

Actualizaciones en reumatología

Dr. Javier Calvo Catalá
Dra. Cristina Campos Fernández

SERVICIO DE
REUMATOLOGÍA Y
METABOLISMO ÓSEO



CONSORCIO
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALENCIA

Actualizaciones en reumatología

Dr. Javier Calvo Catalá
Dra. Cristina Campos Fernández

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALÈNCIA
REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO

Diseño portada: ESTUDIO MENTA (www.estudiomenta.com)

I.S.B.N.: 978-84-09-33943-3

Depósito legal: V-2988-2021

Diseño, maquetación e impresión:

Artes Gráficas J. Aguilar, S.L.

Benicadell, 16 - 46015 València

Tel. 963 494 430 - Fax 963 490 532

comercial@graficasaguilar.com

PRÓLOGO

Como introducción a este SIMPOSIO de actualizaciones en Reumatología que el Dr. Calvo organiza todos los años, quiero sumarme a la felicitación por la perseverante labor divulgativa e informativa que representa este esfuerzo y trabajo por parte del mismo y su Unidad. Hay que acercar la Reumatología a nuestros compañeros médicos de familia para actualizarles los conocimientos y las incertidumbres que se van generando con los nuevos tratamientos y diagnósticos en nuestra especialidad facilitando que exista una comunicación fluida entre nosotros y ellos que redunde en el buen seguimiento y colaboración de nuestros pacientes.

Gracias Javier por tu inquietud, a la que me sumo y agradezco como Presidente de la Sociedad Valenciana de Reumatología en estos años Pandémicos que nos han dificultado a todos la comunicación, y la realización de nuevo de forma presencial de tu Simposio vuelve a ilusionarnos y confiar en el futuro del mismo y el tuyo propio.

Fdo. Dr. Fco. Javier Navarro Blasco

Presidente de la Sociedad Valenciana de Reumatología.

Reumatología H.G.U.E.

Prof. Asociado de Inmunología y Biotecnología. Univ. de Alicante.

ÍNDICE DE AUTORES

Marta Aguilar Zamora

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL DE SAGUNTO.

Antonio Álvarez Cienfuegos

SECCIÓN DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL DE ORIHUELA.

Isabel Balaguer Trull

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO. VALÈNCIA.

Miguel Angel Belmonte Serrano

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL GENERAL. CASTELLÓN.

Javier Calvo Catalá

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO. VALÈNCIA.

Cristina Campos Fernández

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO. VALÈNCIA.

Juan Antonio Castellano Cuesta

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA. VALÈNCIA.

Vicente Gasull Molinera

MÉDICO DE FAMILIA. CENTRO DE SALUD. TORRENT.

José Ivorra Cortés

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE. VALÈNCIA.

Juan José Lerma Garrido

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO. VALÈNCIA.

Àngels Martínez Ferrer

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL DR. PESET. VALÈNCIA.

Clara Molina Almela

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO. VALÈNCIA.

Isabel de la Morena Barrio

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO. VALÈNCIA.

Sonia Muñoz Gil

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL DE MANISES.

Francisco Javier Navarro Blasco

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL DE ELCHE.

Tomás Pérez García

MÉDICO DE FAMILIA. CENTRO SALUD NOU MOLES.

María José Pozuelo López

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL SAN FRANCESC DE BORJA. GANDÍA.

Laura Ranieri Chacopino

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VINALOPÓ. ELCHE.

José Román Ivorra

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE. VALÈNCIA.

José Rosas Gómez de Salazar

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL MARINA BAIXA. VILLAJYOUSA.

Amalia Rueda Cid

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO.
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO. VALÈNCIA.

Carlos Santos Ramírez

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN DE LOS LIRIOS. ALCOY.

Maribel Tevar Sánchez

SECCIÓN DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL DE ORIHUELA.

Paloma Vela Casasempere

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL GENERAL. ALICANTE.

ÍNDICE

Capítulo 1

Espondiloartritis. Concepto. Criterios ASAS.

Importancia del diagnóstico precoz: Criterios de derivación.

Juan José Lerma Garrido..... 11

Capítulo 2

Espondiloartritis. Tratamiento.

¿Cuándo iniciar un tratamiento biológico?.

Carlos Santos Ramírez..... 19

Capítulo 3

Casos prácticos: dolor axial mecánico vs inflamatorio, espondiloartritis secundaria a psoriasis y a enfermedad inflamatoria intestinal

María José Pozuelo López 31

Capítulo 4

Artritis reumatoide. Concepto.

Importancia del diagnóstico precoz. Criterios de derivación.

Miguel Angel Belmonte Serrano..... 47

Capítulo 5

Artritis reumatoide. Tratamiento.

Importancia del Médico de Familia ante el paciente tratado con FAMES y tratamientos biológicos.

José Ivorra Cortés 73

Capítulo 6

Artritis reumatoide. Casos prácticos:

Diferencias entre artrosis y artritis reumatoide.

Marta Aguilar Zamora 87

Capítulo 7

Conectivopatías. Cuándo sospecharlas y cómo remitirlas a reumatología.

Isabel de la Morena Barrio 107

Capítulo 8

¿Podemos curar la gota?.

Neus Quilis Martí..... 121

Capítulo 9

Nuevos conceptos en osteoporosis:

Fractura por fragilidad. Alto riesgo de fractura.

A quién y hasta cuándo tratar. Tratamiento secuencial.

Àngels Martínez Ferrer..... 135

Capítulo 10

Osteoporosis secundarias: privación androgénica.

Corticoides e inhibidos de aromatasa.

Tomás Pérez García 149

Capítulo 11

Adherencia en el tratamiento de la osteoporosis.

Antonio Álvarez Cienfuegos 175

Capítulo 12

Enfermería y osteoporosis. Proyecto de control de la

fractura de cadera en el Consorcio Hospital General

Universitario de València.

Isabel Balaguer Trull..... 193

Capítulo 13

Tratamiento no farmacológico de la osteoporosis.

Maribel Tevar Sánchez..... 209

Capítulo 14

Terapia farmacológica en la osteoporosis. ¿qué hay de nuevo?.

Clara Molina Almela 231

Capítulo 15

Efectos adversos de los antirresortivos:

osteonecrosis del maxilar y fracturas atípicas.

Sonia Muñoz Gil..... 245

Capítulo 16

Abordaje de la osteoporosis desde asistencia primaria.

Criterios "bidireccionales" de derivación.

Vicente Gasull Molinera..... 261

Capítulo 1

Espondiloartritis. Concepto. Criterios ASAS. Importancia del diagnóstico precoz. Criterios de derivación.

Juan José Lerma Garrido

Amalia Rueda Cid

Clara Molina Almela

María Dolores Pastor Cubillo

P. Martínez Calabuig

Isabel Balaguer Trull

**Servicio de Reumatología y Metabolismo Mineral Óseo
Hospital General Universitario de València**

1.- CONCEPTO

Bajo el término de espondiloartritis (EspA) se incluye un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias reumáticas crónicas que afectan predominantemente al esqueleto axial. Pueden distinguirse 5 subgrupos:

1. Espondilitis anquilosante
2. Artritis psoriásica
3. Espondiloartritis reactiva (antes conocida como síndrome de Reiter)
4. Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal
5. Espondiloartropatía axial no radiológica.

Todos ellos comparten manifestaciones clínicas articulares axiales tales como el dolor de espalda predominantemente en región lumbo-sacra de características inflamatorias y manifestaciones radiológicas en forma de sacroileitis y/ sindesmofitos en columna. Adicionalmente, suele existir una agregación familiar, asociación con HLA B 27, asociación con infecciones gastrointestinales y urinarias, afectación de la entesis y sintomatología articular periférica y extra articular.

En dicho contexto, los signos clínicos más típicos y frecuentes son el dolor lumbo-sacro inflamatorio que no cede con el reposo, entesitis, uveítis anterior, afectación articular periférica en forma de oligoartritis, psoriasis e inflamación intestinal. La espondilitis anquilosante es la enfermedad más frecuente y característica del grupo de las espondiloartritis y la que más estrechamente se relaciona con el HLA B27.

El proceso evolutivo y cronificado de la inflamación, puede provocar una osificación condral, que a su vez conduce, en estadios avanzados, a la anquilosis hasta en un 30% de los pacientes, manifestándose clínicamente en forma de rigidez axial matutina con limitación de la capacidad funcional asociada.

2.- CRITERIOS ASAS

En reumatología, los sistemas de criterios de diagnósticos o de clasificación, se usan indistintamente para la investigación y para la práctica clínica. Sin embargo, las diferencias entre ambos son sustanciales y deben conocerse antes de su aplicación.

Los criterios diagnósticos se deben aplicar a pacientes individuales y deben presentar una alta sensibilidad para permitir la identificación de pacientes con la enfermedad desde las primeras etapas evolutivas.

Por el contrario, el propósito de los criterios de clasificación es diferenciar a pacientes con una enfermedad específica de pacientes con otra enfermedad diferente y se usan en investigación clínica o epidemiológica para crear grupos homogéneos de pacientes. Estos criterios deben tener una alta especificidad y exigen ser aplicados sobre pacientes sobre los que teóricamente tienen ya realizado un diagnóstico. El concepto es que no deberían ser aplicados de forma generalizada para el diagnóstico, especialmente en poblaciones donde la prevalencia sea baja, como ocurre en las consultas de atención primaria, donde la prevalencia de las espondiloartropatías es baja y en cambio muy alta la incidencia de patología axial mecánica y degenerativa.

Durante los últimos años, la introducción de procedimientos diagnósticos de imagen más resolutivos y específicos, como la resonancia magnética nuclear de alta resolución, capaz de detectar precozmente sacroilitis junto a la necesidad de definir a enfermos en estadios cada vez más precoces, evidenciaron las carencias de los criterios clásicos de clasificación y/o diagnóstico para el reconocimiento precoz tanto clínico como pre-radiológico de la afectación inflamatoria de las articulaciones sacroilíacas y de ahí surgió la necesidad de desarrollar un nuevo sistema de criterios de clasificación que fuera capaz de aglutinar a este tipo de potenciales pacientes, unificando criterios clínicos y de imagen.

Para ello, en el año 2009, el grupo de estudio ASAS (The Assessment in SpondyloArthritis international Society) desarrolló y validó unos nuevos criterios para clasificar a los pacientes de acuerdo con su forma de expresión clínica articular, bien axial o periférica.

En el subtipo axial, un paciente puede clasificarse si presenta dolor lumbar de más de 3 meses de evolución, inicio antes de los 45 años de edad y que presente imagen de sacroilitis (radiografía o RM) definida más, al menos, una de las 11 características de EsA que se especifican; o bien (si no tienen el criterio de SI) que sea HLA-B27 positivo y, al menos, 2 de estas características.

Para el subtipo periférico, se requiere la presencia de artritis, entesitis o dactilitis como criterio de entrada, y una o 2 de las características que se definen.

La sensibilidad y la especificidad de los nuevos criterios son, para los criterios de EsA axial, el 82,9 y el 84,4%, respectivamente y para los criterios de EsA periférica, el 78,0 y el 82,2%.

Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis Axial (EsP)

En pacientes con dolor lumbar ≥ 3 meses y edad de inicio < 45 años



*Características de EsP

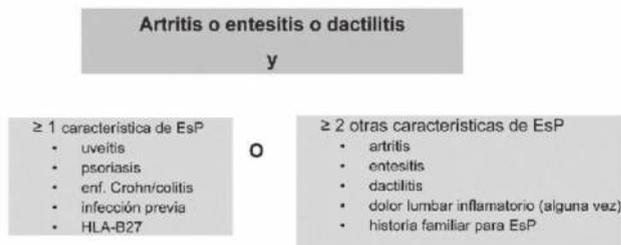
- dolor lumbar inflamatorio
- artritis
- entesitis (talón)
- uveítis
- dactilitis
- psoriasis
- enf. Crohn/colitis ulcerosa
- buena respuesta a AINEs
- historia familiar para SpA
- HLA-B27
- PCR elevada

n=549 pacientes con dolor lumbar;
Sensibilidad: 82.9%, Especificidad: 84.4%
Sólo imagen: Sensibilidad: 86.2%, Especificidad: 97.3%

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 777-783 (con autorización)



Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis Periférica (EsP)



Sensibilidad: 77.6%, Especificidad: 82.2%, n=286

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31 (con autorización)



3.- DIAGNÓSTICO PRECOZ Y CRITERIOS DE DERIVACIÓN DESDE ATENCIÓN PRIMARIA

Se han realizado estudios que indican que los diez primeros años de la enfermedad son determinantes en la progresión y severidad tanto estructural como funcional de la enfermedad. Aquellos pacientes que no presentan anquilosis importante durante estos años iniciales, difícilmente la van a presentar en los siguientes. Se consideran factores de buen pronóstico el diagnóstico precoz, preferiblemente antes de que aparezcan alteraciones estructurales irreversibles; la instauración de un tratamiento eficaz para suprimir el proceso inflamatorio (instauración de terapia biológica) ; la adopción de hábitos saludables como dejar de fumar o seguir una dieta sana, y la realización de ejercicios adecuados. Las nuevas terapias biológicas han supuesto también una gran paso para frenar o suprimir el proceso inflamatorio, lo que ha condicionado un mejor pronóstico para estos pacientes, pero el diagnóstico precoz siguen siendo un factor clave y primordial desde el punto de vista conceptual y evolutivo de la enfermedad.

A tal efecto, la atención primaria, se convierte en referencia esencial y prioritaria.

Muy posiblemente, el factor clave sea la correcta interpretación del concepto de dolor lumbar inflamatorio por la especialidades afines.

Diferentes autores y asociaciones de expertos, incluida ASAS, ha definido el concepto de dolor lumbar inflamatorio, referencia que desde el punto de vista de los profesionales de Atención Primaria, puede ser un valor útil y de referencia orientativa ante la sospecha de un potencial paciente con espondiloartritis para su derivación preferente a un Servicio de Reumatología.

Calin et al. ¹	Rudwaleit et al. ²	Expertos DLI (ASAS) ³
<ul style="list-style-type: none">• edad al inicio < 40 años• duración dolor lumbar > 3 meses• inicio insidioso• rigidez matutina• mejoría tras el ejercicio	<ul style="list-style-type: none">• rigidez matutina > 30 min• mejoría con el ejercicio, no con el reposo• despertarse en la 2ª mitad de la noche por el dolor• dolor en nalgas alternante	<ul style="list-style-type: none">• edad al inicio < 40 años• inicio insidioso• mejoría con el ejercicio• no mejoría con el reposo• dolor nocturno (con mejoría al levantarse)
DLI si 4 / 5 están presentes.	DLI si 2 / 4 están presentes.	DLI si 4 / 5 están presentes.

4.- CONCLUSIONES

Las espondiloartritis, son un grupo heterógeno de enfermedades inflamatorias del aparato locomotor, con potencial afectación sintomática articular axial, periférica y extra-articular que suelen afectar a población relativamente joven (décadas 20-40 años).

El dolor lumbar de características inflamatorias, suele ser el síntoma clave en su sospecha diagnóstica, cuyo concepto clínico tiene que servir de orientación y alerta desde los profesionales de Atención Primaria para su derivación precoz a los reumatólogos. A nivel de los especialistas los criterios de clasificación ASAS se han convertido en una herramienta clínica decisiva al aunar en un mismo concepto criterios clínicos y de imagen.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes Estévez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784–8.
- 2 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777–83.
- 3 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CTY, et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25–31.
- 4 Braun J, Sieper J. Classification, diagnosis and referral of patients with axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2012;38:477–85.
- 5 Collantes Estévez E. Nuevos paradigmas en el diagnóstico y clasificación de las espondiloartritis. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.04.002>

CAPÍTULO 2

Espondiloartritis. Tratamiento. ¿Cuándo iniciar tratamiento biológico?

*Carlos Santos Ramírez
Raúl Cortés Verdú*

Reumatología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. Alicante

INTRODUCCIÓN. CONCEPTOS NECESARIOS.

La familia de las espondiloartritis (SpA) incluye un grupo heterogéneo de Reumatismos inflamatorios crónicos que comparten en común una base genética (HLA B 27) y unos síntomas clínicos caracterizados por la inflamación axial, la entesitis, artritis y una serie de manifestaciones extraarticulares entre las que destacan las uveítis, la afectación cutánea y digestiva.

En el presente documento se plantea cuándo iniciar el tratamiento biológico (TB) según los dos espectros fenotípicos fundamentales de presentación. Así pues se abordará la cuestión en pacientes con SpA axiales y en artritis psoriásica, por separado.

INICIO DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN ESPONDILOARTRITIS AXIAL.

Las espondiloartritis axiales se caracterizan por la afectación de las articulaciones sacroiliacas y la columna vertebral. Incluye tanto pacientes con criterios de SpA axial que presentan sacroilitis radiográfica (Espandilitis Anquilosante definida según los criterios de Nueva York modificados) como a pacientes con SpA axial no radiográfica.

La base del tratamiento de las SpA axiales es la educación, la terapia física y los AINE. El momento idóneo para el inicio de la terapia biológica ha sido estudiado por diferentes grupos de trabajo e incorporados a recomendaciones emitidas desde las principales sociedades científicas. A continuación se abordará el tema desde las recomendaciones publicadas de las Sociedad Española de Reumatología (SER), la European League Against Rheumatism (EULAR) y Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)^{1,6}.

Recomendaciones SER sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial.
Recomendaciones generales

Recomendaciones generales	GR	NE	GA \geq 4
<i>Recomendación 1: Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico, en pacientes con EspAax tan pronto se haya realizado el diagnóstico</i>	D	2b, 4	100%
<i>Recomendación 2: Se recomienda como objetivo terapéutico la remisión de la enfermedad o, en su defecto, una baja actividad de la misma</i>	D	5	100%
<i>Recomendación 3: Se recomienda la monitorización frecuente (cada 1-3 meses) de la actividad de la enfermedad hasta alcanzar el objetivo terapéutico. Se recomienda realizar dicha monitorización mediante el índice ASDAS o, como alternativa, mediante el BASDAI</i>	D	5	100%
<i>Recomendación 4: Se recomienda a la hora de establecer un régimen terapéutico tener en cuenta la eficacia, la opinión del paciente, la seguridad y las comorbilidades</i>	D	5	100%

ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; EspAax: espondiloartritis axial; GA: grado de acuerdo; GR: grado de recomendación; NE: nivel de evidencia.

Figura 1. Extraído de Gratacós y col.³

Los AINE y la TB son los únicos fármacos que han mostrado ser eficaces en el tratamiento de las manifestaciones axiales. Diversos ensayos en pacientes con EspAax precoz a los que se les ha administrado AINE y terapia anti-TNF han reportado resultados alentadores, con una mayor tasa de respuesta al tratamiento que en estudios efectuados con pacientes más evolucionados y con EA definida; por lo cual se aconseja en el inicio de tratamiento farmacológico tan pronto se haya realizado el diagnóstico.

El objetivo del tratamiento de la SpA es alcanzar la remisión de la enfermedad o reducir al mínimo la actividad inflamatoria. A este respecto se hace relevante la manera de realizar la evaluación de la actividad de la enfermedad. Se recomienda a este fin emplear índices compuestos que reflejen de una manera global la actividad de la enfermedad junto a la valoración del médico y del propio paciente. Tradicionalmente, el índice empleado para monitorizar la actividad de la enfermedad y para indicar una TB ha sido el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). En base a este, la remisión de la enfermedad suele definirse como BASDAI \leq 2 y PCR sérica en rango normal. Sin embargo, este es un objetivo difícil de conseguir, y en ocasiones se puede considerar aceptable alcanzar un BASDAI $<$ 4 junto a una PCR sérica en rango normal. No obstante, el BASDAI tiene una limitación principal, que es el hecho de ser un índice completamente

subjetivo. Por ello mismo, se desarrolló el Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), un índice que incluye tanto variables subjetivas como una variable objetiva de inflamación. Además, el ASDAS ha demostrado ser la medida clínica que más se relaciona con el grado de inflamación detectado en RM de articulaciones sacroilíacas y de columna y con el grado de progresión radiográfica. Por ello, el ASDAS-PCR es recomendado en el mencionado documento de la SER como índice principal para monitorizar la actividad de la enfermedad³. En base a este índice, el objetivo terapéutico es alcanzar un ASDAS-PCR < 1, 3. No obstante, puede considerarse aceptable un ASDAS-PCR < 2,1. No obstante también se aconseja incorporar a la ecuación final, la valoración global del médico y la ausencia de manifestaciones extraarticulares.

Recomendaciones SER sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial. Recomendaciones específicas^a

Recomendaciones específicas	GR	NE	GA ≥ 4
Recomendación 1: Se recomienda iniciar terapia biológica en aquellos pacientes con EspAax persistentemente activa a pesar de tratamiento con AINE	A	1a, 1b	100%
En pacientes con EspAax no radiográfica se indicará cuando se acompañe además de PCR alta y/o signos de inflamación en RM		1b	100%
No existen datos sólidos que apoyen la necesidad de combinar la terapia biológica con ningún FAME para mejorar la eficacia o alargar la supervivencia del fármaco en pacientes con EspAax		2b	89%
Recomendación 2: Se recomienda tener en cuenta la valoración de factores predictivos de respuesta a la hora de indicar terapia biológica, pero en ningún caso es obligatorio para la instauración del tratamiento	D	5	89%
Los factores predictivos de respuesta identificados incluyen: la edad, el sexo, el tabaco, el peso, la actividad de la enfermedad (incluyendo RM), la capacidad funcional, el tiempo de evolución de la enfermedad y el HLA B27		4	100%
Recomendación 3: Se recomienda valorar los factores predictivos de progresión de daño estructural en la indicación de terapia biológica	D	5	100%
La terapia biológica es eficaz en reducir la inflamación ósea espinal y de sacroilíacas. Datos recientes sugieren que la TB es también eficaz en reducir la progresión radiográfica en EA		1b, 4	78%
Entre los factores predictivos de daño estructural se incluyen: el daño radiográfico basal, la afectación en RM, el sexo, el tabaco y la actividad de la enfermedad		2b, 4	100%
En pacientes con terapia biológica es aconsejable disponer de una radiografía basal y realizar una monitorización del daño estructural, especialmente en aquellos con mayor riesgo de progresión		5	100%
Recomendación 4: Se recomienda que, después del fracaso a un primer anti-TNF, el paciente sea tratado con otro anti-TNF o anti-IL17A	D	5	100%
Recomendación 5: Se recomienda valorar la posibilidad de reducir la dosis del fármaco anti-TNF en los pacientes que hayan alcanzado remisión o baja actividad de la enfermedad de forma mantenida	D	2b, 4	100%
Recomendación 6: Se recomienda que, ante un aumento de la actividad de la enfermedad, en aquellos pacientes en los que se ha reducido la dosis de anti-TNF se considere el aumento de las dosis, volviendo a las dosis previas o a dosis estándar	D	5	100%
Recomendación 7: Se recomienda, en pacientes con EspAax que presenten manifestaciones periféricas activas, valorar la utilización de sulfasalazina y/o infiltraciones locales con glucocorticoides previamente a la terapia biológica	B	2	100%
Recomendación 8: Se recomienda, en pacientes con EspAax periférica persistentemente activa sin respuesta a tratamiento convencional (AINE, FAME, infiltraciones locales), valorar el tratamiento con fármacos anti-TNF	D	5	78%
Recomendación 9: Se recomienda, en pacientes con EspAax y uveítis anterior recidivante grave o uveítis crónica refractaria a la terapia convencional, considerar el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF	D	5	100%
Recomendación 10: Se recomienda, en pacientes con EspAax y enfermedad inflamatoria intestinal activa o antecedentes de la misma, considerar el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF	D	5	100%

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; anti-IL17: inhibidora de la interleucina 17; anti-TNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral; EA: espondilitis anquilosante; EspAax: espondiloartritis axial; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; GA: grado de acuerdo; GR: grado de recomendación; HLA B27: antígeno leucocitario humano B27; NE: nivel de evidencia; PCR: proteína C reactiva; RNM: resonancia magnética; TB: terapia biológica.

Figura 2. Extraído de Gratacós y col.³

En las recomendaciones específicas abordadas en el documento de la SER, se recomienda iniciar TB en aquellos pacientes con SpA axial persistentemente activa a pesar de tratamiento con AINE.

Con respecto a los pacientes con SpA axial no radiográfica, remarcar que no todos progresan a EA definida. La presencia de PCR alta e inflamación sacroilíaca medida por RM son factores predictores de progresión de la enfermedad y de respuesta a la terapia anti-TNF^{7,8}. En este sentido, es razonable que en pacientes con SpA axial no radiográfica se requiera que la actividad

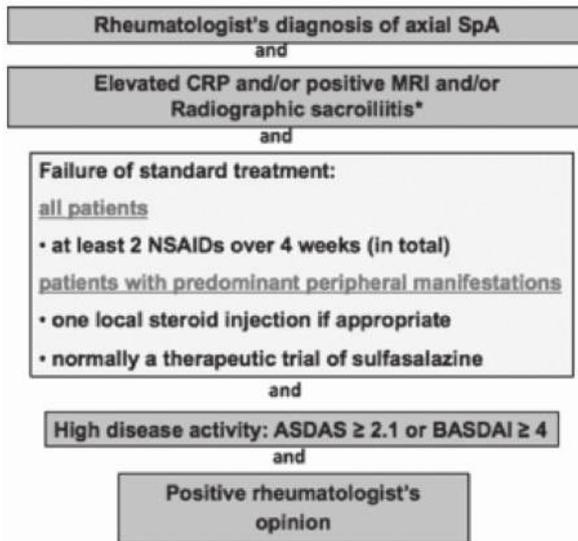
clínica de la enfermedad se acompañe de la presencia de una PCR alta y/o sacroilítis por RM antes de establecer la indicación de TB.

En cuanto a la recomendación n^o2 recordar que los factores predictivos de respuesta identificados incluyen: la edad, el sexo, el tabaco, el peso, la actividad de la enfermedad (incluyendo RM), la capacidad funcional, el tiempo de evolución de la enfermedad y el HLA B27 (NE: 4; GA: 100%).³

Asimismo se aconseja valorar los factores predictivos de progresión estructural. La TB es eficaz en reducir la inflamación ósea espinal y de sacroilíacas. Datos recientes sugieren que la TB es también eficaz en reducir la progresión radiográfica en EA (NE: 1 b, 4; GA: 78%)³ Entre los factores predictivos de daño estructural se incluyen: el daño radiográfico basal, la afectación en RM, el sexo, el tabaco y la actividad de la enfermedad.

La presencia de lesión radiográfica basal (sindesmofitos en la radiografía de columna vertebral) es el factor predictivo de progresión más importante. Otros factores que se han asociado a una mayor progresión de la lesión radiográfica son el sexo masculino, el tabaco y la persistencia de actividad inflamatoria de la enfermedad (valorada clínicamente por niveles séricos de PCR y/o presencia edema óseo en la RM)⁹

En este sentido el grupo ASAS-EULAR también ha publicado unas recomendaciones de manejo de las espondiloartritis axiales⁶, en el cual existe una marcada similitud con el documento español, como podemos comprobar en la siguiente imagen.



* Radiographic sacroiliitis is mandatory for infliximab and IL17i

Figura 3. Extraído de Van der Heijde D⁶

En base a estas recomendaciones en ambos documentos se incorpora un algoritmo de tratamiento para hacer más fácil la toma de decisiones y a modo de resumen final de sus recomendaciones. Se muestran a continuación en las figuras 4 y 5.

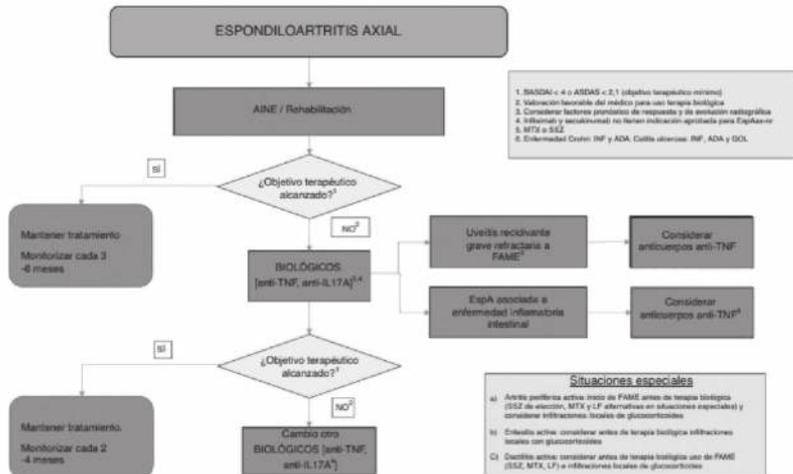


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la espondiloartritis axial.
 ADA: adalimumab; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; anti-IL17: inhibidora de la interleucina 17; anti-TNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral; ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; GOL: golimumab; INF: infliximab; LF: leflunomida; MTX: metotrexato; SSZ: sulfasalazina.

