40% respectivamente⁶⁶ (evidencia 1b). Las pacientes que tras 3 años de tratamiento lo continúan durante otros 3 años, experimentan una reducción adicional del 50% en el riesgo de fractura vertebral, en comparación con las que lo interrumpen⁶⁷. En un ensayo clínico que incluyó mujeres con "osteopenia" mayores de 65 años se observó que la administración cada 18 meses reducía también las fracturas vertebrales y no vertebrales⁶⁸. Sus efectos secundarios se describen en el apartado siguiente. Un metaanálisis en red no encontró diferencias entre los BP estudiados en cuanto a la prevención de fracturas⁶⁹, mientras en otros dos el zoledronato se mostró más eficaz que otros BP^{70,71}.

En conclusión, por reducir tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales y las de cadera, tiene un papel definido en el tratamiento de la osteoporosis (recomendación A).

9.6. Efectos adversos de los bisfosfonatos^{72,73}

Los BP son fármacos seguros y generalmente bien tolerados. No obstante, dado su papel central en el tratamiento de la osteoporosis, se comentan a continuación con detalle los posibles efectos adversos. Hay que tener presente que también se han descritos efectos beneficiosos a nivel extraesquelético, incluyendo una disminución de la mortalidad, en especial la mortalidad por eventos cardiovasculares, y la incidencia de algunos cánceres, si bien la dimensión real de estos efectos es controvertida⁷⁴⁻⁷⁶.

a) Efectos adversos sobre el tracto digestivo superior: Se han descrito con los BP orales (esofagitis y úlceras esofágicas...) y pueden evitarse en gran medida si el fármaco se ingiere de forma adecuada (con un vaso de agua y manteniéndose la paciente en posición erguida los 30- 60 minutos siguientes). En contra de lo sugerido en algunos estudios iniciales, no se ha confirmado que aumenten la incidencia de cáncer de esófago o estómago^{77,78}. No obstante, deben evitarse en enfermos con procesos del tracto digestivo superior (en particular con dificultad para la deglución o esófago de Barret).

b) Reacción de fase aguda o cuadro pseudogripal.- Descrita fundamentalmente con los BP intravenosos, aparece en las 24-36 horas siguientes a la administración del fármaco, se alivia con paracetamol y habitualmente desaparece en tres días⁷⁹. Se da en un 25-35% de los enfermos que reciben zoledronato por primera vez. La intensidad es menor tras las inyecciones sucesivas.

c) Fibrilación auricular.- Los estudios respecto a la asociación del tratamiento con BP (sobre todo intravenosos) con la fibrilación auricular han arrojado resultados discordantes⁸⁰. En todo caso, no parece que deba ser una limitación para el tratamiento cuando estos fármacos están indicados. De hecho, algunos estudios han encontrado una menor tasa de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con BP^{81,82}.

d) Insuficiencia renal.- Los BP se desaconsejan en pacientes con filtrado glomerular (FG) ≤ 30 ml/min. En pacientes con FG normal los BP intravenosos pueden facilitar el desarrollo de insuficiencia renal si no se administran con precaución. Por eso, deben evitarse la administración demasiado rápida (menos de 15 minutos para el zoledronato) el uso simultáneo de agentes potencialmente nefrotóxicos (AINE, diuréticos) y la utilización en pacientes deshidratados^{83,84}.

e) Hipocalcemia.- Los BP intravenosos pueden producir hipocalcemia clínicamente significativa, especialmente cuando se administran a pacientes con disminución del FG, déficit de vitamina D, aporte de calcio insuficiente o recambio óseo muy alto.

f) Osteonecrosis de maxilares (ONM).- El riesgo en pacientes tratadas con BP por osteoporosis es muy bajo (1/1.500-1/100.000 pacientes y año, según los estudios)^{85,86}. Su desarrollo guarda relación con el estado de salud bucal (periodontitis) y el sufrimiento de traumatismos dentales. Probablemente esté implicada una disminución del recambio óseo. Sin embargo, la medida de los marcadores de recambio no es útil para identificar personas en situación de riesgo. La suspensión temporal del fármaco no ha demostrado disminuir la posibilidad de aparición de esta complicación.

g) Fracturas atípicas de fémur (FAF).- Su incidencia es muy baja^{87,88}. En un estudio reciente en EE.UU. se encontró una frecuencia de 1,7 FAF por cada 10.000 pacientes tratadas con BP. El riesgo relativo, en comparación con las no tratadas, aumentó con el tiempo de exposición a los BP (2,5 con tratamientos durante menos de 3 años; 8,9 con tratamiento durante 3-5 años; 19,9 con 5-8 años de tratamiento y 43,5 con más de 8 años de tratamiento). Aun así, el riesgo absoluto es muy bajo en comparación con el riesgo de fracturas osteoporóticas. De hecho, se ha estimado que por cada fractura atípica que pudiera aparecer durante 3 años de tratamiento, se previenen unas 270 fracturas clínicas por fragilidad, incluyendo 70 fracturas de cadera⁸⁹. Entre los factores de riesgo se encuentran la raza asiática, el bajo peso y la geometría del fémur (curvatura en varo). La incidencia de FAF parece disminuir rápidamente tras la retirada del fármaco. La utilidad de la teriparatida en el tratamiento de las FAF es controvertida.

h) Efectos adversos oculares.- Con el uso de BP se han descrito diversos tipos de reacciones inflamatorias oculares (epiescleritis, queratitis, uveítis), que son muy poco frecuentes, pero obligan a suspender el tratamiento⁹⁰.

i) Dolor osteoarticular y muscular difuso.- Es posible un dolor osteoarticular y muscular difuso que desaparece al retirar el fármaco⁹¹.

10. Denosumab

Tiene un potente efecto antirresortivo, que se traduce en una disminución del riesgo de fractura. En general, ha demostrado mayor potencia antirresortiva y mayor incremento de DMO que los BP.

Determina reducciones del riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera en torno al 70%, 20% y 40% respectivamente⁹² (evidencia 1b). Un análisis *post hoc* sugiere que la eficacia en la reducción de fractura de cadera es más evidente en sujetos mayores de 75 años⁹³ (evidencia 2b). El efecto beneficioso sobre el riesgo de fractura parece mantenerse durante el tratamiento, al menos durante 10 años⁹⁴.

En los meses siguientes a la retirada del fármaco se observa un aumento de los marcadores de recambio óseo y una pérdida de la masa ósea ganada con estabilización posterior en valores basales. En algunos pacientes ello se ha asociado a fracturas vertebrales múltiples⁹⁵. Por eso, la interrupción del tratamiento con denosumab se debe seguir de la administración de un BP a los seis meses de la última dosis, aunque no se ha establecido cuál es la pauta idónea (ver más adelante)¹⁸.

El denosumab es en general bien tolerado. No se asocia a mayor riesgo de neoplasias, eventos cardiovasculares o infección y es seguro en diabetes⁹⁶. Como con los BP, el riesgo de FAF y ONM es muy bajo. En un estudio con pacientes tratados durante un periodo prolongado de hasta 10 años el riesgo de FAF estuvo en torno a 1/10.000 pacientes-año y el de ONM en 1/2.000 pacientes-año⁹⁴. Se puede utilizar en pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min, incluso en diálisis, sin necesidad de ajuste de dosis. No obstante, a veces puede aparecer hipocalcemia, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal avanzada, por lo que debe asegurarse un aporte adecuado de calcio y vitamina D y un seguimiento estrecho en este tipo de pacientes.

En conclusión, por reducir tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales y las de cadera, tiene un papel definido en el tratamiento de la osteoporosis (recomendación A).

11. Ranelato de estroncio

Reduce la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en torno al 40% y el 16%, respectivamente⁹⁷. Incrementa la incidencia de eventos cardiovasculares. En la actualidad no se encuentra comercializado en España ni en otros países europeos.

12. PTH 1-34 (teriparatida)

La teriparatida es el fragmento 1-34 de la paratohormona (PTH). Ejerce un efecto osteoformador. Consigue una reducción del riesgo de fractura vertebral del 65% y de fracturas no vertebrales del 50%⁹⁸ (evidencia 1a). No se ha estudiado en ensayos diseñados para valorar su efecto específico en la fractura de cadera. Sin embargo, una revisión de estudios observacionales sugirió una reducción del 56% en fracturas de cadera⁹⁹. Más recientemente, un metaanálisis no demostró reducción significativa⁴⁸, pero otros 3 concluyeron que reducía las fracturas de cadera entre un 56 y 65%^{61,100,101}. En un estudio que comparó directamente risedronato y teriparatida en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis grave y fracturas vertebrales, el grupo tratado con teriparatida experimentó menos fracturas vertebrales y clínicas que el tratado con el BP (5,4 frente a 12,0%, y 4,8 frente a 9,8%, respectivamente)¹⁰². Se administra en inyección subcutánea diaria durante 2

años. Los beneficios sobre la DMO conseguidos con el fármaco disminuyen progresivamente tras su retirada, por lo que se recomienda un tratamiento secuencial con un antirresortivo. Su tolerancia es buena. Se ha aprobado la comercialización de varios fármacos, biológicos y biosimilares, por cumplir los requisitos habituales de bioequivalencia establecidos para estos fármacos.

En conclusión, la teriparatida reduce las fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales y, aunque no tiene aprobada esta indicación, probablemente también reduce las fracturas de cadera (recomendación A).

13. PTH (1-84)

En este momento no cuenta con autorización para ser usada en el tratamiento de la osteoporosis.

14. Abaloparatida

Es un análogo de la región 1-34 del PTHrP (péptido relacionado con la PTH). Un ensayo clínico encontró una reducción del riesgo de fractura vertebral del 86% frente a placebo y del 43% de fracturas no vertebrales¹⁰³. Un metaanálisis reciente ha demostrado reducción de un 87% en fractura vertebral, 50% en fractura no vertebral y 61% en fractura de muñeca¹⁰⁴. Está aprobado en EE.UU., pero no en Europa, por lo que no está disponible en España.

15. Romosozumab

El romosozumab es un anticuerpo neutralizante de la esclerostina. La esclerostina inhibe la activación de la vía Wnt, esencial en la actividad osteoblástica. Diversos estudios experimentales y clínicos han demostrado que el romosozumab tiene un efecto dual, aumenta la formación, pero también disminuye la resorción ósea. Esto último se ha puesto en relación con una disminución de RANKL. En línea con su efecto dual, aumenta los marcadores de formación, como el PINP, y disminuye los de resorción, como el CTX. El romosozumab induce aumentos notables de la DMO tanto en columna como en cadera. Sus efectos anabólicos desaparecen al cabo de 6-12 meses de tratamiento, por lo que se administra durante periodos de un año, tras lo que debe administrarse un antirresortivo para mantener o incrementar la DMO.

Los resultados de los 3 ensayos fundamentales y varios metaanálisis^{48,105-108} indican que el tratamiento con romosozumab durante 12 meses reduce las fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas y varones¹⁰⁹ con osteoporosis (RRR 66-73%). Asimismo, el análisis combinado revela que disminuye el riesgo de fracturas no vertebrales (RRR 33%) y de cadera (RRR 56%). En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis grave y fracturas previas por fragilidad, el tratamiento con romosozumab durante 1 año seguido de alendronato redujo significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, fracturas clínicas y de cadera, en comparación con el tratamiento desde el inicio con alendronato¹⁰⁷.

En general es bien tolerado, pero en algunos estudios se ha descrito un aumento de la frecuencia de eventos cardiovasculares¹¹⁰. Aunque en términos absolutos la diferencia fue pequeña (1,3% eventos frente al 0,9% en el grupo control), se considera contraindicado en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular y debe considerarse cuidadosamente en los que tienen varios factores de riesgo cardiovascular.

En conclusión, el romosozumab tiene un papel definido en el tratamiento de la osteoporosis por disminuir

el riesgo de fracturas, tanto vertebrales como periféricas (recomendación A). Deben valorarse los posibles riesgos cardiovasculares y las contraindicaciones específicas.

16. Vertebroplastia y cifoplastia

Aunque muchos estudios no controlados han mostrado un efecto antiálgico marcado, los ensayos clínicos aleatorizados han ofrecido resultados contradictorios¹¹¹⁻¹¹⁴ y existe controversia sobre el posible aumento del riesgo de fractura en las vértebras adyacentes. Por tanto, estos procedimientos no se recomiendan de manera sistemática⁸⁷, ni en pacientes con fracturas vertebrales asintomáticas o con dolor leve, ni en aquellas de más de un año de evolución. Pueden considerarse en pacientes con fracturas de menos de 6 semanas de evolución y dolor intenso a pesar del tratamiento médico; y en pacientes con fracturas de 6 semanas a un año de evolución y dolor persistente que responde mal a los analgésicos, si presentan signos de edema en la resonancia magnética¹¹⁵. También pueden ser de utilidad en pacientes con contraindicación o mala tolerancia a los analgésicos. La vertebroplastia y la cifoplastia son similares en cuanto a efectividad y seguridad¹¹⁶. No existe evidencia suficiente sobre la utilidad relativa de los procedimientos que incluyen la inserción de implantes expansivos en comparación con la vertebroplastia y la cifoplastia con balón (recomendación B).

En conclusión, no se recomiendan de manera sistemática la vertebroplastia y técnicas afines en el tratamiento de las fracturas vertebrales, pero pueden ayudar a controlar los síntomas en pacientes seleccionados (recomendación C). En todo caso, su empleo debe ir acompañado del tratamiento médico de la osteoporosis, encaminado a prevenir nuevas fracturas.

INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO

1. Decisión de iniciar el tratamiento

No existe una norma consensuada internacionalmente acerca de cuándo hay que instaurar tratamiento en la osteoporosis. La SEIOMM considera que en general deben ser tratadas las siguientes pacientes:

1. Las que presentan una fractura por fragilidad, especialmente de vértebras, cadera, húmero y pelvis (aunque el valor de DMO no sea indicativo de "osteoporosis").
2. Las que presentan una DMO $< -2,5 T$ en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.
3. Las mujeres con osteopenia (particularmente si la T es $< -2,0$) que presentan además factores fuertemente asociados con el riesgo de fractura (p. ej., hipogonadismo o menopausia precoz, tratamiento con glucocorticoides o antiestrógenos, etc).

No obstante, la SEIOMM considera que existen situaciones que pueden ocasionalmente constituir excepciones a las normas anteriores y requieren una valoración individualizada cuidadosa, considerando los factores de riesgo de fractura y otras características clínicas. Así, en mujeres jóvenes que presentan sólo una DMO discretamente baja, sin fracturas ni otros factores de riesgo, puede considerarse retrasar el inicio del tratamiento, pues el riesgo absoluto de fractura es bajo. Al contrario, la coincidencia de varios factores de riesgo importantes puede llevar a considerar más precozmente el tratamiento. Las escalas que ayudan a estimar el riesgo de fractura (p. ej. FRAX) pueden ser de ayuda, aunque su validez en la población española es limitada, como se ha comentado anteriormente.

2. Control de la respuesta terapéutica

El control de la adherencia a los tratamientos se puede hacer mediante marcadores de remodelado. Los cambios en dichos marcadores predicen la respuesta terapéutica.

El efecto beneficioso del tratamiento se confirma por la evolución de la DMO y la ausencia de nuevas fracturas. No obstante, hay que tener en cuenta que una sola fractura durante un tratamiento no indica necesariamente fallo terapéutico. Los pacientes ancianos, con demencia, mala calidad de vida o con múltiples fracturas tienen más riesgo de fracaso terapéutico. En los casos en que los BP orales han fracasado, los fármacos de administración parenteral (zoledronato, denosumab o, según las características del paciente, teriparatida o romosozumab) pueden ser una buena opción terapéutica.

Puede plantearse el cambio de tratamiento por posible respuesta inadecuada en las siguientes circunstancias¹¹⁷: a) desarrollo de dos fracturas sucesivas; o b) coincidencia de dos de los tres siguientes factores: desarrollo de una nueva fractura; disminución de la DMO superior al mínimo cambio significativo (que varía según el densitómetro y la región esquelética estudiada, pero suele ser del 4-5%); o descenso de los marcadores de recambio óseo inferior al mínimo cambio significativo (que suele estar en torno al 25%) (recomendación D).

Antes de proceder al cambio terapéutico deben considerarse como causa de posible respuesta inadecuada los siguientes factores: a) falta de vitamina D; b) padecimiento de formas secundarias de osteoporosis; c) cumplimiento inadecuado; d) tendencia a las caídas; e) defectos en las técnicas de medida, tanto de DMO como de marcadores de remodelado; f) existencia de un grave deterioro óseo, que hace que sea esperable una nueva fractura aunque el fármaco sea activo.

Si la razón del cambio es una aparente falta de respuesta, se aconsejan las siguientes opciones^{117,118} (recomendación D):

- Elegir un fármaco considerado de mayor capacidad de reducción de fracturas.
- Cambiar un antirresortivo por un osteoformador.
- Cambiar un fármaco oral por otro inyectable.

3. Duración del tratamiento

Estaría justificado interrumpir el tratamiento 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 cadera¹¹⁹⁻¹²¹.

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 denosu-

ma 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. Ya nos hemos referido a ellas a propósito de los efectos adversos de los antirresortivos. El riesgo absoluto de ONM en los pacientes tratados con antirresortivos por osteoporosis es muy bajo, similar al de la población general, y actualmente no hay evidencia de que la interrupción del tratamiento reduzca el riesgo de ONM o la progresión de la enfermedad en pacientes que requieren procedimientos dentales. El riesgo absoluto de FAF es también muy bajo, si bien el riesgo relativo aumenta con la duración de la exposición a los BP (ver apartado anterior).

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 definitiva¹²²⁻¹²⁶ (recomendación D):

1. Las pacientes tratadas con BP deben evaluarse a los 3 (zoledronato) o 5 años (BP orales) de tratamiento. Las tratadas con denosumab, a los 5-10 años de tratamiento.

2. Tras dicha evaluación, el tratamiento debe mantenerse (con el mismo fármaco o con otro) si se dan alguna de las siguientes circunstancias:

a. DMO en cuello de fémur <-2,5 T.

b. Aparición de fracturas por fragilidad en los 3-5 años anteriores a la evaluación.

c. Algunos expertos recomiendan también mantener el tratamiento si el paciente tiene antecedentes de fractura de cadera o vertebral en algún momento de la vida.

Si no se da ninguna de estas circunstancias, el tratamiento con BP puede retirarse, al menos temporalmente.

Si el tratamiento se mantiene, debe reevaluarse después periódicamente la posibilidad de retirarlo. No se sabe cada cuánto tiempo debe realizarse la reevaluación, ni si existe un tiempo máximo de tratamiento. Con frecuencia se establece un límite de 10 años, pues no hay estudios a más largo plazo. No obstante, si la paciente sigue en situación de riesgo, no debe retirarse el tratamiento antiosteoporótico. En ese caso, si se decide retirar el tratamiento antirresortivo, pero la paciente continúa en situación de riesgo, no debe quedar desprotegida, y se debe administrar otro fármaco en su lugar, como un anabólico.

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. En teoría, si la DMO continúa por encima del "valor objetivo" (p. ej. T superior a -2 o -2,5), tal vez pueda mantenerse sin tratamiento.

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. Por ello, se recomienda

continuar con la terapia con denosumab indefinidamente o prescribir un BP potente cuando se suspende el denosumab (ver más adelante)¹⁸.

Hay también datos de eficacia y seguridad de los SERM (raloxifeno y bazedoxifeno) hasta 8 años. En estos casos el tratamiento se podría mantener ese tiempo o hasta que aumente el riesgo de fractura de cadera o de algunas complicaciones, como la enfermedad tromboembólica. No se suele recomendar más allá de los 65-70 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. Tratamiento secuencial y combinado

4.1. Bisfosfonatos tras denosumab

Como se ha dicho, es mandatorio administrar un BP tras la suspensión del denosumab para limitar el efecto rebote (recomendación A). A la espera de los resultados de los ensayos en curso sobre el régimen óptimo de BP, en los pacientes con un bajo riesgo de fractura y que han seguido tratamiento con denosumab durante un periodo relativamente corto de tiempo (hasta 2,5 años) se podría administrar un BP oral, como el alendronato, durante 2 años. El zoledronato iv es otra alternativa. El zoledronato es preferible en caso de intolerancia previa a los BP orales, previsible mala adherencia o polifarmacia. Los pacientes que hayan sido tratados con denosumab durante un período más largo (es decir, más de 2,5 años) o que tengan un alto riesgo de fractura deben recibir zoledronato durante 1-2 años. Se recomienda administrar la primera dosis al suspender denosumab (es decir, a los 6 meses de la última dosis) y repetirla cuando se detecten elevaciones de los MRO, en general a los 6 o 12 meses. Si no se dispone de determinaciones de MRO, se podría repetir la administración de zoledronato a los 6 y a los 12 meses^{18,127} de la anterior y considerar individualmente la necesidad de nuevas dosis (recomendación D).

No existen ensayos que establezcan cuál es la mejor opción terapéutica en los pacientes que sufren una fractura vertebral tras la suspensión del denosumab. No obstante, se han recomendado las siguientes opciones para esa situación: a) reiniciar denosumab; b) administrar zoledronato; c) administrar teriparatida junto a denosumab (recomendación D)¹⁸. En los meses siguientes a la suspensión del denosumab, debe evitarse el tratamiento aislado con teriparatida, ya que provoca una pérdida transitoria de masa ósea¹²⁸.

4.2. Agentes antirresortivos tras anabólicos

Tras la suspensión del tratamiento con teriparatida o PTH existe una pérdida progresiva de DMO¹²⁹. Varios estudios han demostrado que la administración secuencial de un agente antirresortivo previene esa pérdida de masa ósea e incluso induce aumentos adicionales de la DMO¹³⁰. No hay datos sobre la prevención de fracturas. Igualmente, al finalizar el tratamiento con romosozumab se recomienda continuar con un antirresortivo^{131,132}.

En conclusión, tras finalizar el tratamiento con fármacos anabólicos, como teriparatida o romosozumab, se recomienda la administración de fármacos antirresortivos potentes, como BP o denosumab (recomendación A).

4.3. Fármacos anabólicos tras antirresortivos

El efecto anabólico de la PTH depende del tipo de antirresortivo utilizado previamente. Varios estudios han

confirmado que el uso previo de BP disminuye y enlentece ligeramente el aumento de DMO obtenido con teriparatida^{133,134}. Sin embargo, la reducción del riesgo de fracturas asociado con el uso de teriparatida no se ve afectado por el tratamiento previo con BP¹³⁵.

En un estudio de mujeres que habían recibido tratamiento con BP, en particular alendronato, se compararon los efectos de cambiar a romosozumab o teriparatida. Ambos grupos experimentaron aumentos de DMO en columna, pero el cambio a romosozumab indujo al cabo de 12 meses aumentos superiores a los conseguidos con teriparatida, especialmente en la cadera¹³⁶.

Por el contrario, en mujeres postmenopáusicas, el inicio de teriparatida tras realizar un ciclo de tratamiento con denosumab dio lugar a una disminución transitoria de DMO¹²⁸. Por tanto, no debe administrarse teriparatida tras la suspensión de denosumab.

En conclusión, aunque, en caso de utilizar un fármaco osteoformador, la secuencia preferida implica utilizar primero un fármaco anabólico y después un antirresortivo, el tratamiento previo con BP no contraindica la administración de teriparatida o romosozumab si se considera adecuada para disminuir el riesgo de fractura (recomendación A). Se debe evitar el inicio de teriparatida en los meses siguientes a la suspensión de denosumab, dado el riesgo de pérdida acelerada de masa ósea (recomendación A).

4.4. Tratamiento combinado

- La combinación de dos fármacos antirresortivos (estrógenos y BP) puede potenciar la ganancia de masa ósea conseguida con cada uno de ellos¹³⁷, pero existen dudas sobre la relación riesgo-beneficio de la asociación en comparación con los fármacos aislados, por lo que no se recomienda.

- La combinación de BP y teriparatida no ha demostrado beneficios claros sobre la administración aislada de cada uno de ellos, por lo que no se recomienda. No obstante, en un estudio la combinación de zoledronato y teriparatida resultó en una mayor DMO en cadera que la teriparatida aislada¹³⁸.

- En un ensayo, el uso de denosumab en combinación con teriparatida indujo un aumento superior de la DMO en cadera y columna que el logrado con los fármacos por separado¹³⁹.

En conclusión, dada la ausencia de datos sobre prevención de fracturas y los mayores costes y efectos secundarios de la asociación, por el momento no se recomienda de forma general la terapia combinada. No obstante, la combinación denosumab+teriparatida o zoledronato+teriparatida puede considerarse de manera individualizada en casos particularmente graves con alto riesgo de fractura de cadera. En esos casos, puede ser preferible retrasar el comienzo del antirresortivo 1-2 meses tras empezar con teriparatida, para aprovechar mejor su efecto anabólico (grado recomendación D).

