



MONOGRÁFICO COLUMNA

Evaluación, diagnóstico diferencial y tratamiento de la osteoporosis vertebral: cómo evitar la aparición de nuevas fracturas



M. Nikitsina^{a,◊}, P. Quiroga-Colina^{a,◊} y S. Castañeda^{a,b,c,*}

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria (IIS), Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^c Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España

Recibido el 25 de abril de 2024; aceptado el 17 de junio de 2024

Disponible en Internet el 22 de junio de 2024

PALABRAS CLAVE

Osteoporosis;
Fractura vertebral
osteoporótica;
DXA;
Factores de riesgo;
Prevención;
Tratamiento

Resumen La osteoporosis es una enfermedad muy prevalente y multifactorial cuya principal manifestación es la aparición de fracturas por fragilidad o bajo impacto. Las localizaciones más frecuentes de la fractura osteoporótica ocurren a nivel vertebral, femoral, extremo distal del radio y húmero. Especial mención entre ellas merece la fractura vertebral osteoporótica por su prevalencia, importancia, al pasar muchas veces desapercibida, y consecuencias a medio-largo plazo: dolor, deformidad, discapacidad y deterioro de la calidad de vida. En esta revisión nos centraremos en la clasificación y en la evaluación inicial del paciente con osteoporosis, estimación de los factores de riesgo, estudios de laboratorio e imagen para una valoración adecuada mediante radiografía simple, densitometría dual y resonancia magnética. Abordaremos, asimismo, los principales aspectos del diagnóstico diferencial, tratamiento y prevención de la fractura vertebral por fragilidad, revisando sucintamente los principales agentes terapéuticos que se utilizan en la actualidad para su prevención y tratamiento.

© 2024 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Osteoporosis;
Osteoporotic
vertebral fracture;
DXA;
Risk factors;
Prevention;
Treatment

Evaluation, differential diagnosis and treatment of vertebral osteoporosis: How to avoid the occurrence of new fractures

Abstract Osteoporosis is a highly prevalent and multifactorial disease whose main manifestation is the appearance of fragility or low-impact fractures. The most frequent locations of osteoporotic fractures occur at the vertebrae, femoral, distal end of the radius and humerus. Osteoporotic vertebral fracture deserves special mention among them due to its prevalence, importance as it often goes unnoticed and medium-long term consequences are: pain, deformity, disability and deterioration in quality of life. In this review we will focus on

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: scastas@gmail.com (S. Castañeda).

◊ M. Nikitsina y P. Quiroga-Colina han contribuido igualmente en la elaboración de este trabajo.

the classification and initial evaluation of the patient with osteoporosis, estimation of risk factors, laboratory and imaging studies for an adequate assessment using simple radiography, dual densitometry and magnetic resonance imaging. We will also address the main aspects of the differential diagnosis, treatment and prevention of vertebral fragility fracture, briefly reviewing the main therapeutic agents currently used for its prevention and treatment.

© 2024 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad difusa del hueso caracterizada por una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y una alteración en su microarquitectura, que afecta a la calidad y cantidad del tejido óseo, aumentando su fragilidad y predisponiendo al paciente a sufrir fracturas tras traumatismos de bajo impacto como el que se produce tras una caída desde la propia altura¹.

Las fracturas más prevalentes y relevantes desde el punto de vista clínico son las de columna vertebral, fémur proximal y antebrazo distal¹⁻³. Especial importancia cobran cuando estas fracturas son recientes, especialmente en el anciano, por su papel predictor de una nueva fractura en los próximos 12-24 meses, lo que normalmente se denomina «riesgo inminente de fractura»⁴⁻⁶.

Sin embargo, y aunque todo el mundo está de acuerdo en la importancia de haber sufrido una fractura previa, las medidas para la prevención y el tratamiento, especialmente cuando nos referimos exclusivamente a la fractura vertebral osteoporótica (FVO) no están unificados ni son homogéneos entre las distintas disciplinas, a pesar de las múltiples guías y recomendaciones existentes para el tratamiento de la OP⁷⁻¹². El objetivo de esta revisión es intentar dar una visión integradora y multidisciplinar para la detección y el manejo de la FVO. En este artículo, exploraremos además los métodos de evaluación disponibles, su importancia en la detección precoz y cómo influyen en la toma de decisiones.

Evaluación de la osteoporosis vertebral

Actualmente definimos la OP como un estado de reducción de la DMO y/o degradación de la calidad del tejido óseo^{1,13} en cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Índice *T-score* en columna lumbar, cuello femoral o cadera total $\leq 2,5$.
2. Fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, en mujeres posmenopáusicas y en varones > 50 años.
3. Fractura por fragilidad vertebral, de húmero proximal o pelvis en mujeres posmenopáusicas y en varones > 50 años, con DMO baja (*T-score* ≤ 1).

La OP puede ser primaria o secundaria. La gran mayoría de los pacientes tienen OP primaria, en la que se distinguen 3 grandes tipos de pacientes (**tabla 1**).

La OP secundaria engloba aquellas situaciones en las que la OP aparece como consecuencia de otra enfermedad de fondo y/o asociada al uso de algunos fármacos (**tabla 2**).

La OP predomina en mujeres posmenopáusicas y en varones mayores de 50 años, siendo la prevalencia en mujeres 5 veces mayor que en los varones. Según la DMO en cuello de fémur, la prevalencia de OP en Europa es del 6,8% en los varones y del 22,5% en las mujeres¹⁴. Además, se espera que su número aumente debido al creciente envejecimiento de la población.

Por este motivo es crucial realizar una detección temprana de la OP para prevenir fracturas y limitar las complicaciones asociadas como dolor crónico, deformidades espinales, disminución de la calidad de vida y un aumento en la morbilidad. Por lo tanto, una evaluación oportunista es fundamental para intervenir antes de que ocurran complicaciones graves.

Métodos de evaluación del paciente con osteoporosis

Detección de factores de riesgo

El primer paso en la evaluación del paciente con OP es analizar si el paciente presenta factores de riesgo para el desarrollo de OP y/o fractura^{15,16} (**tabla 3**).

Para una mejor estimación del riesgo de la fractura se recomienda, en general, utilizar datos de factores de riesgo asociados a una DMO baja.

Hasta dos tercios de las fracturas vertebrales no reciben atención médica, puesto que pasan infra-diagnosticadas. Sin embargo, constituyen un importante factor de riesgo para desarrollar una segunda fractura vertebral o en otras localizaciones esqueléticas, como ya se ha comentado. El término «riesgo inminente de fractura» se refiere a pacientes con un riesgo elevado a corto plazo, como haber tenido una fractura osteoporótica reciente (en los 2 años previos)^{4,5}.

Clínica de la fractura vertebral

Las fracturas vertebrales pueden presentar una gran variedad de síntomas, y la gravedad de los mismos dependerá de

Tabla 1 Clasificación de la osteoporosis primaria

Tipo de osteoporosis primaria	Osteoporosis tipo I o posmenopáusica	Osteoporosis tipo II o senil	Osteoporosis idiopática juvenil o del adulto
Edad preferente de presentación	Mujeres 51-75 años	Mujeres y varones ≥ 70 años	30-40 años
Causa	Deficiencia de estrógenos. Los estrógenos tienen un efecto directo sobre el hueso: disminuyen el número y actividad de los OC. Al tener bajos niveles de estrógenos aumenta la actividad de los OC, lo que conduce a una mayor reabsorción ósea	Disminución niveles de vitamina D y de absorción de calcio con aumento de PTH lo que conlleva a un desequilibrio entre la velocidad de degradación y de regeneración ósea. Existe una reducción importante en la formación ósea debido a que, en la médula, la adipogénesis cobra un papel prioritario, pasando la osteoblastogénesis a segundo plano	Se desconoce la causa exacta de esta entidad. Es probable que se trate de un proceso heterogéneo en cuanto a sus mecanismos patogénicos. Algunos pacientes presentan antecedentes familiares de OP, mientras que en otros se ha descrito la existencia de hipercalciuria. Siempre hay que descartar causas secundarias, que aparecen en $\geq 50\%$ de los casos
Tipos de fractura más frecuentes	Fractura vertebral y distal de antebrazo (fractura de Colles)	Fracturas de húmero, cuello femoral, tibia y pelvis	Fracturas de húmero y fémur

OC: osteoclastos; OP: osteoporosis; PTH: parathormona.