Figura 4. Extraído de Gratacós y col.³

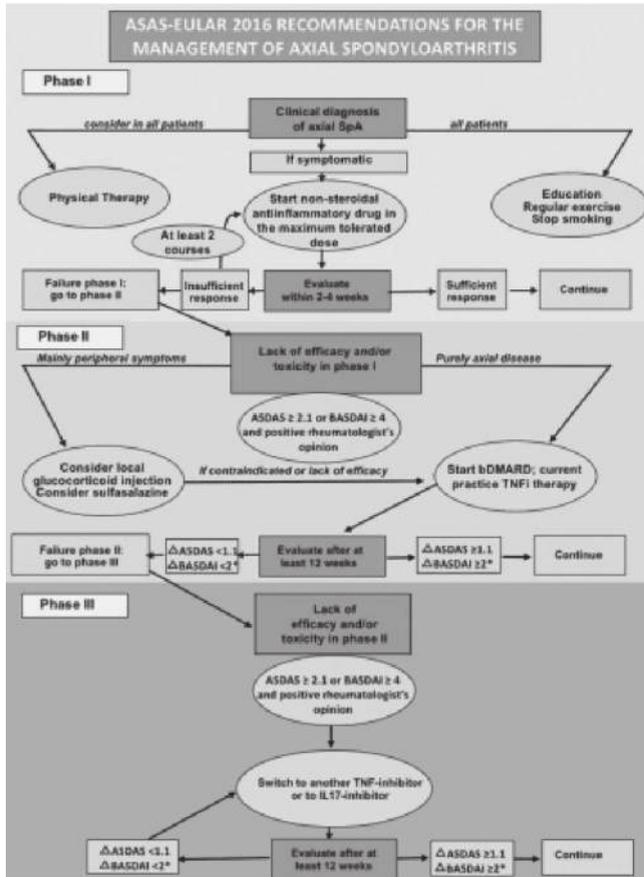


Figura 5. Extraído de Van der Heijde D⁶

INICIO DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA.

La artritis psoriásica (APSO) es una enfermedad con un perfil clínico muy heterogéneo con una gran diversidad fenotípica tanto a nivel músculo-esquelético (artritis, entesitis, dactilitis, enfermedad axial) como a nivel extraarticular (uveítis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal).

Existen diversos posicionamientos y recomendaciones de sociedades científicas sobre APSO. A continuación se mencionarán los aspectos fundamentales en cuanto a la indicación de la terapia biológica recogidas en el documento de consenso de la SER⁴.

Recomendaciones SER sobre el tratamiento y uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. Recomendaciones específicas			
Recomendaciones específicas	GR	NE	GA ≥ 4
Recomendación 7. Se recomienda una intervención farmacológica precoz con FAME-c en pacientes con artritis psoriásica, principalmente en aquellos con factores de mal pronóstico basales, con la finalidad de mejorar los signos y los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida	D	4	100%
Recomendación 8. Se recomiendan los FAME-c (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina) como tratamiento de primera línea de la artritis psoriásica periférica activa	C	2b	100%
Recomendación 9. Se recomienda el metotrexato como primera elección, por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis	D	4	100%
Recomendación 10. Se recomienda la utilización de apremilast para el tratamiento de artritis periférica, tras fracaso o intolerancia a FAME-c, cuando se considere que es más conveniente que la terapia biológica por el perfil del paciente	C	2b	100%
Recomendación 11. Se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con artritis psoriásica periférica refractarios al menos a un FAME-c	A	1b	100%
Recomendación 12. Se recomienda la utilización de terapia biológica, tanto en monoterapia como en combinación con FAME-c, para todas las manifestaciones periféricas de la artritis psoriásica. La terapia combinada con metotrexato puede aumentar la supervivencia de los fármacos monoclonales i-TNF, sobre todo los quiméricos	C	2b	100%
Recomendación 13. Se recomienda, en pacientes con artritis psoriásica periférica y fallo a un i-TNF, cambiar a otra terapia biológica, ya sea otro i-TNF o un fármaco con otro mecanismo de acción, como i-IL12/23 o i-IL17 o FAME-e (apremilast)	B	1b, 2b	100%
Recomendación 14. Se recomienda, en pacientes con artritis psoriásica y entesitis refractarios a AINE y tratamiento local, el uso de terapia biológica o FAME-e (apremilast)	C	2b	100%
Recomendación 15. Se recomienda, en pacientes con artritis psoriásica y dactilitis refractaria a AINE y tratamiento local con infiltraciones de corticoides, el uso de terapia biológica o FAME-e (apremilast)	C	2b	100%
Recomendación 16. Se recomienda, en pacientes con formas predominantemente axiales de artritis psoriásica refractarias a AINE, el uso de terapia biológica (i-TNF o i-IL17)	D	4	100%
Recomendación 17. No se recomienda el uso de FAME-c en formas axiales de artritis psoriásica	C	2b	100%

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; FAME-c: FAME sintéticos convencionales; FAME-e: FAME específico; GA: grado de acuerdo; GR: grado de recomendación; i-IL12, i-IL23 o i-IL17: inhibidor de la interleucina 12, 23 o 17; i-TNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral; NE: nivel de evidencia; SER: Sociedad Española de Reumatología.

Figura 6. Extraído de Torre Alonso JC y col⁴

El objetivo clínico al tratar pacientes con APSO no está tan bien definido como en la AR. La prioridad debe ser controlar la inflamación de forma temprana y mejorar la capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes con APSO. La remisión clínica puede ser difícil de alcanzar principalmente en APSO de larga evolución. En este subgrupo puede ser suficiente obtener baja actividad de la enfermedad. Aunque no hay consenso sobre la mejor herramienta para monitorizar la actividad clínica, se recomienda el uso de índices validados y cuantificables que tengan en cuenta tanto parámetros de actividad inflamatoria (afectación articular [periférica y/o axial], dactilitis, entesitis y reactantes de fase aguda) como parámetros más subjetivos que repercuten en la función y calidad de vida del paciente (dolor, fatiga, evaluación global del paciente, capacidad funcional y calidad de vida)¹⁰.

En cuanto al momento adecuado de plantear el inicio de la terapia biológica se especifica en las recomendaciones 11, 12 y 14-16.

Recomendación 11. Se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con APSO periférica refractarios al menos a un FAME-c (NE: 1 b, GR: A). En aquellos pacientes con APSO periférica en los que los FAME hayan sido ineficaces, o hayan tenido que retirarse por intolerancia, estaría indicado el uso de la terapia biológica.

Recomendación 12. Se recomienda la utilización de terapia biológica, tanto en monoterapia como en combinación con FAME-c, para todas las manifestaciones periféricas de la APSO.

Recomendación 14. Se recomienda, en pacientes con APSO y entesitis refractarios a AINE y tratamiento local, el uso de terapia biológica o FAME-e (apremilast) (NE: 2 b, GR: C).

En aquellas formas de APSO con afectación predominantemente entesítica se recomienda el uso en primer lugar de AINE, fisioterapia e infiltraciones locales perientésicas con corticoides. No existe evidencia que apoye el uso de FAME-c en entesitis. No obstante, en los pacientes con APSO y entesitis se podría valorar el uso de FAME-c siempre que haya artritis periférica asociada. Si a pesar del tratamiento anterior no se consigue una buena respuesta, el uso de terapia biológica o apremilast sería la opción correcta¹¹

En las recomendaciones 15, 16 y 17 se aconseja también el inicio de TB en pacientes con dactilitis refractaria a AINE y tratamiento local con infiltraciones de corticoides, y en pacientes con formas predominantemente axiales refractarias a AINE. A falta de estudios específicos en APSO con predominio de afectación axial, se siguen las recomendaciones generales para espondiloartritis axial³, que incluyen, además del ejercicio físico, el uso de al menos 2 AINE a dosis máximas durante un periodo de 4 semanas cada uno. En aquellos pacientes en los que estas medidas sean ineficaces se puede iniciar terapia biológica. El uso de FAME-c no está justificado, por falta de evidencia sobre su eficacia a nivel axial.

A modo de recomendación final se presenta un resumen en forma de algoritmo de tratamiento, específicamente en el caso de artritis en pacientes con APSO.

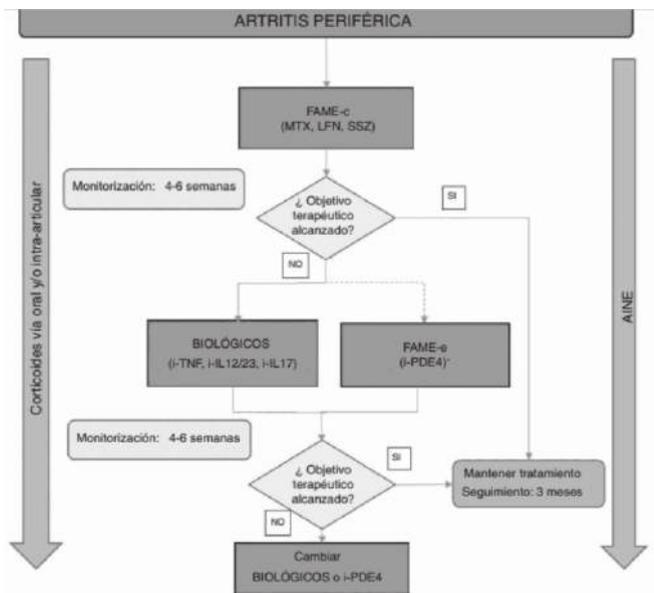


Figura 7. Extraído de Torre Alonso JC y col⁴

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Recomendaciones para el manejo de la terapia biológica en personas que padecen patología inflamatoria crónica articular (artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial) Actualización noviembre de 2018. Disponible en: <https://svreumatologia.es/recomendaciones-manejo-terapia-biologica-personas-padecen-patologia-inflamatoria-cronica-articular-actualizacion-2018/>
- 2 GPC para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización 2018. Sociedad Española de Reumatología. Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ESPOGUIA-actualizaci%C3%B3n-2017_DEF_web.pdf
- 3 Gratacós J, Díaz del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF. Y col. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial. *Reumatol Clin.* 2018;14(6):320–333.
- 4 Torre Alonso JC, Díaz del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla Morales C, y col. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2018;14(5):254–268.
- 5 Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA y col. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Oct;71(10):1599–1613.
- 6 Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch y col. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978–991.
- 7 Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1276–81. 66.
- 8 Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1369–74.
- 9 Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant le-

- vels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1388–98.
- ¹⁰ Nell-Duxneuner VP, Stamm TA, Machold KP, Pflugbeil S, Aletaha D, Smolen JS. Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:546–9.
- ¹¹ Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, Siebert S, Savage LJ, Aydin SZ, et al. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:2290–4.
- ¹² Gratacós Masmitjà J. Terapias biológicas en espondiloartritis: ¿cuándo y cómo? *Reumatol Clin.* 2007;3 Supl 2:S55-9.

CAPÍTULO 3

Casos prácticos: dolor axial mecánico vs inflamatorio, espondiloartritis secundaria a psoriasis y a enfermedad inflamatoria intestinal

*María José Pozuelo López
Rosa María Hortal Alonso
Sara Carolina Peña González
Luis Gómez Lechón Quirós*

Hospital Francisco de Borja, Gandia

CASO CLINICO 1. DOLOR LUMBAR MECANICO VS INFLAMATORIO

Varón de 34 años.

Profesión: construcción.

MC:

- Remitido desde Urgencias por lumbalgia irradiada.

AP:

- No AMC. No HTA, no DM, no dislipemia, no cardiopatía, no broncopatía. Fumador ocasional, alcohol fin de semana.

IQ:

- Ninguna.

Tto actual:

- Etoricoxib 90.

AF:

- Madre con artritis reumatoide.

EA:

- Consulta por lumbalgia mixta-mecánica irradiada a región posterior de MMII.
- Presenta desde hacía varios años dolor intermitente en columna lumbar con irradiación a nalgas, sobre todo a primera hora de la mañana, con cierta rigidez que mejora a lo largo del día. Ocasionalmente toma AINE.
- En el último año, viene presentando episodios de lumbalgia con irradiación a región posterior de MI izquierdo que mejora en varios días. En los 2 últimos meses se ha intensificado la clínica, llegando a ser bilateral.

- El dolor es de tipo mixto y predominio mecánico. Empeora con el esfuerzo físico y aliviando parcialmente tras reposo. Cursa además con rigidez matutina superior a una hora.
- Escasa mejoría con Etoricoxib 90mg/día.
- No patología articular periférica
- No entesopatía.
- No psoriasis
- No EII
- No uveítis
- No fiebre, pérdida de peso, ni otra sintomatología

EF:

- Dolor a la presión de apófisis espinosas lumbares con maniobra de Lassège positivo bilateral
- Fuerza y sensibilidad conservada
- Maniobras sacroiliacas: FABERE positivo izquierdo.
- Metrología: Rotación cervical, expansión torácica y flexión lumbar normal.

EC:

- Analítica: hemograma, bioquímica, s. orina y RFA normal, HLA B27 POSITIVO
- Serologías VHB, VHC, HIV, Brucella, Treponema, Parvovirus B19: Negativo.
- Rx c. lumbar: pinzamiento L5-S1
- Rx sacroilíacas: imagen compatible con sacroilitis bilateral grado I-II Dcho, grado II izdo.
- RM C. lumbar: L5-S1 disco degenerado/deshidratado con pérdida de altura y protrusión circunferencial posterior difusa con focalización extruida centrolateral izda situada por delante del ligamento longitudinal vertebral posterior. Comprime ambas raíces S1
- RM SI: signos inflamatorios en la vertiente inferior de ambas articulaciones sacroilíacas, más marcado la derecha, en relación con sacroilitis bilateral.
- ENG: Afectación neurógena crónica en territorio radicular L5-S1 bilateral de grado moderado.

**JUICIO CLÍNICO:**

Hernia discal L5-S1 con compromiso radicular bilateral.
Sacroilitis bilateral compatible con espondiloartritis.

PLAN:

Indometacina 75mg/12h

Pregabalina 75mg/12h

Se solicita valoración por Neurocirugía: Discectomía simple L5-S1

EVOLUCIÓN:

Tras intervención de la hernia discal ha tenido una evolución favorable, manteniendo síntomas de lumbalgia leve sin irradiación a MMII.

CONCLUSIÓN:

Nuestro paciente presenta una lumbalgia de carácter mixto con predominio mecánico que ha mejorado tras la intervención quirúrgica de la hernia discal. Además, cumple criterio ASAS para el diagnóstico de Espondiloartritis axial puesto que presenta clínica de dolor lumbar mixto (mecánico+inflamatorio), sacroilitis radiológica mediante radiografía y resonancia con HLA B27 positivo, sin haber sufrido una clínica muy significativa hasta el momento.

DISCUSIÓN

La lumbalgia se define como el dolor localizado en la parte baja de la espalda, correspondiente al segmento L1-L5 de la columna vertebral con o sin compromiso de extremidades inferiores.

Es uno de los motivos principales de consulta a los servicios médicos y se estima que aproximadamente un 80% de las personas lo presentará al menos una vez en la vida.

Este puede derivarse de raíces nerviosas, músculos, ligamentos, estructuras fasciales, vértebras y discos intervertebrales, así como de los órganos de la cavidad abdominal.

Generalmente se trata de un dolor musculoesquelético que se autolimitará en un plazo de tiempo determinado. A pesar de ello, ante un paciente con lumbalgia, es conveniente realizar una correcta anamnesis y exploración física para descartar otras patologías graves (como por ejemplo neoplasias, osteomielitis, fracturas vertebrales, síndrome de la cauda equina, estenosis del canal lumbar, espondiloartropatías, etc.), ya que de ello depende su pronóstico y tratamiento.

La lumbalgia mecánica aumenta con el movimiento, se exagera con los esfuerzos y con determinadas posturas. Mejora con el reposo.

Las principales causas mecánicas incluyen:

- Esguinces y distensiones, que suelen provocar dolor agudo.
- Degeneración de los discos intervertebrales, normalmente asociada al proceso normal de envejecimiento.
- Hernia o rotura de los discos intervertebrales.
- Radiculopatía, causada por compresión, inflamación y/o lesión de una raíz nerviosa espinal. Una forma de radiculopatía es la ciática, que provoca dolor lumbar que irradia hacia las nalgas y se extiende por la parte posterior de la pierna. En casos más extremos puede aparecer también disminución de sensibilidad y debilidad muscular en la pierna.
- Espondilolistesis, que se produce cuando una vértebra lumbar se desliza fuera de lugar y pellizca los nervios.
- Lesiones traumáticas o fracturas
- Estenosis espinal, causada por un estrechamiento de la columna vertebral que ejerce presión sobre la médula espinal y nervios.

Lumbalgia inflamatoria: se exagera en reposo, alivia con el ejercicio, es de predominio nocturno y se acompaña de rigidez matinal o después de horas prolongadas de reposo.

Las principales causas de dolor inflamatorio incluyen:

- Espondiloartritis: Este tipo de dolor lumbar se caracteriza por un comienzo lento y progresivo y suele cursar con rigidez o dolor lumbar matutino de más de 30 minutos, que puede irradiar a las nalgas de forma simétrica o alternando a uno y otro lado. Además, suele alcanzar su punto álgido durante la segunda mitad de la noche, obligando al paciente a levantarse y caminar para notar sensación de alivio o el cese del dolor.
- Infecciones: puede acompañarse de fiebre, alteración del estado general.
- Tumores: puede haber antecedente de neoplasia conocida. El dolor puede ser mas agudo e intenso.
- Dolor visceral referido. Se acompaña de síntomas viscerales con exploración vertebral normal.

Es muy importante una correcta identificación del tipo de dolor para poder establecer un diagnóstico diferencial que ayude a identificar la causa y por tanto, a la realización de un tratamiento adecuado

CASO CLINICO 2. ESPONDILOARTRITIS PSORIÁSICA

Mujer de 55 años.

AP:

- No AMC. Dislipemia, no DM, no HTA. No cardiopatía ni broncopatía. Fumadora de 5-6 cigarrillos al día desde los 27 años.
- Diagnosticada en el año anterior de neoplasia quística de ovario derecho con masa pélvica quística compleja y sospecha de carcinomatosis peritoneal tras hallazgos de RM. Requirió histerectomía con doble anexectomía, apendicectomía, omentectomía y linfadenectomía pélvica bilateral. Tras estudio anatomopatológico se descartó la presencia de células malignas, siendo compatible con tumor borderline, teratoma quístico maduro.
- Tres meses después de la intervención ovárica, debuta con un cuadro de psoriasis pustulosa palmo-plantar.
- En tratamiento con Paracetamol/tramadol, Pregabalina, Acitretina y Fluoxetina.

EA:

- Remitida desde Urgencias por dolor axial generalizado de ritmo inflamatorio de un mes de evolución asociado a intensa rigidez y limitación funcional.
- Dolor y limitación articular de hombros y tumefacción de tobillo derecho. Resto de articulaciones periféricas sin alteraciones.

- No uveítis, no entesitis, no dactilitis, no sintomatología intestinal, no fiebre, no pérdida de peso ni otra sintomatología.

EF:

- Presenta gran rigidez axial de predominio cervical y lumbar. Limitación para abducción de hombros y artritis en tobillo derecho.
- Lesiones pustulosas palmo-plantares y descamación en cuero cabelludo, en relación con psoriasis diagnosticada en los meses previos
- BASDAI 8
- ASDAS 5,9

EC:

- Analítica: PCR 87 mg/L, VSG 74 mm/h, HLA B27, FR, ACPA y ANA negativos.
- Hemograma, bioquímica y sistemático de orina dentro de la normalidad.
- Radiografía de columna cervical, dorsal y lumbar presenta cambios degenerativos leves y anomalía de transición lumbosacra.
- Radiografía de articulaciones sacroilíacas sin alteraciones
- RM de columna total: destaca múltiples focos de edema en los vértices de los somas vertebrales desde T12 a S1, compatible con enfermedad articular inflamatoria.



JUICIO CLINICO:

La paciente es diagnosticada de Espondiloartropatía psoriásica con afectación axial y periférica.

TRATAMIENTO:

Inicia tratamiento con AINE y prednisona con mejoría parcial.

Se propone terapia biológica, pero la paciente rechaza, por lo que comienza tratamiento con metotrexato para control de su afectación articular periférica. Al mes de inicio se suspende Metotrexato por hipertransaminasemia. Cambia a Sulfasalazina con interrupción en pocos meses por el mismo motivo. Posteriormente comienza con Apremilast, teniendo que suspender por vómitos y diarrea. En la última revisión, acepta tratamiento biológico, se decide inicio con Ixelizumab, pendiente aún de valorar respuesta.

EVOLUCIÓN:

A pesar de la intolerancia a los distintos FAMEs y la negativa de la paciente a FAMEb, a los 6 meses de tratamiento con AINE y prednisona 7,5mg/día, presentó mejoría clínica y analítica de forma parcial con PCR 7 mg/L, VSG 40 mm/h, así como mejoría en el estudio de imagen. La resonancia de control al año evidencia mínimo foco de edema óseo en somas T5,T6, T7, T9, L1 y L5 con mejoría comparado con estudio previo.



DISCUSIÓN:

Las espondiloartritis (SpA) son un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas que presentan ciertas características comunes y tienen una prevalencia global estimada cercana al 2%. Entre ellas se incluyen la espondilitis anquilosante (EA), la artritis psoriásica (APs), la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, las artritis reactivas y las SpA indiferenciadas.

La etiología exacta de las espondiloartritis, es aún desconocida, pudiendo haber diferencias patogénicas en los distintos tipos de afectación axial, predominando la implicación del antígeno leucocitario HLA-B27 en la EA sobre las formas axiales de APs.

Diferentes estudios se han ocupado de estimar la frecuencia de diferentes manifestaciones asociadas a la espondiloartritis axial y la prevalencia de psoriasis se estima en alrededor del 20%. Visto desde el punto de vista de la APs, considerada como entidad nosológica independiente y definida por los criterios CASPAR, la prevalencia de formas predominantemente axiales es baja (5%).

Aspectos terapéuticos:

De acuerdo con el Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en SpA, los criterios para indicación de tratamiento biológico en APs con afección predominantemente axial son similares a los aplicados en EA. Asimismo, las herramientas recomendadas para la valoración de actividad de la enfermedad y las normas para monitorizar el tratamiento biológico son las mismas que para la EA. Por otro lado, las recomendaciones del Documento de Consenso distinguen entre formas axiales y periféricas, más allá de la presencia o no de psoriasis, la cual, suele asociarse más a las formas periféricas, aunque también puede estar presente en las formas axiales.

CASO CLINICO 3: ESPONDILOARTRITIS ENTEROPÁTICA

Paciente varón de 54 años.

AP:

- No AMC. No HTA, no dislipemia, no DM. No cardiopatía ni broncopatía. No hábitos tóxicos.
- Diagnosticado inicialmente de colitis ulcerosa hace 27 años, tratado con colectomía total. Ha presentado reservoritis posterior, múltiples ingresos por oclusión, suboclusión intestinal y estenosis de anastomosis. Recientemente cambio de diagnóstico a Enfermedad de Crohn. Ha recibido tratamiento con Prednisona, Mesalazina, Vedolizumab, hace 10 meses ha comenzado con Ustekinumab por parte de Digestivo.

IQ:

- Proctocolectomía total con reservorio ileo-anal. Dilatación por estenosis de anastomosis, oclusión intestinal, colecistectomía
- Tratamiento actual: Mesalazina, Ustekinumab, Prednisona a dosis variables de 10mg a 30mg según actividad intestinal

EA:

- Remitido desde la consulta de Digestivo por dolor articular cervical y lumbar de ritmo mixto con irradiación a nalgas así como poliartralgias migratorias de predominio en muñecas de unos 2 años de evolución.
- Presenta diarrea crónica en relación con su patología intestinal, unas 10-12 deposiciones diarias.
- No artritis, no psoriasis, no uvetis, no otra clínica acompañante

EF:

- Dolor en muñecas sin tumefacción evidente
- Dolor cervical con la rotación y con la presión de apófisis espinosas sin limitación.
- Apofisalgia lumbar y dolor en ambas sacroilíacas tanto a la presión directa como con la maniobra de FABERE
- Schober: 4cm

EC:

- Analítica: VSG y PCR normal. Hemograma, bioquímica y sistemático de orina Normal. HLA B27, FR, ACPA y ANA negativos.
- Rx c. cervical: disminución del espacio discal C5-C6, resto sin alteraciones
- Rx c. lumbar: leves cambios degenerativos L4-L5, L5-S1.
- Rx sacroilíacas: compatible con sacroilitis bilateral.
- RM c. lumbar: pequeña protrusión discal L4-L5. Fenómenos de sobrecarga facetarios.
- RM de sacroilíacas: irregularidad cortical en las superficies sacras e ilíacas con leve edema óseo en vertiente anterosuperior de articulación sacroilíaca derecha.



JUICIO CLÍNICO

Espondiloartritis enteropática

TRATAMIENTO

Tras tratamiento con Ustekinumab ha mejorado parcialmente la clínica intestinal y articular, persistiendo dolor lumbar y en nalga derecha.

Pendiente de valorar conjunto con Digestivo cambio a anti TNF.

DISCUSIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal engloba a dos entidades: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La EII es más frecuente en paciente de 20 y 30 años de edad. El riesgo de EII es 10-15 veces mayor en descendientes de familiares de primer grado. En ambos casos su etiopatogenia es desconocida, postulándose un aumento en la permeabilidad intestinal al paso de antígenos, especialmente bacterianos, que va a generar una respuesta inflamatoria excesiva que afectaría al intestino y a las articulaciones. El eje interleucina-23/interleucina-17 está involucrado en la base de la respuesta inflamatoria observada a nivel intestinal y articular. En cualquier caso, se desarrollan sobre una base genética predisponente. En el caso de la espondilitis anquilosante es bien conocida la implicación del antígeno leucocitario HLA-B27, el cual se asocia predominantemente con la afectación del esqueleto axial. En el caso de la EII este gen se ha relacionado con artritis, espondilitis, entesitis, eritema nodoso, uveítis y úlceras orales. Otros genes, más relacionados con la afectación articular periférica, son: HLA DRB1*0103, HLA B35, HLA B24, y HLA B44. También el gen CARD15 se asocia a la EII, especialmente a la EC.

La artritis asociada a la EII se incluye en la familia de las espondiloartritis. La presencia de manifestaciones articulares axiales o periféricas en un paciente con EII debe hacernos sospechar el diagnóstico, pero no existe ningún dato patognomónico que lo confirme. Ante la sospecha diagnóstica es importante valorar si cumplen criterios de clasificación del grupo ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) para espondiloartritis (axiales o periféricos).

En las formas axiales puede detectarse la presencia de sacroilítis, incluso asintomática, que facilitará la clasificación del cuadro como espondiloartritis axial. Otras técnicas de imagen de ayuda para detectar inflamación aguda son la resonancia magnética, método más sensible para detectar sacroileítis en pacientes con EII y la ecografía musculoesquelética, una técnica no invasiva y segura para detectar entesitis, erosiones óseas, sinovitis, bursitis y tenosinovitis.

Aspectos terapéuticos

Actividad física: la fisioterapia y el ejercicio pueden ayudar a preservar la movilidad.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): su utilización en la EII es controvertido, debido a su relación con episodios de exacerbación o aparición de recaídas. En este sentido, si bien no son fármacos totalmente contraindicados, se aconseja un uso prudente (menor dosis posible) y con un adecuado control de la EII. Estudios recientes sugieren que los COXIB (AINE inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2) serían menos nocivos en el intestino que los AINEs no selectivos, aunque se necesitan más estudios para acabar de confirmarlo.

Fármacos modificadores de la enfermedad: La sulfasalazina estaría indicada en presencia de artritis periférica leve, pero son pocos efectivos para la artritis periférica severa o el tratamiento de las espondiloartritis. En caso de fracaso terapéutico, se puede intentar metotrexato, más eficaz en la EC que en la CU y, en menor medida, valorar el uso de azatioprina, aunque con pocas evidencias sobre su eficacia.

Glucocorticoides: los glucocorticoides suelen utilizarse de forma local en casos de monoartritis o entesitis, y también pueden ser efectivos de forma sistémica en casos de poliartritis, pero la mayoría de los pacientes, con la disminución gradual, tienen recurrencias de las artritis.