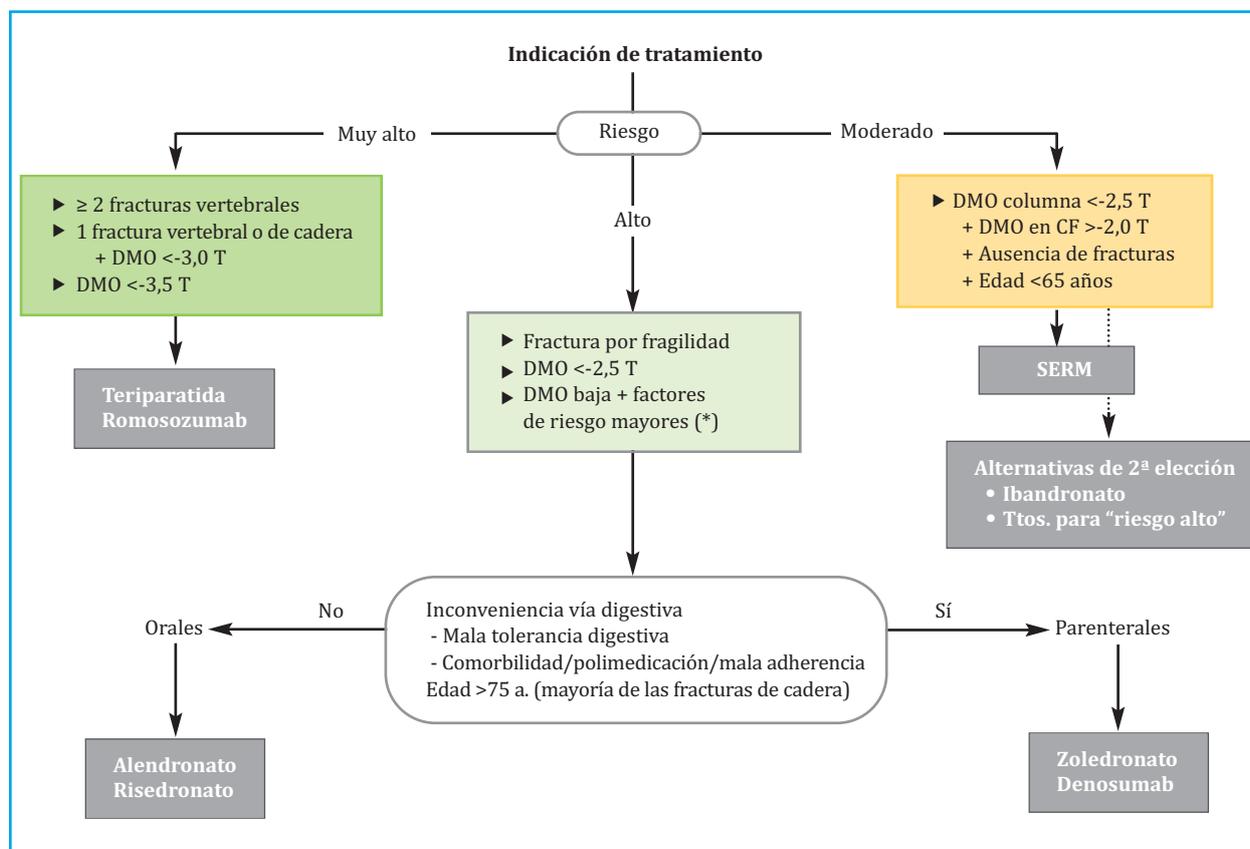
5. Algoritmos de decisión terapéutica

El algoritmo propuesto se basa en los datos de los ensayos publicados y una serie de consideraciones que se resumen a continuación.

5.1. Tratamiento inicial (elección de fármaco, figura 1).-

El principal criterio para la elección del fármaco inicial es el nivel de riesgo de fractura. Distinguimos tres niveles de riesgo ("moderado", "alto" y "muy alto").

Figura 1. Algoritmo de selección del tratamiento inicial en la osteoporosis postmenopáusica



Ttos: tratamientos; SERM: modulador selectivo del receptor de estrógenos; (*): sobre todo si $T \leq -2$ y factores fuertemente asociados con el riesgo de fractura, como hipogonadismo, menopausia precoz, o tratamiento con glucocorticoides o antagonistas de hormonas sexuales. Estos criterios generales pueden necesitar adaptación en virtud de otros factores clínicos determinantes del riesgo de fractura, las características de los pacientes individuales y sus preferencias.

1) **Riesgo moderado.**- Corresponde al perfil de riesgo de una mujer de menos de 65 años, sin antecedentes de fractura, con un índice T en columna entre $-2,5$ y $-3,0$, y una DMO en cadera relativamente preservada (índice T en cadera >-2). Para esta situación es aconsejable utilizar un SERM. La razón principal es que ello permite retrasar el uso de fármacos que puedan producir FAF y ONM en tratamientos prolongados. No obstante, el ibandronato y los antirresortivos recomendados para las situaciones de "riesgo alto" son fármacos de segunda elección en esta situación, que representan alternativas aceptables si por algún motivo se prefiere evitar los SERMs.

2) **Riesgo alto.**- A este nivel de riesgo pertenecen la mayor parte de los casos que se encontrarán en la clínica (ver sección "Decisión de iniciar tratamiento"). No reúnen las características de riesgo moderado, ni de riesgo muy alto que se exponen a continuación. Para las pacientes con riesgo alto están indicados el alendronato, el risedronato, el zoledronato y el denosumab. Los BP orales se consideran preferibles cuando no existe inconveniente para la administración oral (problemas digestivos, polimedicación, adherencia) y preferentemente por debajo de los 75 años. Los antirresortivos inyectables se consideran preferibles en caso contrario. Merece señalarse que la mayor parte de las personas con fractura de cadera tienen más de 75 años y corresponden al segundo grupo, por lo que en ellos en general resultan preferibles los antirresortivos inyectables. Dado el efecto rebote tras la suspensión del denosumab, en caso de

dudas sobre el cumplimiento, puede ser preferible el zoledronato.

3) **Riesgo muy alto.**- Consideramos como tal al correspondiente a alguna de las siguientes situaciones: a) presencia de 2 o más fracturas vertebrales, o situación equivalente (p. ej., fractura vertebral y de cadera); b) DMO muy baja (p. ej., índice $T < -3,5$); c) fractura vertebral o de cadera junto a $T < -3,0$. Puede haber otras situaciones, difícilmente sistematizables, en las que los factores clínicos determinen un riesgo de fractura muy alto y que requieren una consideración individualizada. Para este nivel de riesgo deben utilizarse los fármacos osteoformadores: teriparatida o romosozumab. El segundo puede tener una mejor relación coste-beneficio (a falta de conocer su precio de comercialización en el momento de redactar estas guías), pero una relación riesgo-beneficio menos favorable, por el posible aumento de eventos cardiovasculares (debe evitarse en pacientes con enfermedad cardiovascular o alto riesgo). No obstante, en el momento de redactarse estas guías, estas recomendaciones deben considerarse como provisionales, a la espera de la comercialización en España y acumular experiencia en nuestra población.

Aunque algunos autores han sugerido el tratamiento con un fármaco osteoformador para todos los pacientes con una fractura reciente, sobre todo si es vertebral, no existe consenso sobre ello entre los expertos. En todo caso, sea cual sea el tratamiento indicado, se debe tratar de comenzar tan pronto como sea posible, dado el riesgo de nuevas fracturas.

5.2. Tratamiento a largo plazo (figura 2).- El romosozumab sólo debe administrarse durante 1 año y la teriparatida durante 2. Dado que sólo existen datos de eficacia y seguridad hasta 8 años de tratamiento, se debe considerar la retirada de los SERM tras ese periodo, o bien cuando la paciente llega a los 65-70 años o si aumenta su nivel de riesgo de fractura. Generalmente, después será necesario administrar otro antirresortivo. La discusión sobre el tratamiento a largo plazo queda por tanto restringida a los BP y el denosumab. Un factor diferenciador fundamental, en el momento en que se escriben estas guías, es la posibilidad de una interrupción temporal o “vacaciones terapéuticas”, que se desaconsejan para el denosumab, pero se aceptan para los BP.

1) **Denosumab.**- Se preconiza su uso continuado durante 5-10 años. En la actualidad, no se dispone de información respecto a un uso más prolongado, por lo que llegado ese momento deberá tomarse de manera cuidadosa la decisión de continuar el tratamiento o suspenderlo. 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) (ver sección 4.1).

2) **Bisfosfonatos.**- En relación con su uso cabe distinguir tres periodos:

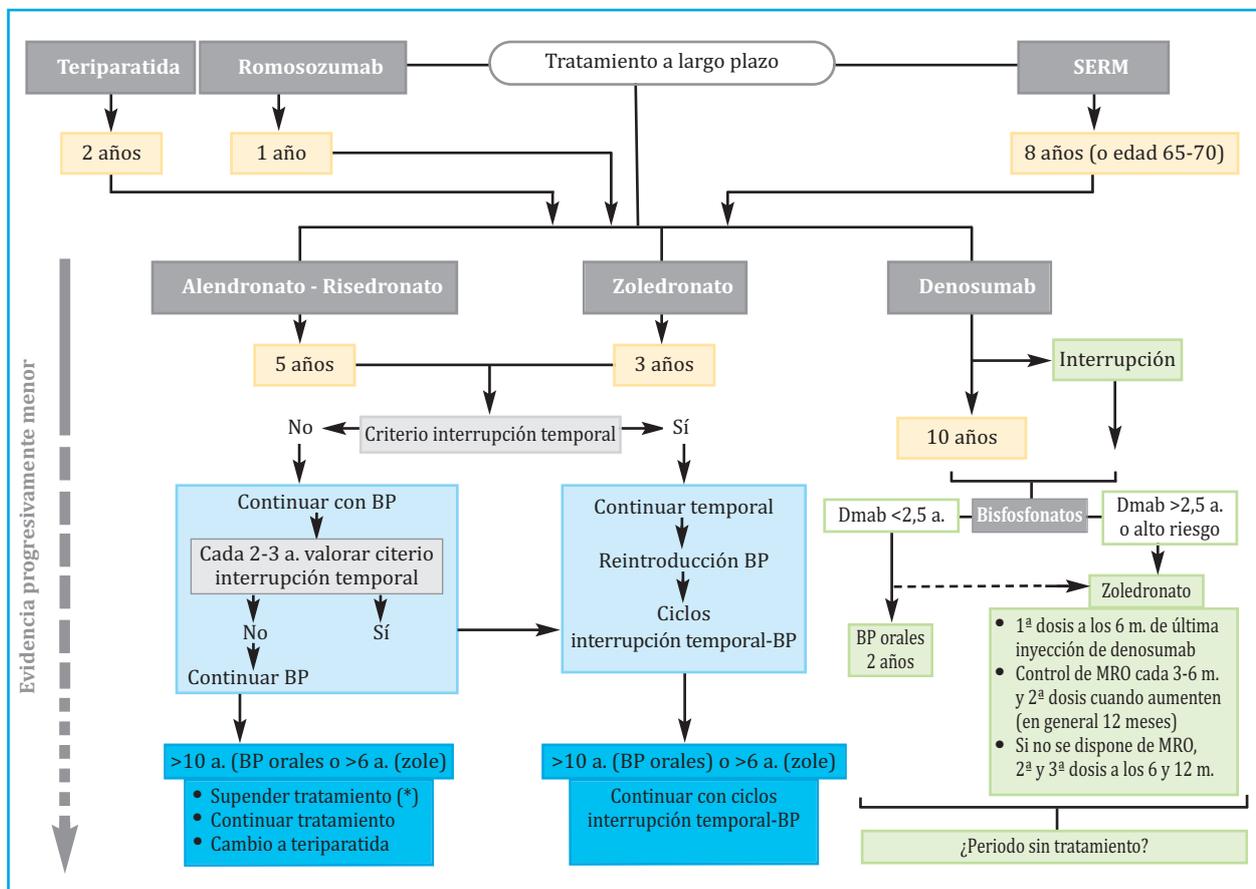
• Primer periodo (5 años de BP orales o 3 años de zoledronato): se aconseja administrar el fármaco sin interrupción, durante un periodo de 5 años en el caso de los BP orales y de 3 años para el zoledronato.

• 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 terapéuticas” (ver requisitos en texto anterior). Una vez en ellas debe valorarse periódicamente la necesidad de reinstaurar el tratamiento. Posteriormente se podrá volver a valorar la posibilidad de realizar una nueva suspensión temporal.

• 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. Por extrapolación de lo propuesto para el segundo periodo, cabe pensar que si el paciente cumple los requisitos necesarios, puede pasar a un régimen de “vacaciones terapéuticas”. En caso contrario, se deberá elegir entre las siguientes tres opciones dependiendo del contexto y el juicio clínico:

a) Mantener el tratamiento (con lo que aumenta el riesgo de complicaciones, pero se mantiene bajo el riesgo de fracturas osteoporóticas);
 b) Suspender el tratamiento (con lo que disminuye el riesgo de complicaciones, pero podría aumentar el de fracturas osteoporóticas);
 c) Administrar teriparatida, con lo que se considera que disminuyen tanto el riesgo de complicaciones como el de fracturas osteoporóticas.

Figura 2. Algoritmo de continuación del tratamiento a largo plazo



BP: bisfosfonatos; SERM: moduladores selectivos del receptor de estrógenos; MRO: marcadores de recambio óseo; (*): no existen datos suficientes para establecer una recomendación pasado ese tiempo de tratamiento, por lo que se enumeran las opciones posibles ante una decisión que deberá ser individualizada.

OSTEOPOROSIS DEL VARÓN

La evidencia disponible respecto al tratamiento de la osteoporosis masculina es escasa. La mayor parte de los estudios han tenido como objetivo primario la DMO. Respecto a ésta, los resultados son similares a los observados en mujeres, lo que hace pensar que su eficacia es probablemente similar también en términos de fracturas. De hecho, BP como alendronato, risedronato, zoledronato han demostrado una disminución de fracturas vertebrales en estos pacientes¹⁴⁰⁻¹⁴⁴. El denosumab ha demostrado aumentar las DMO en varones y reducir el riesgo de fractura en los sometidos a tratamiento de privación androgénica^{145,146}. También la teriparatida ha mostrado efectos beneficiosos en varones^{147,148}. Por esta razón cabe plantear para el varón una estrategia de elección de fármaco similar a la de la mujer:

a) Risedronato o alendronato (aunque este último no está aprobado en España para el tratamiento de la osteoporosis masculina) en los pacientes sin criterios restrictivos para la administración oral, según se describen a propósito de la osteoporosis postmenopáusica;

b) Zoledronato o denosumab en los enfermos con dichos criterios o de más edad y por ello mayor riesgo de fractura de cadera;

c) Teriparatida en caso de osteoporosis establecida con alto riesgo de fractura. Aunque, al igual que en las mujeres, el romozosumab también induce ganancias de DMO en los varones¹⁰⁹, en la actualidad no está aprobado su uso en la osteoporosis del varón.

Es recomendable una ingesta correcta de calcio, preferiblemente a través de la dieta, y la administración de vitamina D en caso de insuficiencia. Los andrógenos solo están justificados si existe un hipogonadismo asociado y cuando no existan contraindicaciones para su utilización. Aun en ese caso, es recomendable asociar alguno de los fármacos anteriores con eficacia antifracturaria demostrada. Cuando se detecte hipercalcemia puede valorarse la administración de tiazidas (recomendación D).

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES

Los fármacos de elección son los BP¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Si el paciente presenta fracturas vertebrales, está justificado el tratamiento preferente con teriparatida por su mayor efecto antifracturario^{152,153} (recomendación A). Deben administrarse también calcio y vitamina D. Los metabolitos activos de la vitamina D tienen por sí mismos una cierta acción preventiva sobre la pérdida ósea, pero no disponemos de datos convincentes respecto a su efecto en la prevención de fracturas¹⁵⁴.

Deben ser tratadas las mujeres postmenopáusicas y los varones de más de 50 años que reciban o vayan a recibir dosis de prednisona iguales o superiores a 5 mg/d (o sus equivalentes en otros corticoides) durante más de tres meses. En las mujeres premenopáusicas y los varones de menos de 50 años, el tratamiento está indicado sólo si existen fracturas previas, la DMO es baja o la dosis de glucocorticoides a utilizar es muy elevada (p. ej., >30 mg/día de prednisona durante más de 3 meses).

El tratamiento debe mantenerse mientras el enfermo reciba corticoides. Si estos se suspenden debe evaluarse el riesgo de fractura individualmente, y cuando el mismo no sea elevado puede suspenderse.

El denosumab produce aumento de la DMO superior a los BP en los pacientes que reciben corticoides, pero la disminución del riesgo de fractura es similar con ambos fármacos y los efectos adversos también¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Dado, por una parte, el efecto rebote observado en algunos pacientes al suspenderse el denosumab¹⁵⁸ y, por otra, la posibilidad de retirar el tratamiento antirresortivo al suspender los corticoides, el denosumab debe indicarse cuando no sea posible utilizar otros antirresortivos y el riesgo de fractura sea elevado.

En los pacientes con corticoides puede estar justificado un control densitométrico a intervalos más cortos que en la osteoporosis postmenopáusica (recomendación D).

Agradecimientos: Los autores agradecen el apoyo administrativo de Mónica Silván.



Conflicto de intereses: Esta guía se ha realizado con el apoyo administrativo de la SEIOMM, sin que haya contado con financiación pública o privada. Los conflictos de intereses individuales de los autores se detallan en el anexo.

Anexo I Grupo de expertos de la SEIOMM para la revisión de las Guías de Osteoporosis

- Cannata Andía, Jorge. Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo.
- Cano, Antonio. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA. Valencia.
- Carbonell Abella, Cristina. Centro de Salud Via Roma Barcelona. Universidad de Barcelona. Barcelona.
- Casado Burgos, Enrique. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Parc Taulí. Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí. Sabadell (Barcelona).
- Ciria Recasens, Manuel. Servicio de Reumatología de Parc de Salut Mar. Barcelona.
- Corral-Gudino, Luis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.
- del Pino Montes, Javier. Servicio de Reumatología Hospital Universitario Salamanca. Salamanca.
- Del Río Barquero, Luis Miguel. CETIR Centro Médico. Barcelona.
- Díaz Curiel, Manuel. Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- Díez Pérez, Adolfo. Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica. Barcelona.
- García Vadillo, Alberto. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.
- Gómez Alonso, Carlos. UGC Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA. Universidad de Oviedo. Oviedo.
- Gómez de Tejada Romero, María Jesús. Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla.
- González Macías, Jesús. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander.
- Guañabens, Nuria. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.
- Hawkins Carranza, Federico. Unidad de Metabolismo Óseo, Instituto de Investigación. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- Jódar Gimeno, Esteban. Departamento de Endocrinología. Quirón Salud Madrid. Madrid.
- Malouf Sierra, Jorge. Unidad de Metabolismo Mineral. Departamento de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
- Martínez Díaz-Guerra, Guillermo. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- Monegal Blancos, Ana. Servicio de Reumatología. Hospital Clinic Barcelona. Barcelona.
- Muñoz Torres, Manuel. UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Universidad de Granada. Granada.
- Naves Díaz, Manuel. Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA. RedinREN del ISCIII. Oviedo.
- Nogues, Xavier. Departamento de Medicina Interna. Hospital del Mar. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.
- Nolla, Joan M. Servicio de Reumatología. IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.
- Olmos Martínez, José Manuel. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Universidad de Cantabria. Santander.
- Pérez-Castrillón, José Luis. Hospital Universitario Río Hortega. Universidad de Valladolid. Valladolid.
- Peris Bernal, Pilar. Servicio de Reumatología. Hospital Clinic de Barcelona. Universidad de Barcelona. Barcelona.
- Quesada Gómez, José Manuel. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. Córdoba.
- Riancho, José A. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Universidad de Cantabria. Santander.
- Rodríguez García, Minerva. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
- Sosa Henríquez, Manuel. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Hospital Universitario Insular. Unidad Metabólica Ósea. Las Palmas de Gran Canaria.
- Torrijos Eslava, Antonio. Reumatólogo SEIOMM. Madrid.
- Valero Díaz de Lamadrid, Carmen. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander. Universidad de Cantabria. Santander.

Anexo II Conflictos de interés

Autor	Acciones, empleado	Honorarios por conferencias	Bolsas de viaje	Becas de investigación	Consejos consultivos
Cannata Andía, Jorge					
Cano, Antonio		Gedeon Richter			Theramex
Carbonell Abella, Cristina		Amgen, UCB, Stada, Theramex, Angelini Pharma, Gebro	Amgen, Rubio		
Casado Burgos, Enrique		UCB, Gedeon Richter, Stada, Grünenthal, Lilly, Amgen, Theramex, Gebro, Italfarmaco, Angelini Pharma	Lilly, Amgen, Stada		Theramex, Bayern, Gp-Pharm, Gebro, Gedeon Richter, Stada
Ciria Recasens, Manuel		Grünenthal, Angelini Pharma, Gedeon Richter, Theramex, Rubio, Gebro Pharma	Amgen, Lilly, Rubio		
Corral-Gudino, Luis					
Del Pino Montes, Javier		Gedeon Richter, Grünenthal, UCB	Amgen		
Del Río Barquero, Luis Miguel		Amgen, Gedeon Richter			
Díaz Curiel, Manuel			Rubio		
Díez Pérez, Adolfo	Active Life Sci	Amgen, Lilly, Theramex			
García Vadillo, Alberto		Lilly, Amgen, Gebro Pharma, Theramex	UCB, Lilly, Amgen		
Gómez Alonso, Carlos	Faes	Stada, Grünenthal, Amgen, UCB	Amgen	Stada, Kyowa Kirin, Faes	Amgen, Kyowa Kirin
Gómez de Tejada Romero, María Jesús					
González Macías, Jesús		Amgen-UCB, Gedeon Richter, Menarini, Theramex	Lilly	Faes	
Guañabens, Nuria		Eli Lilly, Amgen, UCB	Eli Lilly, Amgen, UCB		Amgen, UCB
Hawkins Carranza, Federico					
Jodar Gimeno, Esteban	SICAM SL, Cajal PME, H&B	Amgen, Asofarma, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Faes, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Viatrix	Amgen, Lilly, Novo Nordisk, UCB	Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Faes, Janssen, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Pfizer & Sanofi	Amgen, AstraZeneca, Faes, Fresenius, Italfarmaco, Janssen, Lilly, MSD, Mundipharma, Novo Nordisk, Shire & UCB

Anexo II (cont.)
Conflictos de interés

Autor	Acciones, empleado	Honorarios por conferencias	Bolsas de viaje	Becas de investigación	Consejos consultivos
Malouf Sierra, Jorge		Theramex, Amgen, Angelini Pharma	Lilly		Amgen, UCB
Martínez Díaz-Guerra, Guillermo		Lilly, Amgen, UCB, Angelini Pharma, Italfarmaco, Kyowa Kirin	Lilly, Amgen, UCB	Amgen	Lilly, Amgen, UCB, Alexion, Shire, Kyowa Kirin
Monegal Brancos, Ana			Amgen, Lilly		
Muñoz Torres, Manuel		Amgen, UCB, Grünenthal Pharma, Stada, Meiji, Gedeon Richter, Ferrer			Amgen, UCB, Meiji
Naves Díaz, Manuel		Grünenthal, Gedeon Richter	Amgen, UCB		
Nogues, Xavier		UCB, Amgen, Lilly, Faes, Italfarmaco	Amgen		UCB, Amgen
Nolla, Joan M		Amgen, Lilly	Amgen, Lilly		
Pérez-Castrillón, José Luis		MSD, Lilly, Amgen, UCB, Gedeon-Ritcher, Grünenthal	Gedeon-Ritcher, MSD, Amgen, Italfarmaco	Pfizer	Faes
Peris Bernal, Pilar		Amgen, UCB, Lilly, Kyowa Kirin			
Quesada Gómez, José Manuel		Amgen, Faes, Ferrer, Gebro Pahrma, Grünenthal, Procare Health Iberia, S.L, Theramex	Amgen, Faes	Faes	Amgen, Shire
Riancho, José A.		Amgen, UCB, Lilly, Merck	Amgen, UCB, Lilly, Merck, Takeda	Alexion, Kyowa-Kirin	
Rodríguez García, Minerva		Amgen, Kiowa Kyrin	Rubió, Amgen, Vifor Pharma		
Sosa Henríquez, Manuel					
Torrijos Eslava, Antonio					
Valero Díaz de Lamadrid, Carmen		Amgen			

Anexo III Tablas suplementarias

Tabla S1. Niveles de evidencia según el Centro Oxford de medicina basada en la evidencia para estudios que evalúan terapia, prevención o daño

Nivel	
1a	Revisiones sistemáticas de ECA con homogeneidad entre los estudios individuales o varios ECA con resultados similares
1b	ECA individual con intervalo de confianza estrecho
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes con homogeneidad entre los estudios individuales
2b	Estudio de cohortes individual o un ECA de baja calidad
2c	Investigación de «resultados»; estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles con homogeneidad entre los estudios individuales
3b	Estudio individual de casos y controles
4	Series de casos y estudios de baja calidad de cohortes y casos y controles
5	Opiniones de expertos sin valoración crítica explícita, o basada en la fisiología, investigación básica o «primeros principios»

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Tabla S2. Grados de recomendación del Centro Oxford de medicina basada en la evidencia según los niveles de evidencia

Recomendación	Tipo de estudios
A	Estudios de nivel 1 (ensayos clínicos aleatorizados) consistentes. Por consistencia se entiende homogeneidad (concordancia) en los resultados de los distintos estudios individuales
B	Estudios de nivel 2 (estudios de cohortes) o 3 (estudios de casos y controles) consistentes o extrapolaciones de estudios de nivel 1
C	Estudios de nivel 4 (series de casos y estudios de baja calidad de cohortes o casos y controles) o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3
D	Pruebas de nivel 5 (opiniones de expertos o estudios no concluyentes o inconsistencia problemática entre ellos, cualquiera que sea su nivel)