Tabla 2 Principales causas de osteoporosis secundaria

Alimentarias	Ingesta baja de calcio, malabsorción intestinal, exceso de proteínas, déficit de vitamina D, cirugía bariátrica, celiaquía, intolerancia a la lactosa
Endocrinopatías	Hiperparatiroidismo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hipercortisolismo, hipogonadismo, déficit de GH, hiperprolactinemia, anorexia nerviosa, síndrome de Cushing
Genéticas	Osteogénesis imperfecta, homocistinuria, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan
Farmacológicas	Glucocorticoides, heparina, inhibidores de la aromatasa, terapia de privación androgénica, análogos de GnRH, antiepilepticos, antidepressivos ISRS, antipsicóticos, inhibidores de la bomba de protones, diuréticos de asa, inhibidores de calcineurina, antirretrovirales, tiazolidinedionas, quimioterapia
Tumorales	Tumores primarios o metastásicos, mieloma múltiple, gammaglobulina monoclonal de significado incierto, enfermedad mieloproliferativa
Enfermedades inflamatorias crónicas	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, espondiloartritis, vasculitis sistémicas, polimialgia reumática, enfermedad inflamatoria intestinal
Hepatopatías crónicas	Hemocromatosis, colangitis biliar primaria, cirrosis, hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis B y/o C
Nefropatías	Insuficiencia renal crónica, hipercalciuria, acidosis tubular renal
Inmovilización prolongada	Pacientes encamados
Tóxicos	Alcoholismo, tabaquismo
Embarazo y lactancia	Mayor en segundo y tercer trimestres

GH: hormona del crecimiento; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

la ubicación y extensión de la fractura. Los síntomas más comunes asociados con la FVO:

1. **Dolor de espalda:** Es el síntoma más común y se sitúa en la región de la columna vertebral afectada. La localización más frecuente es la región dorsal (vértebras medias y bajas) y la columna lumbar. El desencadenante para que una vértebra sufra una fractura suele ser un traumatismo de mayor o menor impacto, como una caída desde su propia altura. Sin embargo, en pacientes de edad, con OP avanzada, o con otras enfermedades, pueden darse fracturas con mínimos traumatismos (p, ej., un golpe de

tos, estirarse para hacer una cama), o incluso sin traumatismo. El dolor puede ser repentino e intenso o aumentar gradualmente y suele ser de características mecánicas.

2. **Debilidad muscular:** Dependiendo de la gravedad de la fractura, puede haber debilidad en los músculos circundantes.
3. **Limitación de la movilidad:** Dificultad para moverse o cambiar de posición debido al dolor y la rigidez. Algunos pacientes no toleran la posición en decúbito y precisan dormir sentados.
4. **Cambios en la postura:** Puede notarse una postura encorvada o encogida. Se acompañan de pérdida de altura

Tabla 3 Principales factores de riesgo de osteoporosis y fracturas

Factores de riesgo alto/elevado (RR de fractura ≥ 2 vs. población sin estos FR)	Factores de riesgo moderado (RR ≥ 1 , pero < 2 vs. población sin los FR)
1. Edad mayor de 65 años	1. Fumador/a activo
2. Bajo peso: IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$	2. Consumo de > 3 unidades/día de alcohol ^a
3. Antecedente personal de fractura previa por fragilidad (sobre todo > 40 años)	3. Insuficiencia ovárica prematura (IOP) (< 40 años), amenorrea primaria y secundaria, hipogonadismo en el varón
4. Antecedente familiar de fractura de cadera	4. Enfermedades que pueden reducir la masa ósea (tabla 2)
5. Glucocorticoides ($> 5 \text{ mg/día}$ de prednisona/equivalente durante > 3 meses)	5. Fármacos osteopenizantes (tabla 2)
6. Caídas > 2 en el último año	6. Trastornos relacionados con las caídas: trastornos de la visión, enfermedades neurológicas (ictus, Parkinson), uso de psicofármacos, etc.

DMO: densidad mineral ósea; FR: factores de riesgo; IMC: índice de masa corporal; IOP: insuficiencia ovárica prematura o menopausia precoz; OP: osteoporosis; RR: riesgo relativo.

^a Cada unidad de alcohol equivale a 200 ml de cerveza o 100 ml de vino o 25 ml de licor.

y curvatura de la columna vertebral (cifosis dorsal o «joroba de viuda»; desviación anterior del esqueleto axial).

5. **Dificultad para respirar:** En casos graves, especialmente cuando las fracturas afectan las vértebras torácicas, puede haber dificultad para respirar.
6. **Clinica neurológica:** Si invade el canal medular, puede existir compresión de la médula espinal o de alguna raíz, lo que puede producir sintomatología neurológica como: pérdida de fuerza o sensibilidad, entumecimiento en extremidades, dolor de tipo radicular o pérdida del control de esfínteres.

La presencia de un déficit neurológico como síntoma secundario a una FVO puede implicar una urgencia terapéutica, con el fin de evitar la progresión del daño neurológico y obtener la mayor recuperación posible.

Los síntomas de las fracturas vertebrales en ocasiones se parecen a otras enfermedades como la espondilosis o las hernias discales. Por ello, ante un paciente con sospecha de fractura vertebral, es importante asegurar que no tiene otras afecciones para evitar un diagnóstico y tratamiento erróneos.

En algunos casos, la FVO no ocasiona síntomas inmediatos, y estos pueden aparecer a lo largo del tiempo.

Exploración física

La historia clínica y la exploración física son esenciales en el diagnóstico de una FVO, ya que pueden proporcionar información valiosa sobre la ubicación y la gravedad de la lesión.

La exploración física debe incluir peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Además, se debe tener en cuenta que la OP se asocia a otras enfermedades, entre las cuales podemos encontrar enfermedades hematológicas y oncológicas, motivo por el que es imprescindible realizar una exploración física global:

1. **Inspección postural:** Se debe observar la postura del paciente mientras está de pie y en movimiento. Puede haber una posición encorvada o asimetría en la alineación de la columna vertebral (cifosis dorsal; desaxación anterior del raquis).

ción de la columna vertebral (cifosis dorsal; desaxación anterior del raquis).

2. **Palpación:** Se debe palpar la columna vertebral para identificar áreas de sensibilidad y/o puntos de dolor. En casos atípicos, es importante la palpación abdominal y la puño-percusión renal para descartar patología intestinal o renal como fuentes del dolor.
3. **Movimientos de la columna:** Debemos evaluar la movilidad de la columna vertebral mediante movimientos de flexión, extensión, lateralización y rotación para determinar la presencia de dolor y restricciones del movimiento.
4. **Detección de compresión medular:** Se debe evaluar la fuerza, sensibilidad y reflejos osteo-tendinosos en los miembros inferiores para detectar posibles signos de compromiso neurológico.
5. **Examen del tórax:** Debemos realizar una auscultación cardiopulmonar para descartar patología de órganos mayores de la caja torácica, así como determinar la presencia o ausencia de lesiones cutáneas que puedan orientar a un diagnóstico más específico (hiperlaxitud articular, lesiones de mastocitosis o de enfermedades genéticas, etc.).

Pruebas del laboratorio

En la [tabla 4](#) se presentan las principales pruebas de laboratorio que pueden ayudar en la evaluación de la OP.