Terapia biológica: estaría indicada en los casos en los que la enfermedad articular, ya sea axial o periférica, persiste activa a pesar del tratamiento farmacológico clásico. En ocasiones su indicación es consecuencia de la actividad intestinal y articular no controlada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Bardin LD, King P, Maher CG. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust.* 2017;206(6):268-73. PubMed PMID: 28359011
- 2 Chou R, Qaseem A, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011;154(3):181-9. PubMed PMID: 21282698. Texto completo
- 3 Chou R. Subacute and chronic low back pain: Surgical treatment. En: Atlas SJ, Sullivan DJ, editors. *UpToDate*; 2016 [consultado 3-2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/subacute-and-chronic-low-back-pain-surgical-treatment>
- 4 Humbría Mendiola A, Carmona L, Peña Sagredo JL, Ortiz AM; Grupo de Estudio EPISER. Impacto poblacional del dolor lumbar en España: resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29(10):471-8. Texto completo

- 5 Sociedad Española de Reumatología. ESPOGUÍA: guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. [[monografía en internet]]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2015
- 6 M. Dougados, S. Van der Linden, R. Juhlin, B. Huitfeldt, B. Amor, A. Calin, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 34 (1991), pp. 1218-1227
- 7 M. Rudwaleit, R. Landewé, D. Van der Heijde, J. Listing, J. Brandt, J. Braun, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*, 68 (2009), pp. 770-776
- 8 M. Rudwaleit, D. Van der Heijde, R. Landewé, J. Listing, N. Akkoc, J. Brandt, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*, 68 (2009), pp. 777-783
- 9 B. Vander Cruyssen, C. Ribbens, A. Boonen, H. Mielants, K. De Vlam, J. Lenaerts, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis*, 66 (2007), pp. 1072-1077
- 10 W. Taylor, D. Gladman, P. Helliwell, A. Marchesoni, P. Mease, H. Mielants, CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 54 (2006), pp. 2665-2673
- 11 D.D. Gladman. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 9 (2007), pp. 455-460
- 12 E. Collantes, P. Zarco, E. Muñoz, X. Juanola, J. Mulero, J.L. Fernández-Sueiro, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)*, 46 (2007), pp. 1309-1315
- 13 J.L. Fernández-Sueiro, A. Willisch, S. Pérttega-Díaz, J.A. Tasende, C. Fernández-Lopez, F. Galdo, et al. Evaluation of ankylosing spondylitis spinal mobility measurements in the assessment of spinal involvement in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*, 61 (2009), pp. 386-392
- 14 E. Collantes, J.L. Fernández-Sueiro, R. García-Vicuña, J. Gratacós, J. Mulero, S. Muñoz-Fernández, et al. Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF alfa en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*, 3 (2007), pp. S61-S71

- 15 Almodóvar González R, Zarco Montejo P. Otras espondiloartritis: artritis reactiva y artritis relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal. *Medicine*. 2013;11(31):1924-37.
- 16 Gheita TA, El Gazzar II, El-Fishawy HS, Aboul-Ezz MA, Kenawy SA. Involvement of IL-23 in enteropathic arthritis patients with inflammatory bowel disease: preliminary results. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):713-7
- 17 Gratacós Masmitja J, Moreno Martínez-Losa M. Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y otras artritis enteropáticas, En: Alperi López M, editor. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de enfermedades reumáticas. 6.ª ed. Madrid. Elsevier España, S.L.; 2014. p. 279-83.

Capítulo 4

Artritis Reumatoide. Concepto. Importancia del diagnóstico precoz. Criterios diagnósticos y de derivación

*Miguel Angel Belmonte Serrano
Arantxa Conesa Cantero
Antonio Lozano Saez*

Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Castellón

ARTRITIS REUMATOIDE – CONCEPTO Y CLINICA

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica de origen autoinmune que cursa con inflamación articular que afecta característicamente a las articulaciones de las manos y los pies, aunque puede involucrar a cualquier articulación del organismo. También puede afectar órganos internos como el corazón, pulmón, riñón, ojos y sistema nervioso. De no ser apropiadamente tratada conduce a la deformidad y lesión irreversible articular por destrucción de tendones y ligamentos, así como erosión inflamatoria del cartílago y del hueso. Si no se trata o no responde a la terapia, la inflamación y la destrucción de las articulaciones conducen a la pérdida de la función física, incapacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria y del entono laboral. La inflamación incontrolada puede tener otros riesgos para la salud, como enfermedad cardiovascular y osteoporosis.

Entre las alteraciones relacionadas con la artritis reumatoide y sus tratamientos destacan:

- Afectación articular
 - Artritis periférica con tendencia a erosiones y destrucción articular
 - Artritis en localizaciones especiales: atloaxoidea, cricoaritenoides, temporomandibular.
 - Amiotrofias por desuso o neuropatías o miopatía
- Afectación cutánea
 - Nódulos subcutáneos
 - Úlceras cutáneas
 - Vasculitis reumatoide de vaso pequeño (leucocitoclástica) o mediano (PAN)

- Afectación neurológica
 - Sde túnel carpiano
 - Mielopatía por afectación atloaxoidea
 - Mononeuritis múltiple
 - Depresión
- Afectación cardiopulmonar y vascular
 - Pleuritis reumatoide (glucosa baja en liq. Pleural)
 - Nódulos pulmonares (incluyendo sde. de Caplan)
 - Neumonitis por MTX
 - Pericarditis / Miocarditis
 - Insuficiencia cardíaca
 - Arteriosclerosis acelerada
 - Nódulos en válvulas cardíacas
- Afectación renal
 - Proteinuria por amiloidosis
 - Nefritis intersticial (AINEs)
 - Glomerulonefritis membranosa
- Afectación de mucosas
 - Sde. seco oral y/o ocular: Sde de Sjögren
 - Erosiones y aftas orales
- Afectación hematológica
 - Anemia ferropénica / anemia de inflamación crónica
 - Trombocitosis (RFA) / Trombopenia autoinmune (TPI)
 - Pancitopenia (en contexto de toxicidad por inmunosupresores)
 - Síndrome de Felty (AR, esplenomegalia y neutropenia)
 - Linfoma y leucemia de linfocitos grandes granulares
- Afectación ocular
 - Escleritis y epiescleritis
 - PUK (queratitis periférica ulcerativa)

Como vemos, se trata de una enfermedad sistémica que puede afectar diversos órganos y sistemas, y que por tanto requiere una evaluación sistemática y rigurosa.

EVALUACIÓN INICIAL

Debe sospecharse artritis reumatoide (AR) en el paciente adulto que presenta poliartritis inflamatoria persistente de varias semanas de evolución. La evaluación inicial de estos pacientes requiere una historia clínica y un examen físico cuidadosos, junto con pruebas de laboratorio seleccionadas para identificar las características que son hallazgos característicos de la AR o que sugieren un diagnóstico alternativo.

Nos centraremos especialmente en lo siguiente a efectos de obtener el diagnóstico¹:

- Realizar un **historial médico completo**, con especial atención al dolor articular, signos inflamatorios y la presencia, localización (articulaciones periféricas en lugar de raquis) y duración (al menos 30 minutos) de la rigidez matutina. La ausencia de otras afecciones o síntomas que sugieran un diagnóstico alternativo, como psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o una enfermedad reumática sistémica como el lupus eritematoso sistémico (LES), debe preguntarse para excluir otros trastornos.

Los síntomas de la artritis que han estado presentes durante un período breve (por ejemplo, menos de seis semanas) pueden deberse a una poliartrosis viral aguda más que a la AR. Cuanto más tiempo persistan los síntomas, más probable será el diagnóstico de AR. Por lo tanto, en los pacientes que se presentan precozmente se requiere una estrecha observación con frecuentes citas de seguimiento, con evaluaciones repetidas de la inflamación de las articulaciones y para valorar las elevaciones de los reactantes de fase aguda (RFA).

En un porcentaje de pacientes se requieren varias de estas visitas antes de que se establezca el diagnóstico diferencial entre AR y artritis de otras causas.
- Está indicado un **examen físico completo** para evaluar la sinovitis, incluida la presencia y distribución de articulaciones inflamadas o sensibles y movimiento articular limitado; buscamos también manifestaciones extraarticulares, como nódulos reumatoides; y signos de enfermedades, como LES o psoriasis, incluidas en el diagnóstico diferencial.
- Realizaremos las siguientes pruebas de laboratorio, que avalan el diagnóstico si es positivo y / o elevado:

 - **Factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA)**: realizamos pruebas de FR y ACPA cuando evaluamos inicialmente a un paciente con sospecha de AR. Los resultados de ambas pruebas son informativos, ya que un resultado positivo para cualquiera de las pruebas aumenta la sensibilidad diagnóstica general, mientras que la especificidad aumenta cuando ambas pruebas son positivas. A pesar de esto, ambas pruebas pueden ser negativas al inicio hasta en el 50 por ciento de los pacientes y permanecen negativas durante el seguimiento en el 20 por ciento de los pacientes con AR.

Para la mayoría de los pacientes, las pruebas serológicas serán positivas ya en la visita inicial. Sin embargo, cuando el diagnóstico es incierto, repetir un análisis serológico para ACPA y FR 6 a 12 meses después de la evaluación inicial puede identificar a las personas que desarrollan evidencia serológica (seropositivi-

dad). Una vez que se establece el diagnóstico de AR, no es necesario ni útil realizar pruebas seriadas de estas serologías para la monitorización de la enfermedad ya que no suelen modificarse con el tratamiento ni con la actividad inflamatoria.

- **Reactantes de fase aguda (RFA):** Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) suelen estar elevadas en la AR. Estos elementos son importantes para evaluar y monitorizar la inflamación sistémica durante el curso de la enfermedad. La PCR es más sensible y específica que la VSG para detectar inflamación, si bien hay pacientes que solo elevan una de ambas, o a veces ninguna.
- Realizaremos las siguientes pruebas adicionales en todos los pacientes, ya que pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial de la AR y para monitorizar la actividad o progresión de la enfermedad y la seguridad de la medicación:
 - **Anticuerpos antinucleares (ANA):** un ANA negativo ayuda a excluir el LES y otras enfermedades reumáticas sistémicas; sin embargo, los ANA pueden ser positivos hasta en un tercio de los pacientes con AR y no implican peor pronóstico ni mayor actividad inflamatoria. En pacientes con ANA positivo se deben realizar pruebas de ADN anti-bicatenario y de anticuerpos anti-Smith ya que estos anticuerpos tienen una alta especificidad para el LES.
 - Hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas, pruebas de función hepática y renal, ácido úrico sérico y un análisis de orina: el hemograma puede mostrar anemia (de trastornos crónicos o mixta con ferropenia) y/o trombocitosis en casos de inflamación persistente. La presencia de anomalías en las pruebas hepáticas y renales sugiere complicaciones del tratamiento o bien un trastorno distinto de la AR; si estas alteraciones son causadas por condiciones comórbidas, pueden afectar a las opciones terapéuticas o la dosificación de los fármacos. La hiperuricemia es motivo de pruebas adicionales como la artrocentesis para la búsqueda de cristales para excluir la gota. Cabe destacar que la gota poliarticular se puede confundir clínicamente con la AR si bien suele asociarse a otros elementos, como tofos subcutáneos característicos.
 - Radiografías de tórax, de las manos, muñecas y pies: obtenemos radiografías articulares durante la evaluación inicial principalmente como punto de referencia para seguir la progresión de la enfermedad. Sin embargo, es rara la aparición de erosiones articulares características en pacientes que presentan síntomas

incipientes, pero cuando existen ayudan en el diagnóstico. Además, en pacientes con otros trastornos como artritis psoriásica, espondiloartropatía, gota o condrocalcinosis, los cambios radiográficos más característicos de estos trastornos pueden indicar un diagnóstico alternativo. La RX de tórax basal es útil para descartar otras causas de artritis, para estadiaje (ej: derrame pleural, fibrosis pulmonar, pericarditis) y como paso previo al tratamiento biológico. Siempre es deseable realizar también la proyección lateral para descartar fracturas vertebrales y patología retrocardíaca.

- Realizaremos los siguientes estudios en pacientes seleccionados:
 - **Estudios serológicos para la infección:** en pacientes con una historia muy corta (por ejemplo, menos de seis semanas), particularmente aquellos que son seronegativos para ACPA y FR, interesa tener pruebas serológicas para parvovirus B19 humano, virus de la hepatitis B (VHB) y la hepatitis C (VHC). En áreas endémicas de la enfermedad de Lyme, también realizamos estudios serológicos para *Borrelia*, aunque la enfermedad de Lyme produce mayormente oligoartritis. En las personas que viven o han viajado a partes del mundo donde prevalecen las enfermedades virales transmitidas por picadura de mosquitos (*Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*), se debe descartar infección por el virus de Chikungunya en pacientes con fiebre y artralgia, ya que esto puede ir seguido de una poliartritis crónica; el diagnóstico se confirma mediante pruebas serológicas. Otras enfermedades transmitidas por mosquitos, como el Zika o el dengue, deben descartarse en el contexto clínico apropiado.
 - **Análisis de líquido sinovial:** realizaremos artrocentesis y análisis de líquido sinovial para el diagnóstico o la exclusión de gota, pseudogota o una artritis infecciosa si hay derrame articular y si hay incertidumbre con respecto al diagnóstico, particularmente en el contexto de una monoartritis, oligoartritis, o inflamación articular asimétrica. El estudio del líquido sinovial debe incluir un recuento y diferencial de células, búsqueda de cristales con microscopio de luz polarizada y tinción de Gram con cultivo (si se sospecha una infección).
 - **Imágenes** por resonancia magnética nuclear (RMN) y ultrasonido (US): los estudios de RMN y la ecografía no tienen un papel establecido en la evaluación de rutina de los pacientes con poliartritis. Sin embargo, la resonancia magnética y la ecografía son más sensibles que la radiografía simple para detectar inflamación en articulaciones y tendones y pueden ser útiles para

establecer la presencia de sinovitis en pacientes con radiografías normales e incertidumbre con respecto al diagnóstico o la presencia de inflamación, como pacientes con obesidad o con hallazgos dudosos en la exploración. Las anomalías como la sinovitis, la osteítis y la erosión observadas en los estudios de imágenes deben considerarse compatibles con la AR, pero no son totalmente específicas ya que pueden observarse en otras afecciones.

DIAGNÓSTICO

Cabe señalar que el diagnóstico debe realizarse teniendo en cuenta toda la información disponible, obtenida de la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias. El diagnóstico de artritis reumatoide (AR) se puede establecer cuando están presentes las siguientes características clínicas:

- Artritis inflamatoria, que habitualmente afecta a cuatro o más articulaciones.
- Factor reumatoide (FR) positivo y / o anticuerpo anti-péptido citrulinado cíclico (ACPA).
- Niveles elevados de RFA: proteína C reactiva (PCR) o velocidad de sedimentación globular (VSG).
- Se deben excluir enfermedades con características clínicas similares. En particular: artritis psoriásica, poliartritis viral aguda, gota poliarticular o enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico, espondiloartropatías y colagenosis como el lupus eritematoso sistémico (LES).
- Duración de la clínica inflamatoria articular superior a seis semanas.

Estos elementos diagnósticos son consistentes con los criterios de clasificación de 2010 del American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) para la AR².

Respecto a los elementos diagnósticos y evolutivos cabe hacer algunas puntualizaciones.

Artritis inflamatoria: la artritis suele estar presente en las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP) de las manos. Las muñecas también suelen estar afectadas, al igual que las articulaciones metatarsofalángicas (MTP) de la segunda a la quinta en los pies, pero cualquier articulación de las extremidades superiores o inferiores puede verse afectada. La poliartritis simétrica, particularmente de las articulaciones MCF, MTP y / o IFP, sugiere fuertemente AR. Aunque la afectación de la articulación interfalángica distal (IFD) puede ocurrir en pacientes con AR, la artritis de IFD sugiere mas bien un diagnóstico de artrosis o artritis psoriásica.

Serología: el FR se presenta en el 70 al 80 por ciento de los pacientes con AR. Su utilidad diagnóstica está limitada por su especificidad relativamente baja, ya que se son también positivos el 5 al 10 por ciento de las personas sanas, el 20 al 30 por ciento de las personas con LES, prácticamente todos los pacientes con crioglobulinemia mixta (generalmente causada por infecciones por el virus de la hepatitis C [VHC]) y en aquellos con muchas otras afecciones inflamatorias. Los títulos más altos de FR (al menos tres veces el límite superior de lo normal) tienen una especificidad algo mayor para la AR. Cabe notar que la prevalencia de FR positivo en individuos sanos aumenta con la edad, pero en títulos bajos.

Los anticuerpos contra péptidos citrulinados generalmente se miden mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) utilizando proteínas citrulinadas como antígeno. Los ACPA tienen una sensibilidad similar al FR para la AR, pero tienen una especificidad mucho mayor (95 a 98 por ciento)³. La especificidad es mayor en pacientes con títulos más altos de ACPA (al menos tres veces el límite superior de la normalidad).

Reactantes de fase aguda: las elevaciones del nivel de VSG y / o PCR son consistentes con la presencia de un estado inflamatorio, como AR. Niveles normales de reactantes de fase aguda pueden ocurrir en pacientes con AR no tratados, pero es poco frecuente. El grado de elevación de estos reactantes de fase aguda varía con la gravedad de la inflamación y la sinovitis. Por ejemplo, una VSG de 50 a 80 no es infrecuente en pacientes con AR activa. En comparación, se puede observar una VSG de 20 a 30 con solo unas pocas articulaciones de actividad leve a moderada. Aunque los niveles elevados de reactantes de fase aguda no son específicos de la AR, a menudo son útiles para distinguir las afecciones inflamatorias de los trastornos no inflamatorios que se presentan con síntomas musculoesqueléticos (por ejemplo, artrosis o fibromialgia).

Nódulos reumatoides: Se presentan en 20-30% de los pacientes, frecuentemente en manos, codos y superficies de fricción. En general son de aparición tardía, tienden a exacerbarse con el tratamiento de metotrexato, y se asocian con frecuencia al FR y al ACPA. Su histología es característica con un centro de necrosis fibrinoide y linfocitos e histiocitos en empalizada a su alrededor. No son patognomónicos dado que también aparecen en el lupus sistémico y otras colagenosis, aunque mas raramente. Su presencia refuerza notablemente la impresión diagnóstica de AR.

Pacientes que no cumplen los criterios anteriores: el diagnóstico de AR también se puede realizar en pacientes sin todos los criterios descritos previamente, estableciendo situaciones especiales:

- AR seronegativa: los pacientes que carecen tanto de FR como de ACPA pueden ser diagnosticados con AR en función de los hallazgos característicos de la AR si se cumplen las exclusiones apropiadas.

das. Dichos pacientes con AR seronegativa difieren de los pacientes positivos para ACPA genéticamente y en sus riesgos ambientales, la gravedad de la enfermedad y la respuesta clínica a algunos medicamentos⁴. Se necesitan más investigaciones para caracterizar mejor a esta población.

- AR de inicio reciente: para evitar retrasos en el inicio del tratamiento de los pacientes con una presentación grave de la enfermedad, los pacientes con enfermedad de menos de seis semanas pueden ser diagnosticados con AR si presentan hallazgos característicos antes citados, incluidos los ACPA, si se obtienen pruebas serológicas virales negativas, y si se han cumplido otras exclusiones apropiadas.
- AR inactiva: los pacientes sin artritis activa o con reactantes de fase aguda elevados (p. Ej., Debido al tratamiento de una enfermedad de inicio reciente o con una enfermedad de larga duración) pueden ser diagnosticados con AR en base a hallazgos previos bien documentados característicos de AR, especialmente en presencia de pruebas de FR y ACPA, y/o erosiones óseas típicas en la radiografía, en ausencia de un diagnóstico alternativo más probable.

Los pacientes de las diversas categorías anteriores, y otros pacientes que deben ser diagnosticados con AR pero que no cumplen con los criterios estándar, generalmente tendrán hallazgos que son consistentes con los criterios de clasificación ACR / EULAR de 2010 para AR [8,9]. Estos criterios se desarrollaron para la clasificación de pacientes con AR con el propósito de realizar estudios epidemiológicos y ensayos clínicos, no realmente para el diagnóstico clínico. Sin embargo, las mismas características que son valiosas en la clasificación tienden a ser útiles para el diagnóstico en la práctica clínica. Se requieren más estudios para establecer su utilidad como criterio diagnóstico en la práctica general.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

En 1987 el American College of Rheumatology (ACR) estableció unos criterios diagnósticos para la artritis reumatoide consistentes en 5 elementos clínicos más la presencia de factor reumatoide y de alteraciones radiográficas⁵. Estos criterios se formularon para distinguir a los pacientes con artritis reumatoide (AR) establecida de los pacientes con otras enfermedades reumáticas, pero muestran una baja sensibilidad para detectar la artritis reumatoide en fase precoz. La población sobre la que se validaron estos criterios era artritis reumatoide establecida de una media de 7 años de evolución.

Los actuales criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) y de la European League Against Rheumatism (EULAR) da-

tan de 2010 y se centran en las características que identificarían a los pacientes en una etapa más temprana de la enfermedad². Estos criterios de 2010 se centraron en identificar los factores que podrían permitir la identificación de los pacientes con artritis indiferenciada en los que el riesgo de persistencia de síntomas o daño estructural los hace candidatos para la iniciar tratamiento con fármacos antirreumáticos (FAME).

CRITERIOS ACR / EULAR DE 2010

Para clasificar un paciente como AR definida se precisa confirmar sinovitis en al menos una articulación (condición obligatoria), la ausencia de un diagnóstico alternativo que explique mejor la sinovitis y alcanzar una puntuación total de al menos 6 de un total posible de 10 de puntos obtenidos en los cuatro dominios siguientes:

- Número y ubicación de las articulaciones afectadas.
 - 2 a 10 articulaciones grandes (considerando hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos) = 1 punto
 - 1 a 3 articulaciones pequeñas (considerando las articulaciones MTF, articulaciones IFP, articulaciones MTF segunda a quinta, y carpos) = 2 puntos
 - Artritis en 4 a 10 articulaciones pequeñas = 3 puntos
 - Más de 10 articulaciones (incluida al menos 1 articulación pequeña) = 5 puntos
- Positividad serológica (factor reumatoide y/o anticuerpo anti-péptido citrulinado)
 - Positivo bajo (menos de 3 veces el límite superior de lo normal [LSN]) = 2 puntos
 - Positivo alto (mayor que tres veces el LSN) = 3 puntos
- Respuesta de fase aguda elevada (velocidad de sedimentación globular [VSG] o proteína C reactiva [PCR]) por encima del LSN = 1 punto
- Duración de los síntomas al menos seis semanas = 1 punto
Como vemos, se contempla la posibilidad de clasificar como AR a un paciente con artritis de menos de 6 semanas. Además de aquellos pacientes que cumplen con los criterios anteriores, los siguientes pacientes se clasificarían también como pacientes con AR:
- Pacientes con **enfermedad erosiva** típica de AR con antecedentes compatibles con el cumplimiento previo de los criterios anteriores.
- Pacientes con enfermedad de larga duración, incluidos aquellos cuya enfermedad está inactiva (con o sin tratamiento) que hayan cumplido previamente con los criterios anteriores según los datos disponibles retrospectivamente.

Diversos estudios han comparado la eficiencia de los criterios de 1987 respecto a los de 2010. En un análisis secundario de la Cohorte SAVE se comparó el rendimiento diagnóstico de ambos criterios en 300 pacientes con artritis de inicio tomando como patrón oro el diagnóstico por un experto o el uso de fármacos moduladores de enfermedad reumática (FAME) a las 52 semanas de seguimiento⁶. Los criterios 2010 resultaron más sensibles que los de 1987 tanto por el criterio de inicio de FAME como por el diagnóstico de un experto; sin embargo, los criterios 2010 fueron menos específicos para ambos patrones oro.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN VS. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

En este momento cabe hacer una reflexión sobre los conceptos de criterios de clasificación de una enfermedad versus proceso de diagnóstico, que habitualmente se estiman como entidades diferentes. Es bien conocido que **los criterios de clasificación se diseñan con la intención de seleccionar pacientes con características específicas para ser incluidos en ensayos clínicos**, de modo que en ellos prima la especificidad, mientras que en los llamados criterios de diagnóstico es más importante tener una alta sensibilidad para no dejar pacientes sin tratamiento. Sin embargo, en realidad sabemos que el diagnóstico médico es inherentemente un proceso de clasificación⁷ en el que a partir de los datos del paciente intentamos encajarlo dentro de una de las clases establecidas en una taxonomía predefinida, como por ejemplo CIE9. Así pues, aunque el proceso de diagnóstico y los criterios de clasificación no son exactamente lo mismo (ver tabla 1) en numerosas ocasiones utilizamos los criterios de clasificación para confirmar el diagnóstico de un paciente. En cualquier caso, en ambas opciones existirán falsos positivos (cumplen criterios pero no tienen la enfermedad) y falsos negativos (no cumplen criterios pero sí tienen la enfermedad).

Tabla 1: Diferencias entre criterios de clasificación y 'criterios' diagnósticos

	Criterios de Clasificación	Proceso ['Criterios'] de Diagnóstico
Objetivo	Seleccionar apropiadamente pacientes para ensayos clínicos	Diagnosticar pacientes con una enfermedad determinada
Número de ítems	Pocos, los imprescindibles para seleccionar bien a los candidatos para estudios clínicos	Todos los datos diagnósticos disponibles que permitan el diagnóstico del paciente
Selección de ítems	Estudio estadístico / epidemiológico elaborado	A criterio del médico a cargo del paciente
Énfasis	Especificidad (evitar falsos positivos)	Sensibilidad (evitar falsos negativos)
Umbral de criterio	Fijo, bien establecido (cualitativo o ponderado)	Indeterminado / arbitrario

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El dolor articular que involucra las manos es una presentación clínica común para una variedad de afecciones, por lo que se deben considerar otros diagnósticos en el diagnóstico diferencial de la artritis reumatoide (AR). La evaluación de pacientes con dolor poliarticular y las características de los trastornos que se incluyen en el diagnóstico diferencial de la AR se describen a continuación.

1. POLIARTRITIS VIRALES

Varias infecciones virales pueden causar una poliartritis aguda de mayor o menor duración.

- Las infecciones virales como la rubéola⁸, el parvovirus B19⁹ y el virus de la hepatitis B (VHB) pueden causar un síndrome de poliartritis aguda que puede confundirse con la poliartritis inflamatoria de la AR. Sin embargo, el síndrome suele ser de corta duración, de unos pocos días a varias semanas y rara vez más de seis semanas. El virus de la hepatitis C (VHC) puede causar poliartritis u oligoartritis en una minoría de pacientes, pero se asocia más comúnmente con artralgias.

Las pruebas serológicas pueden ayudar a identificar pacientes con VHB, VHC o parvovirus humano B19 en algunas personas con enfermedad temprana, pero no siempre se puede excluir una etiología viral hasta que los síntomas estén presentes durante al menos seis a ocho semanas en ausencia de pruebas serológicas de diagnóstico para un virus específico. A diferencia del factor reumatoide (FR) (que puede ocurrir en pacientes con una variedad de infecciones, incluida la infección por VHC), los anticuerpos antipéptido citrulinado (ACPA) suelen ser negativos en pacientes con VHC sin AR. Para las presentaciones de la enfermedad leve, los tratamientos sintomáticos pueden ser apropiados para los síntomas que duran menos de seis semanas.

- Los alfavirus, cada vez más notificados en viajeros, son virus de ARN transmitidos por mosquitos que se distribuyen a nivel mundial y que causan epidemias de poliartritis / artralgia¹⁰. Entre todos los virus que pueden causar artritis, los alfavirus son especiales porque casi todas las infecciones sintomáticas en adultos provocan síntomas en las articulaciones. El período de incubación dura desde varios días hasta tres semanas; la infección se asocia típicamente con una tríada de fiebre, artritis y exantema. Sin embargo, es posible que no estén presentes todos los aspectos de la tríada, lo que dificulta el diagnóstico.

Uno de estos alfavirus, el Chikungunya, se ha convertido en una enfermedad mundial con un aumento de los viajes por el mundo y ha provocado grandes brotes en Italia, India, islas del Océano Índico y en la región del Caribe y los países circundantes¹¹. Los pacientes con enfermedad más persistente pueden imitar la AR seronegativa clínicamente en un grado suficiente para satisfacer los criterios de clasificación de 2010 para la AR si no se aprecian los síntomas iniciales de fiebre y exantema y los antecedentes de viaje a una región endémica.

Las infecciones por alfavirus generalmente se resuelven entre tres y seis meses. El diagnóstico de infección por alfavirus puede realizarse mediante pruebas serológicas apropiadas en viajeros de áreas endémicas con síntomas artríticos persistentes.

- Se ha notificado una artritis de grandes articulaciones en asociación con el virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-I). Estas infecciones a veces se asocian con la presencia de FR (generalmente en títulos bajos), anticuerpos antinucleares (ANA) y reactantes de fase aguda elevados. Las infecciones por HTLV-I generalmente se pueden distinguir de la AR por el hallazgo de anticuerpos antivirales específicos y la naturaleza típicamente autolimitada de la artritis asociada con HTLV-I. Las pruebas se pueden considerar en áreas endémicas.

2. OTRAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS SISTÉMICAS

La AR temprana puede ser difícil de distinguir de la artritis del lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, dermatomiositis (DM) o síndromes superpuestos como la enfermedad mixta del tejido conectivo. El FR también puede estar elevado en otras enfermedades reumáticas sistémicas, sobre todo en el síndrome de Sjögren. A diferencia de la AR, estos trastornos generalmente se caracterizan por la presencia de otras características sistémicas, como erupciones, sequedad de boca y ojos secos, miositis o nefritis, y por varios autoanticuerpos que no se observan con frecuencia en la AR. Además, las respuestas relativas de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) pueden estar menos correlacionadas entre sí en otras enfermedades, particularmente en el LES, que en la AR. Mientras que ambos se elevan comúnmente en la AR, la PCR a menudo es normal o solo está mínimamente elevada en pacientes con LES activo, incluso cuando la VSG está elevada.

En conjunto, el patrón de enfermedad de larga duración, rigidez matutina, artritis simétrica, nódulos subcutáneos y las deformidades características de la AR no se desarrollan en otros trastornos. Hay varias excepciones a esta observación:

- La rigidez matutina es común a todas las artritis inflamatorias. La artritis simétrica se observa también en pacientes con LES y puede estar presente en otros trastornos. También pueden aparecer nódulos subcutáneos en pacientes con LES similares a los que se observan en la AR; y por otra parte algunas lesiones nodulares (incluyendo tofos) pueden simular nódulos reumatoides.
- Se ha descrito una artritis erosiva en algunos síndromes superpuestos, particularmente aquellos asociados con anti-tRNA sintetetasas y anticuerpos anti-U1 RNP.
- La artropatía de Jaccoud, con deformidades reductibles en los dedos de tipo ‘cuello de cisne’ pero sin erosiones articulares, ocurre en hasta un 5 a 10 por ciento de los pacientes con síndrome de Sjögren o LES y también puede ocurrir en sarcoidosis.

Reumatismo palindrómico: Es un tipo de artritis intermitente en la que se producen episodios de inflamación articular que afectan a una o dos zonas articulares que duran horas o pocos días, con períodos de remisión intercrítica que pueden durar de días a meses. Algunos pacientes eventualmente desarrollan una enfermedad reumática bien definida, siendo la más común la AR (que varía del 28 al 67 por ciento); algunos de los pacientes restantes desarrollan LES y otros trastornos sistémicos. Los pacientes con ACPA tienen más probabilidades de progresar a una AR definida¹².

3. ARTROSIS

La artrosis o osteoartritis (OA) se puede confundir con la AR en el paciente de mediana edad o mayor cuando están involucradas las pequeñas articulaciones de las manos. Sin embargo, los diferentes patrones de afectación clínica suelen permitir un diagnóstico correcto. Los siguientes son elementos a considerar:

- La OA de los dedos afecta típicamente a las articulaciones interfalángicas distales (IFD) y con frecuencia se asocia con los nódulos de Heberden (IFD) y Bouchard (IFP). Por el contrario, la AR afecta típicamente a la MCF y las articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y no se asocia con los nódulos de Heberden.
- La articulación trapezometacarpiana (TPZMC) del pulgar suele estar afectada en la artrosis (rizartrosis) pero no en la AR.
- La hinchazón de las articulaciones es dura y ósea en la OA. Por el contrario, las articulaciones blandas, cálidas, almohadilladas y sensibles son típicas de la AR.
- La rigidez matutina o tras el reposo es una característica muy común de la AR, pero es relativamente poco común en la OA. La rigidez matutina en la OA, cuando está presente, suele ser transitoria

o no dura más de unos pocos minutos, a diferencia de la rigidez más sostenida (>1 hora) típica de la AR.

- Las radiografías también ayudan a distinguir la AR de la OA. La OA se caracteriza por un estrechamiento del espacio articular por pérdida de cartílago y osteofitos por remodelación ósea, pero no por erosiones ni quistes.
- La OA se asocia clásicamente a FR y ACPA negativos, con valores normales de reactantes de fase aguda. Debe recordarse que el FR puede ser positivo en pacientes mayores.
- La **artrosis erosiva** es una variante de OA más agresiva, que puede causar artritis severa y rápidamente progresiva en las pequeñas articulaciones de las manos, a menudo de inicio en la mediana edad. Puede haber hinchazón en las IFP con erosión de la articulación central. Se puede distinguir de la AR por los hallazgos característicos en las radiografías (IFP en gaviota), así como por la falta de inflamación sistémica y marcadores serológicos. Es un trastorno muy invalidante a nivel de dedos de las manos.

4. ENFERMEDADES DE PARTES BLANDAS

- **Tenosinovitis estenosante:** la patología del tendón de la mano es común entre pacientes con diabetes, enfermedad de la tiroides o factores de riesgo ocupacional, y puede parecerse al dolor de mano y la tenosinovitis que se observan en algunos pacientes con AR. El estrechamiento de las vainas de los tendones flexores puede provocar la activación o el bloqueo de los dedos y remitir el dolor a los dedos, especialmente durante la actividad (“Dedo en gatillo”). El dolor de mano puede estar presente incluso en ausencia de un desencadenante manifiesto. La **queiroartropatía diabética** es una condición relacionada que resulta en dificultad en la extensión de los dedos de la mano. Se puede distinguir la patología del tendón de la AR al provocar dolor sobre los tendones flexores en la base del dedo y por la ausencia de sinovitis en las articulaciones de la mano.
- **Síndrome del túnel carpiano:** La sinovitis en la muñeca por AR también puede causar atrapamiento del nervio mediano y la presencia de síntomas clásicos del síndrome del túnel carpiano. Por tanto, la presencia del síndrome del túnel carpiano no excluye la AR concurrente. Una sensación de hinchazón de la mano junto con ardor y entumecimiento, que a menudo se experimenta por la noche o por la mañana, son síntomas comunes de atrapamiento del nervio mediano. Se debe considerar el síndrome del túnel carpiano en pacientes que demuestren un signo de Tinel o Phalen positivo,

que tengan atrofia tenar y / o muestren debilidad del pellizco al coger una hoja de papel.

5. ARTRITIS REACTIVA Y ARTRITIS DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La artritis reactiva a menudo se presenta como una monoartritis u oligoartritis en articulaciones grandes, como las rodillas, y la AR también puede presentarse ocasionalmente de esta manera.

Los siguientes hallazgos en la historia, el examen físico u otras evaluaciones son más consistentes con la artritis reactiva que con la AR:

- Historial de uretritis o infección entérica reciente
- Patrón asimétrico de afectación articular, especialmente con afectación MMII.
- Síntomas o signos de entesopatía (inflamación en el lugar donde un tendón se inserta en un hueso, p. Ej., El punto de inserción del tendón de Aquiles en el talón)
- Queratodermia blenorragica o balanitis circinada
- Evidencia radiológica de sacroileítis y / o espondilitis
- La presencia de antígeno leucocitario humano (HLA) -B27

La participación de las manos en la artritis reactiva no plantea un dilema diagnóstico tan grande como el de las rodillas. La artritis de la mano es más asimétrica que en la AR. Además, la artritis reactiva a menudo afectará no solo a la articulación, sino también al tendón, la entesis y los tejidos circundantes del dedo, dando lugar a una inflamación característica en forma de salchicha de los dedos de las manos (o los dedos de los pies si los pies están afectados). Esto es muy típico de la artritis psoriásica.

La **artritis asociada con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)** u otros trastornos gastrointestinales (GI) también es parte del diagnóstico diferencial. Si bien la artritis relacionada con EII es más comúnmente una artritis oligoarticular de articulaciones grandes o una espondiloartritis con sacroileítis, los pacientes con EII pueden desarrollar una poliartritis periférica con compromiso prominente de las articulaciones MCF que puede confundirse con AR. Este trastorno puede pasarse por alto si los síntomas abdominales o los síntomas de diarrea y / o sangre o moco en las heces no son prominentes o no se buscan específicamente en la anamnesis.

6. ARTRITIS PSORIÁSICA

La artritis psoriásica puede ser difícil de distinguir de la AR porque se puede observar una poliartritis simétrica en ambos trastornos¹³. Generalmente hacemos el diagnóstico de artritis psoriásica en pacientes que también tienen psoriasis y son seronegativos para FR y ACPA. Por otra parte, diagnosticamos AR en aquellos con una poliartritis simétrica que son seropositivos para al me-

nos uno de estos anticuerpos, ya que la psoriasis cutánea es muy común. Sin embargo, las pruebas serológicas y los hallazgos cutáneos pueden no ser informativos, ya que los pacientes con AR pueden no tener FR o ACPA (p. Ej., AR seronegativa) y los síntomas articulares de la artritis psoriásica pueden preceder a la aparición de la enfermedad cutánea por muchos años. Estos pacientes deben ser evaluados y seguidos para detectar otros signos más característicos de la artritis psoriásica, como alteraciones en las uñas o entesitis; ocasionalmente un paciente presenta características superpuestas de ambos trastornos. Dado que el manejo en esta etapa es muy similar entre estos trastornos, no es necesario distinguir las dos entidades para iniciar la terapia.

En algunos pacientes con poliartritis inflamatoria simétrica, la única pista para el diagnóstico de artritis psoriásica son los antecedentes familiares de psoriasis. Sin embargo, en la mayoría de los casos los hallazgos de psoriasis cutánea, cambios en las uñas (onicodistrofia), dedos en salchicha o afectación oligoarticular asimétrica de grandes articulaciones o de la columna y/o artritis mutilante ayudan a distinguir las dos entidades.

7. POLIMIALGIA REUMÁTICA

La polimialgia reumática (PMR) a veces se puede confundir con AR en pacientes que presentan artritis más limitada mayores de 50 años que son seronegativos o tienen un título de FR bajo. A diferencia de la AR, la PMR suele asociarse con artromialgias marcadas en los hombros y los muslos, y la afectación articular tiende a ser más leve, más limitada y, con mayor frecuencia, asimétrica.

Por lo tanto, la rigidez es más axial en la PMR y produce dificultad para levantarse de la cama, mientras que la rigidez en las pequeñas articulaciones de las manos y otras articulaciones afectadas predomina en la AR. También puede presentarse afectación de pequeñas articulaciones de las manos similares a la AR en pacientes con PMR.

La clínica de la PMR tiende a responder de forma excelente e inmediata a dosis moderadas de glucocorticoides, lo que es de gran ayuda para clasificar correctamente un paciente mayor de 60 años con reactantes elevados.

8. ARTRITIS MICROCRISTALINAS

Estas artritis (gota y enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico [CPPD; pseudogota]) suelen cursar con crisis agudas pero pueden cronicarse e incluso asumir una distribución poliarticular. El diagnóstico se establece por el hallazgo de cristales de urato o pirofosfato cálcico, respectivamente, en los líquidos sinoviales. La presencia de tofos en la exploración física, la falta de detección de marcadores serológicos de AR y la aparición característica de erosiones gotosas también son útiles para distinguir la AR de la gota poliarticular. La condrocalcinosis en las radiografías es útil para

distinguir la CPPD de la AR. Dado que la artritis microcristalina no es infrecuente, su presencia no excluye el diagnóstico de AR y pueden coincidir en pacientes seropositivos para AR o FR.

9. ARTRITIS INFECCIOSAS

- **Artritis de Lyme:** la artritis es una manifestación tardía de la enfermedad de Lyme; se presenta principalmente en personas que viven o viajan a áreas endémicas de la enfermedad de Lyme. Se caracteriza por una artritis inflamatoria intermitente o persistente en algunas articulaciones grandes, por lo general monoartritis de la rodilla. Las articulaciones más comúnmente afectadas después de la rodilla son: el hombro, el tobillo, el codo, la articulación temporomandibular y la muñeca. Las artralgias migratorias sin artritis franca pueden ocurrir durante la enfermedad de Lyme temprana. El diagnóstico de artritis de Lyme generalmente se realiza mediante pruebas serológicas, y varias características clínicas ayudan a distinguir la artritis de Lyme de la AR. La afectación de las pequeñas articulaciones de las manos y los pies es poco común en pacientes con artritis de Lyme. Además, muchos, pero no todos, los pacientes con artritis de Lyme tienen antecedentes de eritema migratorio u otras manifestaciones tempranas de la enfermedad. En la forma crónica es frecuente la afectación neurológica.
- **Artritis sépticas:** la artritis séptica por infección bacteriana o fúngica directa a la articulación suele ser monoarticular, pero puede producirse poliartritis, como es el caso de la artritis gonocócica. El diagnóstico se establece mediante el cultivo del patógeno del líquido sinovial o de la sangre. Los pacientes con artritis séptica pueden tener fiebre y/o mal estado general al ingreso, según el estadio de su infección y la presencia de medicamentos que pueden enmascarar la infección (p. Ej., glucocorticoides). La leucocitosis en sangre con desviación a la izquierda es común, pero no siempre está presente. Se requiere un umbral de sospecha bajo para detectar precozmente la infección, particularmente en sujetos inmunocomprometidos. Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de infecciones articulares por estar inmunocomprometidos, tanto por los tratamientos como por la propia enfermedad. Los cambios en el líquido sinovial, que incluyen granulocitosis y niveles bajos de glucosa, son similares a los que se dan en la AR.

10. SÍNDROME DE HIPERMOVILIDAD Y FIBROMIALGIA

El dolor, más que la rigidez o la hinchazón, es el síntoma dominante de los dos trastornos comunes, el síndrome de hipermovilidad¹⁴ (que incluye

el trastorno del espectro de hipermovilidad y el síndrome de Ehlers-Danlos tipo hipermovilidad) y la fibromialgia¹⁵. Aunque los síndromes de hipermovilidad y la fibromialgia pueden tener semejanzas superficiales con la AR debido a la presencia de poliartralgia, existen importantes **características distintivas**:

- Los síndromes de hipermovilidad están asociados con articulaciones hiperextensibles y los pacientes carecen de signos de sinovitis.
- La fibromialgia se asocia con puntos sensibles en sitios no articulares y dolor crónico generalizado. Sin embargo, no hay evidencia de sinovitis, como hinchazón, calor o disminución de movilidad articular, aunque los pacientes pueden mostrar dolor en la línea articular en el examen físico.
- Ni los síndromes de hipermovilidad ni la fibromialgia se asocian con títulos significativos de FR o ACPA o con niveles elevados de reactantes de fase aguda.

Aunque normalmente no es difícil distinguir la AR de la fibromialgia, una minoría significativa de pacientes con AR también desarrolla fibromialgia. El origen de las quejas en estos pacientes debe evaluarse cuidadosamente para distinguir la sensibilidad al dolor elevada del dolor relacionado con la enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

11. ENFERMEDAD PARANEOPLÁSICA Y RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

En el contexto del cáncer puede aparecer dolor articular o incluso poliartritis franca. Los siguientes son algunos ejemplos interesantes:

- **Osteoartropatía hipertrófica**: los pacientes con osteoartropatía pulmonar hipertrófica, por lo general muestran dolores en IFD, manos o tobillos, con dolor articular y formación perióstica de hueso nuevo. Además, suelen mostrar signos característicos como la acropaquia o ‘dedos en palillo de tambor’ de aparición reciente (por contraste con los casos congénitos indolentes). Es habitual el ‘dolor de huesos’ profundo y de predominio nocturno. Pueden producirse derrames articulares. Hay que descartar procesos pulmonares, cardíacos y hepáticos.
- **Mielodisplasia**: los pacientes con síndrome mielodisplásico a veces desarrollan una poliartritis inflamatoria que imita la AR¹⁶. La mayoría de los pacientes son seronegativos para FR y pocos son positivos para el ACPA o presentan cambios erosivos en la radiografía articular. La artritis puede preceder al diagnóstico de mielodisplasia

en hasta la mitad de los pacientes. La persistencia de anemia y otras citopenias o reactantes elevados a pesar del control de la artritis debe aumentar la sospecha de mielodisplasia.

- Terapia con **inhibidores de puntos de control inmunitarios** (inmuno check-point): la terapia contra el cáncer que implica el uso de inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) puede provocar una serie de efectos reumatológicos y fenómenos autoinmunes, incluida la artritis inflamatoria que se asemeja a la AR. Los síntomas articulares pueden variar de leves a graves y pueden aparecer en casi cualquier momento durante la terapia con ICI. Los FR y ACPA a menudo están ausentes pero ANA pueden estar presentes.
- **Reticulohistiocitosis multicéntrica**: la reticulohistiocitosis multicéntrica es una forma de artritis rara pero muy destructiva¹⁷. Se asemeja a la artritis mutilante que se observa ocasionalmente en la AR. Se caracteriza por múltiples nódulos eritematosos, lisos y brillantes localizados en la región periungueal. En la biopsia cutánea o sinovial se detectan células gigantes del tipo de cuerpo extraño binucleadas o multinucleadas. En una minoría de pacientes puede haber una neoplasia maligna subyacente. Esta enfermedad es relativamente resistente a los glucocorticoides y a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) como el metotrexato y la hidroxiclороquina.

12. ARTROPATÍA DE LA SARCOIDOSIS

La artritis crónica en la sarcoidosis puede ser oligoarticular o poliarticular y puede parecer similar a la AR en algunos pacientes. Afecta con mayor frecuencia los tobillos, las rodillas, las manos, la muñeca y las articulaciones MCF y IFP, y con frecuencia se asocia con enfermedad pulmonar parenquimatosa.

Este trastorno se distingue de la AR por los siguientes hallazgos:

- Las concentraciones séricas de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se encuentran elevadas en hasta el 50 por ciento de los pacientes.
- Una radiografía de tórax puede revelar hallazgos característicos de sarcoidosis. En casos dudosos es importante realizar TAC de alta resolución.
- El patrón de artritis aguda en tobillos con eritema nodoso y adenopatías hiliares (síndrome de Löfgren) es característico de sarcoidosis

CONCLUSION

Como vemos, el diagnóstico de la artritis reumatoide requiere realizar una historia clínica detallada incluyendo elementos generales de las enfermedades sistémicas inflamatorias y elementos específicos para esta enfermedad. Es fundamental una exploración completa sistémica, así como una evaluación articular sistemática y dirigida, anotando número y localización de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento articular). Debe realizarse auscultación cardiopulmonar, palpación abdominal, evaluación de sequedad de mucosas, alteraciones oculares o cutáneas, todo ello es imprescindible en el estudio inicial y en el seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN DE ARTRITIS PRECOZ

Es muy importante derivar a los pacientes con artritis para valoración especializada lo antes posible, por varios motivos. Por un lado, debemos intentar evitar el sufrimiento y ansiedad del paciente ante la incertidumbre diagnóstica. Este es un aspecto de mayor importancia en la clínica de lo habitualmente considerado. Sabemos por otra parte que el diagnóstico precoz favorece el tratamiento también precoz del paciente, lo que se relaciona con la denominada ventana de oportunidad¹⁸ que contempla que el hecho de comenzar un tratamiento de forma precoz implica en muchos casos disminuir la probabilidad de que aparezcan lesiones radiológicas en el curso de la enfermedad. Actualmente se suele considerar como diagnóstico precoz aquel que se realiza en artritis reumatoide en las primeras 12 semanas tras el inicio de los síntomas¹⁹, si bien hay autores que recomiendan hacer el diagnóstico dentro de las 6 primeras semanas.

Los pacientes que no cumplen criterios de ninguna enfermedad reumática en el momento de la primera asistencia se encuadran con el término de artritis indiferenciada. Este caso corresponde al 20 a 50% de pacientes visitados en consultas de artritis precoz y tiene una incidencia estimada de 50-150 pacientes con artritis indiferenciada por 100.000 habitantes-año²⁰. Como dato importante, en las consultas de artritis precoz se ha establecido que hasta el 50% de estos pacientes remiten sin precisar tratamiento en el primer año de seguimiento, especialmente aquellos que no tienen factores de mal pronóstico²¹. Un tercio aproximadamente de artritis indiferenciada persiste como tal, mientras que 30% progresa a artritis reumatoide, especialmente aquellos con presentación poliarticular agresiva y marcadores biológicos como el factor reumatoide o los anticuerpos anticitrulinados.

EULAR ha establecido una serie de parámetros clínicos para ayudar a seleccionar pacientes de alto riesgo para artritis reumatoide. Estos consisten en síntomas de reciente inicio, localizados en metacarpofalángicas (MCF), rigidez matutina mayor de 60 minutos, presencia de artritis en

familiares de primer grado, dificultad para cerrar el puño, y test de compresión en MCF positivo.

También se han establecido criterios de derivación clínicos para artritis precoz en el grupo SERAP de la Sociedad Española de Reumatología (SER)²². En conjunto son bastante similares a los de EULAR:

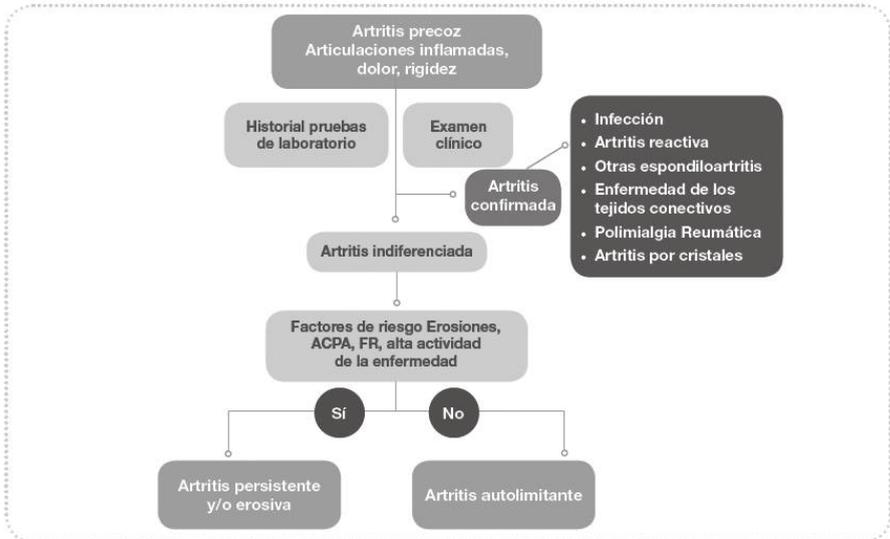
- tumefacción en dos o más articulaciones en MCF,
- dolor a la presión lateral de metacarpofalángicas y/o metatarsofalángicas, y
- rigidez matutina de más de 30 minutos de duración.

La presencia de dos o mas signos positivos son motivo para la derivación preferente a Reumatología.

Asimismo, en la actualización EULAR de 2016 para el manejo de la artritis precoz se establecen algoritmos de diagnóstico y de tratamiento²³. Se hace hincapié en que la orientación inicial debe realizarse a partir de los datos clínicos (anamnesis y exploración) y descartando otros procesos como infección, artritis reumatoide, espondiloartropatías, colagenosis, polimialgia reumática, y artritis microcristalinas.

El proceso de estudio y valoración de artritis precoz se resume en la figura 1.

Figura 6. Diagnóstico y pronóstico de la artritis de inicio. Algoritmo basado en las recomendaciones EULAR 2016 para el manejo de la artritis precoz..



Tomado de Combe B. Ann Rheum Dis 2016.

Recordemos que con las técnicas de imagen clásicas (básicamente RX) sabemos que las erosiones articulares aparecen en RX habitualmente tras más de 2 años de evolución de la AR. Para una detección precoz frecuentemente se acude a técnicas más sensibles como la ecografía y la resonancia magnética (RM). Se ha señalado que el estudio ecográfico de la segunda articulación MCF y la 5^o metatarsofalángica (MTF) podría garantizar la mejor combinación de sensibilidad diagnóstica y tiempos de realización de la ecografía en la artritis reumatoide²⁴. La RM también resulta útil para el diagnóstico precoz de erosiones y es especialmente útil para detectar lesiones de edema óseo yuxtaarticular, qué es un claro predictor de la aparición de erosiones articulares²⁵. Cabe notar que en los algoritmos diagnósticos y de clasificación no se incluyen estas técnicas de imagen por su disponibilidad limitada, coste elevado en el caso de la resonancia magnética, y relativamente baja especificidad²⁶.

En conjunto podemos considerar algunos **puntos clave: tener presente ante una artritis indiferenciada que la prioridad es detectar parámetros que establecen un mal pronóstico** (persistencia de la artritis y erosiones articulares) para iniciar un tratamiento antirreumático precozmente, y que no es tan importante establecer un diagnóstico específico. Una duración de los síntomas mayor de 6 semanas y la artritis en tres o más articulaciones al inicio son predictores importantes de enfermedad persistente y erosiva. La detección de anticuerpos anticitrulinados y o de factor reumatoide elevados añaden gravedad en la predicción de enfermedad persistente o erosiva en pacientes con artritis precoz. Los criterios de clasificación ACR de 1987 para la artritis reumatoide no funcionan bien en la artritis temprana como predictor de curso persistente o erosivo, aunque son útiles en los casos seronegativos dónde son menos sensibles los criterios de 2010. En todo caso, el criterio clínico debe primar a la hora de tomar decisiones.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Uptodate. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-rheumatoid-arthritis?search=rheumatoid%20arthrtis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- 2 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580:1588.
- 3 Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010; 152:456.

- 4 Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373:659.
- 5 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324
- 6 Biliavska I, Stamm TA, Martinez-Avila J, Huizinga TW, Landewe RB, Steiner G, et al. Application of the 2010 ACR/EULAR classification criteria in patients with very early inflammatory arthritis: analysis of sensitivity, specificity and predictive values in the SAVE study cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1335-41.
- 7 Belmonte-Serrano MA. El mito de la distinción entre criterios de clasificación y criterios diagnósticos. *Reumatol Clin*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.10.005>
- 8 Smith CA, Petty RE, Tingle AJ. Rubella virus and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1987; 13:265.
- 9 Smith CA, Woolf AD, Lenci M. Parvoviruses: infections and arthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1987; 13:249.
- 10 Toivanen A. Alphaviruses: an emerging cause of arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:486.
- 11 Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, et al. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2921.
- 12 Russell AS, Devani A, Maksymowych WP. The role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting progression of palindromic rheumatism to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33:1240.
- 13 Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3:55.
- 14 Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Ann Rheum Dis* 1967; 26:419.
- 15 Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, et al. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11:151.
- 16 Mekinian A, Braun T, Decaux O, et al. Inflammatory arthritis in patients with myelodysplastic syndromes: a multicenter retrospective study and literature review of 68 cases. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:1.
- 17 Sanchez-Alvarez C, Sandhu AS, Crowson CS, et al. Multicentric reticulohistiocytosis: the Mayo Clinic experience (1980-2017). *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59:1898.
- 18 van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a

- therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):861-70.
- ¹⁹ Kyburz D, Gabay C, Michel BA, Finckh A; physicians of SCQM-RA. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jun;50(6):1106-10
- ²⁰ Hazes JM, Luime JJ. The epidemiology of early inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun 14;7(7):381-90. doi: 10.1038/nrrheum.2011.78. Review. PubMed PMID: 21670767
- ²¹ Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Barrett EM, Silman AJ. Natural remission in inflammatory polyarthritis: issues of definition and prediction. *Br J Rheumatol* 1996;35:1096-100
- ²² Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide, GUIPCAR'18, p.45
- ²³ Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):948-959.
- ²⁴ Grassi W, Filippucci E, Farina A, Salaffi F, Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Dis*, 60 (2001), pp. 98-104
- ²⁵ Bøyesen P , Haavardsholm EA , Ostergaard M , et al . MRI in early rheumatoid arthritis: synovitis and bone marrow oedema are independent predictors of subsequent radiographic progression.*Ann Rheum Dis* 2011;70:428:33
- ²⁶ Narvaez JA, Valoración por imagen de la artritis reumatoide precoz. *Reumatol Clin* 2010, 6(2): 111-14

Artritis reumatoide. Tratamiento. Importancia del Médico de Familia ante el paciente tratado con FAMEs y tratamientos biológicos

Pavez Perales C.¹
Ivorra Cortés J.^{1,2}
Leal Rodríguez S.¹
Riesco Barcena C.¹
Huaylla Quispe A. V.¹
Mas Sánchez L.¹
Muñoz Martínez P.¹
De la Rubia Navarro M. P.¹
Oller Rodríguez J. E.¹
Grau García E.¹
Alcañiz Escandell C.¹

Fragio Gil J. J.¹
González Puig L.¹
Martínez Cordellat I.¹
Negueroles Albuixech R.¹
Ortiz-Sanjuán F. M.¹
Vicens Bernabeu E.¹
Chalmeta-Verdejo I.¹
Nájera Herranz C.¹
Cánovas Olmos I.¹
Román Ivorra J. A.^{1,2}

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades reumáticas son frecuentes y de gran impacto en la población, siendo la causa más frecuente de discapacidad y dolor crónico en el mundo. Estas enfermedades pueden dividirse en patología de causa mecánica (las más frecuentes) y de causa inflamatoria. A través del estudio EPISER2016, en nuestro país contamos con una visión epidemiológica actualizada de este grupo de enfermedades, confirmando que se trata de enfermedades comunes, que son causa frecuente de incapacidad, días de trabajo perdidos y alto coste sanitario^{1,2}.