Bibliografía

- González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.a versión actualizada 2014). *Rev Clín Esp.* 2015;215(9):515-26.
- US Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. US Heal Hum Serv. 2004;437.
- Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for falls among older adults: A review of the literature. *Maturitas.* 2013;75(1):51-61.
- Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28:1765-9.
- Balasuubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle S, Grauer A, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int.* 2019;30:79-92.
- Hannan M, Weycker D, McLean R, Sahni S, Bornheimer R, Barron R, et al. Predictors of Imminent Risk of Non-vertebral Fracture in Older, High-Risk Women: The Framingham Osteoporosis Study. *JBMR plus.* 2019;3:e10129.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J.* 1996;312(7041):1254-9.
- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-41.
- Kanis JA, McCloskey E V, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltav N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008;42(3):467-75.
- Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi M-L, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone.* 2008;43(6):1115-21.
- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive Summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):455-66.
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1813-9.
- Schuit SCE, Van Der Klift M, Weel AEAM, 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;34(1):195-202.
- Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for Postmenopausal Osteoporosis: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137(6):529.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1033-46.
- Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1586-92.
- Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):908-23.
- Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body J-J, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;106(1):264-81.
- Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Dcott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass. *Ann Intern Med.* 1991;115:837-42.
- Jiang G, Eastell R, Barrington NA, Ferrar L. Comparison of methods for the visual identification of prevalent vertebral fracture in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2004;15(11):887-96.
- Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, Ferrar L, McKiernan F, Roux C, et al. Vertebral Fracture Assessment: The 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11(1):92-108.
- Koh LKH, Ben Sedrine W, Torralba TP, Kung A, Fujiwara S, Chan SP, et al. A Simple Tool to Identify Asian Women at Increased Risk of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2001;12(8):699-705.
- Richy F, Gourlay M, Ross PD, Sen SS, Radican L, De Ceulaer F, et al. Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium. *QJM.* 2004;97(1):39-46.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385-97.
- Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen T V. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1431-44.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009;339:b4229-b4229.
- Bolland MJ, Siu ATY, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB, et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):420-7.
- Cummins NM, Poku EK, Towler MR, O'Driscoll OM, Ralston SH. Clinical Risk Factors for Osteoporosis in Ireland and the UK: A Comparison of FRAX and QFractureScores. *Calcif Tissue Int.* 2011;89(2):172-7.
- González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone.* 2012;50(1):373-7.
- Ross AC, Manson JE, 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8.
- Goodwin VA, Abbott RA, Whear R, Bethel A, Ukoumunne OC, Thompson-Coon J, et al. Multiple component interventions for preventing falls and fall-related injuries among older people: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2014;14:15.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(2):155-62.
- Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16:737-42.
- Morello RT, Soh S-E, Behm K, Egan A, Ayton D, Hill K, et al. Multifactorial falls prevention programmes for older adults presenting to the emergency department with a fall: systematic review and meta-analysis. *Inj Prev.* 2019;25(6):557-64.
- Vlaeyen E, Coussement J, Leysens G, Van der Elst E, Delbaere K, Cambier D, et al. Characteristics and Effectiveness of Fall Prevention Programs in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(2):211-21.
- Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;
- 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;51(1):54-8.
- Olmos JM, Hernández JL, Llorca J, Nan D, Valero C, González-Macías 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;97(12):4491-7.
- 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.
- 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. *JAMA*. 2010;303(18):1815.
41. Eleni A, Panagiotis P. A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol*. 2020; 39:3571-9.
 42. 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. Vol. 2, *JAMA network open*. 2019;2: e1917789.
 43. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or Vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318:466-82.
 44. Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon Calcitonin Use and Associated Cancer Risk. *Ann Pharmacother*. 2013;47(12):1675-84.
 45. Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook C V, Homik J, Cummings GG, Voaklander D. Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2011;23(1):17-38.
 46. Xiao X, Xu Y, Wu Q. Thiazide diuretic usage and risk of fracture: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int*. 2018;29(7):1515-24.
 47. Cheng L, Zhang K, Zhang Z. Effectiveness of thiazides on serum and urinary calcium levels and bone mineral density in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12: 3929-35.
 48. 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.
 49. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2004;291:1701-12.
 50. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, 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.
 51. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 1999; 282:637-45.
 52. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708.
 53. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;10:CD008536.
 54. Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2017;106: 801-11.
 55. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane database Syst Rev*. 2008 23:CD003376.
 56. 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.
 57. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23:CD001155.
 58. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1126-34.
 59. Black DM, Schwartz A V, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment. *JAMA*. 2006;296(24):2927.
 60. Schwartz A V, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX Trial. *J Bone Miner Res*. 2010;25(5): 976-82.
 61. Ding L-L, Wen F, Wang H, Wang D-H, Liu Q, Mo Y-X, et al. Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. *Osteoporos Int*. 2020;31(5):961-71.
 62. Sing C-W, Wong AYS, Kiel DP, Cheung EYN, Lam JKY, Cheung TT, et al. Association of Alendronate and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Hip Fracture. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(8):1422-34.
 63. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Kelelr M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 1999;282:1344-52.
 64. McClung MR, Balske A, Burgio DE, Wenderoth D, Recker RR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with delayed-release risedronate 35 mg weekly for 2 years. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):301-10.
 65. Delmas PD, Benhamou CL, Man Z, Tlustochowicz W, Matzkin E, Eusebio R, et al. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporos Int*. 2007;19(7):1039-45.
 66. 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.
 67. Black DM, Reid IR, Cauley J, Boonen S, Cosman F, Leung P, 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.
 68. 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):2407-16.
 69. Sanderson J, Martyn-St James M, Stevens J, Goka E, Wong R, Campbell F, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2016; 89:52-8.
 70. Zhou J, Ma X, Wang T, Zhai S. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporos Int*. 2016;27(11):3289-300.
 71. Wang G, Sui L, Gai P, Li G, Qi X, Jiang X. The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in postmenopausal osteoporosis treatment: Which therapies work best? a network meta-analysis. *Bone Joint Res*. 2017; 6(7):452-63.
 72. Panagiotakou A, Yavropoulou M, Nasiri-Ansari N, Makras P, Basdra EK, Papavassiliou AG, et al. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Metabolism*. 2020;110:154264.
 73. Lu L, Lu L, Zhang J, Li J. Potential risks of rare serious adverse effects related to long-term use of bisphosphonates: An overview of systematic reviews. *J Clin Pharmacy Therap* 2020;45:45-51.
 74. Rodríguez AJ, Ernst MT, Nybo M, Prieto-Alhambra D, Ebeling PR, Hermann AP, et al. Oral Bisphosphonate use Reduces Cardiovascular Events in a Cohort of Danish Patients Referred for Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10):3215-25.
 75. Cummings SR, Lui L-Y, Eastell R, Allen IE. Association Between Drug Treatments for Patients With Osteoporosis and Overall Mortality Rates: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179 (11):1491-500.
 76. Li YY, Gao L-J, Zhang Y-X, Liu S-J, Cheng S, Liu Y-P, et al. Bisphosphonates and risk of cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2020;123 (10):1570-81.
 77. Dömötör ZR, Vörhendi N, Hanák L, Hegyi P, Kiss S, Csiki E, et al. Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects:

A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:573976.

78. Deng Y, Zhang Z, Jia X, Cheng W, Zhou X, Liu Y, et al. Oral bisphosphonates and incidence of cancers in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2018;14:1.
79. Rizzoli R, Reginster J-Y, Boonen S, Bréart G, Díez-Pérez A, Felsenberg D, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2011;89(2):91-104.
80. Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, Kim CA, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122646.
81. Pijnenburg L, Salem J-E, Lebrun-Vignes B, Sibilia J, Javier R-M, Arnaud L. Atrial fibrillation in patients treated with intravenous zoledronic or pamidronate: a pharmacoepidemiological study. *Eur J Endocrinol*. 2021;154:437-44.
82. Fuggle NR, Cooper C, Harvey NC, Al-Daghri N, Brandi ML, Bruyere O, et al. Assessment of Cardiovascular Safety of Anti-Osteoporosis Drugs. *Drugs* 2020;80:1537-52.
83. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P, Eastell R, Boonen S. Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: A review. *J Bone Miner Res*. 2013;28(10):2049-59.
84. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust M-H, et al. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;36(1):42-59.
85. 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. López-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.
87. Ebeling PR, Akesson K, Bauer DC, Buchbinder R, Eastell R, Fink HA, et al. The Efficacy and Safety of Vertebral Augmentation: A Second ASBMR Task Force Report. *J Bone Miner Res*. 2019;34(1):3-21.
88. 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.
89. 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.
90. Keren S, Leibovitch I, Ben Cnaan R, Neudorfer M, Fogel O, Greenman Y, et al. Aminobisphosphonate-associated orbital and ocular inflammatory disease. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(5):e792-9.
91. Jackson C, Freeman ALJ, Szymanska Z, Spiegelhalter DJ. The adverse effects of bisphosphonates in breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246441.
92. 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. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-65.
93. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring O, 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;96(6):1727-36.
94. 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.
95. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JEB, McClung M, 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.
96. Seeto AH, Abrahamsen B, Ebeling PR, Rodríguez AJ. Cardiovascular Safety of Denosumab Across Multiple Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Bone Miner Res*. 2020;36(1):24-40.
97. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350(5):459-68.
98. Neer RMN, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-41.
99. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S, Saag K, Napoli N, Soen S, et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone*. 2018;116:58-66.
100. Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Kregge JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2019;120:1-8.
101. Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittoes N, Selby P, et al. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2020;130:115081.
102. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CAF, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33(5):783-94.
103. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(7):722-33.
104. Reginster J-Y, Bianic F, Campbell R, Martin M, Williams SA, Fitzpatrick LA. Abaloparatide for risk reduction of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2019;30(7):1465-73.
105. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Díez-Pérez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014;370(5):412-20.
106. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res*. 2018;33(7):1219-26.
107. 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.
108. Kaveh S, Hosseinifard H, Ghadimi N, Vojdani M, Aryankhesal A. Efficacy and safety of Romosozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):3261-76.
109. Michael Lewiecki E, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, et al. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3183-93.
110. Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, et al. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2020;130:115121.
111. Clark W, Bird P, Gonski P, Diamond TH, Smerdely P, McNeil HP, et al. Safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10052):1408-16.
112. Firanescu CE, De Vries J, Lodder P, Venmans A, Schoemaker MC, Smeets

- AJ, et al. Vertebroplasty versus sham procedure for painful acute osteoporotic vertebral compression fractures (VERTOS IV): Randomised sham controlled clinical trial. *BMJ*. 2018;361.
113. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009;361:557-68.
 114. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med*. 2009;361(6):569-79.
 115. Lou S, Shi & X, Zhang & X, Lyu & H, Li & Z, Wang Y, et al. Percutaneous vertebroplasty versus non-operative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2019;30(12):2369-80.
 116. Zhu Y, Cheng J, Yin J, Zhang Z, Liu C, Hao D. Therapeutic effect of kyphoplasty and balloon vertebroplasty on osteoporotic vertebral compression fracture: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(45):e17810.
 117. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2769-74.
 118. Kamimura M, Nakamura Y, Ikegami S, Uchiyama S, Kato H, Taguchi A. Significant improvement of bone mineral density and bone turnover markers by denosumab therapy in bisphosphonate-unresponsive patients. *Osteoporos Int*. 2017;28(2):559-66.
 119. Nogués X, Nolla JM, Casado E, Jódar E, Muñoz-Torres M, Quesada-Gómez JM, et al. Spanish consensus on treat to target for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2018;29(2):489-99.
 120. Thomas T, Casado E, Geusens P, Lems WF, Timoshanko J, Taylor D, et al. Is a treat-to-target strategy in osteoporosis applicable in clinical practice? Consensus among a panel of European experts. *Osteoporos Int*. 2020;31(12):2303-11.
 121. Ferrari S, Libanati C, Lin CJF, Brown JP, Cosman F, Czerwiński E, et al. Relationship Between Bone Mineral Density T-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *J Bone Miner Res*. 2019;34(6):1033-40.
 122. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43.
 123. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-622.
 124. Conley RB, Adib G, Adler RA, Åkesson KE, Alexander IM, Amenta KC, et al. Secondary Fracture Prevention: Consensus Clinical Recommendations from a Multistakeholder Coalition. *J Bone Miner Res*. 2019;35(1):36-52.
 125. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. 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;26:1-46.
 126. Moro Álvarez MJ, Neyro JL, Castañeda S. Therapeutic holidays in osteoporosis: Long-term strategy of treatment with bisphosphonates. *Med Clín*. 2016;146(1):24-9.
 127. Sølling AS, Harsløf T, Langdahl B. Treatment with Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: a Randomized Trial. *J Bone Miner Res*. 2020;35(10):1858-70.
 128. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1147-55.
 129. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, Lee HW, Burnett-Bowie S-AM, Finkelstein JS. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2915-21.
 130. Guañabens N, Moro-Álvarez MJ, Casado E, Blanch-Rubió J, Gómez-Alonso C, Díaz-Guerra GM, et al. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine*. 2019;64(3):441-55.
 131. 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.
 132. Lewiecki EM, Dinavahi R V, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res*. 2018;34(3):419-28.
 133. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass E V, et al. 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;93(3):852-60.
 134. Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D, Wermers RA, Wan X, Krohn KD, et al. Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1328-36.
 135. Kendler DL, Marin F, Zerbini 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*. 2018;391(10117):230-40.
 136. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. 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;390(10102):1585-94.
 137. Bone HG, Greenspan SL, McKeever c., Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:720-6.
 138. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):503-11.
 139. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V, Burnett-Bowie S-AM, Zhu Y, Foley K, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1694-700.
 140. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int*. 2008;29(3):311-5.
 141. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatol Int*. 2004;24(2):110-3.
 142. Orwoll ES, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2000;343(9):604-10.
 143. Effect of zoledronic acid therapy on fracture risk in the treatment of men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1714-23.
 144. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: A randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(10):2239-50.
 145. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:745-55.
 146. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Denosumab for the Treatment of Men with Low Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3161-9.
 147. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The

- Effect of Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1-34)] Therapy on Bone Density in Men With Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18(1):9-17.
148. Kaufman J-M, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int.* 2004;16(5):510-6.
149. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):202-11.
150. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study.* *J Bone Miner Res.* 2000;15(6):1006-13.
151. Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, Roux C, Lau C-S, Reginster J-Y, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9671):1253-63.
152. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer J-PP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(11):3346-55.
153. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res.* 2013;28(6):1355-68.
154. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster J-Y. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.* 2004;15(4):301-10.
155. Yanbeyi ZA, Hansen KE. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2843-52.
156. Wu J, Zhang Q, Yan G, Jin X. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2018; 13(1):194.
157. Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, et al. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1174-84.
158. Florez H, Ramirez J, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: A case collection and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(2):197-203.

Entorno inflamatorio diferencial en pacientes con osteoporosis y diabetes mellitus tipo 2

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000100004>

Muñoz-Torres M^{*1,2,3}, Carazo-Gallego A^{*4}, Jiménez-López JC^{5,6}, Avilés-Pérez MD^{2,3}, Díaz-Arco S⁷, Lozano-Alonso S⁸, Lima-Cabello E⁵, de Dios Alché J⁵, Reyes-García R^{3,9}, Morales-Santana S^{3,10}

1 Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada (España)

2 Unidad de Metabolismo Óseo. UGC Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA) - Granada (España)

3 Área temática CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER). Instituto de Salud Carlos III. Madrid (España)

4 Unidad de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario San Cecilio. Instituto Biosanitario de Granada (España)

5 Departamento de Bioquímica, Biología Celular y Molecular de Plantas. Estación Experimental del Zaidín. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Granada (España)

6 Instituto de Agricultura y Escuela de Agricultura y Medioambiente. Universidad del Oeste de Australia (UWA). Perth CRAWLEY (Australia)

7 Universidad de Granada. Hospital Universitario San Cecilio. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA) - Granada (España)

8 Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario San Cecilio. Granada (España)

9 Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería (España)

10 Servicio de Investigación Proteómica. Hospital Universitario San Cecilio. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.Granada). Granada (España)

* Estos autores han contribuido de la misma forma para este trabajo.

Fecha de recepción: 31/12/2019 - Fecha de aceptación: 08/11/2021

Trabajo remitido como prestación por una beca de investigación FEIOMM

Resumen

Objetivo: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la osteoporosis son enfermedades asociadas con un entorno pro-inflamatorio, cuya prevención mediante nuevas estrategias terapéuticas podría evitar su desarrollo. Sin embargo, existe un escaso número de estudios que evalúen el perfil inflamatorio de la osteoporosis en pacientes con DM2.

El objetivo de este estudio se centró en evaluar la respuesta inflamatoria inmunitaria mediante concentraciones séricas de nueve citocinas, dos de ellas de carácter anti-inflamatorio (IL-10, IL-5) y seis pro-inflamatorias (IL-2, IL-6, IL-12 (p70), IL-17A, TNF α e IFN γ) en 163 individuos con DM2 y 47 controles. Una subpoblación, formada por 43 pacientes DM2 sin osteoporosis, y 33 con osteoporosis, fue analizada en más profundidad a nivel de parámetros óseos. Además, hemos evaluado las hormonas calciotropas, los marcadores de remodelado óseo, densidad mineral ósea y fracturas vertebrales en la población, y hemos analizado la relación de las citocinas ensayadas con la DM2, la osteoporosis y las fracturas vertebrales prevalentes.

Los pacientes con DM2 tenían concentraciones séricas significativamente más altas de IL-10 en comparación con el grupo control (0,5 \pm 1 vs. 0,14 \pm 0,3 pg/ml; p=0,016) y los niveles de IL-12 p70 se mostraron más bajos en pacientes con DM2 respecto a los controles (2,9 \pm 1,6 vs. 3,9 \pm 3,1 pg/ml; p=0,027).

En el grupo de pacientes con DM2 y osteoporosis, los niveles de la citocina IL-6 resultaron elevados respecto al grupo de DM2 sin osteoporosis (10,9 \pm 14,6 vs. 4,5 \pm 7,0; p=0,017). También se observó una asociación de IL-5, siendo sus niveles más bajos en el grupo DM2 con osteoporosis (1,7 \pm 0,2 vs. 3,8 \pm 0,6; p=0,032). Además, la IL-5 mostró una correlación directa con los niveles del biomarcador de formación ósea fosfatasa alcalina ósea (r=0,277, p=0,004) en la subpoblación de pacientes con DM2. El resto de citocinas no mostraron diferencias significativas.

En conclusión, nuestros hallazgos demuestran que en nuestra población de estudio, los pacientes con DM2 respecto a sujetos sanos presentan un perfil inflamatorio opuesto a lo que se espera en situación de hiperglicemia, probablemente como respuesta compensatoria a la inflamación originada. El perfil de citocinas se modifica en la subpoblación de los pacientes diabéticos, dependiendo de la presencia de osteoporosis. En este caso, el perfil inflamatorio en presencia de osteoporosis es coherente con la respuesta esperada.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis, inflamación, citocinas.



Correspondencia: Sonia Morales Santana (smorales@ibsgranada.es)

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM2) y la osteoporosis son enfermedades con una creciente prevalencia debido al envejecimiento de la población, y también influye el sexo, factores genéticos y ambientales, tales como una dieta desequilibrada, obesidad y una vida sedentaria. La DM2 aumentó de forma alarmante durante el año 2014, llegando a afectar a más de 420 millones de personas a nivel mundial¹. Los pacientes con DM2 presentan un mayor riesgo de caídas, y se ha observado un aumento en la prevalencia e incidencia de fracturas por fragilidad en estos pacientes²⁻⁵, siendo causa de una importante mortalidad, morbilidad y del aumento de gastos sanitarios.

La DM2 afecta a la homeostasis ósea^{6,7}, y se asocia con un mayor riesgo de fracturas⁸, a pesar de que los pacientes exhiben una mayor densidad mineral ósea (DMO)^{4,9-12}. Además, se han observado niveles circulantes reducidos de marcadores de recambio óseo en DM2¹³, que deben influenciar el alto riesgo de fractura en pacientes con DM2.

Por otra parte, la inflamación está ganando protagonismo en el desarrollo de la enfermedad y sus complicaciones. Múltiples estudios muestran un aumento de citocinas inflamatorias en la DM2, que confieren un estado crónico de inflamación en bajo grado.

En la DM2, es frecuente que los pacientes tengan un estilo de vida inadecuado, con una ingesta calórica excesiva y falta de ejercicio físico, lo que promueve la adiposidad central y la obesidad, de forma que existe una mayor infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, pudiendo alterarse la secreción de citocinas¹⁴. La liberación de estas proteínas mediadoras de la inflamación, son así el resultado de la activación de células inmunitarias acumuladas en tejidos metabólicos y que al alterarse la secreción de citocinas, promueven la resistencia sistémica a la insulina (IR) y el daño a las células β productoras de insulina. Así, un entorno inflamatorio está asociado con valores alterados de citocinas circulantes, que podrían alterar la sensibilidad a la insulina, propiciando un mayor riesgo de padecer DM2¹⁵. Por otra parte, los pacientes con DM2 tienen un envejecimiento acelerado, proceso que conduce a un mayor riesgo de desarrollar fragilidad ósea de forma prematura, especialmente en los pacientes con glicemia poco controlada¹⁶. Las citocinas inflamatorias también aumentan su producción durante el envejecimiento, siendo cruciales para la homeostasis esquelética. Se ha observado que las citocinas inflamatorias pueden alterar los ratios de RANKL:OPG y puede resultar en un aumento de la osteoclastogénesis¹⁷. Así, el sistema inmunológico está fuertemente ligado al mantenimiento de huesos sanos.

Con objeto de prevenir la progresión de la osteoporosis y las fracturas relacionadas en pacientes con DM2, se debe evaluar la salud ósea e implementar intervenciones para la prevención de fracturas en esta población, y en caso de que DM2 y osteoporosis estén establecidas, hallar intervenciones farmacológicas y de estilo de vida eficaces. En este sentido, los tratamientos más novedosos para la DM2 incluyen bloqueo de la sobreproducción patológica de las citocinas proinflamatorias por antagonistas del receptor de la citocina de interés, o por anticuerpos neutralizantes de ésta. Actualmente, se están desarrollando tratamientos con vacunas, consistentes en inyección de la citocina repetidas veces para producir una sobreexpresión de anticuerpos neutralizantes contra la citocina inyectada. Concretamente, las drogas que bloquean el efecto de la citocina IL-1 β han surgido como

terapia de primera línea. Se están ensayando anticuerpos monoclonales dirigidos contra IL-1 β ^{18,19} y vacunas²⁰ que resultan ser beneficiosos en términos de parámetros glucémicos e inflamatorios en pacientes con DM2.

Debido a la creciente prevalencia de DM2 y sus comorbilidades, como es el caso de la osteoporosis, existe una creciente demanda de terapias personalizadas, cuya eficiencia se monitorice periódicamente mediante una evaluación de biomarcadores de la progresión de la enfermedad.

Este estudio pretende ampliar el conocimiento de los mecanismos involucrados en la homeostasis ósea, mediante la evaluación de citoquinas inflamatorias asociadas a la osteoporosis en pacientes con DM2. Nos hemos enfocado en 9 citoquinas circulantes, que podrían estar implicadas en la inflamación sistémica de la osteoporosis en pacientes con DM2. De esta forma, pretendemos contribuir al conocimiento de las citoquinas involucradas en la patogénesis de ambas enfermedades, facilitando y simplificando el diseño de terapias anti-inflamatorias para evitar el progreso de la osteoporosis en pacientes con DM2.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Este estudio es de diseño transversal. La población engloba un total de 210 participantes, que incluyen 47 individuos control y 163 pacientes con DM2 con diagnóstico de diabetes, según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes. Los pacientes diabéticos seguían terapia para su enfermedad, incluyendo metformina, sulfonilureas, insulina o combinación de éstas. Los pacientes tratados con tiazolidinedionas fueron excluidos por afectar el metabolismo óseo y la liberación de citocinas.

El estudio específico en presencia vs. ausencia de osteoporosis en la población de DM2 se realizó sobre 43 pacientes sin osteoporosis y 33 pacientes sin osteoporosis. Utilizamos los Criterios de la Organización Mundial de la Salud para la osteoporosis²¹. Debido a las características especiales de la fisiopatología de la diabetes tipo 2 condicionan la aparición de fracturas sin existir alteraciones densitométricas, los pacientes con osteoporosis también serán aquéllos que presenten fracturas vertebrales prevalentes, aun sin cumplir los criterios de DMO $\leq -2,5$ desviaciones estándar (DE) del T-score en la columna lumbar; la cadera total o el cuello femoral.

Todos los participantes eran caucásicos, de 35 a 65 años.

Los criterios de exclusión para la población de pacientes con DM2 incluyen historial previo de inflamación sistémica por otras enfermedades o enfermedades crónicas diferentes de la DM2, tratamientos anti-inflamatorios o elevado consumo de alcohol. Ninguno de los sujetos fue tratado con medicación que se conozca que modifique la masa ósea.

La población fue reclutada en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada, España, y las muestras fueron gestionadas por el Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía.

Medidas antropométricas, clínicas y bioquímicas

Se recopilaron datos antropométricos, entre los que se incluye el índice de masa corporal (IMC) (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de altura en metros).

Para la medición de diversos parámetros bioquímicos en suero, se tomaron muestras de sangre venosa en la mañana siguiente al ayuno durante la noche. Los sueros se almacenaron a -80°C hasta el examen.

Los parámetros bioquímicos glucosa en ayunas, hemoglobina glicada (HbA1c), calcio, fósforo y creatinina se midieron utilizando técnicas estándar de laboratorio automatizadas. Las hormonas calciotropas medidas fueron iPTH (inmunoensayo; Roche Diagnostics SL) y 25-hidroxivitamina D (RIA; DiaSorin). Los biomarcadores de recambio óseo medidos fueron osteocalcina (RIA, DiaSorin Stillwater, MN); fosfatasa alcalina ósea - (inmunoensayo, Hybritech Europe), CTX (inmunoensayo, Elecsys CrossLaps; Roche Diagnóstica) y fosfatasa ácida resistente a tartrato 5b -TRAP5b- (inmunoensayo, IDS Ltd.).

Para la medición de densidad ósea y fracturas vertebrales, se evaluó la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar (CL) L2-L4, en el cuello femoral (CF) y en el total de cadera (CT) mediante absorciometría dual de rayos X de (DEXA) con densitómetro Hologic QDR 4500 (Waltham, MA; coeficiente de variación 1%). Utilizamos los Criterios de la Organización Mundial de la Salud para la osteoporosis²¹. La presencia de fracturas vertebrales prevalentes se evaluó en radiografías convencionales de vista lateral de la columna, a nivel del tórax y a nivel lumbar (T4-L5). Las fracturas vertebrales traumáticas fueron excluidas. Las fracturas vertebrales se identificaron de acuerdo al método de Genant *et al.*²² Solo se consideraron fracturas moderadas y severas en nuestro estudio.