Marcadores específicos del remodelado óseo

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

Tabla 4 Principales hallazgos de laboratorio en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis

Analítica básica	Pruebas adicionales según sospecha clínica
Hemograma completo	Anticuerpos antitransglutamínsa (celiaquía)
Bioquímica sanguínea: función renal y hepática, fosfatasa alcalina, albúmina, calcio, fosfato, magnesio, proteína C reactiva	Triptasa sérica (mastocitosis)
Proteinograma	Inmunoelectroforesis (mieloma múltiple)
Vitamina D, PTH, TSH	Cortisol en orina (síndrome de Cushing)
Orina en 24 h: calciuria, cociente calcio/creatinina	Test genético (osteogénesis imperfecta; enfermedad de Marfan; síndrome de Ehlers-Danlos; etc.)
Marcadores de recambio óseo (MRO)	Niveles de estradiol (en mujeres) Niveles de testosterona (en varones)
<i>Marcadores de formación ósea</i>	
- Fosfatasa alcalina ósea (isoenzima específica del hueso)	
- Osteocalcina (proteína Gla ósea)	
- Propéptido N-terminal del procolágeno de tipo 1 (PINP)	
<i>Marcadores de reabsorción ósea</i>	
- Telopéptido C: telopéptido C-terminal del colágeno de tipo I (CTX)	
- Telopéptido N: (telopéptido N-terminal del colágeno de tipo I (NTX))	
- Deoxipiridinolina (DPD)	
- Compuestos reticulados (<i>cross-links</i>) de piridinio	
- Hidroxiprolina en orina de 24 h	
- Fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b (FATR5b)	
- Sialoproteína ósea (BSP, del inglés <i>Bone sialoprotein</i>)	

PTH: parathormona; TSH: hormona tiro-estimulante.

En negrita los marcadores de recambio óseo (MRO) más recomendados en práctica clínica.

ción y los que evalúan la actividad de los osteoclastos son los llamados marcadores de resorción ([tabla 4](#)).

Los MRO séricos de referencia que se recomiendan utilizar son el PINP (como marcador de formación) y CTX (como marcador de resorción) ([tabla 4](#)).

El empleo rutinario de los marcadores de recambio óseo no está establecido.

La mayoría de Guías de Práctica Clínica^{7–12} recomiendan considerar el uso de MRO en la evaluación inicial y en el seguimiento, como una prueba adicional.

En la evaluación inicial, los niveles elevados pueden predecir una pérdida rápida de masa ósea y un mayor riesgo de fractura. Sin embargo, su principal indicación está en el seguimiento del paciente y en la monitorización del tratamiento, ya que pueden contribuir a evaluar la adherencia y la eficacia del tratamiento antiresortivo u osteoformador, así como a monitorizar la duración de las denominadas «vacaciones o descanso terapéutico» tras el tratamiento con bisfosfonatos o bifosfonatos (BF).

Radiografía simple

En pacientes con OP suelen ocurrir fracturas vertebrales por compresión, cuando la vértebra se comprime y se colapsa en sí misma, dando lugar a una disminución en la altura vertebral ([fig. 1](#)).

El diagnóstico de FVO debe plantearse cuando existe una pérdida de altura de las regiones anterior, media o posterior del cuerpo vertebral, que excede un 20% (comparando con las vértebras normales adyacentes).

Para su categorización, habitualmente utilizamos la clasificación de Genant et al.¹⁷, que clasifica las fracturas vertebrales morfométricamente según el grado de disminu-



Figura 1 Imagen de Rx convencional con fractura vertebral osteoporótica con acuñamiento del cuerpo vertebral. Fractura vertebral severa de T12. Imagen de columna toracolumbar (centro) y radiografías de columna torácica (izquierda) y columna lumbar (derecha) de la misma paciente.

ción de la altura vertebral a nivel anterior, medio o posterior ([fig. 2](#)):

- Grado 0 (normal).
- Grado 0,5: vértebras «limítrofes» (muestran cierta deformación, pero no puede categorizarse como grado 1).
- Grado 1 (disminución de la altura entre el 20-25%).
- Grado 2 (disminución de altura entre el 25-40%).
- Grado 3 (disminución superior al 40%).
- Las radiografías de columna dorsal y lumbar (en proyección perfil o lateral) pueden ayudar a: 1) identificar fracturas vertebrales (nuevas o ya existentes); 2) identifi-

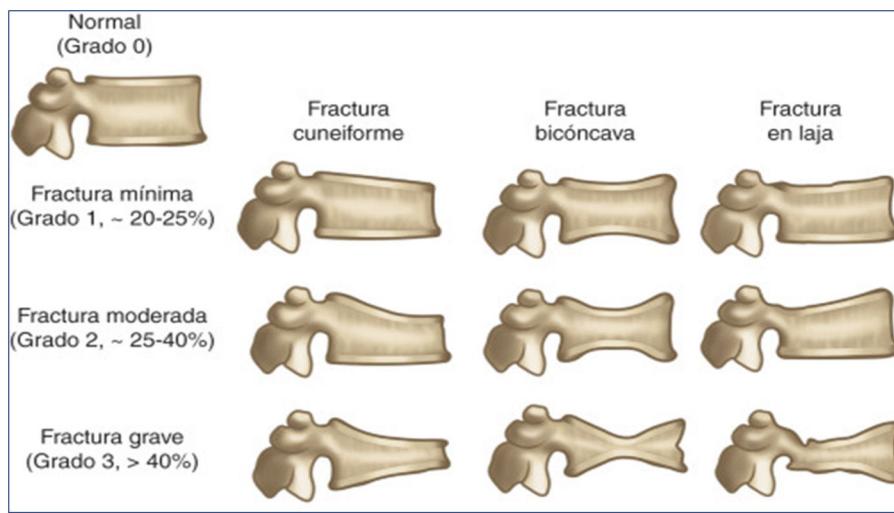


Figura 2 Categorización de las fracturas vertebrales de acuerdo a la clasificación de Genant et al.¹⁷.

car lesiones asociadas, como fracturas costales o lesiones en otras estructuras óseas cercanas; 3) evaluar la altura vertebral; 4) determinar la estabilidad de la fractura. Una fractura inestable puede requerir medidas adicionales, como el uso de dispositivos de apoyo o, en casos graves, intervención quirúrgica.

Radiológicamente se distinguen 3 tipos de fracturas:

1. *Fractura con acuñamiento*: Son las más comunes y habitualmente estables, pero incrementan la tendencia a la cifosis al predominar la pérdida de altura de forma asimétrica, mayor en la región anterior del cuerpo vertebral, provocando la típica deformidad cuneiforme.
2. *Fractura con aplastamiento*: En esta se ven afectadas de forma relativamente simétrica la parte anterior y la posterior del cuerpo vertebral, provocando una reducción global de la altura vertebral. Suelen ser estables.
3. *Fractura por estallido*: En la que la vértebra se hunde estructuralmente con múltiples trazos de fractura, incrementando el riesgo de invasión del canal espinal y de compresión neurológica, generalmente consideradas inestables.

Es importante destacar que, aunque las radiografías son una herramienta valiosa y accesible, pueden no ser suficientes para evaluar completamente todas las fracturas vertebrales ni determinar la antigüedad de la fractura, a menos que se puedan comparar con radiografías previas.

Por esto, en algunos casos, pueden ser necesarios estudios de imágenes más sensibles, como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RM), para obtener una evaluación más detallada de las fracturas y de las estructuras circundantes, especialmente si se sospecha de lesiones en tejidos blandos o compresión de la médula espinal.

Resonancia magnética

La RM permite confirmar las fracturas ya vistas en la radiografía simple, como fracturas de nueva aparición o fracturas microscópicas.

También permite comprobar cuál de las fracturas es reciente y cual es antigua.

Además, debido al tipo de señal obtenida en las diferentes secuencias, permite diferenciar fracturas osteoporóticas de fracturas de otro origen (p. ej., metástasis óseas). Mediante esta técnica se puede valorar también si el paciente precisa biopsia de la lesión patológica.

La RM es una prueba muy valiosa que sirve también para valorar los discos intervertebrales, los ligamentos y la médula espinal, detectando posibles signos de compresión o lesiones en este tejido, por lo que puede ser útil para comprender la extensión de la lesión y evaluar posibles complicaciones.

Densitometría ósea

La densitometría o absorciometría ósea dual (DXA, por sus siglas en inglés, *Dual X-ray Absorptiometry*) es la técnica de referencia o *gold standard* actualmente establecida para medir la DMO, y se aplica tanto en el diagnóstico precoz de la OP como en el control de su evolución y valoración terapéutica¹⁸⁻²⁰.