La patología inflamatoria del aparato locomotor y las enfermedades autoinmunes sistémicas representan un grupo relevante dentro de la patología reumática, siendo la Artritis Reumatoide la patología más frecuente dentro de este grupo. Durante las últimas 2 décadas el tratamiento de estas enfermedades ha cambiado radicalmente, mejorando el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

Los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes, debido a la enfermedad y al tratamiento inmunosupresor, se comportan como un grupo especial de pacientes, que supone un desafío al clínico en cuanto a que:

- Presentarán brotes de la enfermedad durante su evolución.
- Tienen un riesgo cardiovascular incrementado.
- Desarrollan de forma más frecuente y severa infecciones bacterianas, víricas y por organismos oportunistas.
- Presentan especificidades en cuanto a las vacunaciones respecto a la población general.
- El tratamiento con fármacos sintéticos y biológicos conlleva efectos adversos específicos a estos medicamentos.

El tratamiento y seguimiento de los pacientes afectados de patología inflamatoria y autoinmune con compromiso del sistema musculoesquelético, se realiza por parte del reumatólogo, no obstante se benefician de forma significativa del seguimiento conjunto del médico de atención primaria, en cuanto a la detección y tratamiento precoz de los brotes, infecciones y efectos adversos de los fármacos, además de la estimación, seguimiento y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular.

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

El tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR) es una de las áreas de la Reumatología con más desarrollo en los últimos 20 años, inicialmente con la incorporación de los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales (FAMEc), luego con la aparición de los fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb), familia de fármacos que crece de forma acelerada y finalmente con el reciente desarrollo de las terapias dirigidas con pequeñas moléculas, en el caso de la AR y otras artropatías inflamatorias, los inhibidores de JAK quinasa (JAKinh)³. (Figura 1)

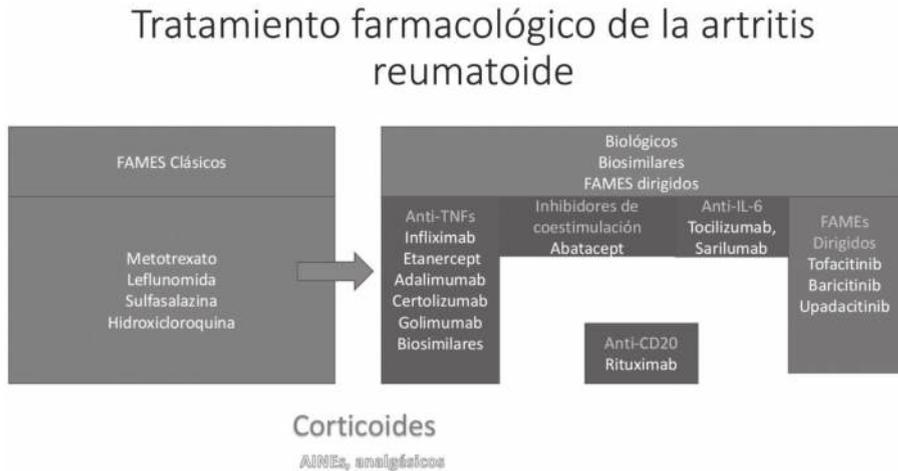


Figura 1 . Tratamiento farmacológico de la AR. Se inicia el tratamiento con FAMES clásicos y si la respuesta es insuficiente se añaden y/o sustituyen por fármacos biológicos, biosimilares o FAMES dirigidos

Los fundamentos del tratamiento de la AR son:

- Ventana de oportunidad: actualmente conocemos que mientras más tiempo la AR se mantenga con actividad inflamatoria, menos probabilidad hay de alcanzar la remisión de la enfermedad y frenar

el daño articular estructural. Este concepto denota la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz, siendo el objetivo el comienzo del tratamiento antes de los 3 meses tras el inicio de las manifestaciones clínicas⁴.

- Tratar para alcanzar un objetivo (Treat-to-Target): se refiere a tratar la AR con el objetivo de la remisión clínica de forma ideal, siendo un objetivo aceptable en caso de no alcanzarla, que la enfermedad se encuentre en “baja actividad”. Para estandarizar la medición de la actividad clínica, existen diversos tipos de medidas compuestas, en nuestra medio la más utilizada es el DAS-28. La evaluación frecuente y estandarizada de la actividad clínica asegura un mejor control de la enfermedad.

En un esfuerzo de lograr tales objetivos, se han creado dentro de los servicios/secciones de Reumatología las consultas de “artritis precoz”, con foco en el diagnóstico y tratamiento precoz de la AR.

PAPEL DEL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA.

La incorporación del médico de atención primaria al seguimiento de los pacientes con enfermedades reumáticas, puede ser un tema de debate y discusión, los puntos de vista entre los reumatólogos y entre los médicos de atención primaria pueden converger o divergir. Nuestro objetivo es explorar áreas en donde reumatólogos y médicos de atención primaria pueden apoyarse para mejorar la atención y pronóstico de las personas afectas de patología reumática inflamatoria/autoinmune.

La sobrecarga del sistema sanitario a nivel de atención primaria, el constante aumento en la complejidad del tratamiento, la aparición acelerada de nuevos fármacos y la mayor exigencia en los resultados en salud de los paciente reumáticos, requieren de la atención especializada del paciente por parte del reumatólogo. En muchos situaciones se han implementado la consulta de enfermería experta en reumatología para asegurar un correcto seguimiento de estos pacientes en coordinación con el reumatólogo. De esta forma, el papel del médico de atención primaria no comprende la valoración clínico - analítica de la efectividad de los tratamientos específicos (FAMEc, FAMEb, Jakinh) ni su modificación, tampoco le corresponde la búsqueda dirigida de los múltiples efectos adversos de las terapias reumáticas.

Los pacientes reumáticos acudirán rutinariamente al igual que el resto de la población general al médico de atención primaria para el control de sus comorbilidades, cada vez más habituales en una población que sigue envejeciendo. Con lo cual, el médico de atención primaria se beneficia de manejar un conocimiento básico en cuanto a las manifestaciones, evolución y tratamiento de estas patologías.

SEGUIMIENTO COORDINADO REUMATOLOGÍA - ATENCIÓN PRIMARIA

Un concepto interesante de abordar es la posibilidad del seguimiento coordinado, las herramientas clínicas que poseen reumatólogos y médicos de atención primaria se complementan. La visión especializada del reumatólogo se ocupa del ámbito específico de la enfermedad reumática, siendo su rol fundamental valorar la evolución clínico - analítica del paciente, determinar la efectividad del tratamiento instaurado y revisar dirigidamente la aparición de efectos adversos farmacológicos.

Por otro lado, estos pacientes presentan comorbilidades que requieren la revisión periódica clínico - analítica y ajuste de tratamiento por parte del médico de atención primaria.

En este sentido, alternar las atenciones en Reumatología y Atención primaria, puede evitar la duplicidad de las atenciones médicas, además de generar un seguimiento continuo del paciente, evitando periodos largos sin valoración médica.(figura 2).

Consultas alternas

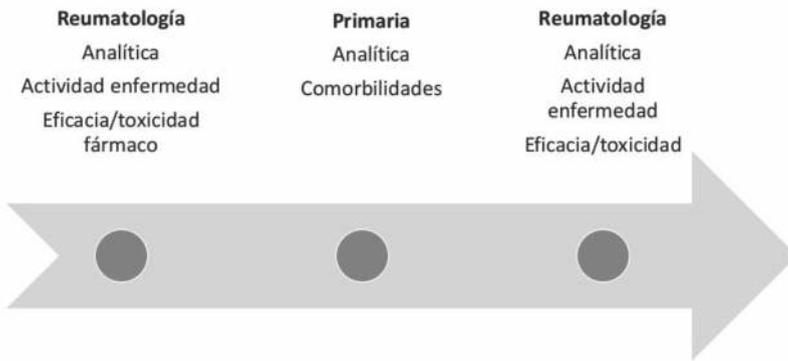


Figura 2. Esquema de consulta coordinada primaria/reumatología

La sobrecarga en las consultas de atención primaria agravada por el pandemia debida a COVID-19, hace que la aproximación más realista en la mayoría de los escenarios se centre en que atención primaria pueda los detectar efectos adversos más frecuentes, y en el manejo de las comorbilidades.

FÁRMACOS: ADHERENCIA, DETECCIÓN Y ABORDAJE DE EFECTOS ADVERSOS.

La consulta de atención primaria es un escenario en el cual, si el tiempo lo permite, podemos comprobar brevemente la adherencia y correcta administración de los fármacos reumáticos. Por otro lado, conocer los efectos adversos frecuentes y cuidados de estos medicamentos empodera al médico de atención primaria para poder gestionar el manejo inicial de éstos.

METOTREXATO⁵

Posología:

- Comprimidos vía oral (2.5mg):
4 a 8 comprimidos (10-20 mg) agrupados en 1 día a la semana.
- Parenteral subcutánea:
7,5 mg a 25 mg 1 día a la semana.
 - ★ Al día siguiente
 - Ácido fólico : 5 mg.
 - Folínico: ½ comprimido de 15 mg.
 - Levofolínico: ½ comprimido de 5 mg.

Efectos adversos:

- **Gastrointestinales:** Náusea, dispepsia, diarrea.
Manejo:
 - Agregar omeprazol +/- metoclopramida , el día antes, el mismo día y el día después.
 - Cambiar vía de administración.
 - ★ Interacción IBP /metotrexato: Vigilar función renal.
- **Mucocutáneos:** estomatitis, aftas orales.
Manejo: aumentar la dosis de a. fólico/folínico/levofolínico.
- **Hepáticos:** aumento de transaminasas.
Manejo: disminuir dosis / suspender.
- **Alopecia:**
Manejo: disminuir dosis / suspender.
- **Neurológicos:** cefalea, dificultad para concentrarse:
Manejo: dextrometorfano el día antes, el día de la administración del metotrexato y el día después (prescripción fuera de indicación).
- **Hematológicos:**
Macrocitosis aislada:
Manejo: observar.
- **Mielosupresión** (riesgo elevado en insuficiencia renal o error al tomarlo diariamente).
Manejo: administración inmediata de a. folínico 15mg cada 6 horas, derivar s. de urgencias.

- **Neumológicos:** disnea (neumonitis por metotrexato versus EPID asociada a AR, TEP, neumonía, ACxFA, etc).

Manejo: disnea aguda derivar al servicio de urgencias, crónica realizar estudio etiológico (descartar otras causas).

Embarazo:

- Clase X (teratogénico), debe suspenderse entre 3 - 6 meses antes de buscar embarazo.

Lactancia:

- Contraindicado.

Interacción con vacunas:

- Gripe (no administrar las 2 semanas posteriores).
- Hepatitis B (no hay recomendaciones),
- SARS-COV2 (vacuna monodosis: no administrar las 2 semanas posteriores, doble dosis: no administrar la semana posterior a cada dosis).

LEFLUNOMIDA⁶

Posología:

- Comprimidos de 20mg, 1 al día.

Efectos adversos:

- **Cardiovasculares:** hipertensión arterial:
Manejo: instaurar tratamiento antihipertensivo versus suspender el fármaco.
- **Gastrointestinales:** náuseas, diarrea, baja de peso.
Manejo: agregar omeprazol. Suspender si persistencia.
- **Elevación de enzimas hepáticas:**
Manejo: si transaminasas >2 veces persistente, suspender, plantear lavado con colestiramina.
- **Neurológicas.** Polineuropatía.

Interacciones medicamentosas:

- Acenocumarol: monitorizar INR.

Embarazo:

- Clase X (teratogénico), tras suspensión del fármaco el metabolito activo teriflunomida teratogénico persiste a largo plazo, obligando a:
 - Contraindicar el embarazo por 24 meses o
 - Lavar el metabolito con colestiramina 8g cada 8 horas vía oral durante 11 días y luego verificar niveles en sangre de éste <0,02 mg/l en 2 tomas separadas por 15 días y después esperar al menos un mes para intentar gestación.

Lactancia:

- Contraindicado.

FAMEC MENOS UTILIZADOS**Hidroxicloroquina⁷**

- Requiere control oftalmológico periódico.
- Puede prolongar el Qt, debe vigilarse si el paciente lleva otros fármacos que también lo prolonguen.
- Puede usarse durante el embarazo y la lactancia.

Sulfasalazina⁸

- Produce de forma frecuente efectos adversos gastrointestinales.
- Puede incrementar el efecto mielosupresor de la azatioprina.
- Puede utilizarse durante el embarazo y lactancia.

Azatioprina⁹

- Puede medirse la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa (TMPT) para ajustar dosis máxima.
- Puede presentar toxicidad gastrointestinal y mielosupresiva, se recomienda realizar un control analítico a la semana del inicio del fármaco.
- Puede usarse durante el embarazo y la lactancia.
- NO utilizar junto con alopurinol o feboxostat por el riesgo de mielosupresión.

Micofenolato¹⁰

- Se recomienda la medición de niveles del fármaco en sangre para la titulación de la dosis.
- Los efectos adversos más frecuentes son molestias digestivas y mielosupresión.

FÁRMACOS BIOLÓGICOS E INHIBIDORES DE JAK-QUINASA**Control analítico:**

- Hemograma, función renal y enzimas hepáticos (cada 3-4 meses).
- Perfil lipídico (cada 6 meses).
- ★ Los inhibidores de JAK quinasa pueden producir elevación no patológica de la CK.

Infecciones:

- Existe un riesgo aumentado de éstas. Pueden presentar síntomas atenuados.
- Recordar que los fármacos inhibidores de IL-6 (tocilizumab y sarilumab) producen infecciones menos sintomáticas y con elevación significativamente menor de reactantes de fase aguda.
- No se debe retrasar el inicio de tratamiento de las infecciones.
- Las infecciones leves no requieren en general ajustes del tratamiento reumatológico y pueden ser tratadas a nivel de atención primaria.
- ★ Los pacientes con enfermedades reumatológicas/autoinmunes que llevan tratamiento con FAMEc, tienen un riesgo aumentado de in-

fecciones de menor intensidad que aquellos que llevan terapia biológica, no obstante, la sospecha, diagnóstico y tratamiento precoz de las infecciones son también fundamentales.

Embarazo y lactancia:

- En la actualidad el fármaco biológico que se considera más seguro es el Certolizumab.

Intervenciones quirúrgicas:

- Fármacos biológicos:
 - Previo a la cirugía dejar pasar al menos un intervalo de dosis.
 - Reiniciar tras retirada de suturas/grapas (en general 14 días).
 - La vida media extensa del rituximab requiere decidir caso a caso.
- Inhibidores de JAK quinasa:
 - Suspender 1 semana antes de la cirugía.
 - Reiniciar tras retirada de suturas/grapas (en general 14 días).
- ★ En la actualidad se recomienda no suspender los FAMEc previo a la cirugía y en el postoperatorio.

Vacunas: (Figura 3)

- Se recomienda las vacunación contra la hepatitis B, pneumococo, gripe, virus del papiloma humano (11).
- Se recomienda la vacunación contra el SARSCV2 (12).
- Las vacunas de virus vivos están contraindicadas para el paciente y sus familiares.

	Metotrexato	Anti-TNF	Rituximab	Abatacept CTL4-inh	FAMES dirigidos	Anti-IL6
Nemococo	Disminuye	Efecto mínimo	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Efecto mínimo
Gripe	Puede disminuir	Efecto mínimo	Disminuye	Disminuye	Mínimo efecto	Efecto mínimo
Hepatitis B	No se sabe	Disminuye	No se sabe	No se sabe	No se sabe	No se sabe
COVID 19	Disminuye	Efecto mínimo	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Efecto mínimo

Figura 3 Efecto de los fármacos modificadores de la enfermedad en la efectividad vacunal^{11,12}

RIESGO CARDIOVASCULAR.

El riesgo cardiovascular (RCV) se encuentra incrementado significativamente en pacientes con enfermedades articulares inflamatorias, especialmen-

te en artritis reumatoide (AR), en ésta el RCV parece ser incluso comparable al de los pacientes con diabetes mellitus. Por otro lado, el riesgo de infarto al miocardio es un 70% más alto en AR que en la población general^{13,15}. La artritis psoriásica y espondilitis anquilosante también parecen incrementar el riesgo cardiovascular.

Es importante, que los médicos de atención primaria conozcan esta particularidad, para que puedan estimar y tratar de forma adecuada el RCV de los pacientes con patología reumática inflamatoria.

En los pacientes con artropatías inflamatorias, confluyen los factores de RCV clásicos con los factores propios de la enfermedad como la inflamación crónica, la discapacidad física (que lleva al sedentarismo), el uso crónico de AINES/corticoides y específicamente en AR la seropositividad (positividad de factor reumatoide o anticuerpos anti-péptido citrulinado). En AR el tiempo de evolución y la presencia de actividad de la enfermedad también se asocian a aumento del RCV.

Se sugiere estimar el riesgo CV al menos cada 5 años usando el mismo instrumento que se usa para este fin en la población general. Es importante saber que los niveles de lipoproteínas y triglicéridos pueden estar falsamente disminuidos en pacientes con enfermedad activa, por lo cual, es conveniente medirlos con la enfermedad en remisión o al menos en estabilidad clínica¹⁶.

Se sugiere multiplicar el riesgo calculado por 1,5 en los pacientes con AR y probablemente también en los pacientes con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante¹⁶.

En los pacientes con AR asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, se puede considerar realizar ecografía doppler carotídea en búsqueda de placas de ateroma. La presencia de placas carotídeas se ha asociado en AR a disminución de la supervivencia por eventos cardiovasculares y al aumento del riesgo de eventos coronarios agudos^{17,18}.

Con respecto al manejo del RCV, es importante:

- 1 Promover el cese del hábito tabáquico, en caso de que los pacientes no lo logren por cuenta propia, se deben incluir en programas de suspensión del tabaquismo basados en evidencia científica.
- 2 Promocionar la realización de ejercicio físico. Actualmente existe evidencia de que programas de ejercicio regular, reducen la inflamación crónica, los niveles de proteína C reactiva en sangre y el RCV en pacientes con AR, lo cual probablemente puede extrapolarse al resto de artropatías inflamatorias crónicas. Por otro lado, no existe hasta el momento evidencia alguna de efectos adversos de la realización de ejercicio regular en personas con AR^{19,21}.
- 3 Promover una dieta saludable. La dieta mediterránea ha demostrado reducir la incidencia de eventos cardiocasculares en la población

general²². No existe evidencia, hasta el momento, de reducción del RCV con el cambio de dieta hacia una considerada como saludable. Por lo cual, se deben seguir las directrices utilizadas para la población general.

El tratamiento farmacológico para la reducción de eventos CV en pacientes con enfermedades articulares inflamatorias, se debe realizar al igual que en la población general y según las guías de práctica clínica locales. Los antihipertensivos e hipolipemiantes pueden ser utilizados al igual que en la población general¹⁶.

Con respecto al control de tensión arterial, es preciso tener en cuenta que hay fármacos del arsenal reumatológico que pueden desdadenarla o empeorar su control, los más frecuentes son: AINEs, glucocorticoides, leflunomida y ciclosporina.

En relación a los pacientes con diabetes o “prediabetes”, es necesario hacer controles glucémicos de forma frecuente cuando se inician o modifiquen las dosis de glucocorticoides.

CONCLUSIONES

El seguimiento conjunto reumatología - atención primaria pensamos que es de beneficio para el paciente, ya que ambas partes contribuyen de manera complementaria al seguimiento y tratamiento del paciente.

Los efectos adversos de fármacos reumatológicos pueden presentarse como síntoma en la visita médica de atención primaria, conocerlos y saber su manejo inicial, entrega nuevas herramientas de trabajo al médico de familia y mejora la atención del paciente a este nivel.

Las artropatías inflamatorias crónicas (especialmente la AR) tienen un RCV mayor que la población general. Los eventos CV son una de las principales causas de muerte en estas enfermedades, siendo la primera causa de muerte en AR. La estimación adecuada del RCV, el tratamiento de los factores clásicos de RCV y el tratamiento específico de estas enfermedades para controlar la inflamación crónica, disminuye la probabilidad de eventos CV.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 EPISER2016: Estudio de Prevalencia de las Enfermedades Reumáticas en Población Adulta en España. (2016). Bustabad S. Sociedad Española de Reumatología.
- 2 Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001 Nov;60(11):1040-5.
- 3 Balsa Criado A. (2018). Tratamiento de la Artritis Reumatoide. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Gonzalez-Gay Mantecón M. (Directo-

- res). Tratado SER de diagnóstico y seguimiento de enfermedades autoinmunes sistémicas (317 - 320). Panamericana.
- 4 EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685–699
 - 5 Metoject®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información de Medicamentos (CIMA).
 - 6 Metotrexato Wyeth®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información de Medicamentos (CIMA).
 - 7 Arava®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información de Medicamentos (CIMA).
 - 8 Dolquine®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información de Medicamentos (CIMA).
 - 9 Imurel®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información de Medicamentos (CIMA).
 - 10 Cellcept®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información de Medicamentos (CIMA).
 - 11 Í. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa, P.E. Carreira, N. Brito García et al., Recomendaciones SER sobre prevención de infección en enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, *Reumatología Clínica*, <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2021.04.006>
 - 12 Comunicado de la Sociedad Española de Reumatología sobre la vacunación para la COVID-19 en pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS). Diciembre 2020. <https://www.ser.es/comunicado-de-la-ser-sobre-la-vacunacion-para-la-covid-19-en-pacientes-con-enfermedades-autoinmunes-sistemicas-eas/>
 - 13 van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395–400.
 - 14 Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann*

- 15 Rheum Dis 2011;70:929–34.
- 16 Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475–82
- 17 Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17–28.
- 18 Ajeganova S, de Faire U, Jogestrand T, et al. Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis—an inception cohort study. *J Rheumatol* 2012;39:1146–54.
- 19 Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, et al. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1211–20.
- 20 Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJ, et al. Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:748–51.
- 21 Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, et al. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;61:1726–34.
- 22 Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ, et al. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1819–25.
- 23 Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–90.

Capítulo 6

Artritis reumatoide. Casos prácticos: Diferencias entre artrosis y artritis reumatoide

*Marta Aguilar Zamora
Marta Garijo Bufort*

Servicio de Reumatología. Hospital de Sagunto. València

Las enfermedades reumatológicas constituyen uno de los motivos más frecuentes de consulta en atención primaria. La artrosis es la enfermedad articular más frecuente y es la causa más importante de discapacidad entre los ancianos de países occidentales¹. Por este motivo, ocupa el primer lugar tanto por el número de consultas que genera como por los recursos terapéuticos que consume, así como por las repercusiones en el ámbito laboral de los pacientes.

Por otro lado, las artritis inflamatorias son menos prevalentes que la artrosis pero su correcto diagnóstico puede suponer un desafío para el clínico aunque es primordial para un adecuado manejo y tratamiento precoz con el objetivo de prevenir el daño crónico irreparable^{2,3}. Dentro de las artritis inflamatorias, la artritis reumatoide (AR) es la enfermedad articular inflamatoria más frecuente y grave. Si no se trata puede provocar gran destrucción articular, discapacidad y aumento de la mortalidad, aunque el pronóstico de la enfermedad ha experimentado una mejoría notable en los últimos años con la introducción del tratamiento precoz⁴.

Cuando la localización principal se sitúa en las manos, el diagnóstico diferencial entre artrosis y AR puede ser complejo. El propósito de este capítulo es revisar las diferencias entre ambas entidades en cuanto a etiología, clínica, diagnóstico y tratamiento para aportar herramientas que ayuden en el diagnóstico y manejo precoz en atención primaria.

A) EPIDEMIOLOGÍA

La **artrosis de manos** aparece frecuentemente en mujeres de mediana edad después de la menopausia y presenta agregación familiar. Alrededor del 50% de los mayores de 65 años tienen signos radiológicos de artrosis en las manos, mientras que la prevalencia de artrosis sintomática es casi del 10% en

este mismo grupo de edad y alrededor del 5% en la edad adulta⁴. En España, la prevalencia estimada de artrosis sintomática de manos en la población adulta española es del 6,2% con un pico de prevalencia en el intervalo de edad entre los 70 y 79 años⁵.

La distribución de la **artritis reumatoide**, por su parte, también es universal pese a que ciertas poblaciones se asocian con una prevalencia mayor. Las estimaciones de prevalencia globales se sitúan en un rango entre 0,2 y 1%⁴. En España, la prevalencia de AR en mayores de 20 años se estimó en 0,5% y es mayor en mujeres que en hombres (3:1) siendo más frecuente entre la cuarta y la sexta décadas de la vida⁵.

Por lo tanto, ambas enfermedades son más prevalentes en mujeres de mediana edad, aunque la artrosis de manos es alrededor de 10 veces más prevalente que la AR en España. La frecuencia de la artrosis aumenta con la edad mientras que el pico de la AR se encuentra entre los 40 y los 60 años.

B) ETIOLOGÍA

Anteriormente se pensaba que la artrosis era una enfermedad puramente degenerativa no inflamatoria que afectaba principalmente el cartílago. Sin embargo, últimamente se tienen más datos sobre el rol de la inflamación en su patogénesis y ya no se considera como un trastorno puramente degenerativo pasivo, sino que se conoce que es debido a un desequilibrio entre la destrucción y la reparación y hay cierta participación de la inflamación, aunque de bajo grado. La artrosis es una patología que afecta toda la articulación (el órgano articular) que incluye el cartílago, la membrana sinovial, el hueso y los tejidos blandos intra y periarticulares^{4,6}.

La patogenia de la AR consiste en la activación anómala de procesos normalmente implicados en las respuestas defensivas inmunitaria e inflamatoria. La inflamación en la AR es de mayor grado que en la artrosis y afecta principalmente a la membrana sinovial aunque los cambios sistémicos de esta enfermedad pueden producir manifestaciones específicas en otros órganos y alteraciones generales inespecíficas⁴.

B.1. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS IMPLICADOS Y CLASIFICACIÓN.

La **artrosis** se clasifica habitualmente según su localización anatómica, aunque también puede clasificarse con evidencia o no de un factor causal preciso separándola entre *artrosis primaria (idiopática)* y *secundaria*. Los estudios epidemiológicos que se han realizado han permitido determinar los factores de riesgo, aunque muchos de ellos están frecuentemente asociados al individuo y es difícil determinar el grado de responsabilidad de cada uno. Habitualmente presentan una incidencia multifactorial y entre los factores de riesgo se incluyen la edad, el sexo, el origen étnico, la susceptibilidad genética y la herencia, factores metabólicos como los estrógenos, factores ambien-

tales como el tabaco y otros de origen biomecánico como los traumatismos previos o la obesidad⁷. La obesidad tiene una función en la patogenia de la artrosis que influye tanto a nivel local y mecánico como por la inflamación sistémica que produce.

De forma similar, **la etiología de la AR** no se ha entendido por completo todavía, aunque se conocen algunos factores implicados. Los pacientes pueden presentar un cuadro inicial que denominamos *artritis indiferenciada*, una sinovitis inflamatoria precoz que no cumple los criterios diagnósticos definidos. Puede tener un curso variable: autolimitándose, persistiendo como artritis indiferenciada o evolucionando a una AR establecida. En individuos genéticamente susceptibles, factores ambientales como infecciones por ciertos microorganismos (como la *Porphyromonas gingivalis*, entre otros), el tabaco y agentes atmosféricos u ocupacionales pueden actuar como desencadenante para el desarrollo de la AR pudiendo alterar incluso la firma epigenética celular⁸.

B.2. HISTOPATOLOGÍA.

Como hemos comentado, **la artrosis** se considera no solo una alteración en la homeostasis del cartílago articular sino una enfermedad de la *articulación en su conjunto* que afecta a todos los tejidos articulares. En el *cartílago* se produce un aumento de su catabolismo y una disminución de su reparación con hipertrofia y muerte de los condrocitos. En el *hueso* se produce una remodelación mediada por los osteoclastos y por la infiltración de las células inmunes. Los condrocitos y otras células sinoviales producen *mediadores inflamatorios* como la IL1 y el TNF. En la fase precoz, previa al daño radiográfico, la infiltración de células mononucleares y la sobreexpresión de mediadores inflamatorios son prominentes. Estos mediadores pueden afectar la diferenciación del condrocito induciendo la expresión de metaloproteinasas y otras *enzimas que degradan el cartílago* produciendo un daño irreparable. Posteriormente, los *macrófagos* de la sinovial se encargan de la formación de los osteofitos⁶. Sin embargo, quedan todavía muchas dudas sobre cómo se combinan todos estos procesos en la artrosis.