Medida de citocinas

La concentración de nueve citocinas (IL-10, IL-4, IL-5, IL-2, IL-6, IL-12 (p70), IL-17, TNF α e IFN γ) se midió mediante ensayos multiplex con tecnología luminex, usando el kit Human Th17 Magnetic Bead Panel de Millipore (Cat. # HTH17MAG-14K), de acuerdo a las instrucciones del fabricante. La lectura se realizó sobre el sistema Bio-Plex[®] 200 (Bio-Rad). Los datos se expresan en pg x mL⁻¹. El coeficiente de variación intra-ensayo fue menor del 10% y el coeficiente de variación inter-ensayo fue menor del 15% para todos los analitos estudiados. El kit ensayado incorpora controles internos de citocinas diseñados para su uso en control de calidad durante el monitoreo de exactitud y precisión en los análisis de citocinas realizados.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron usando el software SPSS-23 (SPSS, Inc.). Las variables continuas se expresaron mediante media y desviación standard y las categóricas mediante porcentajes. La distribución normal se evaluó mediante el test Kolmogorov-Smirnov. Las variables con distribución normal fueron estudiadas mediante el test t- de student, y las variables que no cumplían normalidad, se analizaron mediante el test de U de Mann-Whitney. Los test χ^2 se usaron para comparar variables categóricas. Se aceptaron valores de $p < 0,05$ como valores estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Características clínicas de la población de pacientes con DM2 y controles

Las características basales de la población completa de estudio, tanto grupo de pacientes con DM2 como controles, se describen en la tabla 1. Debido a los criterios de inclusión, los individuos con DM2 presentan signifi-

cativamente más altos niveles de glucosa y HbA1c que el grupo control ($p < 0,001$). Las hormonas calciotropas iPTH, osteocalcina y los biomarcadores CTX y TRAP5b se mostraron más elevadas en controles.

Perfil de citocinas en pacientes con DM2 y controles

Según se presenta en tabla 1, las citocinas que presentan diferencias en la comparación de sus concentraciones séricas corresponden a IL-10 e IL-12 p70. Las concentraciones séricas de IL-10 son más altas en el grupo de pacientes con DM2 en comparación con el grupo control ($0,5 \pm 1$ vs. $0,14 \pm 0,3$ pg/ml; $p < 0,05$).

En el caso de IL-12 p70, se muestran valores séricos más bajos en pacientes con DM2 respecto a los controles sanos ($2,9 \pm 1,6$ vs. $3,9 \pm 3,1$ pg/ml; $p < 0,05$). Por otra parte, los valores de las citocinas IL-5, IL-6, IL17A, TNF α e IFN γ no presentan diferencias entre los grupos de estudio, aunque IL-5 e IFN γ se aproximan a la significación en la comparativa de grupos. Además los niveles de la citocina IL-4, IL-2 e IL-17A no fueron detectables en la mayoría de los casos, por lo que los datos no se han presentado en este estudio.

En la figura 1, se muestran gráficamente la comparativa de los niveles séricos en los grupos DM2 y controles de las citoquinas, visualizándose en A) IL-10 y en B) IL-12 (p70).

Características clínicas del grupo de pacientes con DM2 y su relación con el metabolismo óseo

Las características de la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en base a la presencia o ausencia de osteoporosis, se presentan en la tabla 2.

En cuanto a las hormonas calciotropas 25 (OH) vitamina D y paratohormona, no se observan diferencias para la primera de ellas, sin embargo, los niveles de paratohormona se encuentran elevados en el grupo de DM2 en presencia de osteoporosis respecto al grupo de DM2 sin osteoporosis ($45,9 \pm 4,0$ vs. $31,1 \pm 1,4$; $p = 0,01$).

Los marcadores de remodelado óseo CTX y TRAP5b y fosfatasa alcalina ósea no muestran diferencias entre grupos.

Respecto a los parámetros de medida DEXA, se puede comprobar tanto en los T-scores como en DMO, que dichos valores corresponden a los criterios de selección de esta muestra de pacientes con DM2, según su estatus óseo. El grupo con osteoporosis presenta todos los parámetros de DMO y T-score con menor valor respecto al grupo sin osteoporosis.

Perfil de citocinas en pacientes según la presencia de osteoporosis en la población de DM2

Entre las citocinas estudiadas, se muestra IL-6 con una concentración sérica mayor en el grupo de DM2 con osteoporosis, respecto al grupo de DM2 sin osteoporosis ($10,9 \pm 14,6$ vs. $4,5 \pm 7,0$; $p = 0,01$). Por el contrario, la citocina IL-5 presentó menores valores en el mismo grupo de diabéticos con osteoporosis ($1,7 \pm 0,2$ vs. $3,8 \pm 0,6$; $p = 0,032$). Las citoquinas estudiadas IL-10, IL-12 (p70), TNF α e IFN γ no mostraron diferencias la comparativa de ambos grupos.

En la figura 2C, se muestran en ambos grupos de DM2, con y sin osteoporosis, gráficamente los niveles de IL-6, y en la figura 2D se muestran los niveles de IL-5 en los mismos grupos.

Por otra parte, hemos encontrado una falta de asociación en el análisis entre presencia de fracturas y las citocinas estudiadas en el grupo de diabéticos osteoporóticos.

Tabla 1. Parámetros antropométricos, bioquímicos y concentraciones de citoquinas en la población de estudio de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y grupo control

	Grupo DM2 (n=163)	Grupo control (n=47)	Valor P
Edad (años)	63±9	54±8	≤0,001*
Hombre/mujer (n)	91/72	29/18	0,028*
IMC (kg/m ²)	31,6±5,8	31,4±7,7	0,056
Glucosa (mg/dL)	159±59	90±11	≤0,001*
HbA1c (%)	8,2±1,9	4,9±0,4	≤0,001*
Creatinina (mg/dL)	1,8±8,0	0,8±0,2	0,106
Calcio (mg/dL)	10,8±9,9	9,3±0,4	≤0,001*
Fósforo (mg/dL)	3,8±3,3	3,4±0,48	0,779
25(OH)D (ng/mL)	18,2±9,9	21,3±10,8	0,069
iPTH (pg/mL)	46,3±43,9	51,7±18,7	0,003*
Osteocalcina (ng/mL)	1,4±1,2	4,3±4,9	0,002*
Fosfatasa alcalina ósea (µg/L)	15,9±9,8	13,7±7,3	0,06
CTX (ng/ml)	0,23±0,13	0,35±0,15	≤0,001*
TRAP5b (UI/L)	1,4±0,92	1,8±0,87	0,019*
Fractura vertebral (%)	27,7	0	≤0,001*
Osteoporosis (%)	43,42	0	≤0,001*
Enfermedad cardiovascular (%)	49	0	≤0,001*
Citocinas:			
IL-5 (pg/mL)	3,2±4,2	4,1±4,2	0,07
IL-10 (pg/mL)	0,5±1	0,14±0,3	0,016*
IL-2 (pg/mL)	1,3±2,8	0,3±0,6	0,57
IL-6 (pg/mL)	6,7±11,1	9,8±18	0,66
IL-12 (p70) (pg/mL)	2,9±1,6	3,9±3,1	0,027*
IL-17A (pg/mL)	2,7±2,2	2,1±1,7	0,41
TNF-α (pg/mL)	1,8±4,5	1,0±1,9	0,65
IFN-γ (pg/mL)	1,3±1,4	0,8±1,2	0,07

Los datos se muestran como media ± desviación estándar, porcentajes o número total (n) *: valor p<0,05 entre grupos.

IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina A1c; 25(OH)D: 25 hidroxil-vitamina D; IL: interleucina; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa; IFNγ: interferon gamma.

Relación entre citocinas y marcadores de formación y resorción ósea

Se ha realizado un estudio de correlación entre las citocinas ensayadas y los biomarcadores de formación (fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina) y resorción ósea (TRAP5b y CTX), en la población total, en la población diabética tipo 2, y en la población de diabéticos osteoporóticos con fracturas vertebrales prevalentes. Los resultados indican una correlación directa significativa en el caso de la fosfatasa alcalina y la interleucina 5, tanto para la población total (r=0,162, p=0,049), como para la población diabética tipo 2 (r=0,276, p=0,004). Esta última correlación se muestra en la figura 2. En el caso de la población de diabéticos osteoporóticos con fracturas vertebrales prevalentes se pierde la correlación.

DISCUSIÓN

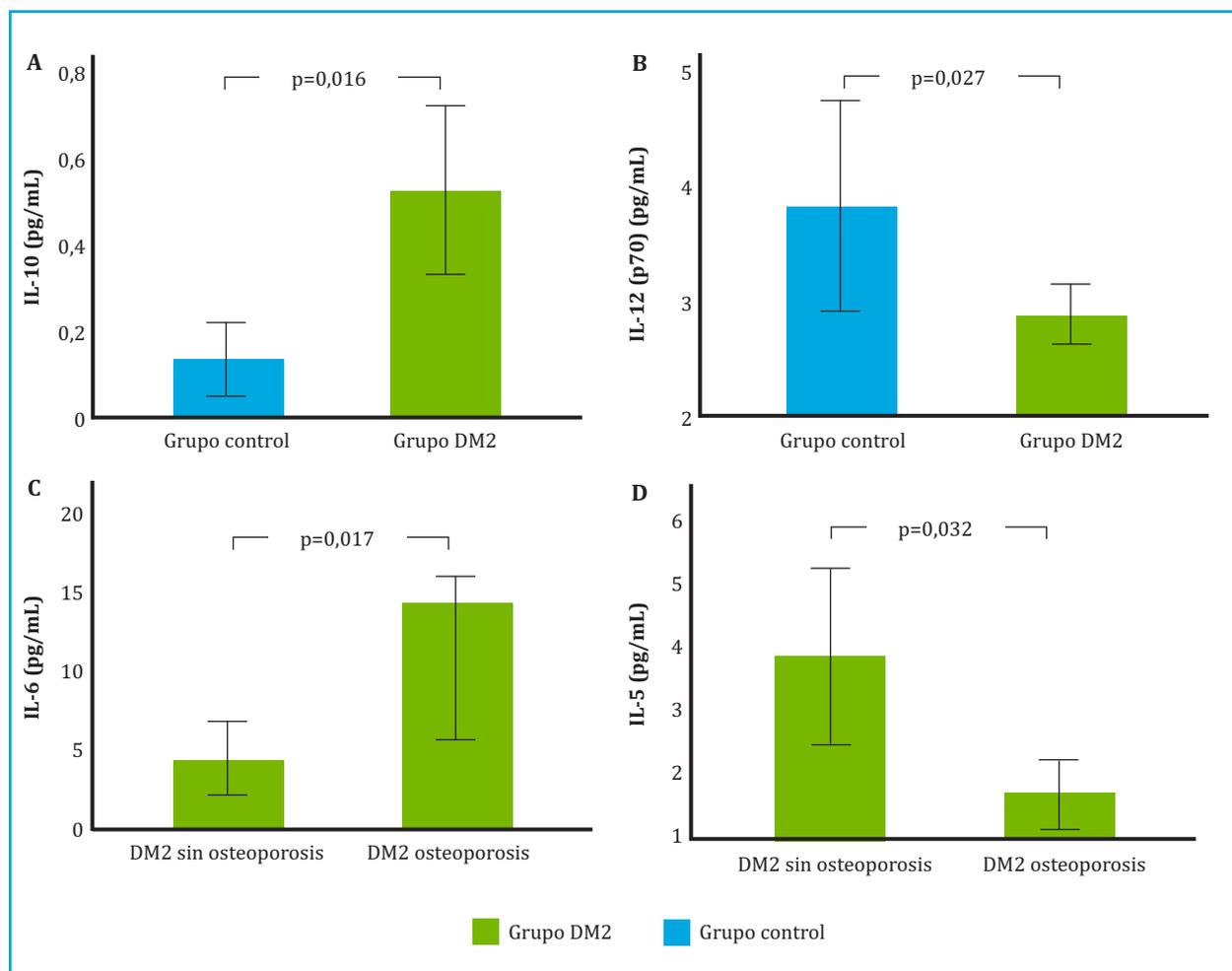
La DM2 es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica extremadamente compleja y multifactorial. Las evidencias clínicas demuestran que el riesgo de otras complicaciones como la osteoporosis aumenta considerablemente en estos pacientes. La resistencia a la insulina puede afectar a la secreción anormal de citocinas y

a su vez, producir alteraciones en el metabolismo óseo, resultando en un deterioro óseo y osteoporosis²³. Sin embargo, los factores concretos y los mecanismos moleculares que causan la osteoporosis en los pacientes con DM2 no han sido aún dilucidados.

En este estudio hemos explorado la relación del entorno inflamatorio con la presencia de la DM2 y la osteoporosis. En primer lugar, hemos evaluado la asociación de los niveles de diversas citocinas séricas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias (IL-2, IL-4, IL-17, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 p70, TNFα e IFNγ) en 210 individuos, de los que 163 correspondían a pacientes con DM2 y 47 individuos sanos. En segundo lugar, en la población de DM2, hemos analizado la asociación de estas citocinas con la osteoporosis, caracterizando a la población desde el punto de vista del metabolismo óseo.

Los resultados muestran concentraciones séricas de IL-10 más altas en DM2 en comparación con el grupo control, niveles menores de IL-12 (p70) en pacientes con DM2, así como concentraciones circulantes de IL-6 mayores e IL-5 menores en la población de DM2 con osteoporosis respecto a los pacientes DM2 sin osteoporosis (ver figura 1).

Figura 1. Asociación en la población completa, entre los grupos control y pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con las concentraciones séricas de: A) IL-10 y B) IL-12 (p70). C) asociación en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en relación a la presencia y ausencia de osteoporosis, con la concentración circulante de IL-6 y D) de IL-5



Un hallazgo destacado del presente estudio implica el aumento de los niveles de la citocina anti-inflamatoria IL-10, que se ha mostrado elevada en pacientes con DM2 respecto al grupo control. Previamente, se ha sugerido que esta citocina anti-inflamatoria forma parte de una compleja interacción entre moléculas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, donde los elevados niveles de estas últimas compensarían y limitarían el daño causado por el entorno inflamatorio. Esta hipótesis se formuló en el contexto tanto de la DM2, en un estudio reciente con un bajo número de pacientes ($n=25$)²⁴, como en un estudio de artrosis, donde se observa que citocinas inflamatorias como IL-6 y TNF α se expresaban paralelamente a la citocina anti-inflamatoria IL-10 como mecanismo compensatorio de la inflamación²⁵. De hecho, el papel fisiológico de IL-10 es limitar la respuesta inflamatoria inmunológica, inhibiendo la actividad de diversos tipos celulares, sobre todo, la activación de macrófagos y previniendo además la producción de otros mediadores pro-inflamatorios como IL-6 o TNF α ²⁶. Por otra parte, se ha podido comprobar que macrófagos expuestos a altos niveles de glucosa muestran una resistencia o baja respuesta al efecto de IL-10, impidiendo su acción antiinflamatoria²⁷, por lo que los altos niveles de IL-10 podrían también deberse a un intento de suplir la función con una sobreexpresión de la proteína.

Además, nuestros hallazgos están en línea a lo encontrado por Wang y colaboradores²⁸, que observaron un aumento progresivo de IL-10 entre pacientes sin DM2, prediabéticos y con diabetes tipo 2. Sin embargo, existen estudios en contraposición a nuestros resultados, tal como el llevado a cabo con 15 pacientes con DM2 respecto al mismo número de controles, en los que se observa una baja expresión de IL-10 en DM2, y sus niveles estaban correlacionados con los niveles de hemoglobina glicosilada, por lo que se propuso como predictor de la glicemia²⁹.

La citocina pro-inflamatoria IL-12 es una glicoproteína heterodimérica formada por las subunidades p40 y p35, siendo su forma bioactiva IL-12 p70³⁰. En nuestro estudio hemos encontrado una baja concentración sérica de la citocina pro-inflamatoria IL-12 p70 en pacientes con DM2 respecto a controles. Existen diversos estudios con resultados contradictorios. Así, se ha demostrado que la IL-12 aumenta en la DM2 y está implicada en la patogénesis de la aterosclerosis, las complicaciones macrovasculares, la retinopatía diabética y la disfunción endotelial, sobre todo en aquellos pacientes con mayor resistencia insulínica³¹⁻³³. Varios estudios establecen que la interrupción en la expresión de IL-12 desencadena la angiogénesis, protegiendo los tejidos endoteliales en la diabetes tipo 2. Además, se han mostrado estudios en modelos murinos de DM2 en los que

Tabla 2. Parámetros antropométricos, físicos y bioquímicos, del metabolismo óseo y concentraciones de citoquinas séricas en una subpoblación del grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en relación a la presencia y ausencia de osteoporosis

	Grupo DM2 y OP (n=33)	Grupo DM2 sin OP (n=43)	Valor P
Edad (años)	59,5±5,2	56,33±6,8	0,02*
Hombre/mujer (n)	19/14	22/21	0,37
IMC (kg/m ²)	33,1±6,5	29,8±4,4	0,02*
HbA1c (%)	7,6±1,8	8,1±1,8	0,4
Glucosa (mg/dL)	163,3±65	180,5±58,5	0,08
Creatinina(mg/dL)	0,88±0,17	0,9±0,21	0,27
Calcio (mg/dL)	9,5±0,5	9,6±0,5	0,24
Fósforo (mg/dL)	3,6±0,4	3,7±0,6	0,84
25(OH)D (ng/mL)	19,2±11,8	16,5±10,6	0,38
Osteocalcina (ng/mL)	1,7±1,4	1,3±1,0	0,43
iPTH (pg/mL)	45,9±4,0	31,1±1,4	0,013*
Fosfatasa alcalina ósea (µg/L)	15,1±7,5	14,7±5,6	0,76
CTX (ng/ml)	0,24±0,1	0,18±0,09	0,14
TRAP5b (UI/L)	1,3±0,9	1,4±1,01	0,58
Fractura (%)	60,6	0	≤0,001*
Parámetros DEXA			
DMO CL (g/cm ²)	0,9±0,1	1,0±0,1	0,001*
DMO CF (g/cm ²)	0,7±0,1	0,8±0,1	0,005*
DMO CT (g/cm ²)	0,8±0,1	0,9±0,1	0,007
T-score CL	-2,0±1,4	-0,9±1,1	0,001*
T-score CF	-1,1±1,0	-0,27±0,7	0,001*
T-score CT	-1,1±1,0	-0,3±0,7	0,002*
Citocinas			
IL-5 (pg/mL)	1,7±0,2	3,8±0,6	0,032*
IL-10 (pg/mL)	0,7±1,2	0,4±0,7	0,97
IL-6 (pg/mL)	10,9±14,6	4,5±7,0	0,017*
IL-12 (p70) (pg/mL)	2,7±0,2	2,8±0,2	0,328
TNF-a (pg/mL)	1,0±2,1	1,2±1,7	0,41
IFN-g (pg/mL)	1,3±1,7	1,4±1,3	0,38

Los datos se muestran como media ± desviación estándar, porcentajes o número total (n). *: valor p<0,05 entre grupos.

25(OH)D: 25 hidroxil-vitamina D; iPTH: paratohormona intacta; CTX: telopéptido carboxi-terminal; TRAP5b: fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b; FAO: fosfatasa alcalina ósea; DMO: densidad mineral ósea; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; CT: cadera total; IL: interleucina; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa; IFNγ: interferón gamma.

la deficiencia de IL-12³³ promueve la sobre-expresión de citocinas anti-inflamatorias y reduce la expresión de las pro-inflamatorias.

En línea con nuestros resultados, se ha observado en pacientes con DM2, un aumento de IL-10 y una disminución de IL-12 p70³⁴. En este estudio, se sugirió que la interleucina IL-10 suprime la activación de las células Th1, que requieren IL-12 para su diferenciación. De esta forma, el nivel reducido de IL-12 y la elevada concentración de IL-10 encontrada en nuestro estudio en los pacientes con DM2, contribuirían a detener la activación de la subpoblación de células Th1, principales productoras de la citocina pro-inflamatoria IFNγ, dando como resultado la homeostasis de tejidos relevantes.

Así, en nuestro estudio observamos que las diferencias encontradas en los niveles de citocinas entre pacientes con DM2 y controles parecen ser opuestas a lo que

se esperaría en hiperglucemia, una elevación de citocinas pro-inflamatorias y disminución de las anti-inflamatorias. Ello podría indicar una respuesta al incremento de la inflamación derivada de la hiperglucemia, más que a los factores intrínsecos a la DM2.

La citocina IL-6 se ha descrito en múltiples estudios epidemiológicos como un potente predictor de diabetes, sugiriéndose que interfiere en la señal insulínica y altera la función de las células beta^{35,36}. Nosotros hemos investigado el potencial de la IL-6 como factor implicado en la osteoporosis en los pacientes con DM2, sin que hayamos encontrado referencias extensivas en la bibliografía sobre esta temática. La citocina IL-6 efectúa dos funciones paralelas que agravan la condición osteoporótica: estimula los osteoclastos e inhibe la actividad de los osteoblastos, traduciéndose en una pérdida de densidad ósea³⁷. Este efecto de pérdida de densidad ósea se ha

mostrado principalmente en mujeres menopáusicas³⁸. Aquí se muestra que la IL-6 está también aumentada en pacientes DM2 con osteoporosis. La interleucina anti-inflamatoria IL-5 se ha mostrado en menores niveles en pacientes con DM2 y osteoporosis. Además, hemos observado una relación directa de esta IL-5 con el marcador de actividad osteoblástica fosfatasa alcalina ósea.

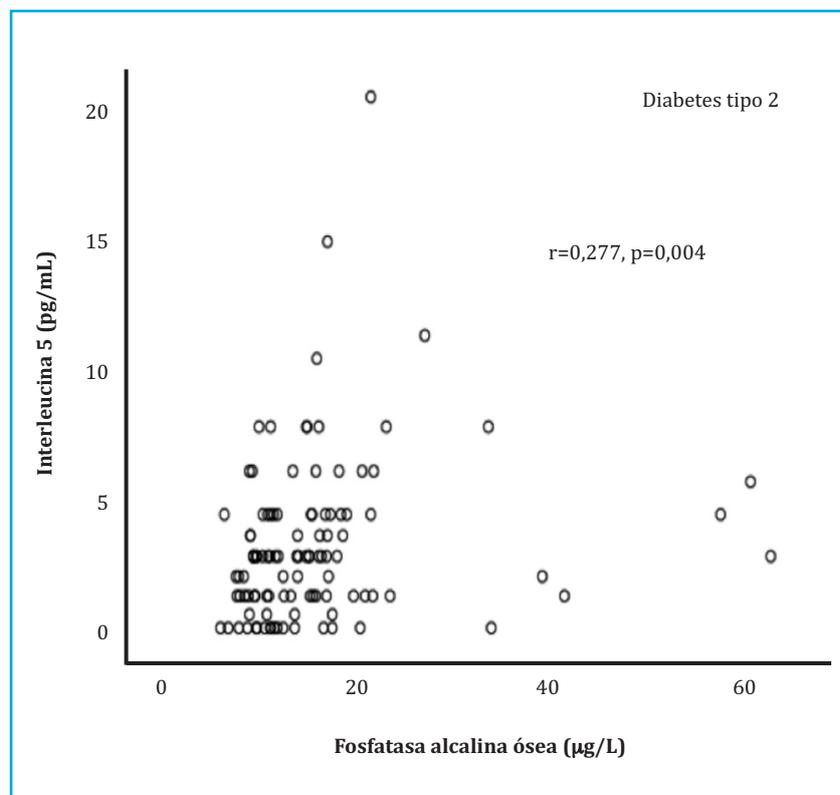
Estos resultados deben ampliarse con estudios de mayor envergadura que aclaren el papel de la asociación de los marcadores inflamatorios, la DM2 y la osteoporosis, así como su posible ampliación a la intervención terapéutica.

CONCLUSIONES

La DM2 es una enfermedad con un bajo grado de inflamación crónica, siendo extremadamente compleja y multifactorial. En este estudio hemos demostrado que los pacientes con DM2 tienen niveles alterados de algunas citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, que podrían ser factores implicados en la evolución de la enfermedad. El perfil inflamatorio varía dependiendo de la progresión de la enfermedad, de la presencia o ausencia de osteoporosis en los pacientes con DM2. Teniendo en cuenta la existencia de perfiles diferenciados, sería necesario desarrollar opciones más precisas para el tratamiento de los pacientes, e incluirlos en las guías de práctica clínica.

Agradecimientos: Este estudio ha sido financiado con las ayudas para realización de proyectos otorga-

Figura 2. Gráfico de correlación mostrando la relación entre IL-5 y el biomarcador de formación ósea fosfatasa alcalina ósea en la subpoblación de pacientes con diabetes mellitus tipo 2



das por las fundaciones FEIOMM y SEEN, así como por el proyecto de la Consejería de Salud y familias PI-0450-2019.