La DMO obtenida se compara con: 1) Personas de igual sexo, raza y edad (escala Z o Z-score: número de desviaciones estándar [DE] que el valor de la DMO difiere del de los individuos de igual sexo y edad); 2) Individuos jóvenes de igual sexo y raza (escala T o T-score: número de DE que el valor difiere de la población joven sana del mismo sexo). A partir de estas comparaciones, y en base a los resultados del T-score, se establece o no el diagnóstico de OP, osteopenia o baja masa ósea según se muestra en la figura 3.

La DXA tiene una alta especificidad para la predicción del riesgo de fractura, pero una baja sensibilidad. El riesgo de fractura aumenta de manera exponencial a medida que desciende la DMO. La limitación principal de esta técnica es la baja capacidad predictiva de fractura a nivel individual.

Se recomienda realizar una DXA en los siguientes casos:

T-SCORE	INTERPRETACIÓN	RIESGO DE FRACTURA
Entre +1 y -1 DE	Normal	Normal
Entre -1 y -2,5 DE	Osteopenia	Doble de lo normal
< de -2,5 DE	Osteoporosis	Cuádruple de lo normal
< de -2,5 DE + fractura relacionada con fragilidad ósea	Osteoporosis establecida	Por cada DE de reducción, el riesgo se multiplica x 1,5-2
< -3,5 DE	Osteoporosis severa	Por cada DE de reducción, el riesgo se multiplica x 1,5-2

Figura 3 Interpretación de los resultados de la densitometría ósea mediante la valoración del T-score. DE: desviación estándar.

- Fractura por fragilidad.
- Presencia de ≥ 2 factores mayores de riesgo de fractura ([tabla 3](#)).
- *Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)* para fractura principal $\geq 5\%$.
- Tratamiento con fármacos osteopenizantes, principalmente inhibidores de la aromatasa, antiandrógenos y glucocorticoides (GC) de forma prolongada.
- Enfermedades asociadas a osteoporosis secundaria ([tabla 2](#)).

Sin embargo, en la práctica clínica se realiza DXA en un espectro más amplio de indicaciones:

- Diagnóstico de OP.
- Valoración del riesgo de fractura.
- Valoración del tratamiento y monitorización de la respuesta al mismo.
- Valoración de la DMO en mujeres posmenopáusicas ≥ 65 años, con independencia de otros factores de riesgo.
- En la guía americana recomiendan medición de DMO en varones ≥ 70 años y la guía canadiense en varones ≥ 65 años.

Los pacientes con alto riesgo de fractura pueden ser tratados sin necesidad de realizar una DXA, aunque parece oportuno conocer la DMO basal para evaluar más adelante la eficacia del tratamiento. En pacientes con un «riesgo inminente» de fractura, la realización de una DXA no debe retrasar el inicio del tratamiento.

Trabecular Bone Score (TBS) es un novedoso índice numérico que permite estimar la micro-arquitectura ósea tra-

becular a partir del análisis de textura de las imágenes obtenidas en la DXA de columna lumbar, aportando un valor añadido a la DMO en el estudio de los factores de riesgo de OP. Se considera que la micro-arquitectura ósea lumbar es normal cuando el TBS es $\geq 1,350$; está degradada cuando el TBS es $< 1,200$ y parcialmente deteriorada o degradada cuando el valor del TBS se encuentra entre 1,200 y 1,350.

Valores bajos del TBS están asociados con un aumento del riesgo de FVO, con independencia de la DMO.

El TBS podría ser, además, una herramienta adicional para la valoración del riesgo de fractura, pero su utilidad en la monitorización de la respuesta terapéutica no está aún bien establecida.

Escalas de predicción del riesgo de fractura

Sin duda, la más utilizada en nuestro medio es el FRAX. El FRAX es una herramienta informática (<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=9>) que calcula el riesgo de fractura, y cuenta con un algoritmo computarizado desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), basado en modelos globales de cohortes de población de diferentes países y continentes, combinados con factores de riesgo clínico. El FRAX calcula la probabilidad de presentar una fractura osteoporótica mayor (cualquiera de estas localizaciones: FVO, húmero, radio distal o cadera) o una fractura de cadera de forma independiente en los 10 años posteriores a la toma de decisión.

Los datos requeridos para calcular el FRAX incluyen: 1) Factores clínicos: edad, sexo, peso (kg), estatura (cm), frac-

Tabla 5 Principales limitaciones del FRAX

El índice de masa corporal puede estar alterado por una disminución de altura en los pacientes con FVO; por lo que, en estos pacientes, el riesgo puede estar infraestimado.

El algoritmo no considera combinaciones de OP secundarias.

El riesgo de fractura aumenta con el número y la gravedad de las fracturas, la dosis y la duración de la exposición al tratamiento con GC, tabaco y alcohol. Se trata de los FR denominados dosis/dependiente. Sin embargo, para el cálculo del riesgo de fractura, el FRAX asume una exposición media.

En el FRAX no están incluidos todos los FR de fractura conocidos.

El FRAX no considera la DMO lumbar.

El FRAX obvia el mayor riesgo de fractura en los pacientes con «riesgo inminente» de fractura (p. ej., fractura reciente) y la frecuencia y número de caídas en un periodo de tiempo determinado.

DMO: densidad mineral ósea; FR: factores de riesgo; FRAX: *Fracture Risk Assessment Tool*; FVO: fractura vertebral osteoporótica; GC: glucocorticoides; OP: osteoporosis.

tura previa, padres con fractura de cadera, fumador activo, GC, artritis reumatoide, OP secundaria, alcohol; 2) Factores densitométricos: valor de DMO (T-score) en cuello femoral.

Los pacientes con alto riesgo de fractura mediante el FRAX son aquellos con riesgo de fractura OP mayor o principal $\geq 7,5\%$ (con DMO) o $\geq 10\%$ (sin DMO) o $\geq 3\%$ para fractura de cadera²¹⁻²³.

Las principales limitaciones del FRAX vienen determinadas, fundamentalmente, por una incompleta recogida de información de las bases de datos a partir de las cuales se ha calculado. Además, existen otras limitaciones que conviene conocer y que vienen expuestas en la tabla 5. A pesar de estas limitaciones, el FRAX aporta un gran rigor metodológico, la ventaja de proporcionar el riesgo de fractura en términos absolutos y posibilidades de aplicación en la práctica clínica.

En resumen, la evaluación de la FVO es un proceso complejo e integral que combina diferentes herramientas diagnósticas y clínicas. La detección temprana de esta complicación proporciona la base para un manejo efectivo, reduciendo el riesgo de fracturas y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Diagnóstico diferencial de la fractura vertebral por fragilidad

El diagnóstico diferencial de la FVO se basa en la evaluación e historia clínica, con ayuda de pruebas de imagen, como la DXA, la radiografía simple y la RM.

El diagnóstico diferencial de la FVO es amplio e implica considerar diversas condiciones que pueden causar fracturas óseas. A continuación, se exponen las principales entidades que pueden ocasionar FVO: 1) OP primaria y secundaria (hiperparatiroidismo, insuficiencia renal crónica, exceso de glucocorticoides, etc.), representan la causa número uno de fracturas por fragilidad; 2) Neoplasias: primarias debidas a un tumor primario vertebral o debidas a metástasis vertebrales (más frecuentes). El 80% de las lesiones metastásicas de hueso tiene su origen en el cáncer de pulmón, mama, tiroides, próstata, riñón y melanoma²⁴; 3) Neoplasias hematológicas: a) Mieloma múltiple (MM): aproximadamente la mitad de pacientes con MM han sufrido ≥ 1 fractura vertebral a la fecha del diagnóstico²⁵; b) Otros síndromes mieloproliferativos como leucemias, linfomas, mastocitosis sistémica y plasmocitoma; 4) Trastornos genéticos: osteogénesis imper-

fecta, síndrome de Marfan; síndrome de Ehlers-Danlos y otros; 5) Enfermedad ósea de Paget: condición en la que hay una anomalía de la remodelación ósea que es excesiva y anárquica, con estructura ósea patológica (médula fibrosa, trabéculas toscas y hueso laminar desorganizado con imagen en mosaico). Suele afectar más al cráneo, pelvis, tibia, fémur y columna lumbosacra (tabla 6).

Tratamiento de la osteoporosis vertebral

El tratamiento de la OP vertebral tiene como objetivo la prevención de fracturas tanto primarias como secundarias en pacientes con elevado riesgo de fractura.