La AR resulta de una respuesta autoinmunitaria mediada por *las células T y B* que reconocen *autoantígenos* (como el factor reumatoide y los ACPA) y cooperan para generar respuestas de autoanticuerpos que forman inmunocomplejos locales y activan localmente el complemento. Todo esto induce una respuesta *inflamatoria crónica en la sinovial* que se caracteriza por hiperplasia sinovial, formación de pannus, angiogénesis y un infiltrado de células T. Los *fibroblastos sinoviales* son los componentes más importantes del tejido sinovial en la AR ya que desempeñan un rol fundamental en la destrucción de la articulación mediante la secreción de varias proteasas y citocinas. La secreción de mediadores proinflamatorios es la principal causa del daño persistente en la AR⁹.

La inflamación observada en la artrosis es generalmente crónica y de bajo grado debida a la respuesta inmune principalmente innata. Esta inflamación de la que hablamos es diferente de la de la AR en la que los niveles de proteínas plasmáticas en sangre y líquido sinovial es mucho mayor comparada con la de los pacientes con artrosis (aunque sigue siendo mayor que en controles sanos). No solo hay diferencias cuantitativas sino también en cuanto a las moléculas y las células que participan: las células inmunes como macrófagos y LT son menores en la membrana de artrosis comparados con la AR y el número de mastocitos en artrosis está tan elevado o incluso más en la artrosis respecto a la AR⁶.

En resumen, aunque en ambas entidades existe un componente inflamatorio este es mucho mayor en la AR y los factores celulares y moleculares son algo diferentes. Sin embargo, en ambos casos, la presencia de proteasas y cierta células producen una degradación en el cartílago y unas alteraciones óseas que acaban produciendo un daño irreparable en la articulación.

C) MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La afectación clínica en las articulaciones de las manos es la que principalmente requiere la realización del diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades.

C.1. SÍNTOMAS

En la artrosis, el **dolor** es el síntoma cardinal y suele preceder a los signos radiográficos. Normalmente exhibe características mecánicas con empeoramiento con el movimiento y alivio con el reposo. En la *tabla 1* se muestran las diferencias entre el dolor mecánico y el inflamatorio. Al inicio de la evolución suele manifestarse como episodios agudos de intensidad leve a moderada tras estímulos de carga o uso y en las etapas más evolucionadas el dolor aparece con exacerbaciones, se hace continuo e incluso nocturno, ocasionando una gran discapacidad. En la AR, sin embargo, el dolor es de ritmo inflamatorio y se produce en reposo. Suele iniciar de forma insidiosa con afectación en forma de brotes de una a pocas articulaciones e ir progresando a una poliartritis crónica con patrón más típico.

Tabla 1. Diferencias entre el dolor mecánico e inflamatorio.

DOLOR MECÁNICO	DOLOR INFLAMATORIO
Discontinuo	Continuo
Se produce y empeora con el movimiento	Puede mejorar con la actividad física
Mejora con el reposo	No cede con el reposo
No suele ser nocturno	Frecuentemente nocturno
Crepitación articular	No crepitación
Rigidez corta duración	Rigidez larga duración (> 30 minutos)

La **rigidez articular** es la sensación de falta de flexibilidad de la articulación y es otro de los síntomas frecuentes. Aparece habitualmente por la mañana y tras periodos de inactividad. En la artrosis es de corta duración, generalmente menor a 10-30 minutos, a diferencia de la rigidez de la AR que normalmente es más prolongada.

La AR suele presentarse de forma insidiosa con afectación muñecas y pequeñas articulaciones de manos y pies de *forma bilateral y simétrica*, aunque en ocasiones tiene otras presentaciones como mono u oligoartritis de grandes articulaciones, como un síndrome polimiálgico, como una poliartritis aguda o como un reumatismo palindrómico (episodios autolimitados de inflamación que remiten espontáneamente). Al tratarse de una enfermedad sistémica, en algunos casos puede asociarse a *síntomas generales* como fatiga, mialgias, febrícula, pérdida de peso, trastornos en el ánimo o manifestaciones extraarticulares. De forma rara puede debutar con *síntomas extraarticulares* aislados como nódulos reumatoides, serositis, afectación pulmonar intersticial o vasculitis.

C.2. SIGNOS FÍSICOS

A la **exploración física** en los pacientes con artrosis, se produce dolor a la palpación en la interlinea articular o en los tejidos blandos periarticulares. El dolor puede aparecer también a la movilización principalmente pasiva de la articulación. En la exploración se puede apreciar la crepitación por el roce entre superficies deterioradas. La reducción de la movilidad se aprecia en fases más avanzadas y origina una importante discapacidad funcional, que suele deberse al deterioro del cartílago, a la aparición de osteofitos marginales, al engrosamiento capsular o incluso a la presencia de cuerpos libres que pueden provocar bloqueos articulares. Con la progresión de la artrosis apreciamos deformidad articular por engrosamiento óseo y crecimiento de los tejidos periarticulares pudiendo presentar también atrofia muscular. Los pacientes con artrosis pueden presentar cierta tumefacción local, que se asocia a la existencia de derrame articular que suele ser de leve a moderado.



Imagen 1. Artrosis manos. Nódulos de Heberden (IFD) y Bouchard (IFP). Fondo de imagen de la ser. Dra. M^a Cristina Mata. Hospital Sierrallana. Cantabria

En la artritis reumatoide el signo principal es la presencia de tumefacción articular sin episodio traumático previo (*imagen 2*). También se objetiva dolor y aumento de los tejidos blandos acompañado de limitación de la movilidad. En articulaciones pequeñas la inflamación se puede valorar con el test de *squeeze* (compresión lateral) y en las articulaciones individuales mediante la palpación de cada una de ellas. Es frecuente también la presencia de tenosinovitis de las vainas de los tendones flexores, la tenosinovitis de extensores, los dedos en resorte y las roturas tendinosas. En fases avanzadas pueden apreciarse deformidades características como los dedos en ojal (*boutonnière*), el pulgar en Z o la deformidad en cuello de cisne. En fases muy avanzadas puede romperse el ligamento triangular del carpo con desplazamiento dorsal de la apófisis estiloides cubital y el carpo tiende a subluxarse en posición volar y radial lo que acentúa la desviación cubital de los dedos (*imagen 3*).



Imagen 2. Artritis reumatoide. Mano. Sinovitis de MCF y de IFP 3ª, 4ª y 5ª. Fondo de imagen de la SER. Dr. Eliseo Pascual. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante



Imagen 3. Artritis reumatoide. Mano. Deformidades combinadas avanzadas. Desviación cubital de los dedos con subluxación de MCF, dedos en 'cuello de cisne' y en ojal'. Desviación radial de carpos. Fondo de imagen de la SER. Dres. Mª Luisa Muñoz Guillén y Juan José García Borrás. Hospital Universitario La Fe. València

C.3 LOCALIZACIONES ARTICULARES

Una de las grandes diferencias entre ambas entidades es la localización de las articulaciones que afecta en las manos.

La **artrosis de manos** afecta de forma bilateral y habitualmente asimétrica sobre todo a las articulaciones interfalángicas distales (IFDs), interfalángicas proximales (IFPs) y a la articulación trapecio-metacarpiana (TMC). La afectación de las IFDs e IFPs tiene dos formas clínicas principales:

- **Artrosis manos nodal:** en fases iniciales se presenta como episodios o brotes consistentes en dolor, calor y tumefacción de forma intermitente en pocas articulaciones. En la cara dorsal pueden aparecer quistes mucoides blandos. Con el tiempo, la inflamación y el dolor tienden a remitir apareciendo un engrosamiento nodular duro en las IFPs (nódulos de Bouchard) y en las IFD (nódulos de Heberden) con escaso compromiso funcional (*imagen 1*).
- **Artrosis manos erosiva:** se caracteriza por la afectación de múltiples articulaciones predominando IFDs e IFPs provocando aparición de erosiones con un marcado daño óseo y del cartílago que puede provocar anquilosis. Es una forma más rara pero más inflamatoria, destructiva y discapacitante.

La afectación de la articulación TMC (**rizartrosis**) suele ser más sintomática y puede producir más discapacidad que la afectación de las interfalángicas. Generalmente es bilateral, pero puede tener un inicio o predominio unilateral. En la exploración física, es característica la desviación de la base del pulgar en aducción con subluxación radial de la base del metacarpiano.

En la artrosis, las metacarpofalángicas (MCFs) se afectan con menor frecuencia (10%) por lo que su afectación aislada debe hacernos pensar en otras patologías. La afectación de MCFs y carpos, sin embargo, es muy frecuente en la AR y puede orientar al diagnóstico. En la **AR** se afectan las muñecas, MCFs e IFPs de las manos y metatarsofalángicas (MTFs) de los pies habitualmente de forma simétrica. Predomina la afectación en región cubital de la muñeca y 2y3 MCF respetando las IFDs. La afectación oligoarticular asimétrica y aislada de grandes articulaciones es posible pero más infrecuente.

D) DIAGNÓSTICO

Tanto la AR como la artrosis de manos tienen un diagnóstico básicamente clínico siendo la anamnesis y la exploración física las herramientas principales para establecer su diagnóstico. Cuando la presentación sea atípica o se precise realizar el diagnóstico diferencial con otros procesos se puede recurrir a otras técnicas diagnósticas.

D.1. TÉCNICAS DE IMAGEN

- Radiología convencional.** Es una técnica accesible y económica por lo que suele ser la valoración inicial. Se recomienda una proyección anteroposterior de ambas manos. Permite confirmar el diagnóstico de artrosis y establecer su gravedad, aunque el seguimiento rutinario no es necesario. En la AR, la presencia de ciertos hallazgos como las erosiones radiográficas tiene alta especificidad para discriminar artritis y es un factor predictivo de la progresión, aunque raramente aparece en estadios muy precoces. Los **hallazgos radiográficos en artrosis** son osteofitos, esclerosis subcondral, quistes o geodas subcondrales y la disminución de la anchura del espacio articular. El pinzamiento del espacio articular suele ser asimétrico y la presencia de osteofitos es el principal criterio para definir la presencia de artrosis (*imagen 4*). A nivel radiográfico, la artrosis de manos erosiva puede ser difícil de diferenciar de una artritis psoriásica más que de una AR ya que la artritis psoriásica sí afecta a las IFDs y es erosiva. En la artritis psoriásica, las erosiones son marginales y progresan centralmente mientras que en la artrosis se aprecian osteofitos prominentes que junto con el pinzamiento de los bordes óseos da una imagen característica en alas de pájaro. En las fases iniciales de la **AR se aprecia en la radiografía** un aumento de partes blandas y osteopenia yuxtaarticular. El signo radiográfico característico es la erosión en los márgenes de las articulaciones y la pérdida del espacio articular puede ocurrir de forma simultánea (*imagen 5*). Los fenómenos reparativos como la esclerosis y los osteofitos típicos de la artrosis no son habituales en la AR.

Tabla 2. Características radiológicas diferenciales⁴

	ARTRITIS REUMATOIDE	ARTROSIS
Distribución articular simétrica	Sí	A veces
Aumento de partes blandas	Sí	A veces
Osteoporosis	Sí	No
Proliferación ósea	No	Sí
Erosiones	Sí	No (salvo artrosis erosiva)
Quistes	Sí	Sí
Pérdida de espacio	Sí	Sí
Simétrico	Sí	No
Anquilosis	A veces	No



Imagen 4. Radiografía paciente con artrosis de manos con afectación IFDs, IFPs y rizartrosis. Carpos y MCFs están respetadas. Se aprecia disminución espacio articular y osteofitos. Imagen propia.



Imagen 5. Radiografía de manos paciente con artritis reumatoide seropositiva erosiva. Se observan erosiones en 2MCF derecha y en ambos carpos con desestructuración. Las IFDs y las IFPs están respetadas. Imagen propia.

- **Otras pruebas de imagen**

La **resonancia magnética** permite evaluar todas las estructuras de la articulación y establecer el diagnóstico precoz en artrosis pre-radiológica. Tiene una alta sensibilidad para detectar sinovitis, erosiones y edema óseo, que es predictivo de progresión radiográfica, aunque en ambas patologías está limitada por su alto coste y accesibilidad. La **ecografía** tiene una mayor accesibilidad y permite evaluar los tejidos blandos, lesiones del cartílago y la sinovitis o derrame. Es más sensible para identificar osteofitos que la radiografía aunque requiere entrenamiento. En la AR se ha utilizado ampliamente ya que es más sensible que el examen clínico para detectar sinovitis, pero su papel en el seguimiento y toma de decisiones clínicas aún no está bien establecido.

D.2 PRUEBAS DE LABORATORIO

No existen pruebas analíticas que permitan diagnosticar la artrosis, su realización se limita al diagnóstico diferencial con otras entidades. La presencia de *elevación de reactantes de fase aguda* (RFA) como la PCR y VSG obliga a descartar otros procesos patológicos ya que ni siquiera las formas más agresivas de la artrosis erosiva de manos suelen mostrar estas anomalías salvo un leve aumento de la PCR.

En la AR, sin embargo, es habitual la presencia de elevación VSG y PCR aunque hasta un tercio de los pacientes pueden tener RFA normales. También puede aparecer anemia normocítica moderada por trastornos crónicos, trombocitosis y leucocitosis como *signos de inflamación sistémica*. La determinación del *factor reumatoide (FR)* y los *anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (ACPA)* es importante para el diagnóstico y pronóstico aunque no son marcadores de seguimiento. El FR es positivo en un 70% de los pacientes con AR pero puede detectarse en otras enfermedades e incluso en población sana, mientras que los ACPA tienen una alta especificidad (>95%).

En pacientes con derrame sinovial en otras articulaciones puede ser útil la artrocentesis para estudiar el *líquido sinovial*. En la artrosis suele ser de tipo mecánico, trasparente o claro y escasamente celular <2000 leucocitos. En la AR el líquido sinovial es inflamatorio con recuento entre 2.000 y 5.000 células y predominio de polimorfonucleares.

El diagnóstico diferencial entre la artrosis de manos y la AR es fundamentalmente clínico por la anamnesis, la localización de las articulaciones afectadas y la exploración física. La radiografía simple puede aportar datos diferenciales cuando existan dudas y la presencia de elevación de RFA, FR o ACPA obligan a considerar AR. Existen unos criterios de clasificación en los que puede apoyarse el diagnóstico, aunque hay que remarcar que son criterios clasificatorios y no diagnósticos. Se muestran en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Criterios ACR 1990 de clasificación de la artrosis primaria de manos 10

Dolor de manos o rigidez + 3 o más de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none"> - Crecimiento óseo de 2/10 articulaciones seleccionadas* - Crecimiento óseo \geq 2 IFD - < 3 MCF tumefactas - Deformidad \geq 1/10 articulaciones seleccionadas*
* Articulaciones seleccionadas: 2 y 3 IFP, 2 y 3 IFD y TMC bilateral.

Tabla 4. Criterios ACR/EULAR 2010 para la clasificación de la artritis reumatoide¹¹

Población diana: 1. Sinovitis (inflamación) confirmada en al menos 1 articulación. 2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad Precisa un índice \geq 6/10 para la clasificación de AR definida	
Afectación articular* <ul style="list-style-type: none"> • 1 articulación grande • 2-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes) • 1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes) • 4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes) • > 10 articulaciones (al menos una pequeña)** 	0 1 2 3 5
Serología # <ul style="list-style-type: none"> • ACPA y FR negativos • ACPA o FR ambos positivos (títulos bajos) • ACPA o FR ambos positivos (títulos altos) 	0 2 3
Reactantes fase aguda <ul style="list-style-type: none"> • PCR y VSG normales • PCR o VSG elevados 	0 1
Duración de los síntomas <ul style="list-style-type: none"> • < 6 semanas • \geq 6 semanas 	0 1
* La afectación articular se refiere a cualquier articulación dolorosa o inflamada en la exploración, que puede ser confirmada por pruebas de imagen. Las articulaciones IFDs, TMC y primeras MTFs se excluyen de la valoración. Se consideran “articulaciones grandes” hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos. Se consideran “articulaciones pequeñas”: MCFs IFPs, 2-5 MTF, IF del pulgar y muñecas. ** En esta categoría, al menos una articulación afectada debe ser pequeña. Puede incluir articulaciones grandes, pequeñas y de otras localizaciones como temporomandibular acromioclavicular, etc # Títulos bajos: valores \leq 3 veces por encima del límite superior de la normalidad. Títulos altos: > 3 veces el límite superior de la normalidad. Si solo tenemos datos de si es positivo o negativo no su titulación los consideraremos como positivo a título bajo.	

E) TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en ambas entidades es fundamentalmente diferente. El tratamiento de la artrosis se basa en el control de síntomas y en la mejora de la funcionalidad. En la AR, aunque estas metas son importantes, es primordial el tratamiento precoz para el control de la inflamación y prevenir el daño articular irreversible mediante los fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Sin embargo, ambas comparten la importancia del tratamiento no farmacológico basado en la terapia física, el ejercicio y la terapia ocupacional, así como en la importancia del manejo multidisciplinar. A continuación resumiremos los puntos más importantes sobre el tratamiento de ambas entidades.

E.1 TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS DE MANOS¹²

El objetivo principal es el **control de los síntomas** (como el dolor y la rigidez) y mejorar en la medida de lo posible la función de la mano. Los pacientes deben recibir educación sobre la evolución y el curso de la enfermedad. Es importante que los pacientes tengan información sobre los principios ergonómicos y sistemas de asistencia como las ortesis.

- **Tratamiento farmacológico:**
 - Los **tratamientos tópicos** se prefieren a los sistémicos siendo los AINEs tópicos el tratamiento tópico de primera línea.
 - Los **analgésicos orales**, especialmente los AINEs, deben considerarse como tratamiento de corta duración para el alivio de los síntomas.
 - El **condroitín sulfato** puede ser utilizado en pacientes con artrosis de manos para el alivio del dolor y la mejoría de la funcionalidad.
 - Las infiltraciones con glucocorticoides no se usan generalmente en pacientes con artrosis de manos pero pueden ser consideradas en ciertos pacientes.
 - Los pacientes con artrosis de manos no deben ser tratados con FAMEs sintéticos convencionales o biológicos.
- **Tratamiento no farmacológico:**
 - Ejercicios para mejorar la función y la fuerza muscular, así como para reducir el dolor.
 - Ortesis en pacientes con artrosis del pulgar.
 - La cirugía puede considerarse en pacientes con alteraciones estructurales en los que otras terapias no han sido lo suficientemente eficaces.

E.2 TRATAMIENTO DE LA AR^{13,14}

El tratamiento de la AR debe ir dirigido a **controlar todas las manifestaciones y consecuencias de la enfermedad** incluyendo el control de la inflamación, las secuelas estructurales y las comorbilidades de la misma. Desde el punto de vista de la estrategia terapéutica, es de máxima importancia el **tratamiento precoz con FAME** y la necesidad de lograr cuanto antes la remisión de la enfermedad realizando evaluaciones frecuentes. Este tipo de manejo del paciente se denomina estrategia “**treat to target**” (T2T) en la que el objetivo es la remisión sostenida (o en su defecto la baja actividad de la enfermedad) medida mediante índices validados de actividad de la enfermedad como el DAS28, SDAI o CDAI entre otros.

El tratamiento en la AR se debe instaurar desde su diagnóstico para evitar el daño irreversible. Habitualmente se utilizan dosis de glucocorticoides equivalentes a 10-30 mg/día de prednisona como terapia de inicio en combinación con uno o varios FAMEs seguida de una reducción progresiva de las dosis.¹⁴

Actualmente, los FAMEs están separados en dos grandes categorías:

- **FAME sintéticos (FAMEs):**
 - **FAME sintéticos convencionales (FAMEsc):** medicamentos que fueron sintetizados primero y posteriormente se descubrió su actividad antirreumática.
 - **FAME sintéticos específicos o dirigidos (FAMEse):** inhibidores del JAK (jakinibs)
- **FAME biológicos (FAMEb):** fármacos desarrollados para dirigirse a moléculas específicas, como una proteína soluble o un receptor de superficie celular. Incluye a todos los compuestos biológicos originales y a sus biosimilares.

Tabla 5. FAMEs utilizados para el tratamiento de la AR

FAMEs sintéticos convencionales	Metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina
FAME sintéticos específicos o dirigidos (FAMEse)	Tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib
FAME biológicos (FAMEb)	<ul style="list-style-type: none"> - antiTNF: etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab. - Inh IL6: tocilizumab, sarilumab - Inh LT: abatacept - antiCD20 (cel B): rituximab

La monitorización del paciente debe ser frecuente al inicio, mínimo cada 3 meses y habitualmente se inicia el tratamiento con un FAME convencional y si no se alcanzan los objetivos terapéuticos se añade otro FAMEs o un FAMEb dependiendo de las características del paciente y de los factores de mal pronóstico que presente.

Aunque en la AR existen mayores opciones terapéuticas a nivel farmacológico no hay que olvidar que su manejo global implica medidas no farmacológicas como la educación sanitaria del paciente, la aplicación de intervenciones psicosociales, la implementación de medidas para obtener un descanso adecuado combinado con ejercicio físico adaptado al paciente, así como el consejo dietético y nutricional.

F) CONCLUSIONES

Las enfermedades musculoesqueléticas son unos de los motivos de consulta más frecuente en atención primaria. Cuando la localización se centra en las manos, la diferencia entre artrosis y artritis reumatoide puede ser difícil pero una adecuada anamnesis orientada en el ritmo del dolor, la duración de la rigidez matutina y la localización de las articulaciones afectadas puede orientar hacia el diagnóstico. Las pruebas complementarias son un apoyo en caso de duda, la radiografía simple puede aportar datos diferenciadores entre ambas entidades y la presencia de ciertas alteraciones analíticas puede orientar hacia AR. El tratamiento de ambas enfermedades coincide en las medidas no farmacológicas, aunque el objetivo del tratamiento farmacológico es diferente en ambos casos.

En la tabla 6 se aportan algunos datos diferenciadores entre ambas patologías que puedan ayudar al médico de atención primaria a realizar la orientación diagnóstica de estos pacientes.

Tabla 6. Comparación entre AR y artrosis

	ARTROSIS	ARTRITIS REUMATOIDE
Mecanismo	Alteración en la homeostasis del cartílago. Inflamación sinovial de bajo grado	Enfermedad autoinmunitaria Inflamación sinovial mayor grado que en artrosis
Factores predisponentes	Herencia, tabaco, obesidad, genética, traumatismo previo, estrógenos	Componente familiar, tabaco, FR y ACPA, infecciones previas, genética (HLA DR4 y DR1)
Edad inicio habitual	> 50 años. Pico 70-79 años	Pico entre los 40 - 60 años (aunque puede debutar a cualquier edad)
Características articulares	Asimétrica Monoarticular o poliarticular	Simétrica Habitualmente poliarticular
Articulaciones	IFD (nódulos Heberden) IFP (nódulos Bouchard) Otras: rodillas, caderas, cervical y lumbar, TMC, 1ª MTF	Articulaciones pequeñas de manos: MCFs, IFPS, muñecas y pies: MTFs
Dolor	Ritmo mecánico Rigidez matutina corta duración	Ritmo inflamatorio Rigidez matutina > 1 hora
Síntomas constitucionales	Ausentes	Pueden estar presentes: astenia, anorexia, mialgias, depresión, adenopatías.
Laboratorio	Sin alteraciones	Puede alterarse: elevación PCR y VSG, FR y ACPA positivos, anemia inflamatoria, elevación ferritina, trombocitosis
Radiografía	Disminución espacio articular Osteofitos	Disminución espacio articular Erosiones óseas Osteopenia yuxtaarticular
Tratamiento	Objetivo: control de síntomas y función de la mano. - Tratamiento tópico - Analgésicos - Condroitín sulfato - Medidas no farmacológicas	Objetivo: control precoz de la inflamación para prevenir la progresión. Estrategia T2T - Inicio precoz de corticoides/AINEs + FAMEs - Combinación de FAMEsc o asociación FAMEsc o FAMEb si no se alcanza el objetivo terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Muñoz Jiménez, A., Rubio Romero, Esteban. Rotación del residente de medicina familiar y comunitaria por reumatología. (You & Us, 2016).
- 2 Ordás Calvo, C. et al. un paciente con poliartritis en atención primaria. *Med. Integral* 39, 8–17 (2002).
- 3 Ross, C. A comparison of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: diagnosis and treatment. *Nurse Pract.* 22, 20, 23–24, 27–28 *passim*; quiz 39–41 (1997).
- 4 SER Sociedad Española de Reumatología. Tratado de enfermedades reumáticas de la SER. (Editorial médica Panamericana).
- 5 SER Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española.
- 6 Robinson, W. H. et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 12, 580–592 (2016).
- 7 Quintero, Monfort, Mitrovic. Osteoartrosis. Biología, fisiopatología, clínica y tratamiento. (Editorial Médica Panamericana, 2010).
- 8 Karami, J. et al. Epigenetics in rheumatoid arthritis; fibroblast-like synoviocytes as an emerging paradigm in the pathogenesis of the disease. *Immunol. Cell Biol.* 98, 171–186 (2020).
- 9 Aihaiti, Y., Tuerhong, X., Ye, J.-T., Ren, X.-Y. & Xu, P. Identification of pivotal genes and pathways in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis through integrated bioinformatic analysis. *Mol. Med. Rep.* 22, 3513–3524 (2020).
- 10 Altman, R. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 33, 1601–1610 (1990).
- 11 Aletaha, D. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 62, 2569–2581 (2010).
- 12 Kloppenburg, M. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 78, 16–24 (2019).
- 13 Smolen, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 79, 685–699 (2020).
- 14 Balsa Criado, A., Díaz del Campo Fontecha, Petra, Álvaro-Gracia, José María. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. (2019).

Capítulo 7

Conectivopatias, cuándo sospecharlas y cómo remitirlas a reumatología.

Isabel de la Morena Barrio

Nerea Costas Torrijo

Pilar Trénor Larraz

Diego Bedoya Sanchis

Yolanda Ballesta Cuñat

Luisa Rollán Broseta

Sección de Reumatología. Hospital Clínico Universitario. València

INTRODUCCIÓN

Las conectivopatías son enfermedades en las que se encuentra afectado el tejido conectivo. El tejido conectivo es un tejido de soporte, conexión y separación entre otros tipos de tejidos del organismo¹. Está formado por células rodeadas de un compartimento fluido denominado matriz extracelular. En función de las células y la estructura de la matriz extracelular, se conocen diferentes tipos de tejido conectivo¹. Dada la amplia distribución de este tejido, las enfermedades que afectan al tejido conectivo, suelen tener manifestaciones clínicas en múltiples localizaciones órganos y sistemas.

La reumatología en general es una especialidad de marcado carácter clínico, y la clasificación de las enfermedades reumáticas en general resulta difícil desde un único punto de vista debido a su complejidad. Una forma de clasificar las enfermedades, es agruparlas en función de criterios etiopatogénicos². En este sentido, en función de las principales causas que producen patología que afecta al tejido conectivo, podríamos clasificar las conectivopatías, como aquellas que se producen por un trastorno inmunitario, o autoinmune no hereditario, y las que se producen por trastornos hereditarios de las proteínas estructurales (por ejemplo diversos tipos de fibras de colágeno, elastina, fibrilina, laminina, fibronectina, proteoglicanos, etc.)³. Entre las primeras, podríamos decir que sobresalen el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica, la enfermedad mixta del tejido conectivo, el síndrome de Sjögren, las miopatías inflamatorias, etc.; y entre las segundas, la osteogénesis imperfecta, el síndrome Ehler-Danlos, la condrodisplasia, el síndrome de Marfan, la epidermolisis bullosa, el síndrome de Alport...

Vamos a centrar este capítulo en las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, y se abordará de manera general las conectivopatías hereditarias.

1. ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEL TEJIDO CONECTIVO

A. GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA

Las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología desconocida, que comparten un mecanismo patogénico común, caracterizado por la pérdida de la tolerancia a los propios antígenos, con la consiguiente formación de autoanticuerpos. Aunque pueden afectar a cualquier órgano, tienen predilección por el aparato locomotor (articulaciones y músculos), piel, sangre, vasos sanguíneos, riñón, pulmón, y sistema nervioso.

Comprenden una serie de entidades nosológicas, con criterios de clasificación en constante revisión, que no son criterios diagnósticos, motivo por el que el criterio diagnóstico en última instancia es del reumatólogo que se enfrenta a cada caso particular. Entre ellas, se encuentran: el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), el Síndrome Antifosfolípido (SAF), el Síndrome de Sjögren (SS), la Esclerodermia (ED) y síndromes esclerodermiformes, la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), los síndromes de solapamiento, el síndrome antisintetasa, las dermatomiositis, polimiositis y miopatías inflamatorias crónicas, como entidades más importantes. Hoy en día, se ha conseguido un mejor control de las manifestaciones sistémicas de estas entidades, con remisiones más prolongadas y una clara reducción de la tasa de mortalidad. Se utilizan estrategias de control estrecho de la enfermedad y se siguen tratamientos por objetivos, cambios que han permitido que hoy en día, estos enfermos vivan más y mejor.