Además, el Dr. Jiménez-López agradece la financiación al programa de investigación Europeo Marie Curie (FP7--PEOPLE-2011-IOF, número de referencia PIOF-GA-2011-301550), así como al Ministerio de Economía, Industria y Competitividad por el proyecto del programa Ramón y Cajal (RYC-2014-16536) y el proyecto BFU2016-77243-P.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 9;387(10027):1513-30.
- Koh W-P, Wang R, Ang L-W, Heng D, Yuan J-M, Yu MC. Diabetes and Risk of Hip Fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Care*. 2010 Aug 1;33(8):1766.
- Li G, Prior JC, Leslie WD, Thabane L, Papaioannou A, Josse RG, et al. Frailty and Risk of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Apr 1;42(4):507.
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, et al. Risk of Fracture in Women with Type 2 Diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep;91(9):3404-10.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005 Jul;48(7):1292-9.
- Napoli N, Strollo R, Paladini A, Briganti SI, Pozzilli P, Epstein S. The Alliance of Mesenchymal Stem Cells, Bone, and Diabetes. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1-26.
- on behalf of the Bone and Diabetes Working Group of IOF, Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int*. 2018 Dec;29(12):2585-96.
- Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in Patients With Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res*. 2007 May 14;22(9):1317-28.
- de Liefde II, van der Klift M, de Laet CEDH, van Daele PLA, Hofman A, Pols HAP. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005 Dec 1;16(12):1713-20.
- Hanley D, Brown J, Tenenhouse A, Olszynski W, Ioannidis G, Berger C, et al. Associations Among Disease Conditions, Bone Mineral Density, and Prevalent Vertebral Deformities in Men and Women 50 Years of Age and Older: Cross-Sectional Results From the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2003 Apr 1;18(4):784-90.
- Melton LJ, Riggs BL, Leibson CL, Achenbach SJ, Camp JJ, Boussein ML, et al. A Bone Structural Basis for Fracture Risk in Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec 1;93(12):4804-9.
- Botella Martínez S, Varo Cenarruzabeitia N, Escalada San Martín J, Calleja Canelas A. The diabetic paradox: Bone mineral density and fracture in type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr Engl Ed*. 2016 Nov;63(9):495-501.
- Reyes-García R, Rozas-Moreno P, López-Gallardo G, García-Martín A, Varsavsky M, Avilés-Perez MD, et al. Serum levels of bone resorption markers are decreased in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2013 Feb;50(1):47-52.
- Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S, et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2014 Mar;63(3):431-40.
- Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes*. 2015 May 15;6(4):598-612.
- Tilling LM, Darawil K, Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J Diabetes Complications*. 2006 Jun;20(3):158-62.
- Harmer D, Falank C, Reagan MR. Interleukin-6 Interweaves the Bone Marrow Microenvironment, Bone Loss, and Multiple Myeloma. *Front Endocrinol*. 2019 Jan 8;9:788.
- Sloan-Lancaster J, Abu-Raddad E, Polzer J, Miller JW, Scherer JC, De Gaetano A, et al. Double-Blind, Randomized Study Evaluating the Glycemic and Anti-inflammatory Effects of Subcutaneous LY2189102, a Neutralizing IL-1 β Antibody, in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Aug 1;36(8):2239.
- Cavelti-Weder C, Babians-Brunner A, Keller C, Stahel MA, Kurz-Levin M, Zayed H, et al. Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Aug;35(8):1654-62.
- Cavelti-Weder C, Timper K, Seelig E, Keller C, Osranek M, Lässig U, et al. Development of an Interleukin-1 β Vaccine in Patients with Type 2 Diabetes. *Mol Ther*. 2016 May 1;24(5):1003-12.
- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2009 Dec 3;9(8):1137-41.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 2009 Dec 3;8(9):1137-48.
- Heilmeier U, Patsch JM. Diabetes and Bone. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2016 Jul;20(3):300-4.
- Randeria SN, Thomson GJA, Nell TA, Roberts T, Pretorius E. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jun 4;18(1):72.
- Botha-Scheepers S, Watt I, Slagboom E, de Craen AJM, Meulenbelt J, Rosendaal FR, et al. Innate production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 is associated with radiological progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1165-9.
- Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683-765.
- Barry JC, Shakibakho S, Durrer C, Simtchouk S, Jawanda KK, Cheung ST, et al. Hyporesponsiveness to the anti-inflammatory action of interleukin-10 in type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2016 Feb 17;6:21244.
- Wang Z, Shen X-H, Feng W-M, Ye G-F, Qiu W, Li B. Analysis of Inflammatory Mediators in Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res*. 2016;2016:7965317.
- Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV. Evaluation of serum interleukin-10 levels as a predictor of glycemic alteration in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19(4):388-92.
- Gee K, Guzzo C, Che Mat NF, Ma W, Kumar A. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009 Mar;8(1):40-52.
- Mishra M, Kumar H, Bajpai S, Singh RK, Tripathi K. Level of serum IL-12 and its correlation with endothelial dysfunction, insulin resistance, proinflammatory cytokines and lipid profile in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Nov;94(2):255-61.
- Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1996 May 1;97(9):2130-8.
- Radwan E, Mali V, Haddox S, Trebak M, Souad B, Matrougui K. Essential role for interleukin-12 in microvascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *FASEB J*. 2017 Apr 1;31(1_supplement):681.11-681.11.
- Nunez Lopez YO, Garufi G, Seyhan AA. Altered levels of circulating cytokines and microRNAs in lean and obese individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Mol Biosyst*. 2016 Dec 20;13(1):106-21.
- Sloan-Lancaster J, Abu-Raddad E, Polzer J, Miller JW, Scherer JC, De Gaetano A, et al. Double-Blind, Randomized Study Evaluating the Glycemic and Anti-inflammatory Effects of Subcutaneous LY2189102, a Neutralizing IL-1 β Antibody, in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Aug 1;36(8):2239.
- Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2016 Oct 1;86:100-9.
- Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A, Foger-Samwald U, Ellinger I. Immunology of Osteoporosis: A Mini-Review. *Gerontology*. 2016;62(2):128-37.
- Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, et al. Serum Interleukin 6 Is a Major Predictor of Bone Loss in Women Specific to the First Decade Past Menopause*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May 1;86(5):2032-42.

25-OH-vitamina D y reversión de comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad tras la cirugía bariátrica

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000100005>

León S^{1,2}, Alcántara Laguna M^{1,2}, Molina Puerta MJ^{1,2}, Gálvez Morenos MA^{1,2}, Herrera-Martínez AD^{1,2}

1 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba (España)

2 Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (España)

Fecha de recepción: 28/03/2021 - Fecha de aceptación: 02/12/2021

Resumen

Introducción: La obesidad es un problema de salud pública en el que se producen defectos en el sistema endocrino generando en consecuencia enfermedades metabólicas. La cirugía bariátrica (CB) ha demostrado mayor eficacia en la pérdida de peso y reversión de las comorbilidades (especialmente inflamatorio y metabólico). Los mecanismos subyacentes relacionados con la reversión de comorbilidades son aún poco conocidos. Los pacientes sometidos a CB reciben de forma rutinaria suplementos de vitamina D, por lo que su papel en la reversión de comorbilidades puede ser relevante.

Objetivos: Determinar la relación entre los niveles de 25-OH-vitamina D, la prevalencia de comorbilidades metabólicas antes de la CB y 6 meses tras la misma.

Resultados: Se evaluaron 328 pacientes, los cuales mostraron pérdida significativa de peso y masa magra a los 6 meses de la CB. Los niveles séricos de 25-OH-vitamina D se incrementaron de forma paralela a un aumento en la suplementación, sin embargo, no se observaron correlaciones con la presencia de comorbilidades metabólicas basales ni a los 6 meses de la CB. Los niveles séricos de 25-OH-vitamina D se correlacionaron con algunos parámetros de la composición corporal de forma independiente a la reversión de las comorbilidades.

Conclusiones: La CB se asoció a mejoría significativa de comorbilidades metabólicas en los pacientes estudiados de forma independiente a los niveles séricos de 25-OH-vitamina D.

Palabras clave: vitamina D, obesidad, comorbilidades metabólicas, reversión.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica con una incidencia creciente y que está asociada al desarrollo de múltiples comorbilidades metabólicas y mecánicas, también se ha asociado a una mayor incidencia de tumores, peor evolución de enfermedades autoinmunes (SEEDO/WHO)^{1,2} y a un incremento en la mortalidad por todas las causas^{3,4}. Según datos del Ministerio de Sanidad, la prevalencia de obesidad en la población adulta española (25-65 años) es del 14,5% (17,5% en mujeres; 13,2% en varones), con un aumento creciente paralelo a la edad de las personas (21,6% y 33,6% en mujeres y hombres mayores de 65 años respectivamente). Esta situación es un problema de salud pública, no sólo por su prevalencia, también por el aumento de morbi-mortalidad, el envejecimiento acelerado, los costes económicos y las implicaciones sociales asociadas^{5,6}.

Hasta la fecha, el tratamiento médico intensivo y las modificaciones en el estilo de vida en enfermos obesos no han demostrado una disminución significativa en el desarrollo de complicaciones durante el seguimiento (10-20 años)⁷⁻⁹. En cambio, la cirugía bariátrica (CB) es una intervención que conlleva una importante pérdida de peso (25-58% a los 10 años), asociado a una importante mejoría en comorbilidades relacionadas directa e indirectamente con la enfermedad^{7,10}. Adicionalmente, la CB reduce el riesgo de mortalidad en un 51%¹⁰. Diferentes meta-análisis sugieren reducciones de mortalidad cardiovascular (OR: 0,58, 95% CI, 0,46-0,73), mortalidad por todas las causas (OR: 0,70, 95% CI, 0,59-0,84) y aumento en la expectativa de vida de hasta 7 años en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente¹¹.



Por otro lado, los niveles de 25-OH-vitamina D se han relacionado estrechamente con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, específicamente, su déficit se ha asociado con mayor mortalidad cardiovascular y por todas las causas¹². Después de la CB, existe reversión significativa de las comorbilidades metabólicas, así como reducción del riesgo cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en esta población^{10,13,14}. Asimismo, el uso de suplementos de vitamina D se realiza de forma sistemática durante el seguimiento de pacientes sometidos a CB^{15,16}; en este sentido, se desconoce si esta suplementación puede modular la respuesta inflamatoria post-CB y que podría estar relacionada con la mejoría de comorbilidades en este grupo de pacientes.

En este contexto se plantea analizar los niveles de 25-OH-vitamina D en pacientes con obesidad sometidos a CB y su relación con la reversión de comorbilidades metabólicas 6 meses tras la misma.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se analizaron las variables clínicas de 328 pacientes sometidos a CB en el Hospital Reina Sofía de Córdoba. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética, cuyo protocolo se diseñó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y con las directrices nacionales e internacionales de investigación biomédica. Cada individuo firmó un consentimiento informado por escrito antes de la inclusión. La inclusión se realizó de forma consecutiva a todos los pacientes que se operaron y que voluntariamente decidieron participar en el estudio. La cirugía bariátrica en

nuestro centro se realiza en hombres y mujeres entre 18 y 65 años con IMC >40 Kg/m² o IMC >35 Kg/m² y al menos una comorbilidad metabólica, mecánica o psicológica que lo indique, tal y como lo establecen las guías de práctica clínica¹⁷⁻²⁰. Se realizó un seguimiento durante 6 meses siguiendo el protocolo de nuestro hospital y que se basa en guías internacionales de práctica clínica. Para ese control fueron incluidos 260 pacientes de los evaluados inicialmente. Las características clínicas generales de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 1.

Los pacientes fueron tratados de acuerdo con las guías clínicas disponibles^{15,17,19,21}, asimismo se realizó una valoración antropométrica, con bioimpedanciometría (impedanciometro multifrecuencia TANITA MC-780MA) y analítica. La determinación de 25-OH-vitamina D se realizó mediante quimioluminiscencia con éster de acridinio, con captura de estreptavidina-biotina. La presencia y desaparición de las comorbilidades metabólicas se determinó como parte de la historia clínica en la valoración del paciente, y se confirmó mediante analítica o determinación de la tensión arterial en la consulta.

Análisis estadístico

Se utilizaron pruebas de U-Mann Whitney para evaluar asociaciones clínicas. Se utilizó la prueba de xi cuadrado para comparar datos categóricos, así como pruebas de Kruskal-wallis y ANOVA para comparaciones múltiples. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico SPSS versión 20 y Graph Pad Prism versión 7. Los gráficos y las tablas presentan los datos expresados como media ± desviación standard o mediana

Tabla 1. Características de la población basal y a los 6 meses de la cirugía

Característica	Basal (n=328)	Post-CB (6 meses)	p
Edad	47,54 ± 9,78		
Sexo			
Femenino (%)	65,7		
Masculino (%)	34,3		
Comorbilidades metabólicas (%)	62,7	53,3	0,004
IMC (Kg/m ²)	47,5 ± 6,63	34,14 ± 5,55	<0,001
Masa grasa (Kg)	59,09 ± 16,49	31,67 ± 11,86	<0,001
Masa magra (Kg)	58,29 ± 12,46	58,29 ± 2,45	0,639
Perímetro abdominal (cm)	131,18 ± 15,26	110,7 ± 14,80	<0,001
25-OH-vitamina D (ng/dl)	16,43 ± 9,95	30,08 ± 12,86	<0,001
Suplementación con calcifediol (%)	26,2	93,8 (16/260)	<0,001
Dosis de suplementación			
Calcifediol 0,266 mg cada 30 días	5,2 (17/328)	31,2 (81/260)	
Calcifediol 0,266 mg cada 21 días	4,9 (16/328)	33,8 (88/260)	
Calcifediol 0,266 mg cada 15 días	12,8 (42/328)	23,8 (62/260)	
Calcifediol 0,266 mg cada 10 días	2,4 (8/328)	0,8 (2/260)	
Calcifediol 0,266 mg cada 7 días	1,2 (4/328)	3,1 (8/260)	

± rango intercuartílico. Las proporciones se expresaron en porcentaje. En todos los análisis, los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Los 328 pacientes intervenidos presentaron una disminución significativa en la presencia de comorbilidades metabólicas al sexto mes de la cirugía, en paralelo la disminución del IMC y masa grasa, pero no de la masa magra (figura 1A; tabla 1). Sólo el 26,2% de los pacientes recibían suplementación con calcifediol antes de la cirugía, este porcentaje aumenta a 93,8% a los 6 meses de la cirugía (tabla 1). Se evaluó la presencia de hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como comorbilidades metabólicas, las cuales descendieron de un 62,7% a un 53,3% (tabla 1). La suplementación al alta de la CB y a los 6 meses fue significativamente mayor, al igual que el porcentaje y el número absoluto de pacientes con aumento en el intervalo de dosis (figura 1B).

Los niveles de 25-OH-vitamina D basales no mostraron diferencias entre pacientes con o sin comorbilidades metabólicas (figura 2A), ambos grupos aumentaron sus niveles séricos de forma paralela (figura 2B) y los valores no afectaron la presencia o no de comorbilidades metabólicas al sexto mes de la CB (figura 2C). Al analizar las comorbilidades metabólicas por separado, no se observaron diferencias entre su presencia y los niveles de 25-OH-vitamina D basal (figuras 2 D-F); los pacientes con HTA presentaron niveles significativamente mayores de 25-OH-vitamina D a los 6 meses (figura 2H) mientras que en los pacientes con DM2 el incremento fue no significativo (figura 2G); los pacientes con DLP mostraron una tendencia que no alcanzó la significancia estadística (figura 2I).

Desde el punto de vista antropométrico, el IMC basal junto la masa grasa se correlacionaron negativamente con los niveles séricos de 25-OH-vitamina D, mientras que estos valores se correlacionaron positivamente con la masa magra basal y a los 6 meses de la CB. Por su parte, la determinación de 25-OH-vitamina D a los 6 meses solo se correlacionó negativamente con el perímetro abdominal pre-cirugía y el peso tras la CB (figura 3).

DISCUSIÓN

Se presenta este estudio en el que se analizan posibles asociaciones entre los niveles de 25-OH-vitamina D y la reversión de comorbilidades metabólicas tras la cirugía bariátrica en una cohorte extensa de pacientes sometidos a este procedimiento. El objetivo es determinar la relación entre los niveles de 25-OH-vitamina D, la prevalencia de comorbilidades metabólicas antes de la CB y 6 meses tras la misma.

La vitamina D se ha asociado con un riesgo aumentado del desarrollo de DM2, HTA, infarto al miocardio, enfermedad arterial periférica, algunos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes e inflamatorias e incluso con aumento de la mortalidad²². Además tiene un rol esencial en la homeostasis y mecanismos de secreción de insulina²³. Tras la CB se producen numerosos efectos en el metabolismo mineral y óseo, incluyendo déficit de calcio y/o vitamina D, hipoparatiroidismo secundario y pérdida de masa ósea²⁴⁻²⁷. Los cambios en su metabolismo parecen estar influenciados en primer lugar por anomalías en el metabolismo óseo previo a la cirugía (relacionados con la obesidad mórbida), y posteriormente con cambios en hormonas calciotrópicas tras la CB y la malabsorción de nutrientes. También se desconoce si a largo plazo, estos cambios persisten o se estabilizan tras la adaptación del organismo al nuevo peso, secreción hormonal y hábitos ambientales²⁸.

Asimismo, los niveles de calcidiol se ha relacionado con modulación de la respuesta inflamatoria en diferentes enfermedades, condicionando la evolución y el pronóstico de las mismas²⁹. En este contexto, los mecanismos subyacentes a la mejoría de las comorbilidades son dependientes e independientes del porcentaje de peso perdido^{30,31}, y en gran medida se relacionan con la mejoría de la resistencia en la insulina y la mejoría en el funcionamiento de la célula β -pancreática³². Se ha descrito que la vitamina D mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye el riesgo de aparición de diabetes, por lo que podría tener un efecto aditivo (o esencial) en la reversión de comorbilidades³³. Sin embargo, en nuestra cohorte, no se observaron cambios significativos en la evolución de las comorbilidades metabólicas de los pacientes evaluados. Esto puede explicarse por el tiempo de seguimiento de los pacientes, considerando que, si no hay re-ganancia de peso, se esperaría una mayor reversión de comorbilidades en estos pacientes.

Figura 1. Cambios clínicos tras la CB. A) evolución de los cambios antropométricos a los 6 meses de la CB; B) intervalo de prescripción de suplementación con calcifediol tras 6 meses de la CB

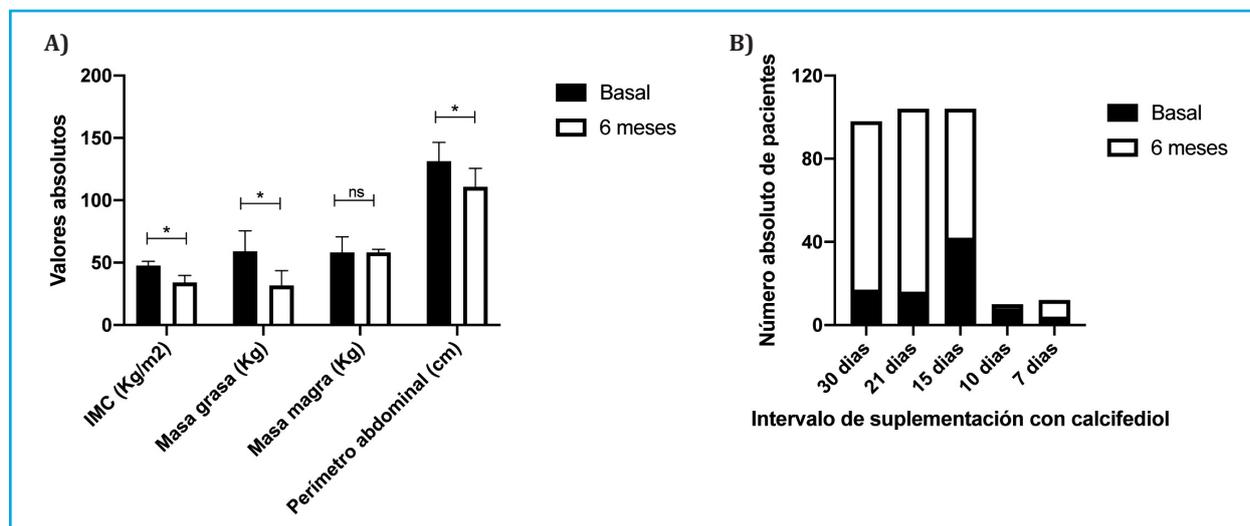
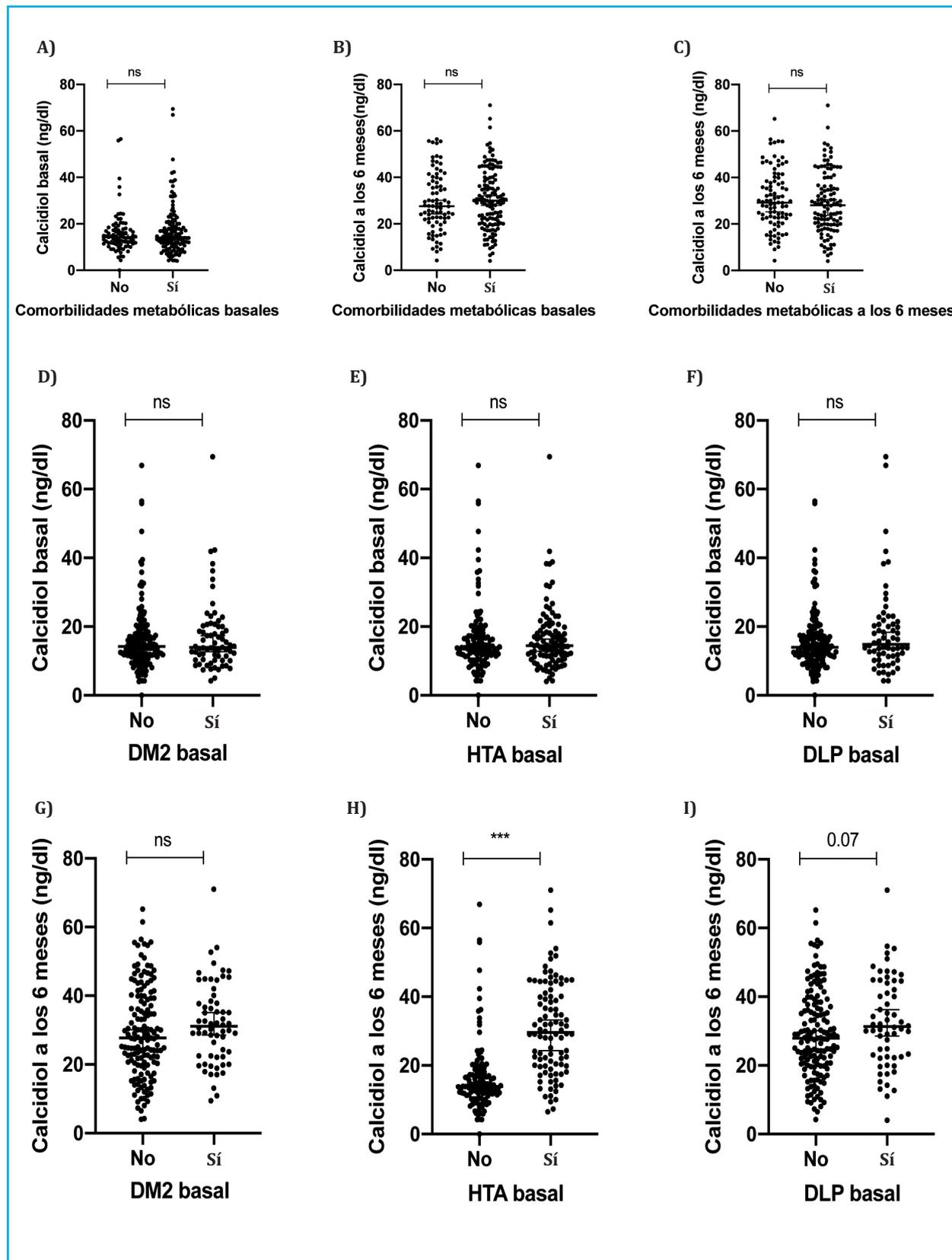


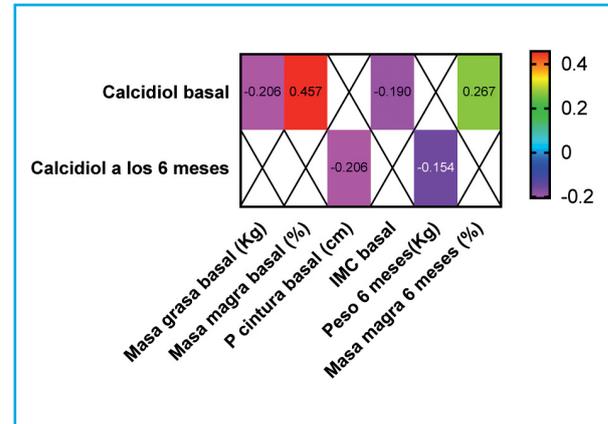
Figura 2. Asociación entre comorbilidades metabólicas y niveles séricos de 25-OH vitamina D (calcidiol). A) comorbilidades metabólicas y calcidiol basal; B) comorbilidades metabólicas y calcidiol a los 6 meses; C) comorbilidades metabólicas y calcidiol a los 6 meses de la CB; D) presencia de DM2 basal y niveles de calcidiol basal; E) presencia de HTA basal y niveles de calcidiol basal; F) presencia de DLP basal y niveles de calcidiol basal; G) presencia de DM2 basal y niveles de calcidiol a los 6 meses; H) presencia de HTA basal y niveles de calcidiol a los 6 meses; I) presencia de DLP basal y niveles de calcidiol a los 6 meses



Por otro lado, el déficit de vitamina D es más común en pacientes obesos, en este sentido se han postulado diferentes mecanismos que incluye una menor ingesta dietética, menor síntesis cutánea, absorción intestinal disminuida y alteración en su metabolismo³⁴. También existen hipótesis sobre el “secuestro” de 25-OH-vitamina D por parte del tejido adiposo, acompañado de una menor activación hepática de la misma por disminución en la actividad de 25-hidroxilasa^{35,36}. Los mecanismos específicos, sin embargo, no se conocen y se encuentran aún en estudio. En nuestra cohorte, los niveles séricos de 25-OH-vitamina D se correlacionaron negativamente solo de forma basal con la masa grasa, y en contraste, se correlacionaron positivamente con la masa magra tanto antes como a los 6 meses de la cirugía.

Entre las fortalezas de este estudio se encuentra el número de pacientes incluidos, así como la disponibilidad de bioimpedanciometría en todos ellos; asimismo, la técnica de determinación de 25-OH-vitamina D y el hecho de tratarse de un estudio prospectivo a 6 meses. Sin embargo, como limitaciones es importante señalar el tiempo de evolución, el cual es limitado a 6 meses y que, para el momento del análisis, solo 260 de los pacientes incluidos inicialmente habían sido evaluados. Si se continúa el seguimiento de estos pacientes, una evolución a más largo plazo de las comorbilidades y el comportamiento/adherencia de la suplementación puede dar información adicional y con mayor especificidad. Finalmente, en este estudio se observan asociaciones que no demuestran una relación causal directa.

Figura 3. Correlaciones entre parámetros antropométricos y niveles séricos de 25-OH vitamina D (calcidiol) de forma basal y a los 6 meses de la CB. Sólo se representan correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$)



En conclusión, en nuestra cohorte no se observó relación entre los niveles séricos de 25-OH-vitamina D, la presencia o evolución de comorbilidades metabólicas, pero sí con la composición corporal de los individuos evaluados.