Medidas no farmacológicas

Incluye las modificaciones en el estilo de vida que pueden ayudar a disminuir la progresión de la pérdida de masa ósea y el riesgo de sufrir una fractura.

Estos cambios en el estilo de vida incluyen:

1. Ejercicio físico de intensidad moderada y de forma regular. Se debe adaptar a las capacidades de cada paciente recalmando la importancia de la realización de actividad física aeróbica y ejercicios de resistencia.
2. Eliminar posibles factores de riesgo de caídas.
3. Evitar hábitos tóxicos. Es importante el abandono del hábito tabáquico y limitar el consumo de alcohol y cafeína.
4. Realizar un consumo medio de proteínas de entre 1-1,2 g/kg/día.
5. Garantizar una correcta ingesta de calcio y vitamina D. Se recomienda un consumo de calcio diario aproximado de 1.000-1.200 mg, preferiblemente obtenido a través de la dieta (dado que es menos litogénica a nivel renal), y mantener unos niveles de vitamina D por encima de 20-30 ng/ml.

Debemos destacar que el efecto del calcio y la vitamina D en la prevención de fracturas tiene una evidencia limitada dada la heterogeneidad de los distintos estudios. No obstante, en pacientes en tratamiento antirresortivo se recomienda prescribir suplementos de calcio y vitamina D

Tabla 6 Diagnóstico diferencial de las principales causas de fractura vertebral osteoporótica

Principales entidades	Características específicas
Osteoporosis primaria y secundarias	Incluye todas las expuestas en las tablas 1 y 2 . Es la causa número uno de fracturas por fragilidad.
Neoplasias	La presencia de un tumor en la columna vertebral puede causar dolor y debilidad, y en algunos casos, puede provocar fracturas patológicas.
- Tumor primario vertebral - Metástasis vertebrales (más frecuente)	Las metástasis más frecuentes a columna vertebral tienen su origen en próstata, mama, melanoma, pulmón y riñón.
Neoplasias hematológicas	La mitad de los pacientes con MM han sufrido ≥ 1 fractura vertebral a la fecha del diagnóstico. En el MM, la actividad osteoclástica está aumentada porque las células mielomatosas inducen la producción de factores osteoclastogénicos. El proceso de destrucción ósea libera además factores de crecimiento que incrementan la proliferación de células MM, exacerbándose el proceso osteolítico. En el MM existe además una inhibición de la formación ósea.
- Mieloma múltiple (MM) - Otros síndromes mieloproliferativos: leucemias, linfomas, mastocitosis	
Trastornos genéticos	Se deben a mutaciones en los genes del colágeno. El tipo y la gravedad de cada enfermedad dependen del efecto que la variación específica tenga sobre la producción del colágeno. Se heredan de manera autosómica dominante.
- Osteogénesis imperfecta - Otras: Marfan; Ehlers-Danlos ...	
Enfermedad ósea de Paget	Entidad en la que hay una anomalía de la remodelación ósea que es excesiva y anárquica. Suele afectar al cráneo, pelvis, tibia, fémur y columna lumbosacra.

MM: mieloma múltiple.

siempre, salvo intolerancia o contraindicación, por su posible efecto sinérgico.

Tratamientos farmacológicos

Se valorará el tratamiento farmacológico en todos aquellos pacientes con riesgo elevado de padecer una FVO, evaluado mediante anamnesis y pruebas complementarias (análisis de sangre y orina, DXA, radiografía de columna, etc.). Teniendo en cuenta las características del paciente y el riesgo de fractura, se individualizará el tratamiento más adecuado para cada paciente. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la FVO son los siguientes:

Agentes antirresortivos

Bisfosfonatos. Utilizados como tratamiento para la OP desde aproximadamente 1980. Son compuestos sintéticos análogos del pirofosfato que inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Tras su unión a los cristales de apatita en la matriz ósea, actúan inhibiendo la enzima farnesil-pirofosfato sintasa, de la vía del mevalonato, bloqueando la prenilación proteica y, en consecuencia, la actividad osteoclástica.

La mayor parte de las guías consideran los BF como tratamiento inicial en mujeres con OP posmenopáusica^{26,27}. Todos ellos reducen el riesgo de FVO ([tabla 7](#)). Se pueden utilizar por vía oral e intravenosa. La absorción por vía oral es muy baja por lo que se recomienda tomarlos en ayunas con un vaso de agua corriente, dado que su absorción disminuye con los minerales de las aguas minero-medicinales. Se eliminan por vía renal. No obstante, existe una fórmula de ácido risidrónico (RIS) semanal gastrorresistente que se puede tomar con alimentos para pacientes que no puedan tomarlos en ayunas.

Los BF constituyen un grupo de fármacos con buen perfil de seguridad, pero hay que tener en cuenta los posibles

efectos adversos asociados. El más frecuente, de los orales, está asociado a la irritación de la mucosa gastroesofágica. En el caso del tratamiento intravenoso, se puede producir una reacción de fase aguda transitoria (que suele ser leve y ceder de forma rápida) y producirse reacciones de hiper-sensibilidad (especialmente broncoespasmo) o arritmias en personas predispuestas. Además, pueden producir hipocalcemia importantes, sobre todo asociadas a altas dosis (posología intravenosa) y en pacientes con otros factores de riesgo (hipoparatiroidismo, hipovitaminosis D e insuficiencia renal). Otros efectos adversos que, aunque poco frecuentes, pueden producir manifestaciones clínicas relevantes, son la osteonecrosis mandibular y la fractura atípica de fémur, asociadas generalmente a tratamientos prolongados. Es importante tener en cuenta la función renal previa al inicio del tratamiento, y en caso de su uso intravenoso, realizar el ajuste de dosis correspondiente.

Actualmente, los BF más utilizados son: ácido alendrónico (ALE), RIS, ibandrónico (IBA) y zoledrónico (ZOL), con un tiempo mínimo de tratamiento recomendado de 4-5 años para los orales y 3 para los intravenosos, con re-evaluación posterior según la evolución clínica y densitométrica²⁶. En el caso del tratamiento oral se pueden considerar unas «vacaciones o descanso terapéutico» con controles periódicos posteriores por si se precisara reiniciarlos²⁸⁻³⁰.

Como peculiaridades, mencionaremos que el ALE está indicado para la OP posmenopáusica, la OP del varón y la inducida por GC. En el «Fracture Intervention Trial» (FIT study) se objetivó una reducción de fractura vertebral, cadera y antebrazo distal con ALE de alrededor del 50% en mujeres con OP densitométrica o con FVO previa³¹.

El RIS tiene las mismas indicaciones que el ALE, y también ha demostrado una reducción significativa en el número de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales. El IBA se utiliza solo como tratamiento preventivo de la FVO. El ZOL es el BF más potente, utilizado como tratamiento en OP posmenopáusica, en varones e inducida por GC. Con ZOL se observó

Tabla 7 Características principales de los fármacos utilizados en el tratamiento de la fractura vertebral osteoporótica y de la osteoporosis

Fármaco	Administración	Dosis habituales	Mecanismo acción
Ácido alendrónico	Oral	70 mg/semana	Antirresortivos
Ácido risedrónico	Oral	35 mg/semana/75 mg/2 dosis/mes	(bisfosfonatos)
Ácido ibandrónico	Oral/intravenoso ^a	150 mg/mes/oral/3 mg iv/3 meses	
Ácido zoledrónico	Intravenoso	5 mg/año	
Denosumab	Subcutáneo	60 mg/6 meses	Antirresortivo (antagonista de RANKL)
Raloxifeno	Oral	60 mg/día	Antirresortivos (SERM)
Bazedoxifeno	Oral	20 mg/día	
Teriparatida	Subcutáneo	20 µg/día/24 m	Osteoformador
Abaloparatida	Subcutáneo	80 µg/día/18 m	Osteoformador
Romosozumab	Subcutáneo	210 mg/mes/12 m	Dual: osteoformador y antirresortivo

iv: intravenoso; m: meses; RANKL: *Receptor Activator for Nuclear Factor κ-B Ligand*; SERM: moduladores selectivos del receptor estrogénico; µg: microgramos.