El estudio epidemiológico de las enfermedades autoinmunes sistémicas es complicado, dado que se requieren muestras poblacionales ingentes para poder identificar los casos necesarios para estimar la prevalencia de la población general. Normalmente, los estudios utilizan registros hospitalarios para las estimaciones, lo que implica asumir que todos los casos están diagnosticados y que todos los pacientes van a los hospitales⁴.

Tomando como ejemplo al LES, hay datos que indican que la incidencia se ha triplicado en las últimas décadas, y que la supervivencia ha aumentado significativamente. En un estudio epidemiológico llevado a cabo por la Sociedad Española de Reumatología en el año 2016, se encontró una prevalencia de 210 casos por 10000 habitantes⁴. No obstante, parecía existir una variación geográfica considerable e cuanto a la mortalidad, y era difícil distinguir si esta variación observada reflejaba la agrupación de factores de riesgo o diferencias regionales en el diagnóstico y tratamiento⁴. Los aumentos en la incidencia y las mejoras en la supervivencia pueden ser consecuencia de diagnósticos más precoces, que podrían estar relacionados con los cambios

en los criterios de clasificación, que aunque no son determinantes en el diagnóstico, ayudan a una clasificación más temprana de los pacientes, y también a una creciente sensibilidad en el diagnóstico de estas enfermedades, lo que permite en consecuencia, un inicio de tratamiento más precoz con la consiguiente mejoría en la supervivencia. En cuanto a los cambios geográficos detectados, aunque no se pudo aclarar este punto, sí que vemos que además de la responsabilidad por parte de los reumatólogos de la constante actualización, se debe preocupar la difusión del conocimiento, ya que el papel del médico de atención primaria en la sospecha de estos procesos es crucial, teniendo en cuenta la inespecificidad de síntomas, manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas en fases prodrómicas, que dificulta en no pocas ocasiones su sospecha.

B. MANIFESTACIONES Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo tienen un espectro de afectación muy amplio, manifestándose en la mayoría de las ocasiones de forma sindrómica con afectación de varios órganos. El debut de enfermedad es muy variado, pudiendo manifestarse en forma de gravedad con riesgo vital, situaciones que generalmente, por la alarma y el mal estado general del paciente, suelen darse en ámbitos diferentes del de la atención primaria habitual, motivo por el que no los vamos a abordar en este capítulo. Sí es sin embargo frecuente, que este tipo de patologías comiencen de forma insidiosa, larvada, con un pródromo de manifestaciones inespecíficas (como la astenia, la febrícula, las aftas orales...) y de difícil manejo, que pueden estar presentes en la población general o en cualquier otra enfermedad.

Aunque a continuación vamos a detallar algunas manifestaciones clínicas por separado, queremos hacer hincapié en que en muchas ocasiones, los pacientes van a presentar afectación en más de un órgano, por lo que aunque se presenten con una sola queja, ante la sospecha, conviene revisar manifestaciones a otros niveles, y antecedentes médicos.

Manifestaciones musculoesqueléticas:

1. Dolor articular: La artritis es la inflamación de una articulación (aumento de volumen, calor, rubor...). La inflamación se produce en la membrana sinovial y hay que tener en cuenta que la membrana sinovial también existe en las vainas de los tendones y las bursas sinoviales, por lo que la inflamación de los tejidos blandos periarticulares también puede simular una artritis. Las artritis representan una de las manifestaciones clínicas más específicas de las enfermedades reumatológicas en general, con más de 100 tipos de entidades nosológicas distintas, por lo que ante una artritis, el diagnóstico diferencial es muy amplio, y a su clasificación nos va a ayudar la definición del patrón que presentan, la anamnesis dirigida y

exploración física completa en búsqueda de otras manifestaciones acompañantes, y las exploraciones complementarias⁵. Queremos destacar que en los últimos criterios de clasificación para el LES⁶ no se incluyen únicamente las artritis como tal, sino también las artralgias. El ritmo del dolor articular nos puede ayudar a diferenciar si estamos ante un proceso autoinmune o degenerativo. El LES o el SS pueden presentar un cuadro de afectación similar, o solapado a una artritis reumatoide, en forma de una poliartritis simétrica de pequeñas articulaciones. La atropartía de Jaccoud es una afectación tendinosa inflamatoria típica del LES. La ED, el SAF y los síndromes antisintetasa pueden también cursar con afectación articular inflamatoria en forma de artritis o artralgias.

2. Debilidad muscular⁵: es característica de las miopatías inflamatorias, y hay que distinguirla de la astenia como síntoma general, y para ello la realización de un balance muscular, resulta una exploración clínica sencilla y rápida de realizar. La afectación muscular inflamatoria la podemos encontrar en las dermatomiositis, las polimiositis, las miopatías inflamatorias crónicas, en cuadros de solapamiento, pero también en la ED o la EMTC, aunque con menor intensidad y gravedad. Suele tener un comienzo insidioso, de localización proximal y simétrica, y puede acompañarse de mialgias. Analíticamente se refleja en la elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK)², la LDH, y transaminasas (GOT y GPT). Ante la sospecha de este cuadro clínico, el paciente debe ser referido de forma preferente a las consultas de reumatología. La afectación miopática de las enfermedades del tejido conectivo no suele manifestarse de forma aislada, y pueden resultar diagnósticas lesiones cutáneas acompañantes, pero además no hay que olvidar que puede acompañarse resultando otra manifestación de gravedad, una afectación pulmonar intersticial difusa y que clínicamente se va a manifestar en forma de disnea y tos, y que las encontramos en la ED, la DM, EMTC y los síndromes antisintetasa y de solapamiento.

Manifestaciones cutáneas²:

1. Fenómeno de Raynaud, del que no vamos a hablar, puesto que hay un capítulo del libro dedicado a este tema en concreto, pero es una manifestación clínica, fácilmente reconocible, que puede estar presente en muchas de las conectivopatías.
2. Rash cutáneo fotosensible: es muy sugestivo de una conectivopatía y suele estar presente en el debut de la enfermedad. Entidades como la DM, el SS y el LES pueden presentar este tipo de reacciones, y las manifestaciones muy específicas de ellas son el eritema

en heliotropo o el eritema en chal para la DM, y el lupus subagudo para el LES o el SS, y el eritema en alas de mariposa, altamente sugestivo de LES. En muchas ocasiones estas manifestaciones clínicas, si se presentan de forma aislada sin otra manifestación, es probable que se remitan en primera instancia a dermatología, que en caso de duda, realizarán una biopsia cutánea esclarecedora del diagnóstico.

3. Otras lesiones: otras lesiones bastante específicas que pueden pasar desapercibidas por ser paucisintomáticas, pero que ayudan a una orientación nosológica, son las manos de mecánico, y las pápulas de Gottron. Las primeras son unas lesiones descamativas y agrietadas en las caras laterales de manos y dedos, que pueden confundir con un eccema, sin embargo el paciente las refiere sin una relación a exposición a sustancia alguna, y son típicas de los síndromes antisintetasa. Las pápulas de Gottron son lesiones sobreelevadas eritematovioláceas sobre superficies de extensión articular, predominantemente en las manos pero pueden encontrarse también en codos y rodillas (estas últimas más recuentes en la edad pediátrica). Las telangiectasias en las palmas de las manos, mejillas, o en mucosa oral, las lesiones de pérdida de sustancia en los pulpejos de los dedos, y la tirantez y adherencia cutánea son típicas de las ED, pudiendo encontrarse las telangiectasias también en la EMTC. La livedo reticularis puede encontrarse en pacientes con SAF o LES.

Síndrome seco:

Mención especial requiere el síndrome seco, típico del SS⁵. Queremos hacer mención especial, porque no todo síndrome seco corresponde con un SS. El síndrome seco es muy frecuente en personas de edad avanzada, diabéticos, y puede estar inducido por fármacos, entre ellos antidepresivos y ansiolíticos, fármacos de amplio consumo en población general⁷. En ausencia de esas circunstancias, o ante la asociación con otras manifestaciones clínicas, o alteraciones analíticas como puedan ser: citopenias, alteraciones en el proteinograma, elevación de reactantes de fase aguda, y por supuesto, siempre ante una duda diagnóstica razonable, deberemos hacer un estudio orientado a descartar un SS.

C. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Cuando ante manifestaciones inespecíficas o dudas, se quiera hacer una aproximación diagnóstica en este sentido, sería obligado realizar en todos los casos una analítica con función hepática, renal, hemograma, un sedimento de orina y una proteína C reactiva (PCR) o velocidad de sedimentación (VSG).

En general todas las enfermedades anteriormente nombradas, presentan positividad para los anticuerpos antinucleares (ANA) con especificidad en los antígenos extraíbles del núcleo (ENA) específicos para la entidad nosológica concreta, aunque algunos de ellos no exclusivos². La utilidad de estos resultados debe ser siempre interpretados en el contexto clínico de cada paciente, ya que sirven de apoyo, pero no aseguran el diagnóstico. Hay que tener en cuenta, a la hora de la interpretación y de la solicitud de los ANA, que estos anticuerpos pueden resultar positivos años antes del inicio de una conectivopatía, pueden encontrarse hasta en un 30% de individuos sanos, proporción que aumenta con la edad y sobretodo en mujeres, y pueden resultar positivos también tras una reacción cruzada tras una infección vírica. Por este motivo, y por discrepancias técnicas a la hora de su determinación, en 2014 se elaboró un consenso de recomendaciones por sociedades internacionales, recogiendo un total de 25 recomendaciones⁸, entre las cuales destacamos las siguientes:

- La determinación de ANA se ha de solicitar cuando existe una sospecha clínica significativa de una enfermedad autoinmune sistémica.
- No es una prueba de primera línea para el estudio de fatiga o dolor musculoesquelético, a no ser que esté acompañado por otras características clínicas sugerentes de enfermedades autoinmunes sistémicas.
- Se trata de pruebas de diagnóstico, no de monitorización, con excepción del anti DNAdc.
- Es útil repetir si el perfil clínico de un paciente cambia significativamente.

Otra determinación analítica controvertida es el resultado de hiperCKemia, considerándola como tal valores por encima de 1,5 veces el valor normal en al menos dos determinaciones en ausencia de otras causas². Ante esta alteración es determinante la situación clínica del paciente de cara a la realización de otras exploraciones complementarias: si el paciente está asintomático y el balance muscular es normal, lo revisaríamos periódicamente, considerando el resultado una hiperCKemia idiopática; si el paciente presentara mialgias, calambres, o fatiga muscular, realizaríamos un balance muscular, una electromiografía (EMG) y una biopsia muscular, si los resultados de las exploraciones complementarias son normales, lo consideraríamos también una hiperCKemia idiopática. Por último, si el paciente tiene una afectación miopática clínica sintomática, realizaríamos asimismo un EMG y una biopsia muscular, que será determinante del diagnóstico².

Otras determinaciones analíticas² que podemos encontrar en estas patologías son:

- Citopenias, sobretodo en el LES, siendo lo más frecuente la leucopenia, pero también podría afectarse otras series, y como ocurre también en el SS. En el SAF no es infrecuente encontrar plaquetopenia.
- Alteraciones en el proteinograma, sobretodo en forma de gammapatía monoclonal de significado incierto, pueden acompañar también las conectivopatías, y haciendo especial seguimiento en pacientes con SS por su riesgo incrementado de neoplasias hematológicas.
- Factor reumatoide positivo en el SS secundario y primario, recordando que una AR seropositiva, también con Anti-péptido citrulinado puede solaparse con el SS o el LES.
- Elevación de transaminasas en las miopatías de procedencia muscular, pero como marcador de afectación hepática en síndromes de solapamiento con hepatitis autoinmunes o en síndromes antisintetasa.
- Alteraciones en el sedimento de la orina, como marcador precoz de daño renal sobretodo a considerar en el LES y el SS.

En cuanto a las exploraciones de imagen resulta siempre de ayuda al diagnóstico diferencial la realización de radiografía simple de las regiones sintomáticas, ya sea por dolor articular o por disnea, fatiga o astenia, radiografías de las articulaciones dolorosas de forma bilateral y en dos proyecciones y radiografía de tórax en dos proyecciones. Considerando que la fatiga podría ser también un síntoma, además de una enfermedad pulmonar difusa anteriormente nombrada, de una pleuritis o pericarditis, que podríamos también encontrar en la radiografía simple de tórax y que nos harían sospechar en primera instancia en un LES.

D. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de estos enfermos depende de las manifestaciones clínicas que van presentando a lo largo de la evolución de la enfermedad. Existen diversos esquemas y algoritmos de tratamiento para la afectación cutánea, articular, renal o neurológica, en función de la gravedad de las manifestaciones, que se establecen de forma escalonada en función de las respuesta a tratamientos previos. El pronóstico de estos pacientes viene determinado por el diagnóstico e instauración precoz del tratamiento específico.

Estos pacientes requieren de revisión e comorbilidades asociadas a su enfermedad de base, al empleo de corticoides, una evaluación periódica del riesgo cardiovascular y estilos de vida y medias preventivas de vacunación en función de cada paciente. Requieren especial atención las situaciones de embarazo y lactancia y la comorbilidad con neoplasias, situaciones que van a modificar los esquemas de tratamiento en muchas ocasiones.

E. CUÁNDO Y CÓMO DERIVAR A REUMATOLOGÍA

La simple sospecha de enfermedad autoinmune del tejido conectivo, sería motivo para remitir a reumatología, no obstante, esa sospecha supone un contexto clínico concreto. Una determinación aislada sin contexto clínico congruente, no debería ser motivo de remitir a reumatología. De esa manera, tendríamos que tener en cuenta, para sospechar una conectivopatía autoinmune, que estamos ante enfermedades multisistémicas, por lo que es frecuente encontrar más de un órgano o sistema afectado. La anamnesis, la exploración física y unas mínimas exploraciones complementarias pueden ayudar a contextualizar un paciente.

En primer lugar explorar, en la anamnesis, el síntoma guía (dolor, debilidad, astenia, síndrome seco...), evaluar si existen causas, antecedentes o fármacos que puedan provocar los síntomas. En segundo lugar hacer una exploración física completa detectando datos físicos (fiebre, tensión arterial, tumefacción articular, balance muscular objetivo, lesiones cutáneas típicas o menos típicas), en función de los hallazgos solicitar análisis de sangre general con función renal, sedimento de orina, función hepática, hemograma, reactantes de fase aguda, CPK si hay quejas de mialgias o debilidad muscular objetiva, ANA y ENAs. Valorar necesidad de pruebas simples de imagen.

Hasta la recepción de resultados es preferible poner tratamiento sintomático (no corticoideo), y una vez recibidos los resultados, reevaluar, y si persiste la sospecha diagnóstica, remitir.

2. ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL TEJIDO CONECTIVO

Los trastornos hereditarios del tejido conectivo, son consecuencia de defectos genéticos que alteran la cantidad o estructura de las proteínas de la matriz extracelular⁹. El tejido conectivo esta compuesto por diversas proteínas que incluyen colágenos, proteoglicanos, sulfoproteínas, elastina, fibronectina... Además esa matriz extracelular responde al entorno tisular y celular que sostiene, produciéndose en ella cambios para conseguir crecimiento, reparación del tejido etc. Las mutaciones en los genes que codifican estas diferentes funciones estructurales y biológicas se presentan con fenotipos clínicos muy pleomórficos, ya que se encuentran involucrados el sistema musculoesquelético (incluidos huesos, tendones, ligamentos) y a la matriz extracelular de órganos como los ojos, las válvulas cardíacas, los vasos sanguíneos, los riñones o los pulmones⁹...

A continuación vamos a repasar las enfermedades más conocidas de este tipo de trastornos:

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA¹⁰

Se trata de un trastorno generalizado del tejido conjuntivo que afecta predominantemente al sistema musculoesquelético. La alteración genética involucra la familia del colágeno tipo I. Clásicamente se ha clasificado en función de la gravedad de las manifestaciones en leve, moderada, grave y letal, pero en los últimos años la clasificación de esta enfermedad ha ido ampliándose a medida que se han ido conociendo nuevas mutaciones, mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas, de forma que en la actualidad hay descritos hasta 18 tipos. La manifestación clínica más importante es la fragilidad ósea manifestada en forma de deformidades y con riesgo aumentado de padecer fracturas. Pueden presentar además manifestaciones extraesqueléticas con afectación ocular (escleróticas azules, defectos de refracción o glaucoma), orales (dentinogénesis imperfecta, maloclusión dental), auditivas (hipoacusia progresiva). El tratamiento está fundamentado en 4 pilares principales: rehabilitación (incluyendo la fisioterapia y terapia ocupacional), quirúrgico (traumatología y ortopedia), médico (reumatología) y psicológico.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS¹¹

Esta causado por mutaciones en los genes que codifican el colágeno fibrilar tipo I, III y V o enzimas comprometidas en la modificación post-translacional de dichos colágenos, afectando a la piel, ligamentos, articulaciones, vasos sanguíneos y otros órganos. se hereda en la mayor parte de sus variantes con un patrón de herencia autosómica dominante. Existen descritos 7 tipos diversos, y sus manifestaciones clínicas más frecuentes son en forma de hiperlaxitud, hipermovilidad y luxaciones articulares, hiperelasticidad y fragilidad cutánea, anomalías de la caja torácica, deformidades raquídeas, diátesis hemorrágica, afectación ocular (ectopia del cristalino, piel periocular redundante, esclerótica azulada). Se han descrito unos criterios clínicos y exploratorios para la definición de hiperlaxitud articular e hiperextensibilidad de la piel, que contribuyen a su diagnóstico junto con las determinaciones genéticas y el contexto clínico. El tratamiento es sintomático en función de las manifestaciones clínicas.

SÍNDROME DE MARFAN⁹

Trastorno autosómico dominante de gravedad variable, con mutaciones en el gen de la fibrilina 1 y 2. Las manifestaciones clínicas se localizan en la afectación ocular (subluxación del cristalino, miopía, glaucoma agudo), cardiovascular (dilatación de la raíz aórtica que afecta a los senos de valsalva, disección aórtica, prolapso mitral), musculoesqueléticas (aracnodactilia, cifosis, escoliosis, desaparición de la lordosis fisiológica) y neurológica (en forma de ectasia de la duramadre). La principal causa de morbimortalidad es la enfermedad aórtica. En estos pacientes se debe hacer monitorización ecocar-

diográfica periódica, y pueden requerir recambio valvular y de la raíz aórtica. También la escoliosis puede ser rápidamente progresiva durante el desarrollo del niño; en esos casos las correcciones con ortesis no son efectivas, y si la curvatura es superior a 40° se debe considerar la reparación quirúrgica.

SÍNDROME DE ALPORT¹²

Aunque este síndrome no presenta manifestaciones directamente reumatológicas, lo traemos a modo de ejemplo para tener en cuenta otras manifestaciones de las alteraciones del tejido conectivo. Se trata de una enfermedad hereditaria que afecta a las membranas basales, causada por alteraciones en el colágeno tipo IV, que es una de sus proteínas estructurales. Se transmite mediante dos patrones de herencia diferentes: la herencia ligada al cromosoma X y la herencia autosómica recesiva (menos común), ambas con manifestaciones clínicas superponibles, en forma de hematuria, proteinuria e insuficiencia renal progresiva. La macrohematuria es la causa habitual del diagnóstico en el 80% de los casos. Asocia pérdida auditiva neurosensorial, defectos oculares (lenticono), leiomiomatosis que afecta a la musculatura lisa esofágica y del árbol traqueobronquial⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Tejido conectivo (conjuntivo) [Internet]. Kenhub. [citado 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/tejido-conectivo-conjuntivo>
- 2 Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/VisorEbookV2/Ebook/9788491102823?mode=demo#{%22Pagina%22:%223%22,%22Vista%22:%22Indice%22,%22Busqueda%22:%22%22}>
- 3 Conectivopatía. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/conectivopatia>
- 4 Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). Objetivos y metodología. Reumatol Clínica. 1 de marzo de 2019;15(2):90-6.
- 5 Tratado SER de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/VisorEbookV2/Ebook/9788491102854#{%22Pagina%22:%221%22,%22Vista%22:%22Indice%22,%22Busqueda%22:%22%22}>

- 6 Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. septiembre de 2019;71(9):1400-12.
- 7 Dry Eye Disease - Causes, Symptoms, Treatment, Diagnosis - Med-Broadcast.com [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://medbroadcast.com/condition/getcondition/dry-eye-disease>
- 8 Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 1 de enero de 2014;73(1):17-23.
- 9 Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, et al. *Kelley Tratado de Reumatología*. Séptima. Elsevier Saunders;
- 10 30_osteogenesis_imp.pdf [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/30_osteogenesis_imp.pdf
- 11 Puerto Martínez M. Caracterización clínica y manejo del Síndrome de Ehlers Danlos. *Rev Cienc Médicas Pinar Río*. agosto de 2017;21(4):124-50.
- 12 Torra R. Síndrome de Alport y nefropatía del colágeno IV (alfa3/alfa4). *Nefrología*. 1 de mayo de 2011;2(1):29-37.

Capítulo 8

¿Podemos curar la gota?

Neus Quilis¹

Francisca Sivera²

Laura Ranieri Chacopino¹

Hospital Universitario Vinalopó, Elche, Alicante¹

Hospital General Universitario de Elda, Alicante²

La gota es la enfermedad producida por el depósito de cristales de urato monosódico (UMS). Es la forma de artritis más frecuente, y en base al estudio EPISER realizado por la Sociedad Española de Reumatología (SER) en 2016, su prevalencia en adultos en España es de 2,4% [1]. Existe una mayor prevalencia en varones adultos, si bien las mujeres pueden desarrollarla tras la menopausia y es muy infrecuente que se presente en la infancia o adolescencia (salvo casos de origen genético, como lo síndromes de Lesch - Nyhan y Kelley - Seegmiller).

La hiperuricemia es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de gota. Esta hiperuricemia aparece cuando aumenta la producción o bien cuando disminuye la eliminación de ácido úrico. Existen una serie de factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad:

- Factores genéticos²
- Síndrome metabólico: la hipertensión arterial, dislipemia, obesidad e inactividad física, en sujetos predispuestos, pueden ocasionar un estado de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina, que contribuirían a elevar el nivel de uricemia.
- Dieta: Aunque en la cultura popular es habitual relacionar algunos alimentos con el desarrollo de hiperuricemia y gota, el impacto final de la dieta en los niveles de uricemia no supera el 0,6-1 mg/dl en población caucásica. Los alimentos ricos en purinas de origen animal (carne roja y marisco) son los que más se relacionan con la hiperuricemia, así como el alcohol (cerveza >> licores > vino) y la fructosa (zumos, refrescos)^{3,6}. Los alimentos ricos en purinas de origen vegetal no han mostrado asociación con niveles elevados de uricemia (espinacas, coliflor, champiñones, frutos secos)⁷.

- Enfermedad renal crónica (ERC): Independientemente de su causa, la ERC reduce la capacidad de filtración del ácido úrico en el glomérulo, por lo que contribuye a la hiperuricemia y al desarrollo de gota. Además, la presencia de ERC dificulta el manejo de la gota.
- Fármacos: Algunos medicamentos de uso común favorecen la hiperuricemia, los más importantes son: diuréticos (de asa y tiazidas)⁸, tuberculostáticos (etambutol, pirazinamida), anticalcineurínicos (ciclosporina A, tacrólimus).
- Enfermedades con elevado recambio celular: psoriasis extensa, neoplasias hematológicas (mieloma, linfoma).

La gota es una enfermedad inflamatoria crónica cuyas manifestaciones, sobre todo en periodos iniciales, son intermitentes, alternando episodios agudos cortos con periodos intercríticos asintomáticos que pueden ser prolongados (incluso años). Si persiste el depósito de cristales se perpetuará el daño estructural. El síntoma más frecuente es la artritis aguda, y cuando ésta se da en la primera articulación metatarsofalángica hablamos de podagra. También puede haber episodios inflamatorios agudos en bursas o tendones. No obstante existen también síntomas persistentes, relacionados con el depósito extenso de cristales, como son los tofos (agregados macroscópicos de cristales de UMS), la limitación articular lenta y progresiva (debida al depósito periarticular de cristales o a la presencia de tofos intra o periarticulares) o deformidad articular que se observa en gota de larga duración que no ha sido tratada correctamente. Si bien son infrecuentes, existen formas atípicas de gota tales como la afectación axial y de articulaciones proximales^{9,10}, gota sobre nódulos de Heberden y Bouchard en manos de mujeres mayores¹¹, y depósito en órganos internos^{12,15}.

A pesar de los avances adquiridos en la fisiopatología de la gota y la disponibilidad de tratamientos efectivos, el manejo de la enfermedad sigue siendo subóptimo^{16,19}.

Para poder hablar de curación, es fundamental entender que la gota es una patología causada por depósito de cristales de UMS, y la disolución de dichos depósitos es la que puede conducirnos a la cura de la enfermedad. Un pequeño estudio mostró que con un tratamiento adecuado, los cristales desaparecían de las articulaciones que habían presentado ataques previos; es decir, que con un buen manejo sería posible revertir los depósitos de urato²⁰ y ésta estrategia es clave si queremos aspirar a curar la enfermedad.

Para ello, serán clave los siguientes puntos:

- Realizar un correcto diagnóstico, evitando confundir la gota con otro tipo de artropatías inflamatorias.

- Instaurar un tratamiento adecuado tanto del ataque agudo y su prevención, como de la etiología de la enfermedad (disolver los depósitos de UMS).
- Asegurar el cumplimiento del paciente.

Respecto al diagnóstico. El diagnóstico definitivo de gota se basa en la identificación de cristales mediante **microscopía óptica**²¹. Si no fuera posible visualizar los cristales de urato, ante manifestaciones clínicas típicas la concordancia con el diagnóstico de certeza es aceptable, pero conviene recordar que el diagnóstico clínico resulta erróneo en hasta uno de cada 4 pacientes²². Otra alternativa para establecer el diagnóstico, si no fuera posible la obtención de líquido sinovial para su análisis, serían las técnicas de imagen como la Tomografía de doble energía (DECT), la resonancia magnética y sobre todo la ecografía²¹. Es importante señalar que la hiperuricemia es frecuente en varones adultos, y sabemos que ésta es una condición necesaria pero no suficiente para el diagnóstico de gota, por lo que no deberíamos asentar el diagnóstico definitivo únicamente en base a éste hallazgo analítico. Además es fundamental diferenciar la gota de otras condiciones que pudieran coexistir en el mismo paciente (condrocalcinosis y artritis por pirofosfato u otras artropatías inflamatorias)^{23,27}. Establecer un diagnóstico de certeza de la patología es el primer paso para conseguir un manejo óptimo, y para ello es indispensable objetivar los cristales de UMS en el líquido sinovial²¹.

Instaurar un tratamiento adecuado para cada paciente es fundamental para el buen control de la gota. Como mencionábamos, conviene instaurar tratamiento para controlar tanto los síntomas (ataque agudo y su prevención) como la etiología de la enfermedad (depósito de cristales). Para ello es imprescindible conocer los fármacos disponibles y su posología:

- Profilaxis y tratamiento del ataque agudo:

La gota se caracteriza por ataques de inflamación aguda recurrentes. Aunque hayamos iniciado tratamiento hipouricemiante, mientras que no estén disueltos los depósitos de UMS, existirá riesgo de ataque. Tratar el ataque agudo es fundamental para aliviar el dolor abrupto que produce, y establecer una adecuada profilaxis de los mismos cuando tratamos la gota es fundamental, pues dichos ataques tienen un impacto negativo en la adherencia del paciente al tratamiento que le ofrecemos. Los fármacos disponibles para la prevención y tratamiento del ataque son:

 - Colchicina:

Está indicada tanto para el tratamiento del episodio agudo como para su prevención. Se administra vía oral, y tiene un margen terapéutico estrecho. La dosis habitual es 0,5 - 1 mg/Día, aunque ésta debe ajustarse según la edad del paciente, función renal y hepática

y toma de fármacos. Respecto al ataque agudo, la dosis recomendada es 1 mg inicial, seguidas de 0,5-1 mg a la hora o dos horas tras la primera toma, sin superar los 2 mg al día ni los 6 mg en cuatro días. La dosis recomendada de colchicina para prevención del ataque es más baja (0,5 - 1 mg/día), ajustándose según lo comentado anteriormente. Los eventos adversos (EA) más frecuentes son gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal y vómitos), a menudo reversibles al suspender el fármaco, pudiendo ser graves en caso de dosis elevadas. Otros EA menos frecuentes son: neuropatía periférica, miopatía, agranulocitosis, alopecia y azoospermia.