Agradecimiento: beca FEIOMM 2019.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510-20.
- Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care*. 2016;43(1):121-35, ix.
- Naser KA, Gruber A, Thomson GA. The emerging pandemic of obesity and diabetes: are we doing enough to prevent a disaster? *Int J Clin Pract*. 2006;60(9):1093-7.
- Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*. 2017; 5(7):161.
- Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):694-701.
- Tsai AG, Williamson DF, Glick HA. Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review. *Obes Rev*. 2011;12(1):50-61.
- Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-34.
- Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study-secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5656.
- Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783-9.
- Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA*. 2012;308(11):1122-31.
- Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(1):20-8.
- Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens*. 2018;24:9.
- Benraouane F, Litwin SE. Reductions in cardiovascular risk after bariatric surgery. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(6):555-61.
- Lent MR, Benotti PN, Mirshahi T, Gerhard GS, Strodel WE, Petrick AT, et al. All-Cause and Specific-Cause Mortality Risk After Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients With and Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(10): 1379-85.
- Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. [Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery]. *Rozhl Chir*. 2014;93(7):366-78.
- Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24.
- Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016;40(9): 2065-83.
- O'Kane M, Parretti HM, Pinkney J, Welbourn R, Hughes CA, Mok J, et al. British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. *Obes Rev*. 2020;21(11):e13087.
- Jastrzebska-Mierzynska M, Ostrowska L, Wasiluk D, Konarzewska-Duchnowska E. Dietetic recommendations after bariatric procedures in the light of the new guidelines regarding metabolic and bariatric surgery. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2015;66(1):13-9.
- Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014;24(1):42-55.
- Rubio M.A MnC, Vidal O., Larrad A, Salas-Salvador J, Pujol J, Díez I, Moreno B. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes* 2004. 2004;4:223-49.
- Reis AF, Hauache OM, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes Metab*. 2005;31(4 Pt 1):318-25.
- Hypponen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care*. 2006;29(10): 2244-6.
- Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1061-5.
- Nogues X, Goday A, Pena MJ, Benaiges D, de Ramon M, Crous X, et al. [Bone mass loss after sleeve gastrectomy: a prospective comparative study with gastric bypass]. *Cir Esp*. 2010;88(2):103-9.
- Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, Ko CY, Cohen ME, Merkow RP, et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg*. 2011;254(3):410-20; discussion 20-2.
- Stein EM, Carrelli A, Young P, Bucovsky M, Zhang C, Schroppe B, et al. Bariatric surgery results in cortical bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2): 541-9.
- Stein EM, Silverberg SJ. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):165-74.
- Querfeld U. Vitamin D and inflammation. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(4):605-10.
- Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1047-55.
- Holst JJ. Postprandial insulin secretion after gastric bypass surgery: the role of glucagon-like peptide 1. *Diabetes*. 2011;60(9):2203-5.
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6.
- Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, Hosseinpanah F. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:1-9.
- Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients*. 2013;5(3):949-56.
- Roizen JD, Long C, Casella A, O'Lear L, Caplan I, Lai M, et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*. 2019;34(6): 1068-73.
- Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*. 2008;33(1):90-4.

Efecto de una dieta rica en calcio sobre el metabolismo mineral y óseo en ratas

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000100006>

Díaz-Tocados JM^{1,2,3}, Rodríguez-Ortiz ME^{1,2,3}, Almadén Y^{2,4,5,6}, Carvalho C^{7,8,9}, Frazão JM^{8,9,10}, Rodríguez M^{1,2,3,11}, Muñoz-Castañeda JR^{1,2,3,11}

1 Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Unidad de Metabolismo del Calcio y Calcificación Vascular. Córdoba (España)

2 Universidad de Córdoba. Córdoba (España)

3 Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba (España)

4 IMIBIC. Unidad de Lípidos y Aterosclerosis. Córdoba (España)

5 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba (España)

6 Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). ISCIII. Madrid (España)

7 Hospital de Braga. Departamento de Nefrología. Braga (Portugal)

8 Instituto de Investigación e Innovación en Salud (I3S). Universidad de Oporto. Oporto (Portugal)

9 Instituto Nacional de Ingeniería Biomédica (INEB). Universidad de Oporto. Oporto (Portugal)

10 Departamento de Nefrología. Hospital São João. Oporto (Portugal)

11 Red de Investigación Renal (REDinREN). ISCIII. Madrid (España)

Fecha de recepción: 08/10/2021 - Fecha de aceptación: 14/12/2021

Trabajo remitido como prestación por una beca FEIOMM para asistir al 40º Congreso de la ASBMR (Montréal, 2018)

Resumen

Objetivo: Una dieta rica en calcio se ha recomendado generalmente para mantener una adecuada salud ósea; no obstante, estudios recientes han despertado la controversia sobre sus beneficios. En este sentido, la mayoría de los estudios existentes en modelos animales están realizados con dietas deficientes en vitamina D. En este estudio se evaluará el efecto de una dieta rica en calcio sobre el metabolismo mineral y la histomorfometría ósea en rata. Además, en células UMR-106 se evaluó el efecto directo del suplemento de calcio sobre la expresión de genes osteogénicos.

Material y métodos: Un grupo de ratas wistar macho de aproximadamente 3 meses de edad fue alimentado con dieta de contenido normal de calcio (0,6%) mientras que otro grupo se alimentó con dieta de alto contenido en calcio (1,2%). Transcurridos 20 días se recogieron muestras de orina 24h, sangre para análisis bioquímicos y el fémur para estudio de histomorfometría ósea. *In vitro*, se estudió la expresión génica de *Runx2*, *Osterix* y *Osteocalcina* en células UMR-106 cultivadas en condiciones de alto contenido en calcio.

Resultados: La ingesta de una dieta rica en calcio redujo la concentración de PTH y calcitriol en plasma, aumentó la calciuria y disminuyó la fosfatúria. A nivel óseo, se observó una drástica disminución de la actividad osteoblástica consistente con la bajada de PTH; sin embargo, el volumen trabecular permaneció similar en ambos grupos. *In vitro*, el suplemento de calcio no disminuyó la expresión de marcadores osteoblásticos en UMR-106, indicando que los efectos *in vivo* son mayormente indirectos y debidos a la bajada de PTH.

Conclusiones: Una dieta de alto contenido en calcio reduce la concentración de PTH y calcitriol en plasma, resultando en una disminución de la actividad osteoblástica.

Palabras clave: Calcio, PTH, calcitriol, histomorfometría ósea.

INTRODUCCIÓN

El principal reservorio de calcio del organismo es el hueso, donde se almacena alrededor del 99% del calcio total en forma de hidroxapatita. Así, el contenido de calcio presente en los fluidos extracelulares sólo representa una pequeña fracción del calcio total.

En individuos sanos, la concentración de calcio en sangre varía entre 8,6 y 10,4 mg/dl, estando alrededor del 40% unido a proteínas y el 6% a sales de fosfato, citrato o bicarbonato. La actividad metabólica del calcio se atribuye al calcio iónico, que representa el 54% del

calcio total en sangre, y está regulado de forma muy precisa de manera que los valores plasmáticos se mantienen en un rango de entre 4,4 y 5,4 mg/dl (1,1-1,35 mM)¹.

Con respecto a la salud ósea, los beneficios de una dieta rica en calcio sobre la homeostasis del hueso están siendo discutidos². Así, por ejemplo, el suplemento de calcio ha sido comúnmente recomendado para el mantenimiento de la salud ósea y la prevención de la osteoporosis; sin embargo, estudios de metaanálisis han mostrado que no siempre este suplemento de calcio tiene un efecto positivo. En una población general de



Correspondencia: Juan Miguel Díaz Tocados (b22ditoj@uco.es)

adultos, se ha observado que ni el suplemento con vitamina D, calcio ni la combinación de ambos se asocian con una disminución del riesgo de fractura³, aumentando con ello la controversia acerca de la efectividad de estos suplementos. En el mismo sentido, en un estudio longitudinal prospectivo realizado en Suecia en el que se estudió la incidencia de fracturas y osteoporosis en mujeres adultas durante 19 años a las que se estimó la ingesta de calcio mediante cuestionario concluyó que una mayor ingesta del mismo no se asociada con una reducción del riesgo de fractura u osteoporosis⁴.

En modelos animales, la mayoría de los estudios sobre los efectos óseos asociados al calcio están desarrollados en modelos en los que se reducen los niveles de vitamina D, bien a través de dietas deficientes en vitamina D o bien en animales *knockout* para el receptor de vitamina D (VDR). En ratas wistar macho alimentadas con una dieta deficiente en vitamina D desde estadios prenatales, se ha demostrado que una dieta deficiente en vitamina D disminuye la densidad mineral ósea, la longitud del fémur y provoca alteraciones histológicas como acumulación de osteoide, aumento de actividad osteoblástica o disminución de actividad osteoclástica. Cuando estas ratas con una dieta deficiente en vitamina D fueron alimentadas con un suplemento de calcio en la dieta, se recuperó parcialmente la densidad mineral ósea, y la longitud de la tibia, disminuyó el volumen de osteoide y la actividad osteoblástica, mientras que aumentó el número de osteoclastos, lo que produjo una disminución del volumen óseo trabecular⁵. En otro estudio similar, animales alimentados con dieta deficiente en vitamina D disminuyeron el contenido de calcio en el hueso, que fue reestablecido con la infusión de calcio y fósforo indicando que los efectos de la vitamina D sobre el hueso deben ser principalmente indirectos y derivados de su función sobre la regulación del metabolismo mineral⁶.

Por otro lado, en ratones *knockout* para el receptor de vitamina D y para 25-hidroxivitamina D 1- α -hidroxilasa, los cuales son hipocalcémicos, se observó un incremento de la formación ósea, del volumen óseo y del número de osteoblastos, que se asoció con el consecuente incremento de los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aunque los animales fueran alimentados con una dieta sin lactosa de alto contenido en calcio; sin embargo, el número de osteoclastos no se asoció a los niveles de PTH en estos animales y permaneció similar al de los ratones con fenotipo silvestre y niveles de PTH normales. Cuando los animales se alimentaron con una dieta de rescate (2% calcio, 1,25% fósforo, 20% lactosa, y 2,2 unidades/g de vitamina D) se consiguió prevenir la hipocalcemia, el hiperparatiroidismo y, consecuentemente, el número de osteoblastos, la tasa de aposición mineral y el volumen óseo fueron reducidos⁷.

En base a estas premisas, el objetivo de este estudio fue investigar el efecto de una dieta con alto contenido en calcio sobre la histomorfometría ósea en rata, así como sobre la osteogénesis de células UMR-106.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los procedimientos experimentales llevados a cabo en este estudio fueron aprobados por el Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal de IMIBIC/Universidad de Córdoba de acuerdo a lo dispuesto en la Directiva 2010/63/EU del Parlamento Europeo y al Consejo de Europa del 22 de septiembre de 2010, las guías ins-

titucionales para el cuidado y el uso de animales de laboratorio y la Declaración de Helsinki, autorización de protocolo número 14/03/2018/026.

Diseño experimental

Se usaron ratas wistar macho con aproximadamente 3 meses de edad para evitar interacciones relacionadas con el sexo ya que en rata existe un dimorfismo sexual en el fenotipo óseo que parece ser multifactorial⁸. Los animales fueron alimentados con dietas de contenido normal (0,6% Ca; n=6) ó alto contenido de calcio (1,2% Ca; n=9) y ambas dietas tuvieron un contenido de fósforo de 0,2%. Tras 20 días, las ratas fueron introducidas en jaulas metabólicas para recoger la orina de 24 horas. Al día siguiente los animales fueron sacrificados mediante punción de la aorta abdominal y exsanguinados bajo anestesia general con sevoflurano. La sangre fue procesada para separar el plasma y el fémur derecho se puso en etanol 70% para su posterior inclusión en metilmetacrilato.

Bioquímica en sangre y orina

Las muestras de sangre fueron recogidas en tubos heparinizados (BD Vacutainer, Franklin Lakes, NJ, EEUU) y centrifugadas a 2000 x g, durante 10 minutos a 4°C para separar el plasma que fue guardado a -80°C hasta la realización de las determinaciones bioquímicas. Las muestras de orina de 24h se centrifugaron a 2000 x g, durante 10 minutos a 4°C para descartar el sedimento y las alícuotas se guardaron a -20°C hasta su análisis. Para la determinación del contenido de fósforo, calcio total y creatinina se usaron kits colorimétricos (BioSystems SA, Barcelona, España). La fracción de excreción de fósforo, expresada como porcentaje, fue calculada según la fórmula: (fósforo orina x creatinina plasma x 100)/(fósforo plasma x creatinina orina). La cuantificación de calcio iónico se realizó en plasma justo después del sacrificio y antes de su congelación en un analizador de iones (Spotlyte Ca²⁺/pH (Menarini Diagnostics, Barcelona, España). Se determinaron mediante ELISA los contenidos circulantes de PTH bioactiva (Immutopics, San Clemente, CA, EEUU) y FGF23 intacto (Kainos Laboratories, Tokio, Japón). La concentración de calcitriol se midió mediante radioinmunoensayo (Immunodiagnostic systems, Boldon, UK). Todos los kits se usaron de acuerdo a las indicaciones del fabricante.

Inclusión en metilmetacrilato y análisis de histomorfometría ósea

Tras el sacrificio, se extrajo el fémur derecho de cada animal y se incluyó en etanol al 70%. Posteriormente, los fémures fueron deshidratados en alcohol, aclarados con xileno, e incrustados en 75% de metacrilato de metilo, 25% de ftalato de dibutilo y peróxido de benzoilo al 2,5% p/v. El análisis de histomorfometría fue realizado en secciones de 5 μ m sin decalcificar que fueron teñidas con el método de Villanueva AR de tricrómico de Goldner modificado⁹. Brevemente, los cortes de hueso se fijaron con etanol al 50% con presión durante 24h a 37°C, luego se rehidrataron y tiñeron con hematoxilina-cloruro férrico 1:1, posteriormente se aclararon con ácido clorhídrico al 1% y se azulearon con carbonato de litio saturado. Después de lavar con agua, los cortes se tiñeron con colorante tricrómico Goldner durante 20 minutos y luego se aclararon con ácido acético 1%. Posteriormente, las muestras se tiñeron con una solución alcohólica de azafrán 1% p/v durante 5 minutos,

se deshidrataron con etanol y se montaron. El tejido calcificado se tiñó de verde y las áreas teñidas de rojo se consideraron osteoide. Los parámetros histomorfométricos óseos se evaluaron a 200x en un microscopio óptico Leica DM4000B (Leica Microsystems Wetzlar, Germany) con una cámara Olympus DP72 (Olympus, Tokyo, Japan) utilizando el Software OsteoMeasure (OsteoMetrics, Decatur, IL, EEUU). El análisis se realizó en la parte distal del hueso dentro de la esponjosa secundaria (a 1 mm separado de la placa de crecimiento y a una distancia de 0,25 mm aproximadamente desde el hueso endocortical). Los parámetros de histomorfometría ósea se calcularon según las recomendaciones de la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR)¹⁰.

Experimentos *in vitro*

El efecto de elevadas concentraciones de calcio sobre la osteogénesis de células UMR-106 fue también evaluado. Las células se cultivaron con DMEM (Sigma-Aldrich) suplementado con FBS 10% (Lonza), ultraglutamina 2 mM (Lonza), piruvato sódico 1 mM (Lonza), HEPES 20 mM (Sigma-Aldrich), penicilina 100U/ml y estreptomina 100 mg/ml. Una vez que las células alcanzaron un 90% aproximadamente de confluencia el medio de cultivo fue cambiado a DMEM libre de calcio (Gibco, Grand Island, NY) suplementado como se indica anteriormente y además se utilizó una solución de cloruro cálcico 0,1 M (Sigma-Aldrich) para incrementar la concentración de calcio en el medio de cultivo hasta 1,25 mM (concentración normal en sangre) y 1,8 mM (equivalente a una hipercalemia). Después de 48h, las células fueron lisadas y procesadas para aislamiento de ARN total. Se realizaron 3 experimentos independientes con 4 réplicas por cada grupo.

Aislamiento de ARN y RT-PCR

El ARN total fue extraído con Trizol (Sigma-Aldrich) y la concentración final se cuantificó mediante espectrofotometría (ND-1000, Nanodrop Technologies). Las muestras de ARN se trataron posteriormente con DNAsa (Sigma-Aldrich) y la PCR a tiempo real se realizó con 50 ng de ARN tratado con DNAsa con el kit SensiFAST SYBR No-ROX One-Step (BioLine). Los cebadores usados fueron: *Runx2* (Sentido 5'CGG-GAA-TGA-TGA-GAA-CTA-CTC3' Antisentido 5'CGG-TCA-GAG-AAC-AAA-CTA-GGT3'), *Osterix* (Sentido 5'GTA-CGG-CAA-GGC-TTC-GCA-TCT-GA3' Antisentido 5'TCA-AGT-GGT-CGC-TTC-GGG-TAA-AG3'), *Osteocalcina* (Sentido 5'TCT-GAG-TCT-GAC-AAA-GCC-TTC-ATG3' Antisentido 5'TGG-GTA-GGG-GGC-T GG-GGC-TCC3') y *gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH)* (Sentido 5'AGG-GCT-GCC-TTC-TCT-TGT-GAC3' Antisentido 5'TGG-GTA-GAA-TCA-TAC-TGG-AAC-ATG-TAG3'). La amplificación de la RT-PCR se llevó a cabo en un Lightcycler 480 (Roche Molecular Biochemicals). La expresión de los genes diana fue normalizada mediante el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ usando *GAPDH* como constitutivo.

Análisis estadístico

Los valores se muestran como media \pm error estándar. Las diferencias entre los dos grupos fueron estudiadas mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Los grupos fueron considerados significativamente diferentes para una $p < 0,05$. Los análisis estadísticos y la edición de las gráficas se realizaron con el programa GraphPad (GraphPad Software, La Jolla, CA, EEUU).

RESULTADOS

Bioquímica en sangre y orina

El grupo de animales alimentado con una dieta rica en calcio mostró niveles plasmáticos de calcio y fósforo similares a los del grupo alimentado con calcio normal (figura 1 a y b respectivamente). Sin embargo, la dieta con alto contenido de calcio produjo tanto una disminución de la concentración plasmática de PTH intacta (figura 1 c) como de calcitriol (figura 1 d). Los niveles de FGF23 intacto permanecieron similares en ambos grupos (figura 1 e). Como se esperaba, el análisis de orina de 24h mostró un incremento de la calciuria y una disminución de la fosfatúria en las ratas alimentadas con dieta rica en calcio (figura 1 f y g respectivamente).

Histomorfometría ósea

El volumen de hueso trabecular y el volumen de osteoide de las ratas alimentadas con dieta rica en calcio permanecieron similares respecto al de las ratas alimentadas con una dieta normal de calcio (figura 2 a y b), mientras que se observó una reducción significativa de la superficie de osteoide (figura 2 c) en el grupo de animales alimentados con dieta rica en calcio, que fue consistente con una disminución de la superficie de hueso cubierta por osteoblastos (figura 2 d). Tanto la superficie de resorción como la superficie de hueso cubierta por osteoclastos fueron similares en ambos grupos (figura 2 e y f respectivamente). A nivel de micro-arquitectura trabecular no se observaron diferencias respecto al grosor trabecular, separación trabecular y número de trabéculas (figura 2 g, h, i).

Efecto del calcio sobre la osteogénesis de UMR-106

Para estudiar *in vitro* el efecto directo del calcio sobre los osteoblastos utilizamos la línea de células osteoblásticas de rata UMR-106. El medio de cultivo de estas células fue suplementado con calcio hasta alcanzar una concentración de 1,8 mM y se comparó con células cultivadas con medios de cultivo con contenido normal de calcio (1,25 mM). Tras 48h de tratamiento, se observó que los altos niveles de calcio no modificaron la expresión de genes osteogénicos como *Runx2*, *Osterix* u *Osteocalcina* (figura 4 a, b y c respectivamente).

DISCUSIÓN

En este estudio la dieta rica en Ca durante 21 días no promovió diferencias significativas en los niveles plasmáticos de Ca ó P a costa de incrementar la calciuria y disminuir la fosfatúria. Esto tuvo una repercusión directa sobre los niveles de PTH y calcitriol en plasma. Este efecto podría ser debido a una hipercalemia transitoria al inicio del experimento resultando en una posterior disminución de la producción de PTH, hipercalemia y de la síntesis de calcitriol, ya que parece consistente con una activación del receptor de calcio (CaSR) en las glándulas paratiroides y en el riñón, lo cual se ha descrito ampliamente que resulta en la disminución de PTH y un incremento de la excreción urinaria de calcio^{11,12}. Los niveles de calcio en plasma, que permanecieron similares en ambos grupos, también podrían deberse a esta excesiva calciuria o a una adaptación del organismo al elevado aporte de calcio en la dieta de manera prolongada. Con respecto al hueso, los animales alimentados con dieta de alto contenido en calcio mostraron una reducción de la actividad osteoblástica asociada con la disminución de PTH y una tendencia a disminuir el volumen óseo trabecular.

Es interesante destacar que en animales alimentados con dieta deficiente en vitamina D se produce osteosclerosis a nivel trabecular y la infusión de calcio y fósforo resulta en una disminución de la actividad osteoblástica¹³. Estas observaciones apoyan nuestros resultados que sugieren que un incremento de la carga de calcio reduce los osteoblastos en la superficie ósea. Además, en nuestro estudio la actividad osteoclástica no mostró diferencias significativas en comparación con el grupo alimentado con dieta de contenido normal en calcio a pesar de la disminución de PTH sugiriendo que otros mecanismos deben estar implicados.

Una limitación de este estudio *in vivo* es que no se realizó un marcaje con fluorocromos específicos tipo calceína en estos animales por lo que no se pudieron determinar parámetros cinéticos de formación y mineralización.

En este estudio la ingesta de una dieta rica en calcio durante 3 semanas no produjo cambios significativos en varios parámetros de histomorfometría ósea (volumen oseo trabecular, volumen de osteoide, separación trabecular y número de trabéculas) a pesar de una disminución significativa de la actividad osteoblástica y una actividad osteoclástica similar.

In vitro, células UMR-106 que fueron tratadas con altos niveles de calcio no mostraron cambios en la expresión génica de *Runx2*, *Osterix* y *Osteocalcina*, lo que sugiere que la disminución de la actividad osteoblástica observada en el hueso no está directamente influenciada por una alta concentración de calcio, sino que podría estar más bien relacionada con la disminución de la concentración de PTH. La línea celular de osteosarcoma de rata UMR-106 es un modelo con fenotipo osteoblástico ampliamente usado en el que la respuesta a calcio extracelular y PTH ha sido bien caracterizada^{14,15}. Previamente, nuestro grupo ha publicado que la activación del CaSR por un calcimimético aumenta la

Figura 1. Bioquímica en plasma y orina. Las barras representan media ± error estándar. U de Mann-Whitney test. * p<0,05 vs 0,6% Ca. ** p<0,01 vs 0,6% Ca

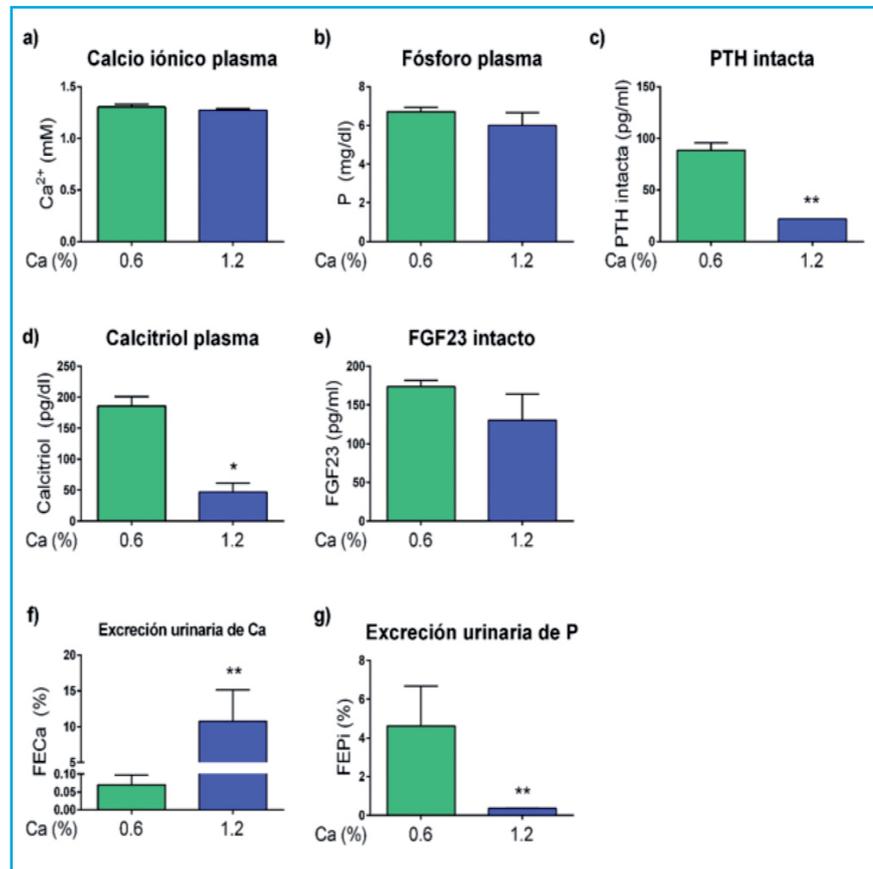


Figura 2. Análisis de histomorfometría ósea. Las barras representan media ± error estándar. U de Mann-Whitney test. * p<0,01 vs 0,6% Ca