^a La vía intravenosa del ácido ibandrónico es muy poco utilizada en el tratamiento de la osteoporosis en nuestro entorno.

una reducción en la incidencia de FVO y de cadera en el 70 y 41%, respectivamente, en mujeres con OP posmenopáusica, con efectos similares en los varones³².

Denosumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG2 utilizado desde 2010 para el tratamiento de la OP dentro del grupo de agentes antirresortivos. Actúa uniéndose al *Receptor Activator for Nuclear Factor κ-B Ligand* (RANKL), molécula del metabolismo óseo cuya función principal es la activación de los osteoclastos. Tras la unión a RANKL, impide el acoplamiento a su receptor (RANK) y, en consecuencia, la activación de los osteoclastos, inhibiendo la reabsorción ósea. Se administra a dosis de 60 mg/cada 6 meses/por vía subcutánea.

El denosumab (Dmab) está indicado en la OP posmenopáusica y en los varones con alto riesgo de fractura (**tabla 7**). Reduce la incidencia de fracturas vertebrales clínicas (69% a los 3 años del inicio de tratamiento), no vertebrales y de cadera. En un metaanálisis de 10 ensayos controlados aleatorizados se observó un aumento en la DMO en columna, cadera total y cuello femoral mayor que con BF a los 12 y 24 meses, pero la diferencia en la reducción del riesgo de fracturas fue limitada³³.

Es importante mencionar que el uso de este agente puede tener un «efecto contrario o de rebote» que se produce tras la suspensión del mismo. Este efecto se debe un incremento acelerado del remodelado óseo por activación simultánea masiva de los «osteomorfos» acumulados durante su administración, que puede ocasionar un aumento en la incidencia de FVO, incluso fracturas vertebrales múltiples hasta en un 10-11% de pacientes, especialmente en aquéllos con una mayor duración de tratamiento^{34,35}. Por este motivo, se deberá mantener el tratamiento con Dmab de forma prolongada, al menos 5 a 10 años, según la edad del paciente, y hacer una transición a BF orales o intravenosos (si no hay contraindicación) como «sellado» para prevenir este efecto negativo³⁵. Otros efectos secundarios, aunque poco frecuentes, son la osteonecrosis mandibular (1-10%), la fractura atípica de fémur (1-10%) y la hipocalcemia (0,05%)³⁶.

Estrógenos. Es de sobra conocido su efecto en la inhibición de la resorción ósea y el aumento ligero de la DMO con la consecuente reducción del riesgo de fractura. De hecho, la terapia hormonal sustitutiva (THS), consistente en

la administración de estrógenos o estrógenos con progestágenos, fue considerada el tratamiento de inicio estándar en el tratamiento de la OP posmenopáusica.

Sin embargo, a lo largo del tiempo se fueron observando ciertos efectos adversos asociados al uso de la THS como fueron la presencia de un estado de hipercoagulabilidad, la aparición de eventos cardíacos y cerebrovasculares, así como aumento en la incidencia de cáncer de mama, objetivándose, por otro lado, una disminución del riesgo de fractura de cadera y de cáncer colo-rectal.

En la actualidad, la THS se utiliza sobre todo en mujeres posmenopáusicas que padecen síntomas vasomotores intensos o síndrome climatérico, y se recomienda su utilización durante períodos cortos de tiempo³⁷.

Moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM). Es una familia de fármacos que se unen al receptor estrogénico y, dependiendo del tejido en el que actúen, pueden funcionar como agonistas parciales o antagonistas del mismo (**tabla 7**). Los 2 más utilizados en nuestro medio en el tratamiento de la OP posmenopáusica son raloxifeno y bazedoxifeno.

Raloxifeno actúa como agonista estrogénico en el hueso y antagonista en la mama y en el útero. Los estudios con raloxifeno mostraron una disminución de la incidencia de fracturas vertebrales hasta en un 40% a los 2 años y con una diferencia del 7% en mujeres tratadas con fractura previa, a favor del raloxifeno en comparación con placebo³⁸. Por otro lado, en distintos estudios, se constató una disminución del riesgo de presentar cáncer de mama.

Raloxifeno está indicado en mujeres posmenopáusicas para prevención y tratamiento de la FVO, pero se deben tener en cuenta los efectos adversos asociados como el riesgo aumentado de trombosis venosa profunda e ictus.

El bazedoxifeno, con el mismo mecanismo de acción que el raloxifeno, se puede utilizar en monoterapia o en combinación con estrógenos como tratamiento de la OP posmenopáusica en mujeres con riesgo aumentado de fracturas, ya que ha demostrado reducir el riesgo de FVO. La combinación con estrógenos tiene como objetivo además de tratar la OP, aliviar los síntomas climatéricos y evitar el aumento de riesgo de cáncer de mama y endometrio. Su uso

está contraindicado en mujeres con historia de enfermedad tromboembólica venosa.

Calcitonina humana/salmón. Se trata de un péptido (32 aminoácidos) sintetizado en la glándula tiroidea que se une a los osteoclastos inhibiendo la resorción ósea.

Su uso para la OP tanto por vía parenteral como inhalada fue aprobado por la FDA en los años 80-90. Se observó una estabilización y/o aumento ligero de la masa ósea en la columna vertebral con la posología parenteral y una disminución del riesgo de FVO con calcitonina inhalada, teniendo esta última una potencia aproximada 40% inferior a la parenteral. La calcitonina ha demostrado, además, una disminución del dolor en pacientes con FVO³⁹.

Actualmente, su uso para el tratamiento de la OP está muy restringido, dado que se disponen de otros tratamientos más seguros y eficaces. De hecho, en la actualidad solo se utiliza en la FVO aguda por su efecto analgésico, especialmente cuando cursa con hipercalcemia, y en el síndrome de dolor regional complejo, durante las primeras semanas de tratamiento. La calcitonina en pulverización nasal se ha retirado del mercado en España tras objetivar un aumento del riesgo de cáncer de próstata⁴⁰.

Agentes osteoformadores

Teriparatida. Se trata del fragmento 1-34 activo de la hormona paratiroidea humana (PTH). Esta última estimula la formación de hueso tras su efecto directo sobre los osteoblastos, aumentando indirectamente la reabsorción renal de calcio y excreción de fosfato, así como la absorción intestinal de calcio. De esta manera, se incrementa la actividad osteoblástica, la DMO y la resistencia ósea. Por tanto, está incluida en el grupo de tratamientos osteoformadores. Se administra a dosis de 20 µg/día de forma subcutánea, durante 24 meses (**tabla 7**).

Se debe considerar su uso en pacientes con OP grave y en aquellos con riesgo alto de FVO o que ya las hayan presentado. Las indicaciones de la teriparatida en ficha técnica son mujeres posmenopáusicas y varones con un aumento del riesgo de fractura y en OP asociada a tratamiento prolongado con GC en pacientes con un incremento del riesgo de fractura.

Teriparatida ha demostrado una disminución destacable en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales y, en estudios recientes, se ha observado que podría disminuir el riesgo de fractura de cadera, aunque se precisan más ensayos para demostrarlo. Además, existen estudios comparativos con BF en los que se objetiva un aumento de la DMO en la columna con teriparatida respecto a ALE, y una disminución de las FVO en comparación con RIS⁴¹.

Tras el tratamiento con teriparatida se recomiendan utilizar antirresortivos dado que se ha observado un aumento de la DMO con esta terapia secuencial⁴².

En varios estudios en los que se realiza el cambio de BF (ALE y ZOL) a teriparatida, se ha objetivado una atenuación de la ganancia de la DMO al inicio, manteniéndose la eficacia antifracturaria. En cambio, en el paso de Dmab a teriparatida parece que se produce un descenso de la DMO en cadera durante el primer año, por lo que en esta situación se plantea una terapia combinada, manteniendo el Dmab^{42,43}.

Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran: hipercalcemia leve (11%), náuseas y mareos (9%),

cefalea (8%) y calambres en miembros inferiores (3%). En estudios en roedores se observó un aumento de incidencia de osteosarcoma, pero estos efectos no han sido reproducidos en ensayos clínicos ni en los registros poscomercialización. No obstante, se desaconseja su uso en pacientes con insuficiencia renal crónica severa, pacientes con tumores óseos/metástasis óseas y en aquellos que hayan recibido radiación externa o radioterapia previa.

Abaloparatida. Se trata de un péptido sintético análogo o relacionado con la PTH (PTHrP) con efecto anabólico, similar a la teriparatida, pero con mayor selectividad para el receptor PTH1. Se administra a dosis de 80 µg/día/por vía subcutánea/durante 18 meses. El uso de abaloparatida ha demostrado una disminución de la incidencia de fracturas vertebrales (86% hasta el mes 18 frente a placebo) y en no vertebrales (43%)⁴⁴. Abaloparatida ha sido aprobada por la EMA en 2022, y en nuestro país está ya disponible desde junio de 2024.

Agentes con mecanismo de acción dual

Romosozumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2) frente a esclerostina con acción ósea dual (osteofromador y antirresortivo). Actúa inhibiendo la esclerostina, proteína secretada por los osteocitos, antagonista de la vía Wnt (esencial en la regulación del remodelado óseo), la cual actúa inhibiendo la actividad osteoblástica. Se utiliza mediante la administración de 2 inyecciones subcutáneas de 105 mg el mismo día (total de 210 mg/al mes), durante 12 meses (**tabla 7**). Posteriormente, deberá añadirse tratamiento antirresortivo para afianzar o mantener las ganancias obtenidas de la masa ósea^{45,46}.

Con este tratamiento, se ha observado una disminución del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales a los 24 meses de un 73% frente a placebo y con cifras similares tras un año de transición a Dmab. Además, se redujo el riesgo de fracturas clínicas (vertebrales y no vertebrales) en un 37% a los 12 meses, en comparación con placebo⁴⁷.

Asimismo, se ha constatado un mayor aumento de la DMO tanto en columna lumbar como en fémur tras 12 meses de tratamiento con romosozumab (RMZ), en comparación con teriparatida y ALE⁴⁵.

En otro estudio comparativo de RMZ frente a ALE, se observó una disminución del riesgo de FVO del 37% del primero respecto al segundo a los 12 meses. Posteriormente se hizo una transición de RMZ a ALE en el primer grupo y se mantuvo ALE en el segundo grupo, objetivándose una disminución del riesgo de FVO del 48% en el grupo de RMZ frente a ALE a los 24 meses. Además, se observó una reducción de fractura no vertebral del 19% y de fractura de cadera del 38% frente a ZOL⁴⁷.

RMZ está indicado en OP grave en mujeres posmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura. En algunas guías se recomienda como tratamiento inicial únicamente en personas con muy alto riesgo de fractura¹¹.

En general, los efectos adversos del RMZ son leves (nasofaringitis, reacción cutánea local, hipocalcemia, etc.). Asimismo, se han descrito casos aislados de osteonecrosis mandibular y de fractura atípica de fémur.

Es importante destacar que en algunos estudios se observó un ligero incremento de eventos cardiovasculares con RMZ⁴⁸, aunque en otro estudio de 7.180 mujeres pos-

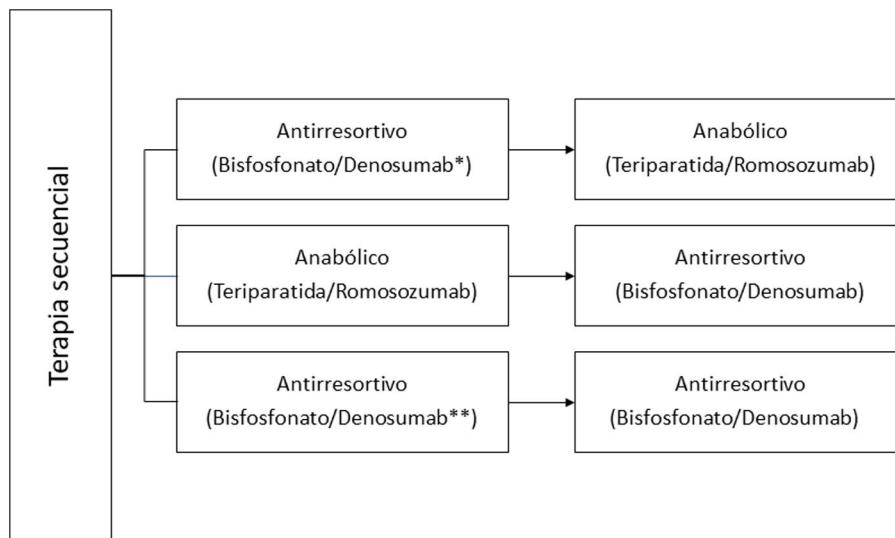


Figura 4 Representación esquemática de terapia secuencial en el tratamiento de la osteoporosis. *En el caso de plantear cambio de tratamiento antirresortivo a un anabólico, si se está utilizando denosumab se recomienda no suspenderlo, manteniendo terapia combinada. **En el caso de plantear cambio de tratamiento antirresortivo a otro antirresortivo, si se está utilizando denosumab se recomienda un antirresortivo intravenoso, ejemplo ácido zoledrónico, sobre todo si la duración de su uso ha sido > 2,5 años y/o persiste alto riesgo de fractura.

menopáusicas (estudio FRAME) que comparaba RMZ frente a placebo no se observaron diferencias entre ambos grupos⁴⁷. A pesar de ello, de momento su uso, según ficha técnica, está desaconsejado en pacientes con antecedente de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Terapia o tratamiento combinado/secuencial de la osteoporosis

El tratamiento secuencial de la OP consiste en la administración consecutiva de tratamientos con distinto mecanismo de acción para intentar optimizar la efectividad de los tratamientos con el fin de disminuir la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura. Se plantea, sobre todo, en pacientes en los que ha habido una respuesta inadecuada al tratamiento o persisten con riesgo de fractura a pesar del tratamiento inicial.

Existen diferentes posibilidades de tratamiento secuencial que se muestran en la figura 4:

1. Tratamiento antirresortivo seguido de anabólico: Incluye fundamentalmente el tratamiento con BF o Dmab seguidos de teriparatida o RMZ.

En el caso de pacientes en tratamiento con Dmab que precisan tratamiento anabólico, bien por respuesta insuficiente o aparición de una nueva fractura, se recomienda no suspender el Dmab y asociar tratamiento con teriparatida. En el estudio DATA-SWITCH (extensión del ensayo DATA) se observó una disminución de la DMO en columna y cadera en mujeres posmenopáusicas que recibieron teriparatida durante 2 años después de haber recibido 2 años previos de Dmab⁴⁹. Además, en el estudio DATA original se objetivó un aumento de DMO en pacientes que recibieron tratamiento combinado con teriparatida y Dmab en comparación con monoterapia⁴². Por otro lado, el cambio de Dmab a RMZ podría plantearse como una opción razonable, ya que

se ha observado una mejoría en la DMO de la columna vertebral, sin pérdida de DMO en cadera, aunque se precisan más estudios con pacientes en tratamiento con Dmab y durante más tiempo para confirmarlo⁴⁵.

2. Tratamiento anabólico seguido de antirresortivo: Este tratamiento secuencial (teriparatida o RMZ a BF/Dmab) ha demostrado un mantenimiento o incluso mejoría en la DMO tanto en columna lumbar como en cadera y una estabilidad/disminución del riesgo de fractura^{45,50}.
3. Tratamiento antirresortivo seguido de otro antirresortivo: Las secuencias posibles son de BF a otro BF más potente, BF a Dmab y de Dmab a BF. En general la segunda y tercera opción suelen ser las más utilizadas. En el último caso, se deberá plantear un BF potente, tipo ZOL, como sellado, sobre todo si la duración del Dmab ha sido > 2,5 años y/o persiste alto riesgo de fractura (fig. 4)^{35,45}.
4. El tratamiento combinado consiste en la administración simultánea de 2 tratamientos con distinto mecanismo de acción, reservado fundamentalmente para pacientes con OP grave.