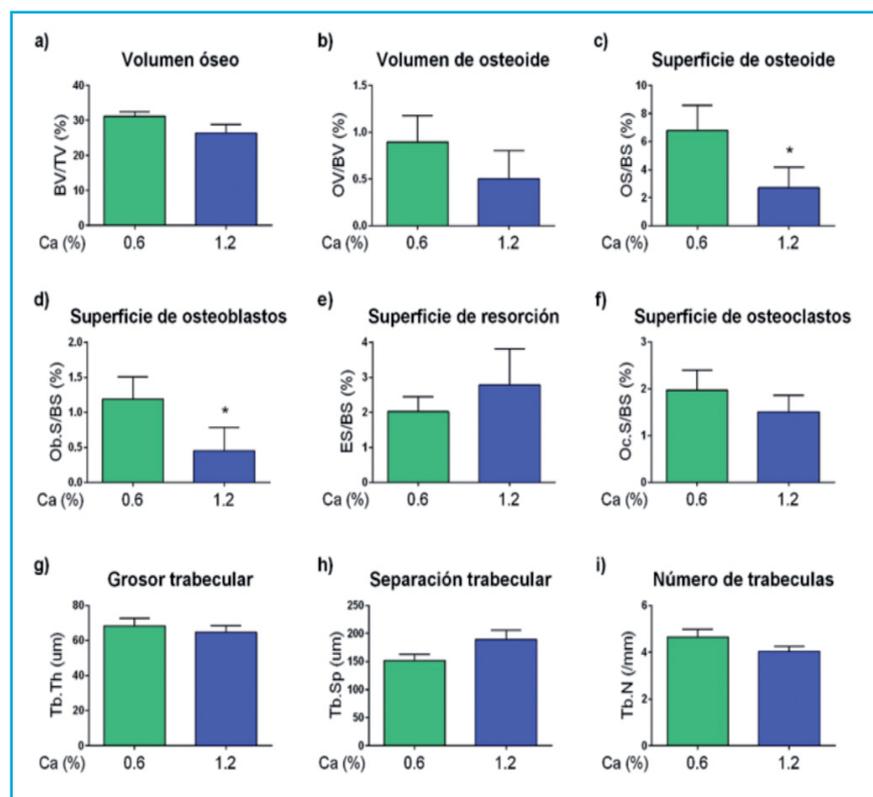
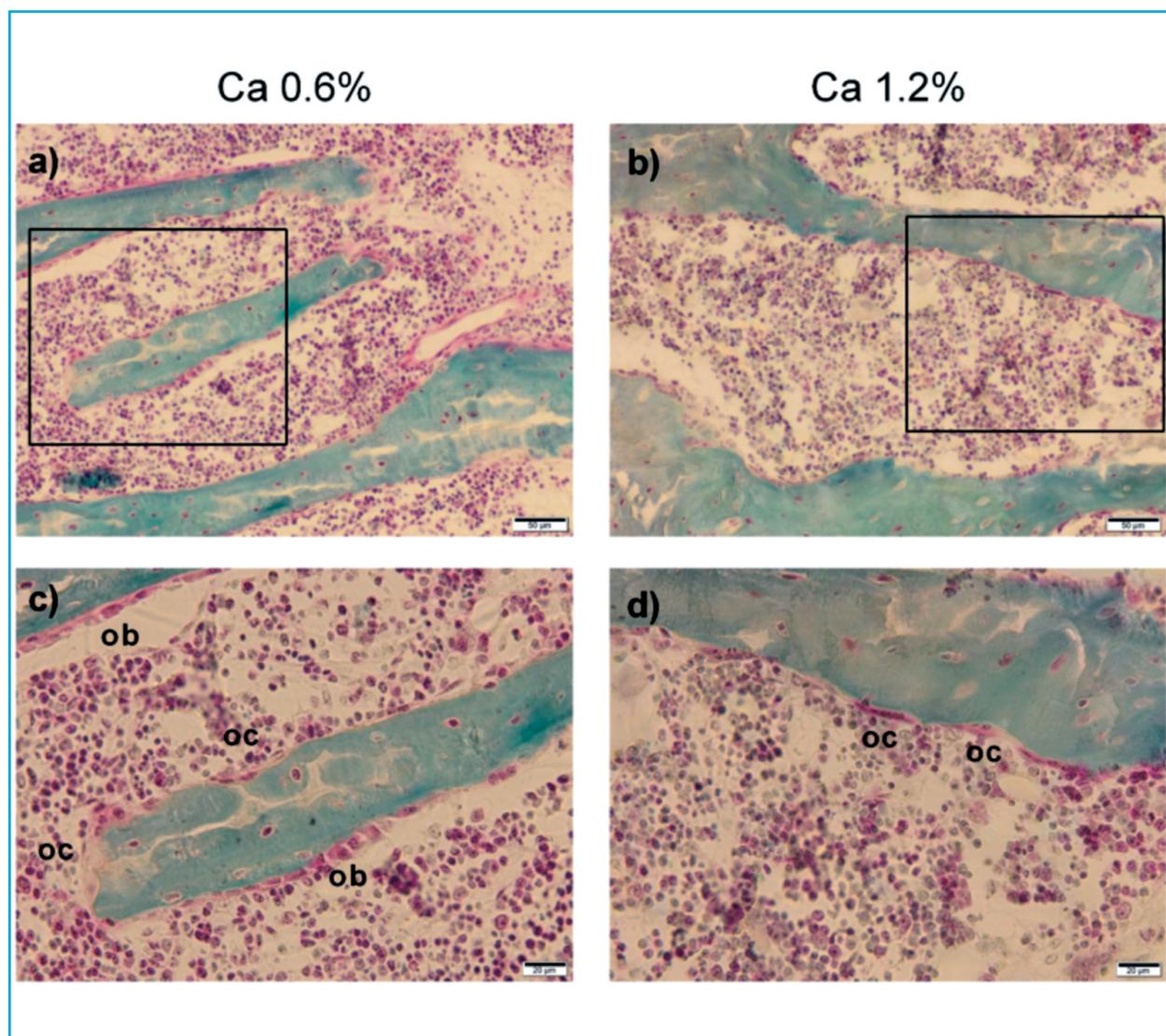


Figura 3. Microfotografías de las muestras de hueso teñidas con tricrómico de Goldner. oc: osteoclastos. ob: osteoblastos. (a y b) aumentos: 100x. Barra de escala: 50 μ m. El recuadro indica el área aumentada en las siguientes microfotografías. (c y d) aumentos: 200x. Barra de escala 20 μ m



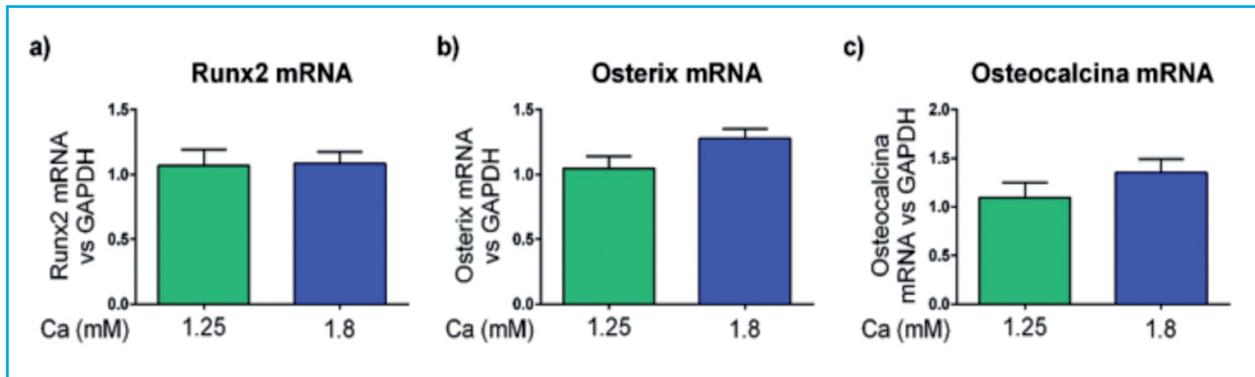
osteogénesis y el remodelado óseo, por lo que, presumiblemente, sus activadores naturales como el calcio iónico y otros deberían tener un efecto similar¹⁶. En este estudio previo se examinó el efecto del calcimimético en UMR-106 con una concentración muy baja de calcio (0,5 mM), por lo que el tratamiento con la droga producía una respuesta más significativa. Por lo tanto, en este experimento *in vitro* con UMR-106 con una concentración de calcio normal (1,25 mM), en la que el CaSR estaría en un alto grado de activación en base a lo descrito en glándulas paratiroides¹⁷, un calcio alto (1,8 mM) no debería producir una activación adicional importante y por ello no se observaría un incremento significativo de la expresión de genes osteogénicos. Probablemente 1,8 mM de calcio provoca sólo un ligero incremento en la activación del CaSR con respecto a 1,25 mM de calcio, la cual sólo produce tendencias a incrementar *Osterix* y *Osteocalcina* como se observa en este estudio.

En un estudio con voluntarios jóvenes y sanos, se evaluaron los efectos de la administración aguda de 400 mg

de calcio oral y después de 10 horas se observó que la concentración de PTH sérica disminuyó, acompañada por un descenso de los niveles séricos de telopeptidos de colágeno tipo I, sin embargo no mostraron datos relativos a la formación de hueso¹⁸. Este estudio apoya nuestras observaciones de que el suplemento de calcio en la dieta reduce los niveles de PTH, resultando en cambios a nivel óseo. En este estudio de manera aguda la disminución de PTH produjo un descenso de la actividad osteoclástica que no hemos observado en nuestro estudio con ratas y que probablemente se deba al tratamiento prolongado con dieta rica en calcio. Es importante destacar que la expresión de 25(OH)D-1 α -hidroxilasa está directamente regulada por la PTH¹⁹, y que por lo tanto un incremento de la ingesta de calcio resultaría en una disminución de la síntesis de calcitriol, lo cual sería consistente con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

En conclusión, una dieta rica en calcio podría conducir a una reducción de la actividad osteoblástica debido a una disminución de la producción de PTH que además resultaría en una bajada de la vitamina D activa.

Figura 4. Expresión de genes osteogénicos en células UMR-106 tratadas con altos niveles de calcio. Se adicionó cloruro cálcico (0,1 M) hasta alcanzar niveles correspondientes a una situación de hipercalcemia (1,8 mM) y se compararon con niveles normales (1,25 mM). La exposición a los distintos niveles de calcio extracelular fue de 48h. Las barras representan media \pm error estándar



Agradecimientos: JMDT tiene un contrato Sara Borrell [CD19/00055] por el Ministerio Español de Ciencia, Innovación y Universidades, ISCIII, cofinanciado por el Fondo Social Europeo "El Fondo Social Europeo invierte en tu futuro". YA y JRMC son investigadores senior contratados por el programa

Nicolás Monárdes, Servicio Andaluz de Salud (Junta de Andalucía). También agradecemos a la Sociedad Española de Nefrología por el apoyo en la estancia realizada en Oporto y a la FEIOMM por la beca de asistencia a la ASBMR de 2018 en Montreal.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Murray J, Favus, David A, Bushinsky, and Jacob Lemann Jr. Regulation of calcium, magnesium, and phosphate metabolism. Primer of the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. 6th Edition. Rittenhouse Book Distributors, 2006.
2. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? *Eur J Endocrinol.* 2018; 178:D13-D25.
3. Zhao J-G, Zeng X-T, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2017;318:2466-2482.
4. Warensjö E, Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, Mallmin H, Wolk A, et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1473.
5. Schaafsma G, Visser WJ, Dekker PR, Van Schaik M. Effect of dietary calcium supplementation with lactose on bone in vitamin D-deficient rats. *Bone.* 1987;8:357-362.
6. Underwood JL, DeLuca HF. Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralization. *Am J Physiol.* 1984;246:E493-498.
7. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN, et al. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem.* 2004;279:16754-16766.
8. Callewaert F, Sinnesael M, Gielen E, Boonen S, Vanderschueren D. Skeletal sexual dimorphism: relative contribution of sex steroids, GH-IGF1, and mechanical loading. *J Endocrinol.* 2010; 207:127-134.
9. Villanueva AR. A New Goldner's One-Step Trichrome Stain for Identification of Osteoid Seams, Bone and Cells in Undecalcified, Plastic Embedded Sections of Bone. *J Histotechnol.* 1988;11: 249-251.
10. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* 2013;28:2-17.
11. Felsenfeld A, Rodríguez M, Levine B. New insights in regulation of calcium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:371-376.
12. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1257-1272.
13. Weinstein RS, Underwood JL, Hutson MS, DeLuca HF. Bone histomorphometry in vitamin D-deficient rats infused with calcium and phosphorus. *Am J Physiol.* 1984;246:E499-505.
14. Mitchell J, Rouleau MF, Goltzman D. Biochemical and morphological characterization of parathyroid hormone receptor binding to the rat osteosarcoma cell line UMR-106. *Endocrinology.* 1990;126:2327-2335.
15. Yamaguchi T, Kifor O, Chattopadhyay N, Brown EM. Expression of extracellular calcium (Ca²⁺ + o)-sensing receptor in the clonal osteoblast-like cell lines, UMR-106 and SAOS-2. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;243:753-757.
16. Díaz-Tocados JM, Rodríguez-Ortiz ME, Almadén Y, Pineda C, Martínez-Moreno JM, Herencia C, et al. Calcimimetics maintain bone turnover in uremic rats despite the concomitant decrease in parathyroid hormone concentration. *Kidney Int.* 2019;95:1064-1078.
17. Valle C, Rodríguez M, Santamaría R, Almadén Y, Rodríguez ME, Cañadillas S, et al. Cinacalcet Reduces the Set Point of the PTH-Calcium Curve. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2430-2436.
18. Sadideen H, Swaminathan R. Effect of acute oral calcium load on serum PTH and bone resorption in young healthy subjects: an overnight study. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:1661-1665.
19. Brenza HL, Kimmel-Jehan C, Jehan F, Shinki T, Wakino S, Anazawa H et al. Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci.* 1998;95:1387-1391.

Conocimientos y decisiones clínicas de los odontólogos colombianos acerca del riesgo de las osteonecrosis de los maxilares en pacientes que reciben tratamiento para la osteoporosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000100007>

Fernández-Ávila DG^{1,2}, Ávila V¹, Muñoz O¹, Moreno I³, Ballén D¹, Veloza J⁴, Gutiérrez JM^{1,2}

1 Departamento de Medicina Interna Pontificia Universidad Javeriana - Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá (Colombia)

2 Unidad de Reumatología Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá (Colombia)

3 Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia)

4 Facultad de Odontología Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia)

Fecha de recepción: 01/07/2021 - Fecha de aceptación: 13/01/2022

Resumen

Introducción: La osteonecrosis de los maxilares es una reacción adversa severa poco frecuente, asociado a la administración de medicamentos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis y cáncer, como los bisfosfonatos y el denosumab. Sin embargo, muchos profesionales suspenden estos medicamentos, o difieren los procedimientos hasta tener aval del médico tratante. El presente estudio evalúa los conocimientos y actitudes de un grupo de odontólogos colombianos, con respecto al riesgo de desarrollar osteonecrosis de maxilar con el uso de bisfosfonatos y denosumab.

Métodos: Se diseñó una encuesta a partir de un grupo focal que fue avalada por expertos. Se obtuvo una herramienta de 30 preguntas, la cual fue enviada a un grupo de odontólogos, cirujanos maxilofaciales, periodoncistas y rehabilitadores orales afiliados a las sociedades odontológicas a través del software Survey Monkey.

Resultados: Se analizaron las respuestas de 187 odontólogos (42,6% con estudios de posgrado). El 50,3% de los odontólogos consideraron equivocadamente, que el uso de bisfosfonatos es una contraindicación absoluta para procedimientos odontológicos mayores, y el 51,3% lo consideraron para el uso de denosumab. El 74,6% de los profesionales solicitarían innecesariamente aval del médico tratante para programar procedimientos en pacientes que reciben bisfosfonatos, y el 43,8% para pacientes con denosumab. Los hallazgos fueron similares independientemente de los años de experiencia o el nivel de educativo.

Conclusión: Los resultados de nuestro estudio sugieren que hay bajo conocimiento, en relación al riesgo de desarrollar osteonecrosis de maxilar con el uso de medicamentos para el manejo de la osteoporosis.

Palabras clave: osteonecrosis de maxilar, bisfosfonatos, denosumab, osteoporosis, odontólogos.

INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis de maxilar (ONM), es una reacción adversa severa poco frecuente a medicamentos utilizados para el tratamiento de osteoporosis y cáncer, como los bisfosfonatos y el denosumab. Esta complicación consiste en la destrucción progresiva del hueso de la mandíbula y/o el maxilar, con exposición en cavidad oral del hueso necrótico, que se presenta con mayor frecuencia con el uso de antiresortivos en el cáncer y el mieloma múltiple^{1,2}.

El riesgo de ONM con bisfosfonatos y denosumab en terapia para osteoporosis es muy bajo, cercano al 0,01%, al ser una terapia de bajas dosis y corta exposición, a diferencia de cuando son utilizados en el paciente oncológico, con un riesgo alrededor del 1,3%^{3,4}. La prevalencia de ONM en pacientes que reciben terapia oral con bisfosfonatos a largo plazo fue reportada en 0,1% (10 casos por 10.000), el cual incrementa a 0,21% (21 casos por 10.000) en pacientes con mas de 4 años de exposición a bisfosfonatos⁵.



Correspondencia: Lesdy Vaneza Avila Rodriguez (lesdyvavilar@javeriana.edu.co)

A pesar de que el riesgo de ONM es muy bajo con el uso de bisfosfonatos y denosumab en osteoporosis, aún existe la percepción por parte de los profesionales en odontología de que hay un alto riesgo de presentar esta complicación, por lo que frecuentemente solicitan aval para autorizar procedimientos odontológicos al médico prescriptor, conllevando a complicaciones dentales por demoras en la realización de los procedimientos o asociadas a la suspensión del tratamiento para osteoporosis^{6,7}.

El objetivo de este estudio es conocer el grado de conocimiento y las decisiones clínicas que toman los odontólogos colombianos, con respecto al riesgo de ONM asociado al uso de bisfosfonatos y denosumab en osteoporosis.

MÉTODOS

Se diseñó una encuesta para evaluar dos dominios. El primero relacionado con el nivel de conocimiento de los odontólogos con respecto al riesgo de desarrollar ONM con bisfosfonatos y denosumab evaluado con preguntas generales relacionadas con el tema, y el segundo relacionado con las decisiones clínicas tomadas por los profesionales, la cual se evaluó con casos clínicos hipotéticos.

El proceso de desarrollo de la encuesta incluyó inicialmente un grupo focal, en el que participaron un profesional en odontología, una psicóloga y epidemióloga clínica experta en investigación cualitativa, un reumatólogo y dos residentes de medicina interna, donde se propusieron unas preguntas iniciales que posteriormente fueron sometidas a un grupo de expertos para aprobación y corrección. La herramienta resultante fue aplicada a un grupo de 30 estudiantes del último año de odontología de la Pontificia Universidad Javeriana como una prueba piloto, buscando evaluar la facilidad de respuesta y comprensión. Sus comentarios se tuvieron en cuenta para realizar los ajustes finales a la encuesta, previo a su aplicación.

La encuesta se alojó en el programa Survey Monkey (suplemento 1), y fue enviada a odontólogos, cirujanos maxilofaciales, periodoncistas y rehabilitadores orales, afiliados a la Federación Odontológica Colombiana, durante el periodo de octubre del 2019 a agosto del 2020, se invitaron a participar con el envío de correo electrónico registrado por cada profesional, hasta un máximo de 3 veces. Se excluyeron los profesionales que reportaron ausencia de práctica clínica en un año y aquellos con dedicación exclusiva a pacientes pediátricos.

Las características demográficas de los participantes son presentadas en números absolutos, proporciones o como medidas de tendencia central y dispersión, según el tipo de variable. El análisis de comparación entre subgrupos se realizó mediante una prueba de Chi cuadrado. El análisis estadístico se realizó utilizando el software Stata (Stata: versión 15, TX Stata Corp LLC).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario San Ignacio y la Pontificia Universidad Javeriana.

RESULTADOS

1.000 odontólogos colombianos fueron invitados a participar. 340 (34%) respondieron la encuesta, y de ellos 19 (5,5%) fueron excluidos por no tener práctica clínica en los últimos 12 meses, 57 (16%) por práctica exclusiva con pacientes pediátricos y 77 (22%) porque no completaron la encuesta. En total se analizaron las respuestas de 187 odontólogos (algoritmo 1). La mediana de edad fue de 42 años (rango intercuartílico 39-45). La mayoría fueron mujeres (70,2%), con mayor presencia de odontólogos de Bogotá (56,2%). En la tabla 1 se presentan las características demográficas del grupo de odontólogos que participaron en el estudio.

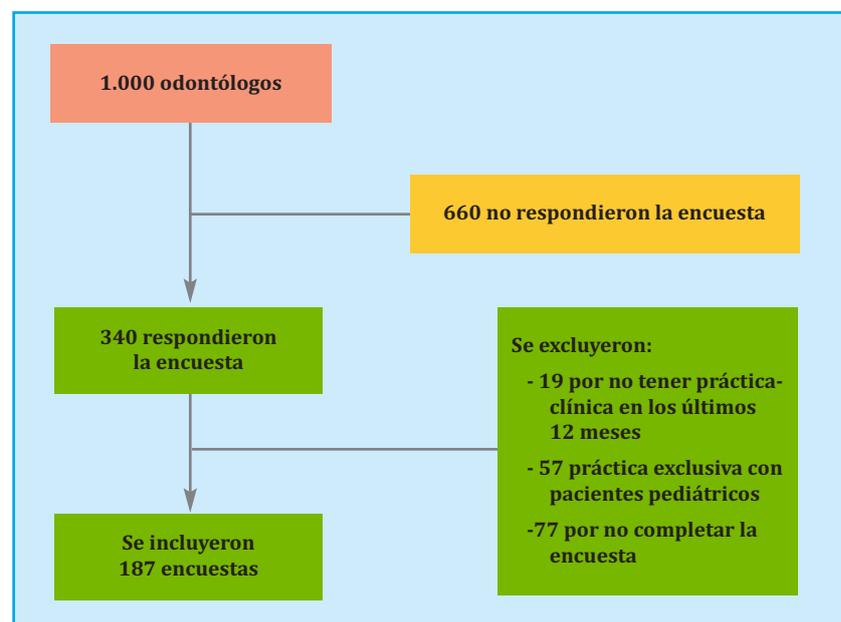
Evaluación de conocimientos

Al evaluar el riesgo de desarrollar ONM, 50,2% de los encuestados consideraron que el uso de BFs era una contraindicación absoluta para un procedimiento odontológico mayor; mientras que 51,3% consideraba lo mismo para denosumab. Para procedimientos menores el 3,2% de los encuestados consideraron que el uso de bisfosfonatos era una contraindicación absoluta y el 27,8% una contraindicación relativa para realizar el procedimiento. Los porcentajes para el uso de denosumab fueron 4,2% y 28,3% respectivamente (figura 1).

El 41,2% consideró que era igual el riesgo de ONM para quienes reciben bisfosfonatos comparado con los que reciben denosumab. El 45% consideró que es mayor el riesgo de desarrollar ONM si la administración es por vía oral de bisfosfonatos. El 50% consideraron que el riesgo de ONM es igual en pacientes con cáncer, comparado con pacientes con osteoporosis que reciben bisfosfonatos o denosumab. El 78% de los odontólogos consideraron que el riesgo de ONM aumenta con el tiempo de exposición a bisfosfonatos, y 50% con el tiempo de exposición a denosumab. En relación a la pregunta del riesgo de desarrollar ONM con bisfosfonato comparado con denosumab, el 70% no estuvo seguro.

El 70% de los odontólogos tienen menos del 25% de pacientes de su práctica clínica con diagnóstico de osteoporosis y el 57,8% de los pacientes con osteoporosis se

Algoritmo 1. Selección de encuestas de odontólogos



encuentran en tratamiento con bisfosfonatos o denosumab. De los odontólogos encuestados, el 76,4% no han tenido algún caso de ONM, y los que tuvieron algún caso, solo el 16,9% se asoció a osteoporosis. El 41,6% no conoce algún documento de diagnóstico y manejo de osteonecrosis de mandíbula.

Evaluación de decisiones clínicas

Los casos hipotéticos utilizados y las decisiones clínicas que tomarían los odontólogos en esa situación se presentan en la tabla 2. De las decisiones reportadas llamaron la atención las siguientes:

Para el caso 1 (Mujer de 65 años con fractura de cadera y osteoporosis con tratamiento con denosumab desde hace un año quien requiere una exodoncia), solo el 1,37% consideró realizar la exodoncia, y el 74,66% consideró necesario solicitar un concepto a su médico tratante para realizar el procedimiento.

Para el caso 2 (Hombre de 53 años con antecedente de artritis reumatoide en manejo con metotrexato y leflunomida quien requiere realizarse una endodoncia), el 42,47% solicitaría concepto a médico tratante.

Para el caso 3 (Mujer de 60 años con osteoporosis en manejo con alendronato y tiene pendiente implante dental), el 3,42% consideró realizar el tratamiento sin suspender el bisfosfonato y el 43,84% solicitaría concepto a médico tratante para aval del procedimiento.

Para el caso 4 (Mujer de 64 años con osteoporosis en tratamiento con ácido zoledrónico quien requiere exodoncia) el 4,1% consideró realizar el procedimiento sin suspender el bisfosfonato y el 62,3% solicitaría concepto a médico tratante.

Para el caso 5 (Paciente con osteoporosis quien se encuentra en manejo con denosumab, del cual ha recibido 3 dosis, con niveles de telopéptido C en 0,05 ng/mL), el 26,03% pospondría el procedimiento a la espera de la disminución de los niveles de telopéptido C.