En un metaanálisis que incluía estudios que comparaban el porcentaje medio de cambio de la DMO en la columna lumbar en pacientes posmenopáusicas en monoterapia con Dmab/teriparatida o con terapia combinada (Dmab + teriparatida), se observó una mejoría significativa en la DMO en el grupo de terapia combinada respecto al de monoterapia, no evidenciándose mayor incidencia de eventos adversos de un grupo respecto al otro⁴³.

Hasta el momento, la combinación más prometedora de fármacos ha sido la teriparatida con Dmab. El ensayo DATA comparó los efectos de estos 2 tratamientos en combinación y en monoterapia durante 2 años observándose un mayor aumento de la DMO en el grupo combinado, sobre todo los primeros 12 meses. De hecho, se produjo un aumento en la

DMO de columna de más del 9% y de alrededor del 5% en cadera⁴².

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia III.

Responsabilidades éticas

El trabajo se ha llevado acorde a las normas éticas generales para este tipo de publicaciones. Nada más que declarar a este respecto.

Financiación

No existen fondos ni soporte económico de ningún tipo para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Santos Castañeda ha recibido ayudas para investigación de MSD y UCB, bolsas de viaje de Amgen, Lilly, MSD y UCB; y honorarios por ponencias o asesoramiento de Amgen, Lilly, Gedeon-Richter, Grünenthal, Stada y UCB en los últimos 5 años. El resto de autores no presentan ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Esther F. Vicente Rabaneda, MD, PhD, médico adjunto del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de la Princesa por la lectura crítica del manuscrito y sus aportaciones constructivas.

Bibliografía

1. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1137–41, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650090802>.
2. Kanis JA, Borgstrom F, de Laet C, Johansson H, Johannell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16:581–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-004-1780-5>.
3. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393:364–76, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3).
4. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28:1765–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-3976-5>.
5. Schnell AD, Curtis JR, Saag KG. Importance of Recent Fracture as Predictor of Imminent Fracture Risk. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16:738–45, <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-018-0487-z>.
6. Johansson H, Siggeirsóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int.* 2017;28:775–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3868-0>.
7. Etxebarria-Foronda E, Caeiro-Rey JR, Larraínzar-Garijo R, Vaquero-Cervino E, Roca-Ruiz L, Mesa-Ramos M, et al. SECOT-GEIOS guidelines in osteoporosis and fragility fracture. An update [Article in Spanish]. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2015;59:373–93, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32137-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32137-2).
8. SEMFYC Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatólogicas de la semFYC. Osteoporosis. Management: Prevention, Diagnosis and Treatment [consultado 28 Abr 2019]. Disponible en: http://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2016/03/Libro_Osteoporosis14_Def.pdf
9. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleja Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2019;15:188–210, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.004>.
10. Varsavskya M, Romero Muñoz M, Ávila Rubio V, Becerra A, García Martín A, Martínez Díaz-Guerra G. Consensus document on osteoporosis in males. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65:9–16.
11. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL, SEIOMM Osteoporosis Guidelines Writing Group. Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). *Rev Clin Esp (Barc).* 2022;222:432–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rceng.2021.12.008>.
12. Castañeda S, Navarro-Ceballos C, Uson-Jaeger J, de Miguel Benadiba C, Gómez Martín E, Martínez Díaz-Guerra G, et al. Management of Vertebral Fragility Fracture in the Elderly: Recommendations from a Spanish Consensus of Experts. *Geriatrics (Basel).* 2024;9:24–36, <http://dx.doi.org/10.3390/geriatrics9020024>.
13. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25:1439–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2655-z>.
14. Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halboult P, Cooper C, et al., International Osteoporosis Foundation. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos.* 2020;15:59, <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-020-0706-y>.
15. Oteo-Álvarez Á, Marín Becerra MT, Fernández-Fernández T, Arrieta-Bartolomé G. Evaluation of factors related to the occurrence of new fragility fractures: A case-control study. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol [Article in English, Spanish].* 2023;67:12–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2022.08.004>.
16. Hormigo-Sánchez AI, Neira-Álvarez M, Pareja-Sierra T. Approach to the elderly patient with vertebral fracture due to bone fragility [Article in English, Spanish]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2024, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2024.03.011>. S1888-4415(24)00074-2.
17. Genant HK, Wu CY, van Kujik K, Nevitt MC. Vertebral Fracture Assessment Using a Semiquantitative Technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1137–48, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650080915>.
18. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *J Clin Densitom.* 2015;18:274–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2015.06.013>.
19. 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;16:455–66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.004>.
20. Marques A, Ferreira RJ, Santos E, Loza E, Carmona L, da Silva JA. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: A systematic review and

- meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1958–67, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207907>.
21. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguye A, Zwart M, Guell S, et al. FRAX(R) tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: The first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:204, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-13-204>.
 22. Azagra R RG, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. Umbrales de FRAX para determinar personas con alto y bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2015;144:1–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.014>.
 23. Azagra R, Zwart M, Aguye A, Martin-Sánchez JC, Casado E, Diaz-Herrera MA, et al. Fracture experience among participants from the FROCAT study: What thresholding is appropriate using the FRAX tool? *Maturitas.* 2016;83:65–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.10.002>.
 24. Tse V. Spinal metastases and metastatic disease to the spine and related structures; 2009 [consultado Abr 2011]. Disponible en: <http://medicine.medscape.com/article/1157987-overview#a1099>
 25. Zijlstra H, Wolterbeek N, Ponds NHM, Koene HR, Terpstra WE, Delawi D, et al. The incidence of vertebral compression fractures and spinal instability in newly diagnosed multiple myeloma patients. *J Orthop.* 2023;38:62–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jor.2023.03.008>.
 26. Reid IR. Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:418–28, <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.71>.
 27. 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 Suppl 1:1–46, <http://dx.doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>.
 28. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Cline GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31:16–35, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2708>. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2016;31:1910.
 29. Moro Álvarez MJ, Neyro JL, Castañeda S. Therapeutic holidays in osteoporosis: Long-term strategy of treatment with bisphosphonates [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2016;146:24–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.03.017>.
 30. Wang M, Wu YF, Girgis CM. Bisphosphonate Drug Holidays: Evidence From Clinical Trials and Real-World Studies. *JBMR Plus.* 2022;6:e10629, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4.10629>.
 31. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Mulsiner T, Hochberg MC, et al. Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4118–24, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.11.6953>. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:938.
 32. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1714–23, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1204061>.
 33. Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, et al. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1753–65, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-02236>.
 34. Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR. Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: A post FREEDOM study. *Osteoporos Int.* 2018;29:41–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4242-6>.
 35. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: A systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa756>, dgaa756.
 36. 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;36:756–65, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>.
 37. Blake JM, Collins JA, Reid RL, Fedorkow DM, Lalonde AB, Christilaw J, et al., SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada). The SOGC statement on the WHI report on estrogen and progestin use in postmenopausal women [Article in English, French]. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24:783–90, [http://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30471-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30471-6).
 38. Grady D, Cauley JA, Stock JL, Cox DA, Mitlak BH, Song J, et al. Effect of Raloxifene on all-cause mortality. *Am J Med.* 2010;123:e1–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.018>.
 39. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers-Questions and Answers: Changes to the Indicated Population for Miacalcin (calcitonin-salmon). U.S. Food and Drug Administration. September 1, 2015 [consultado 21 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/questions-and-answers-changes-indicated-population-miacalcin-calcitonin-salmon>
 40. Chestnut CH 3rd. Calcitonin in the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1993;3 Suppl 1:206–7, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01621908>.
 41. 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;391:230–40, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32137-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32137-2).
 42. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: The DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013;382:50–6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60856-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60856-9).
 43. Sun Y, Li Y, Li J, Xie X, Gu F, Sui Z, et al. Efficacy of the Combination of Teriparatide and Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:888208, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.888208>.
 44. 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;316:722–33, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.11136>.
 45. Sauhra R, Makkar D, Siwach PS. The Sequential Therapy in Osteoporosis. *Indian J Orthop.* 2023;57 Suppl 1:150–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s43465-023-01067-2>.
 46. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyachi 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.* 2019;34:419–28, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3622>.
 47. 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;375:1532–43, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>.

48. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Larentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377:1417–27, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1708322>.
49. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61120-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61120-5).
50. 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;33:1219–26, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3427>.