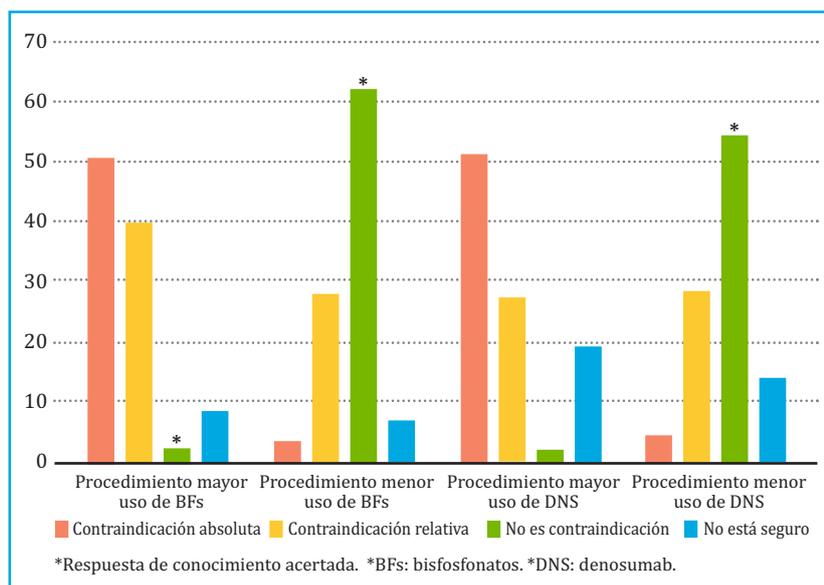
En el análisis de subgrupos se evidenció que una menor proporción de profesionales con estudios de postgrado consideraron el uso de bisfosfonatos una contraindicación relativa para la realización de procedimientos menores (43,4 vs 54,9%, $p=0,021$) (tabla 3). Para las demás decisiones clínicas, no se encontraron diferencias significativas, independientemente de los años de experiencia, el nivel de educativo (pregrado completo vs postgrado) o la ciudad en donde se realizaba la práctica profesional.

Tabla 1. Características demográficas de los odontólogos encuestados

Características	n (187)
Edad, años, mediana (RIQ)	42 (39-45)
Género, Femenino, n (%)	132 (70,2)
Ciudad, n (%)	
Bogotá	105 (56,1)
Cali	20 (10,6)
Medellín	21 (11,2)
Cartagena	3 (1,6)
Bucaramanga	4 (2,1)
Otras	30 (16,0)
Estudios, n (%)	
Pregrado completo	111 (57,4)
Postgrado en odontología	76 (42,6)
Años de práctica, n (%)	
Menos de 10 años	72 (38,9)
Mayor a 10 años	115 (61,1)

RIQ: rango intercuartílico.

Figura 1. Conocimientos de odontólogos colombianos acerca del uso de bisfosfonatos o denosumab por el riesgo de osteonecrosis de mandíbula, durante procedimientos odontológicos mayores y menores



DISCUSIÓN

Los conocimientos y actitudes de los odontólogos colombianos con respecto al riesgo de desarrollar ONM con el uso de bisfosfonatos y denosumab, en el tratamiento para osteoporosis, fueron analizados en nuestro estudio. Encontramos una alta proporción de profesionales que tienen bajos niveles de conocimientos con respecto al riesgo de ONM asociada a bisfosfonatos y denosumab, y respecto a esto tomarían decisiones equivocadas respecto al momento de programar procedimientos mayores y menores.

Nuestros hallazgos son similares a los reportados en otros países, en donde se encontró un bajo nivel de conocimiento con respecto al tema. Un estudio publicado por R Al-Eid *et al.*, muestra los resultados de una en-

Tabla 2. Casos clínicos acerca de decisiones clínicas odontólogos colombianos acerca del uso de bisfosfonatos o denosumab por el riesgo de ONM, durante procedimientos odontológicos mayores y menores

Evaluación de decisiones clínicas. Casos/Respuestas	Solicitaría un concepto por reumatólogo tratante, para definir riesgo ONM y aval al procedimiento odontológico	Postponer la exodoncia hasta terminar el efecto del medicamento (seis meses)	Le indicaría al paciente que el uso de denosumab es una contraindicación absoluta para este tipo de procedimiento dental y que no se realizará	Realizar la exodoncia pues no hay contraindicación para el procedimiento
Caso Nº 1: Mujer, 65 años, fractura de cadera y osteoporosis, con denosumab. Consulta por aparición de lesión dental que usted considera requiere exodoncia, considerando el riesgo de desarrollar ONM usted propondría	74,6%	16,4%	7,53%	1,3%
Evaluación de decisiones clínicas. Casos/Respuestas	Solicitaría un concepto por escrito por parte del reumatólogo tratante, en el cual se defina el riesgo de ONM y se autorice o no el procedimiento odontológico	No realizaría el procedimiento puesto que recibe tratamiento con leflunomida	Realizaría el procedimiento puesto que no hay riesgo documentado de ONM con el uso de estos medicamentos	No realizaría el procedimiento puesto que recibe tratamiento con metotrexate
Caso Nº 2: Hombre, 53 años, con artritis reumatoide en manejo con metotrexate y leflunomida y calcio oral. Requiere de tratamiento de endodoncia, teniendo en cuenta el riesgo de ONM y el escenario del paciente usted consideraría:	42,4%	0,6%	54,7%	2,0%
Evaluación de decisiones clínicas. Casos/Respuestas	Solicitaría un concepto por escrito por parte del reumatólogo tratante, en el cual se defina el riesgo de ONM y se autorice o no el procedimiento odontológico	Le indicaría al paciente que el uso de alendronato es una contraindicación absoluta para este tipo de procedimiento dental y que no se realizará	Le explicaría que no es una urgencia odontológica y esperaría un tiempo de lavado de 6 meses para realizar la intervención	Recomendaría suspender el tratamiento y lo reiniciaría según su evolución clínica (cierre de herida quirúrgica)
Caso Nº 3: Mujer de 60 años con osteoporosis en manejo con alendronato 70 mg semanales desde hace 18 meses. Se encuentra programada para realización de implante dental y acude a su consulta previo a la intervención. En cuanto al tratamiento con alendronato usted:	43,8%	27,4%	20,5%	4,7%
Evaluación de decisiones clínicas. Casos/Respuestas	Solicitaría un concepto por escrito por parte del reumatólogo tratante, en el cual se defina el riesgo de ONM y se autorice o no el procedimiento odontológico	Le indicaría al paciente que el uso de ácido zoledrónico es una contraindicación absoluta para este tipo de procedimiento dental y que no se realizará	Recomendaría suspender el tratamiento y lo reiniciaría según su evolución clínica (cierre de herida quirúrgica)	Realizaría el procedimiento dental sin suspender el ácido zoledrónico
Caso Nº 4: Mujer, 64 años con osteoporosis con ácido zoledrónico, se le realizará una exodoncia y acude a su consulta. En cuanto al tratamiento con ácido zoledrónico usted:	62,6%	16,4%	11,4%	4,1%
Evaluación de decisiones clínicas. Casos/Respuestas	No haría ninguna recomendación puesto que desconoce la relación entre niveles de C telopéptido y complicaciones derivadas del procedimiento	Pospondría el procedimiento, a la espera de disminución de los niveles de C telopéptido	Le indicaría no realizarse el procedimiento, pues los niveles de C telopéptido se encuentran bajos	Le indicaría que se puede realizar el procedimiento, puesto que los niveles de C telopéptido no son una contraindicación
Caso Nº 5: Paciente con osteoporosis con tres dosis de denosumab programada de un implante dental, en consultas previas con dos odontólogos, estos se han negado a realizar el procedimiento puesto que la paciente tienen niveles de C telopéptido en 0,05 ng/mL. Su opinión respecto al caso clínico de la paciente sería:	42,4%	26,0%	27,4%	4,1%

Tabla 3. Análisis de subgrupos con respecto a decisiones clínicas de los conocimientos de odontólogos colombianos acerca del uso de bisfosfonatos o denosumab por el riesgo de osteonecrosis

Evaluación conocimiento	Años de experiencia		p	Estudios realizados		p	Ciudad		p
	Menor 10 años %	Mayor 10 años %		Pregrado (%)	Postgrado (%)		Bogotá	Otras	
Procedimientos mayores con BFs. Contraindicación absoluta	21,3	29,4	0,15	62,1	37,8	0,345	9,5	21,2	0,09
Procedimientos menores con BFs. Contraindicación relativa	11,7	16,4	0,88	54,9	43,4	0,021	14,8	12,7	0,93
Procedimientos Mayores DNS. Contraindicación absoluta	18,7	32,6	0,82	63,4	36,2	0,225	28,1	22,8	0,30
Procedimientos Menores DNS. No es una contraindicación	21,3	33,1	0,93	59,7	63,4	0,781	32,9	21,2	0,14

BFs: bisfosfonatos; DNS: denosumab.

cuesta realizada a 74 odontólogos en Arabia Saudita; el 39,2% de los encuestados no estaban familiarizados con el término ONM y 54% no tenían conocimientos en relación al diagnóstico y tratamiento de ONM; 44% no estaba seguro si suspender la terapia de bisfosfonato, previo a la extracción dental⁸. Una encuesta realizada a odontólogos en México por Vinitzky-Brener *et al.*, en 2017, evidenció que sólo el 40,5% conocía la ONM y sólo el 24,6% tenían conocimiento de algún tipo de bisfosfonato⁹. Otro estudio de evaluación de conocimientos a odontólogos acerca de ONM asociada con bisfosfonatos realizado en Corea por Yoo *et al.*, en 2010, reportó que solo el 56,5% de los encuestados conocían el término de ONM y 31,4% lo relacionaron con uso de bisfosfonatos¹⁰. Hallazgos similares fueron reportados por Alhussain *et al.*, en 2015 en un estudio realizado con odontólogos canadienses, donde el 60% de los encuestados no tenían conocimientos suficientes acerca de la ONM, y el 50% no sabían cómo manejarla¹¹.

Este es el primer estudio realizado para evaluar los conocimientos y decisiones clínicas de odontólogos colombianos. Nuestro estudio sugiere que hay falta de conocimientos en relación al riesgo de ONM con el tratamiento de osteoporosis con bisfosfonatos y denosumab. Según las recomendaciones de la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) del 2014, y el primer Consenso Colombiano de ONM asociada a medicamentos del 2019, el tratamiento con bisfosfonatos o denosumab no es una contraindicación absoluta o relativa, y no se debe suspender el tratamiento para realizar el procedimiento odontológico, sin embargo el comité reconoce que hay datos limitados para respaldar o refutar el periodo de vacaciones farmacológico para pacientes con osteoporosis en tratamiento, pero es posible un beneficio de terapia de vacaciones luego de exposición prolongada a tratamiento^{12,13}. Esto basado en el muy bajo riesgo de ONM en el contexto de

osteoporosis, que es del 0,01%, tal como lo demostró el estudio FREEDOM, que evaluó el uso de denosumab en 4.550 pacientes, donde no se presentaron casos ONM, y en el estudio HORIZON con 7.765 pacientes manejados con ácido zoledrónico y seguidos durante 3 años, donde solo se presentó un caso de ONM^{13,14}.

El 50% de los odontólogos respondieron que es igual el riesgo de ONM en pacientes con cáncer comparado con osteoporosis. Los estudios que han evaluado el riesgo de ONM en ambos escenarios han demostrado una gran diferencia en el riesgo, que es 10 a 150 veces mayor en cáncer comparado con osteoporosis (0,1-1,5% vs 0,01%)^{15,16}. Con respecto a conocimiento de documentos científicos para la prevención y manejo de pacientes con ONM, el 41% no conocen un documento para el tratamiento de ONM. Existen dos documentos importantes para diagnóstico y tratamiento de ONM que son la Guía de la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon (AAOMS) del 2014 y el I Consenso Colombiano de ONM publicado en 2019^{12,17}. En el estudio de R Al-Eid *et al.*, los autores informaron que la mayoría de los encuestados no conocían las directrices de la AAOMS^{17,18}.

En la evaluación de actitudes realizada a través de escenarios clínicos, en los casos clínicos N° 1 y 3 de pacientes con osteoporosis en manejo con denosumab y bisfosfonatos respectivamente, el 74,66% y el 43,84% solicitarían concepto al médico tratante para dar autorización del procedimiento odontológico. Según las recomendaciones de AAOMS y el consenso colombiano de ONM, no es necesaria la valoración por el médico tratante para definir el tratamiento odontológico^{12,17}.

Nuestro estudio adicionalmente sugiere que la ONM es una patología de muy baja frecuencia en la consulta de odontología, tal como lo demuestra que el 76,5% de los encuestados no han tenido ningún caso de ONM, y el 70,2% de los odontólogos encuestados tienen menos del

25% de pacientes de su práctica clínica con diagnóstico de osteoporosis, y de esos pacientes con osteoporosis, el 57,9% tienen tratamiento con bisfosfonatos y denosumab. Nuestro estudio sugiere, en la evaluación realizada a los encuestados, que hay falta de conocimiento para toma de decisiones con respecto al riesgo de ONM con uso de bisfosfonatos y denosumab en el tratamiento de osteoporosis.

El presente estudio tiene algunas limitaciones, el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño, la cual puede no ser representativa para todos los odontólogos del país, sin embargo, este es el estudio con mayor número de odontólogos participantes en la evaluación de conocimientos, al compararlo con otros estudios previos que han usado una metodología similar.

CONCLUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio sugieren que hay bajo conocimiento en relación al riesgo de desarrollar ONM con el uso de bisfosfonatos y denosumab en el tratamiento de osteoporosis. Este bajo conocimiento impacta en la atención odontológica de los pacientes con osteoporosis en manejo con bisfosfonatos o denosumab, al suspender la terapia o retrasar procedimientos odontológicos. Se requiere un mayor esfuerzo para educar a los estudiantes de pregrado y postgrado, además resultan necesarios programas educativos de actualización para odontólogos graduados que permitan identificar el real riesgo y factores asociados a ONM en pacientes con osteoporosis tratados con bisfosfonatos o denosumab.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci* 2019;61(2):99-104.
2. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(2):90-6.
3. Marx Y, Sawatari M, Fortin V, Broumand, Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 63 (2005) 1567-1575.
4. García-Martínez L, Martín-Payo R, Pelaz-García A, Sierra-Vega M, Junquera-Gutiérrez LM. Intervención para la mejora del conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis maxilar en pacientes a tratamiento con bisfosfonatos. Ensayo clínico aleatorizado. *Enferm Clin*. 2017, Enfcli.2017.04.001
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938-56.
6. Vermeer JAF, Renders GAP, Everts V. Osteonecrosis of the Jaw—a Bone Site-Specific Effect of Bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(5):219-25.
7. Kim SH, Lee YK, Kim TY, Ha YC, Jang S, Kim HY. Incidence of and risk for osteonecrosis of the jaw in Korean osteoporosis patients treated with bisphosphonates: A nationwide cohort-study. *Bone*. 2020;(May):115650.
8. Al-Eid R, Alduwayan T, Bin Khuthaylah M, Al Shemali M. Dentists' knowledge about medication-related osteonecrosis of the jaw and its management. *Heliyon* 2020;6(7):e04321.
9. Vinitzky-Brener, N.G. Ibañez-Mancera, A.M. Aguilar-Rojas, A.P. Alvarez-Jardon, Knowledge of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws among Mexican dentists. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 22 (2017) e84-e87.
10. J.Y. Yoo, Y.D. Park, Y.D. Kwon, D.Y. Kim, J.Y. Ohe, Survey of Korean dentists on the awareness on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J. Investig. Clin. Dent*. 1 (2010) 90-95.
11. A. Alhussain, S. Peel, L. Dempster, C. Clokie, A. Azarpazhooh, Knowledge, practices, and opinions of Ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. *J. Oral Maxillofac Surg*. 73 (2015) 1095-1105
12. Chalem, Monique; Diaz, Nohemi, Orjuela Adriana, Gonzalez D. I consenso colombiano de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (omam). *Asoc Colomb Osteoporos y Metab Miner* 2019;1:25.
13. 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):756-65.
14. Dennis M Black 1, Pierre D Delmas, Richard Eastell, Ian R Reid, Steven Boonen, Jane A Cauley, Felicia Cosman, Péter Lakatos, Ping Chung Leung, Zulema Man, Carlos Mautalen, Peter Meisenbrink, Huilin Hu, John Caminis, Karen Tong, Theresa Rosario-Jansen, Joel Krasnow, Trisha F Hue, Deborah Sellmeyer, Erik Fink Eriksen, Steven R Cummings, Randomized controlled trial Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, HORIZONT study *New England Journal*, 2007 May 3;356(18):1809-22.
15. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370-81.
16. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5356-62.
17. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27(4):479-87.
18. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(8):1117-24.

Anexo 1 Encuesta

1. ¿Ha tenido pacientes en los últimos 12 meses?
 - a. Sí
 - b. No
2. ¿Ejerce su práctica clínica de forma exclusiva con menores de 18 años?
 - a. Sí
 - b. No
3. Género
 - a. Femenino
 - b. Masculino
4. Edad: años
5. Ciudad de práctica clínica
 - a. Bogotá DC
 - b. Medellín
 - c. Cali
 - d. Barranquilla
 - e. Otras ciudades
6. Nivel de estudio alcanzado
 - a. Pregrado
 - b. Postgrado
7. Años de práctica clínica:
 - a. Menos de 10 años
 - b. Más de 10 años

Evaluación conocimientos:

Nota para el inicio de la encuesta: En la siguiente encuesta, el término bisfosfonato se refiere a los siguientes medicamentos: ácido zoledrónico, ibandronato, alendronato, risedronato. Estos medicamentos, al igual que el denosumab, son opciones terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis.

1. Al realizar procedimientos odontológicos **mayores** (exodoncias, procedimientos quirúrgicos a campo abierto) en pacientes con osteoporosis en tratamiento con **bisfosfonatos**, el uso de este tipo de medicamentos es:
 - a. Una contraindicación absoluta para el procedimiento odontológico
 - b. Una contraindicación relativa para el procedimiento odontológico
 - c. No es una contraindicación
 - d. No está seguro
2. Al realizar procedimientos odontológicos **menores** (tratamiento de conductos, limpiezas, profilaxis, resinas, amalgamas y coronas) en pacientes con osteoporosis en tratamiento con **bisfosfonatos**, el uso de este tipo de medicamentos es:
 - a. Una contraindicación absoluta para el procedimiento odontológico
 - b. Una contraindicación relativa para el procedimiento odontológico
 - c. No es una contraindicación
 - d. No está seguro
3. Al realizar procedimientos odontológicos **mayores** (exodoncias, procedimientos quirúrgicos a campo abierto) en pacientes con osteoporosis en tratamiento con **denosumab**, el uso de este medicamento es:
 - a. Una contraindicación absoluta para el procedimiento odontológico
 - b. Una contraindicación relativa para el procedimiento odontológico
 - c. No es una contraindicación
 - d. No está seguro
4. Al realizar procedimientos odontológicos **menores** (tratamiento de conductos, limpiezas, profilaxis, resinas, amalgamas y coronas) en pacientes con osteoporosis en tratamiento con **denosumab**, el uso de este medicamento es:
 - a. Una contraindicación absoluta para el procedimiento odontológico
 - b. Una contraindicación relativa para el procedimiento odontológico
 - c. No es una contraindicación
 - d. No está seguro
5. El riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis con el uso de bisfosfonatos en comparación con el uso de denosumab es:
 - a. Mayor*
 - b. Igual
 - c. Menor
 - d. No está seguro

6. El riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis que reciben bisfosfonatos de acuerdo a su vía de administración es:
 - a. Mayor si se administra de forma intravenosa que oral
 - b. Mayor si se administra de forma oral que intravenosa
 - c. Igual sin importar la vía de administración*
 - d. No está seguro
7. El riesgo de desarrollar osteonecrosis de mandíbula en pacientes con osteoporosis que reciben bisfosfonatos:
 - a. Aumenta en relación con el tiempo de uso del bisfosfonato*
 - b. No se modifica en relación con el tiempo de uso del bisfosfonato
 - c. No está seguro
8. El riesgo de desarrollar osteonecrosis de mandíbula en pacientes con osteoporosis que reciben denosumab:
 1. Aumenta en relación con el tiempo de uso de denosumab*
 2. No se modifica en relación con el tiempo de uso de denosumab
 3. No está seguro
9. El riesgo de desarrollar osteonecrosis de mandíbula en pacientes con osteoporosis que reciben bisfosfonatos ó denosumab en comparación con pacientes que reciben estas mismas terapias para el tratamiento de cáncer es:
 - a. Mayor
 - b. Menor*
 - c. Igual
 - d. No está seguro
10. ¿Conoce usted la existencia de documentos científicos de consenso para la prevención y manejo de pacientes con osteonecrosis de mandíbula inducida por medicamentos?
 - a. Sí*
 - b. No
11. El riesgo de desarrollar osteonecrosis de mandíbula inducida por medicamentos en un paciente con osteoporosis en tratamiento con bisfosfonatos ó denosumab es de:
 - a. 1 en 10 pacientes por año
 - b. 1 en 100 pacientes por año
 - c. 1 en 1.000 pacientes por año
 - d. 1 en 10.000 pacientes por año*
12. De forma aproximada ¿Qué porcentaje de pacientes en su práctica clínica tienen diagnóstico de osteoporosis?
 - a. Menos del 25%
 - b. Del 25 al 50%
 - c. Mas del 50%
 - d. Ninguno
13. De forma aproximada ¿Qué porcentaje de pacientes en su práctica clínica tienen diagnóstico de osteoporosis y se encuentran en tratamiento con bisfosfonatos ó denosumab?
 - a. Menos del 25%
 - b. Del 25 al 50%
 - c. Mas del 50%
 - d. Ninguno
14. ¿Cuántos casos de osteonecrosis de mandíbula inducida por medicamentos ha visto en los últimos 12 meses?
 - a. Ningún caso.
 - b. Un caso
 - c. Entre 2 a 5 casos
 - d. Entre 6 a 10 casos
 - e. Más de 10 casos
15. De estos casos vistos de osteonecrosis de mandíbula inducida por medicamentos, en su mayoría estos estuvieron relacionados con:
 - a. Tratamiento con cáncer
 - b. Tratamiento para la osteoporosis
 - c. Ambas por igual
 - d. No esta seguro
 - e. No ha visto ningún caso
16. ¿Sabe si existe alguna prueba diagnóstica para evaluar el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que reciben bisfosfonatos o denosumab?
 - a. No existe.
 - b. Sí, existe pero no tienen utilidad*
 - c. Sí, existe y tiene utilidad
 - d. No
 - e. En caso de que su respuesta anterior haya sido las opciones "b" o "c", por favor especifique a cuál o cuales pruebas diagnósticas se refiere

Casos clínicos-decisiones clínicas

1. Mujer de 65 años, antecedente de fractura de cadera y osteoporosis, en tratamiento con denosumab desde hace 1 año (última aplicación hace 1 mes). Consulta por aparición de lesión dental que usted considera requiere exodoncia, considerando el riesgo de desarrollar ONM usted propondría:
 - a. Postponer la exodoncia hasta terminar el efecto del medicamento (seis meses)
 - b. Realizar la exodoncia pues no hay contraindicación para el procedimiento*
 - c. Solicitaría un concepto por escrito por parte del reumatólogo tratante, en el cual se defina el riesgo de ONM y se autorice o no el procedimiento odontológico
 - d. Le indicaría al paciente que el uso de denosumab es una contraindicación absoluta para este tipo de procedimiento dental y que no se realizará
2. Hombre de 53 años con antecedente de artritis reumatoide en manejo con metotrexate 10 mg/semana y leflunomida 20 mg día, no usa glucocorticoides. Su reumatólogo además prescribió calcio oral en la última consulta. Requiere de tratamiento de endodoncia, teniendo en cuenta el riesgo de ONM y el escenario de la paciente usted consideraría:
 - a. No realizaría el procedimiento puesto que recibe tratamiento con metotrexate
 - b. No realizaría el procedimiento puesto que recibe tratamiento con leflunomida
 - c. Realizaría el procedimiento puesto que no hay riesgo documentado de ONM con el uso de estos medicamentos*
 - d. Solicitaría un concepto por escrito por parte del reumatólogo tratante, en el cual se defina el riesgo de ONM y se autorice o no el procedimiento odontológico
3. Mujer de 60 años con antecedente de osteoporosis en manejo con alendronato 70 mg semanales desde hace 18 meses. Se encuentra programada para realización de implante dental y acude a su consulta previo a la intervención. En cuanto al tratamiento con alendronato usted:
 - a. Realizaría el procedimiento dental sin suspender el alendronato*
 - b. Recomendaría suspender el tratamiento y lo reiniciaría según su evolución clínica (cierre de herida quirúrgica)
 - c. Le explicaría que no es una urgencia odontológica y esperaría un tiempo de lavado de 6 meses para realizar la intervención
 - d. Le indicaría al paciente que el uso de alendronato es una contraindicación absoluta para este tipo de procedimiento dental y que no se realizará
 - e. Solicitaría un concepto por escrito por parte del reumatólogo tratante, en el cual se defina el riesgo de ONM y se autorice o no el procedimiento odontológico
4. Mujer de 64 años con antecedente de osteoporosis en manejo con ácido zoledrónico 5 mg intravenoso cada año desde hace dos años, tiene programada la siguiente aplicación en dos meses. A la paciente se le realizará una exodoncia y acude a su consulta previo a la intervención. En cuanto al tratamiento con ácido zoledrónico usted:
 - a. Realizaría el procedimiento dental sin suspender el ácido zoledrónico*
 - b. Recomendaría suspender el tratamiento y lo reiniciaría según su evolución clínica (cierre de herida quirúrgica)
 - c. Le explicaría que no es una urgencia odontológica y esperaría un tiempo de lavado de un año para realizar la intervención
 - d. Le indicaría al paciente que el uso de ácido zoledrónico es una contraindicación absoluta para este tipo de procedimiento dental y que no se realizará
 - e. Solicitaría un concepto por escrito por parte del reumatólogo tratante, en el cual se defina el riesgo de ONM y se autorice o no el procedimiento odontológico
5. A su consulta acude una paciente quien desea un segundo concepto odontológico. La paciente sufre de osteoporosis y como tratamiento ha recibido tres dosis de denosumab en los últimos dos años, fue programada para realizar un implante dental, sin embargo, en consultas previas con dos odontólogos, estos se han negado a realizar el procedimiento puesto que la paciente tienen niveles de C telopéptido en 0,05 ng/mL. Su opinión respecto al caso clínico de la paciente sería:
 - a. Le indicaría que se puede realizar el procedimiento, puesto que los niveles de C telopéptido no son una contraindicación*
 - b. Le indicaría no realizarse el procedimiento, pues los niveles de C telopéptido se encuentran elevados
 - c. Pospondría el procedimiento, a la espera de disminución de los niveles de C telopéptido
 - d. No haría ninguna recomendación puesto que desconoce la relación entre niveles de C telopéptido y complicaciones derivadas del procedimiento