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):
En pacientes sin comorbilidades son probablemente la elección más habitual frente un ataque agudo de gota, así como en casos de intolerancia a colchicina. Los ensayos clínicos no han mostrado superioridad de un AINE frente a otro²⁸ y deben emplearse a la dosis máxima durante el menor tiempo posible. Según la ficha técnica, no cuentan con aprobación para profilaxis del ataque agudo, si bien en caso de contraindicación o intolerancia a colchicina podría ser de utilidad²⁹. Sus principales EA son gastrointestinales, renales y cardiovasculares.
- Corticoides:
Son una alternativa en caso de intolerancia o contraindicación a AINEs y colchicina. Pueden administrarse de forma intrarticular (en caso de monoartritis)³⁰, intramuscular o intravenosa, así como oral²⁹. Los EA en tratamientos de corta duración son poco frecuentes, pero el uso prolongado de corticoides puede dar lugar a alteraciones cutáneas, oculares, digestivas, neurológicas y endocrinológicas.
- Fármacos anti - interleucina 1:
 - Anakinra: Antagonista del receptor humano para la interleucina 1. No está aprobado su uso en gota según ficha técnica, pero existe evidencia a su favor en casos de gota grave con contraindicación o intolerancia a los fármacos anteriormente expuestos^{31,32}
 - Canakinumab: Anticuerpo monoclonal anti-interleuquina, con indicación para el manejo del ataque agudo de gota en caso de contraindicación o intolerancia a colchicina y AINEs, y cuando no sea conveniente administrar ciclos de corticoides periódicamente³³.
 - Rilonacept: Receptor soluble de la interleuquina-1 no aprobado en Europa. No cuenta con indicación en ficha técnica para gota.

- Tratamiento reductor de la uricemia (TRU):
La reducción del ácido úrico en sangre es clave para disolver los depósitos de UMS existentes, y para ello debemos conseguir una uricemia menor al punto de saturación del ácido úrico (< 6 mg/dl) de forma mantenida. En ausencia de cristales no existirá inflamación y podemos considerar que la gota ha sido curada. Existen tres tipos de fármacos reductores de la uricemia:
 - Disminuir la síntesis de novo, mediante la inhibición de la xantina oxidasa (XAO)
 - Alopurinol: Fue el primer TRU, y actualmente es el fármaco de primera línea cuando existe función renal normal por su eficacia, seguridad y su relación coste-beneficio. Es un profármaco, cuyo metabolito activo (oxipurinol) inhibe de forma competitiva la XAO y su eliminación es eminentemente renal. Se recomienda iniciarlo a dosis de 100 mg/día²⁹ e ir subiendo 100 mg cada 2-4 semanas hasta alcanzar el objetivo terapéutico. Recordemos que la dosis aceptada de alopurinol es de hasta 900 mg/d, que rara vez se alcanza incluso a pesar de no haber conseguido el objetivo terapéutico¹⁷. Si queremos responder a la pregunta de si podemos curar la gota, es fundamental conocer y las opciones terapéuticas disponibles y emplearlas con la posología correcta adaptada a cada paciente.
En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100 mg al día y monitorizar respuesta antes de modificar la dosis³⁴. Alopurinol es un fármaco generalmente muy seguro. La mayoría de EA son cutáneos y habitualmente leves y reversibles. Sin embargo el 10% de los pacientes pueden presentar reacciones de hipersensibilidad graves, y éstos ocurren las primeras semanas tras su inicio. Otros EA del alopurinol son la alteración en la función hepática, casi siempre leve y reversible. Respecto a las interacciones del alopurinol, cabe destacar la azatioprina y 6-mercaptopurina, otros menos estudiados como ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, ciclosporina
 - Febuxostat: Es un inhibidor competitivo y no competitivo de la XAO más potente que alopurinol. Se aprobó en Europa en 2008, siendo el segundo TRU aprobado desde que lo fuera alopurinol en 1966.
Su metabolismo es fundamentalmente hepático, por lo que en pacientes con ERC sería más seguro que alopurinol. Se dispone en España de comprimidos de 80 mg y 120 mg,

que deberán individualizarse en cada caso para conseguir la uricemia objetivo. La seguridad del fármaco no difiere en exceso de alopurinol, siendo los EA más habituales las alteraciones hepáticas leves, diarrea y rash. Respecto a los EA cardiovasculares, existe controversia acerca de si febuxostat provoca más eventos cardiovasculares que alopurinol. Dicha controversia se ha intentado aclarar con un estudio publicado en 2018 que incluyó más de 6000 pacientes y mostró que aquéllos que recibieron febuxostat tuvieron más muertes por eventos cardiovasculares que los que recibieron alopurinol (aunque no un mayor número de eventos), sin discernir la causa última de éste aumento³⁵. Posteriormente, en 2020, se publicó otro estudio también con más de 6000 pacientes en el que los autores concluyen que a largo plazo, febuxostat no se asocia con un aumento en el riesgo de muerte o eventos adversos graves comparado con alopurinol³⁶.

Es importante no perder de vista el papel de la hiperuricemia en el riesgo cardiovascular, para decidir el riesgo / beneficio en cada paciente de instaurar el tratamiento adecuado que permita un control óptimo de los niveles de ácido úrico³⁷.

- **Situaciones especiales en uso de febuxostat:**
- Filtrado glomerular < 30 ml/Min, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos del fármaco. Un estudio mostró que en estos pacientes la uricemia < 6 ml/min se conseguía en el 61% de los pacientes con FG < 30 ml/min, aunque quedaría por aclarar la seguridad en estos casos³⁸.
- Pacientes con reacción cutánea previa a alopurinol: los estudios pivotaes del fármaco no mostraron prácticamente EA cutáneos graves; sin embargo existen reportes de casos en que pacientes que presentaron reacción cutánea con alopurinol, también la presentan con febuxostat por lo que deberemos emplearlo en este subgrupo de pacientes con precaución hasta tener más datos al respecto^{39,41}.
- Optimizar la excreción urinaria de ácido úrico: Uricosúricos
- Benzbromarona: Se inicia con dosis de 25-50 mg/D, pudiendo subir hasta 200 mg/D. Su prescripción queda sujeta a situaciones especiales (gota tofácea, ERC con ClCr > 20 ml/min y trasplante renal), y debe realizarse por atención especializada (nefrología o reumatología).

Sus EA más habituales son gastrointestinales (leves) y hepatotoxicidad que puede ser grave sobre todo el primer año

de tratamiento. Se recomienda aumentar la ingesta hídrica para prevenir el riesgo de nefrolitiasis por urato, y en algunas ocasiones se puede optar por añadir algún alcalinizante de la orina. Queda contraindicada en casos de insuficiencia hepática, porfiria, uso concomitante de fármacos hepatotóxicos, excreción de urato > 700 mg/día, nefrolitiasis por urato, gota secundaria a enfermedad hematológica y embarazo.

- Lesinurad: La dosis diaria es 200 mg/día, y debe emplearse en combinación con algún inhibidor de la XO, tomándose ambos a la vez. Fue aprobado en 2016 tras mostrar eficacia en sus ensayos pivotaes tanto en combinación con alopurinol como febuxostat, si bien en estos momentos no se está comercializando.

Tiene mejor perfil de seguridad que benzbromarona respecto a sus interacciones farmacológicas, pero se recomienda precaución en uso concomitante de inhibidores del CYP2C9 y CYP3A.

No se recomienda su uso en insuficiencia hepática grave, y debe usarse con precaución en pacientes con un ClCr de 30-45 ml/min, aconsejándose siempre monitorización renal e interrupción si aumenta 2 veces el valor de la creatinina basal o ésta supera los 4 mg/Dl.

Los EA reportados son leves (cefalea, reflujo gastroesofágico, síntomas pseudogripales y aumento de Cr sérica reversible). Si bien no se estableció relación causal con lesinurad, en los ensayos pivotaes se detectaron eventos cardiovasculares, por lo que se debe evitar emplearlo en caso de HTA no controlada, angina inestable, insuficiencia cardiaca clase III-IV, infarto de miocardio en el último año, ictus o trombosis venosa profunda.

Queda contraindicado en: ERC severa, trasplante renal, uso de valproato, síndrome de lisis tumoral y síndrome de Lesch-Nyhan.

- Proporcionando de forma externa la enzima uricasa
 - Rasburicasa: Aprobada únicamente para el síndrome de lisis tumoral, por lo que en gota quedaría siempre fuera de indicación. Su administración es diaria y por vía intravenosa, tiene un coste elevado y es muy inmunogénica. Un pequeño estudio retrospectivo mostró beneficios a corto plazo empleándose, junto a otros TRU, en gota grave⁴².
 - Pegloticasa: Aprobada por EMA y FDA para su uso en gota tofácea crónica e incapacitante con respuesta inadecuada o

intolerancia a inhibidores de XO. Se retiró de la Unión Europea, pero puede conseguirse como medicación extranjera. Las últimas guías europeas (EULAR) recomiendan su uso en situaciones excepcionales (gota grave con repercusión sobre la calidad de vida del paciente) en el que no se haya conseguido un buen control a pesar de emplear otros fármacos a sus dosis adecuadas²⁹. Su administración es intravenosa cada 15 días, y debe emplearse en monoterapia. Puede dar reacciones infusionales^{43,44}.

Además de hacer un correcto diagnóstico y establecer un tratamiento adecuado para la gota, resulta fundamental conseguir una adecuada **adherencia** del paciente al mismo, que sabemos es escasa^{17,45,46}. Además de establecer una adecuada comunicación médico paciente para abordar la enfermedad, existen datos que apoyan la implementación de la figura de la enfermera especializada para mejorar la adherencia del paciente al tratamiento⁴⁷.

Como conclusión, recordemos que la gota es una enfermedad causada por el depósito de cristales de urato monosódico, y que la disolución de los mismos es necesaria para un adecuado manejo. Para hablar de curación, debemos asegurarnos que hemos realizado un diagnóstico y tratamiento correctos, además de considerar la adherencia del paciente como un factor clave en el éxito terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Quilis N, Sivera F, Seoane-Mato D, Pérez-Ruiz F, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, et al. Prevalence of gout in the adult general population in Spain: estimating the proportion of undiagnosed cases. *Joint Bone Spine* 2021;89(1):105257.
- 2 Tanya J Major, Nicola Dalbeth, Eli A Stahl, Tony R Merriman. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(6):341-353
- 3 Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:309-12.
- 4 Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet Lond. Engl.* 2004;363:1277-81.
- 5 Jamnik J, Rehman S, Blanco Mejia S, de Souza RJ, Khan TA, Leiter LA, et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2016;6:e013191.

- 6 Zhang Y, Chen C, Choi H, Chaisson C, Hunter D, Niu J, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:1448–53.
- 7 Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010;22:165–72.
- 8 Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 2014;66:185–96.
- 9 Toprover M, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout in the Spine: Imaging, Diagnosis, and Outcomes. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015;17:70.
- 10 Di Matteo A, Filippucci E, Cipolletta E, Musca A, Di Donato E, Martire V, et al. Ultrasound and clinical features of hip involvement in patients with gout. *Joint Bone Spine* 2019;86:633–6.
- 11 De Souza AWS, Fernandes V, Ferrari AJL. Female gout: clinical and laboratory features. *J. Rheumatol.* 2005;32:2186–8.
- 12 Bardin T, Tran KM, Nguyen QD, Sarfati M, Richette P, Vo NT, et al. Renal medulla in severe gout: typical findings on ultrasonography and dual-energy CT study in two patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78:433–4.
- 13 Park JJ, Roudier MP, Soman D, Mokadam NA, Simkin PA. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. *BMJ Open* 2014;4:e005308.
- 14 Gawoski JM, Balogh K, Landis WJ. Aortic valvular tophus: identification by X-ray diffraction of urate and calcium phosphates. *J. Clin. Pathol.* 1985;38:873–6.
- 15 Klauser AS, Halpern EJ, Strobl S, Gruber J, Feuchtner G, Bellmann-Weiler R, et al. Dual-Energy Computed Tomography Detection of Cardiovascular Monosodium Urate Deposits in Patients With Gout. *JAMA Cardiol.* 2019;4:1019–28.
- 16 Roddy E, Zhang W, Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66:1311–5.
- 17 Perez Ruiz F, Sanchez-Piedra CA, Sanchez-Costa JT, Andrés M, Diaz-Torne C, Jimenez-Palop M, et al. Improvement in Diagnosis and Treat-to-Target Management of Hyperuricemia in Gout: Results from the GEMA-2 Transversal Study on Practice. *Rheumatol. Ther.* 2018;5:243–53.
- 18 Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:661–7.

- 19 Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F, Punzi L, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:1765–70.
- 20 Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66:1056–8.
- 21 Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:31–8.
- 22 Malik A, Schumacher HR, Dinnella JE, Clayburne GM. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *J. Clin. Rheumatol. Pract. Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis.* 2009;15:22–4.
- 23 Coutier F, Sondag M, Wendling D. Coexisting Gout and Chondrocalcinosis on Hand Radiograph. *J. Rheumatol.* 2018;45:723–4.
- 24 Bousson V, Bardin T, Zeitoun D, Sverzut J-M, Ea H-K. Monosodium urate deposition in the articular cartilage and meniscus can mimic chondrocalcinosis. *Joint Bone Spine* 2020;87:95–6.
- 25 López-Reyes A, Hernández-Díaz C, Hofmann F, Pineda C. Gout mimicking psoriatic arthritis flare. *J. Clin. Rheumatol. Pract. Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis.* 2012;18:220.
- 26 Chiou A, England BR, Sayles H, Thiele GM, Duryee MJ, Baker JF, et al. Coexistent Hyperuricemia and Gout in Rheumatoid Arthritis: Associations With Comorbidities, Disease Activity, and Mortality. *Arthritis Care Res.* 2020;72:950–8.
- 27 Olaru L, Soong L, Dhillon S, Yacyshyn E. Coexistent rheumatoid arthritis and gout: a case series and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2017;36:2835–8.
- 28 van Durme CMPG, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewé RBM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;CD010120.
- 29 Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:29–42.
- 30 Andrés M, Begazo A, Sivera F, Vela P, Zapater P, Pascual E. A Small Dose of Intraarticular Triamcinolone Plus Mepivacaine Provides a Rapid and Sustained Relief for Gout Flares. *Reumatol. Clin.* 2020;S1699-258X(20)30114-5.

- 31 Loustau C, Rosine N, Forien M, Ottaviani S, Juge P-A, Lioté F, et al. Effectiveness and safety of anakinra in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease or kidney transplantation: A multicentre, retrospective study. *Joint Bone Spine* 2018;85:755-60.
- 32 Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 2019;
- 33 Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona A, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:1839-48.
- 34 Ficha técnica alopurinol [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63482/63482_ft.pdf
- 35 White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:1200-10.
- 36 Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Lond. Engl.* 2020;396:1745-57.
- 37 Andrés M, Bernal JA, Sivera F, Quilis N, Carmona L, Vela P, et al. Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:1263-8.
- 38 Juge P-A, Truchetet M-E, Pillebout E, Ottaviani S, Vigneau C, Loustau C, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine* 2017;84:595-8.
- 39 Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J. Rheumatol.* 2011;38:1957-9.
- 40 Bardin T, Chalès G, Pascart T, Flipo R-M, Korng Ea H, Roujeau J-C, et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine* 2016;83:314-7.
- 41 Singh JA, Cleveland JD. Hypersensitivity reactions with allopurinol and febuxostat: a study using the Medicare claims data. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:529-35.

- 42 Richette P, Brière C, Hoenen-Clavert V, Loeuille D, Bardin T. Rasburi-case for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. *J. Rheumatol.* 2007;34:2093-8.
- 43 Sundy JS, Baraf HSB, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306:711–20.
- 44 Schlesinger N, Lipsky PE. Pegloticase treatment of chronic refractory gout: Update on efficacy and safety. *Semin. Arthritis Rheum.* 2020;50:S31–8.
- 45 Scheepers LEJM, van Onna M, Stehouwer CDA, Singh JA, Arts ICW, Boonen A. Medication adherence among patients with gout: A systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018;47:689–702.
- 46 Reach G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine* 2011;78:456–9.
- 47 Doherty M, Jenkins W, Richardson H, Sarmanova A, Abhishek A, Ashton D, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 2018;392:1403–12.

**Nuevos conceptos en osteoporosis:
Fractura por fragilidad.
Alto riesgo de fractura.
A quién y hasta cuándo tratar.
Tratamiento secuencial.**

*Àngels Martínez-Ferrer
Ignacio Vázquez Gómez
Eduardo Flores Fernández
Carlos Valera Ribera
Èlia Valls Pascual
Desamparados Ybáñez García
Juan José Alegre Sancho*

Servicio Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset València

INTRODUCCIÓN

La variabilidad en la práctica clínica es un hecho constatado en el ejercicio de la medicina, y la osteoporosis no escapa a esta circunstancia.

A medida que avanzamos en el conocimiento de la fisiopatología y del tratamiento de la osteoporosis, es necesario definir nuevos conceptos que nos permitan reducir la variabilidad en el manejo de estos pacientes. Así, en este capítulo analizaremos algunos conceptos relacionados con el diagnóstico, como la fractura por fragilidad y el alto riesgo de fractura, además abordaremos varios conceptos relacionados con el manejo terapéutico, como son la duración del tratamiento y el tratamiento secuencial.

FRACTURA POR FRAGILIDAD

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro estructural del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a la fractura.

Las fracturas por fragilidad son fracturas que resultan de fuerzas mecánicas que en un hueso normal no provocaría fractura, conocidas como traumatismos de bajo nivel (o “baja energía”)^{1,2}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) las ha cuantificado como fuerzas equivalentes a una caída desde la propia altura o menos.

La densidad ósea reducida es un factor de riesgo importante de fractura por fragilidad. Otros factores que pueden afectar el riesgo de fractura por fragilidad incluyen el uso de glucocorticoides, la edad, el sexo, las fracturas previas y los antecedentes familiares de osteoporosis. Debido al aumento de la pérdida ósea después de la menopausia en las mujeres y la pérdida ósea relacionada con la edad tanto en mujeres como en hombres, la prevalencia de la osteoporosis

aumenta notablemente con la edad, del 2% a los 50 años a más del 25% a los 80 años en las mujeres. A medida que aumenta la longevidad de la población, también aumentará la incidencia de osteoporosis y fracturas por fragilidad. Además, una fractura previa se asocia con un aumento del 86% del riesgo de cualquier fractura³. El riesgo de una fractura posterior es particularmente elevado en los dos primeros años después de una fractura inicial.

Las fracturas por fragilidad ocurren con mayor frecuencia en la columna (vértebras), la cadera (fémur proximal) y la muñeca (radio distal). También pueden ocurrir en el brazo (húmero), la pelvis, las costillas y otros huesos⁴.

Las fracturas osteoporóticas se definen como fracturas asociadas con baja densidad mineral ósea (DMO) e incluyen fracturas clínicas de columna, antebrazo, cadera y hombro. Las fracturas osteoporóticas por fragilidad pueden causar un dolor considerable y una discapacidad grave, lo que a menudo conduce a una reducción de la calidad de vida, además, las fracturas de cadera y vértebras se asocian con una disminución de la esperanza de vida.

TIPOS DE FRACTURAS POR FRAGILIDAD

Fracturas de cadera

La fractura de cadera es la complicación más grave de la osteoporosis, no sólo por la morbimortalidad que conlleva sino por los costes sociosanitarios que genera. Generalmente son causadas por una caída desde una posición de pie.

Fracturas vertebrales

Son las fracturas osteoporóticas más frecuentes. La mayoría de las fracturas vertebrales son causadas por un traumatismo moderado o mínimo asociado con el levantamiento o el cambio de posición. Las fracturas vertebrales pueden pasar desapercibidas, ya que la mayoría son asintomáticas. Su diagnóstico se basa en una alteración de la forma del cuerpo vertebral (deformidad vertebral) en la radiografía simple.

Tienen una gran importancia porque son predictoras de la aparición de nuevas fracturas en cualquier localización; así, llegan a multiplicar por 4,4 el riesgo de sufrir una nueva fractura vertebral, o a duplicar el riesgo de sufrir una fractura de cadera.

Fracturas de antebrazo distal

A pesar de tener menos morbilidad y mortalidad asociadas en comparación con las fracturas de cadera, este tipo de fracturas también tiene consecuencias negativas en la calidad de vida de los pacientes, ya que estas fracturas son dolorosas, a menudo requieren reducciones y largos periodos de inmovilización.

Las fracturas de antebrazo distal generalmente ocurren cuando se intenta frenar una caída con la mano extendida y comúnmente resultan en una

fractura de Colles. Este tipo de fractura es mucho más frecuente en mujeres que en hombres y la incidencia de fracturas de muñeca en mujeres suele aumentar gradualmente con la edad, a diferencia del marcado aumento de la incidencia de fracturas de cadera y vértebras en edades más avanzadas.

Otras fracturas

En pacientes mayores de 50 años, la mayoría de las fracturas están relacionadas con la osteoporosis. En general, la incidencia de fracturas en la pelvis, el húmero y la tibia proximal aumenta significativamente con la edad y es más común en mujeres que en hombres. Antes de los 50 años, las fracturas costales, vertebrales y de antebrazo son más comunes en hombres que en mujeres.

ALTO RIESGO DE FRACTURA

En un momento en el que hemos avanzado enormemente en el conocimiento de la historia natural de la osteoporosis y de los fármacos que empleamos en su tratamiento, es prioritario identificar a los pacientes con más riesgo de fractura. Desafortunadamente, no existe una metodología universalmente aceptada acerca de cómo identificar a los pacientes con alto riesgo de fractura.

En los últimos años, se ha progresado mucho en la comprensión del papel de la baja DMO en la génesis de la fractura osteoporótica, sabemos que las fracturas pueden aparecer en sujetos sin criterios densitométricos de osteoporosis y, a la inversa, muchos pacientes con criterios densitométricos de osteoporosis no sufren fracturas.

En la Tabla 1 se describen los principales factores de riesgo elevado (riesgo relativo ≥ 2) y los factores de riesgo moderado (riesgo relativo 1-2). Algunos factores de riesgo como la edad, el antecedente de fractura y el empleo de glucocorticoides, entre otros, contribuyen al riesgo de fractura independientemente de la DMO⁵.

Además, los pacientes con una fractura reciente tienen un riesgo especialmente alto de sufrir una nueva fractura, sobre todo si la primera fractura fue vertebral. Recientemente se ha introducido el término riesgo inminente de fractura para referirse a pacientes con fractura reciente, ancianos frágiles con frecuentes caídas y pacientes con algunas comorbilidades y tratamientos (como masa ósea muy baja, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y depresión, ansiedad, sedantes, hipnóticos, glucocorticoides y relajantes musculares⁶).

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 combinación de la DMO con factores de riesgo clínicos proporciona la mejor estimación del riesgo de fractura^{7,8}. Se han elaborado varios instrumentos a tal fin, como el FRAX, la escala del Garvan Medical Research Institute y el QFracture Index. Los tres tienen una capacidad discriminatoria similar, y son de un rendimiento moderado.

El FRAX es el más extendido a nivel mundial, calcula la probabilidad de presentar una fractura principal (incluye cadera, vertebral clínica, húmero y antebrazo) o una fractura de cadera en los siguientes 10 años, incluyendo o no el valor de la DMO.

Sin embargo, la adaptación de esta herramienta a la población española ha sido inadecuada⁹ e infraestima el riesgo de fractura, sobre todo de fracturas osteoporóticas mayores. Motivo por el que observaremos ciertas diferencias en las recomendaciones de las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas españolas, la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM).

De esta manera, según las Recomendaciones de la SER sobre Osteoporosis⁵, publicadas recientemente, se aconseja utilizar la versión actual del FRAX español para clasificar a los pacientes en función del riesgo de fractura. Clasificando a los pacientes como alto riesgo de fractura cuando el riesgo cuantificado por FRAX para fractura de cadera sea $\geq 3\%$. Y clasificar a los pacientes como alto riesgo mediante el FRAX para fractura principal, utilizando el umbral $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7,5\%$ con DMO. Este panel de expertos también ha considerado como alto riesgo de fractura, la asociación de dos o más factores de riesgo elevado.

Mientras que los expertos de la SEIOMM concluyen, que 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, por lo que las adaptaciones de FRAX deben ser utilizadas con cautela¹⁰.

A QUIÉN Y HASTA CUÁNDO TRATAR

Actualmente no existe una norma consensuada internacionalmente acerca de cuándo hay que instaurar tratamiento en la osteoporosis, en este apartado analizaremos las indicaciones de inicio de tratamiento según las principales sociedades españolas la SEIOMM y la SER.

El panel de expertos de la SEIOMM considera que deben ser tratadas las siguientes pacientes (Tabla 2)¹⁰:

1. Las que presentan una fractura por fragilidad, especialmente de vértebras, cadera, húmero y pelvis.

2. Las que presentan una DMO $< -2,5$ T en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.
3. Las mujeres con osteopenia (T es $< -2,0$) que presentan factores fuertemente asociados con el riesgo de fractura (p. ej., hipogonadismo o menopausia precoz, tratamiento con glucocorticoides o antiestrógenos, etc).
4. Tratamiento con glucocorticoides: Iniciar tratamiento en 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) 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.

La SER recomienda iniciar tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de fractura osteoporótica en las siguientes situaciones (Tabla 3)⁵:

- 1 Fractura por fragilidad de vértebra o cadera en pacientes >50 años.
- 2 Otras fracturas por fragilidad en pacientes >50 años y baja masa ósea (T-score < -1).
- 3 En casos con osteoporosis definida por T-score $\leq -2,5$ en columna, cuello de fémur o cadera total se recomienda valorar también la edad, la DMO y otros factores de riesgo.
- 4 Pacientes con riesgo elevado de fractura de cadera según FRAX® con DMO $\geq 3\%$.
- 5 Varones en tratamiento de privación androgénica y T $\leq -2,5$.
- 6 Mujeres en tratamiento con inhibidores de aromataza y T ≤ -2 o con un T-score $< -1,5$ y un factor de riesgo adicional, o bien con ≥ 2 factores de riesgo sin DMO. Pacientes en tratamiento con glucocorticoides y: a) dosis inicial ≥ 30 mg/día de prednisona; b) Mujeres posmenopáusicas y varones >50 años con dosis ≥ 5 mg/d y fractura previa por fragilidad o T-score $\leq -1,5$ o riesgo elevado de fractura: FRAX para cadera $\geq 3\%$ o para fractura principal $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7,5\%$ con DMO.

En cuanto a la duración del tratamiento, la osteoporosis es una enfermedad crónica con lo que el tratamiento deberá mantenerse de forma indefinida o al menos durante varios años. Sin embargo, existe una duración máxima recomendada para cada uno de los fármacos que se utilicen. Los fármacos antirresortivos (moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM), bisfosfonatos (BF) y denosumab), por lo general, reducen el riesgo de fractura a partir de los 12-18 meses, y no tienen una duración máxima aprobada.

En el caso de los BF su eficacia, en términos de DMO y reducción del riesgo de fractura, se mantiene como mínimo hasta los 3 años de tratamiento^{11,12}. Algunos estudios muestran que a partir del 4º o 5º año la DMO aumenta discretamente o se mantiene estable, y aumenta el riesgo de algunas complicaciones, por lo que tras 5 años de tratamiento con BF orales o 3 con zoledrónico es recomendable valorar el riesgo/beneficio de continuar el tratamiento. Los grupos de expertos coinciden en recomendar mantener el tratamiento (hasta 10 años los BF orales o hasta 6 años ácido zoledrónico) en pacientes con alto riesgo de fractura (fracturas previas o durante el tratamiento, edad >75 años o T-score $\leq -2,5$ en cuello de fémur o cadera total)^{13,14}.

Denosumab produce un aumento progresivo de la DMO durante al menos 10 años de tratamiento, manteniendo su eficacia antifractura a lo largo del tiempo. Aunque no hay consenso sobre la duración de dicho tratamiento, algunos autores indican que podría establecerse en función de un objetivo predefinido (estrategia treat-to-target), es decir tras alcanzar un determinado valor de DMO. Sin embargo, no debería suspenderse el tratamiento con denosumab sin instaurar otro tratamiento para la osteoporosis.

Aunque hay datos de eficacia y seguridad de los SERM (raloxifeno y bazedoxifeno) hasta 8 años, la duración máxima del tratamiento está condicionada por el riesgo de complicaciones como tromboembolismo, más frecuentes en pacientes mayores de 70 años. En cuanto a los pacientes que reciben glucocorticoides, inhibidores de aromataza o terapia de privación androgénica, el panel de expertos considera que el tratamiento antirresortivo debería mantenerse al menos mientras el paciente reciba el fármaco.

Teriparatida ha demostrado reducir el riesgo de fractura tras 6-12 meses de iniciado el tratamiento. No obstante, para conseguir una máxima eficacia de este, tanto en hueso trabecular como cortical, diversos grupos de expertos coinciden en que es recomendable mantenerlo durante dos años, que es el período máximo aprobado.

TERAPIA SECUENCIAL

El riesgo de complicaciones a largo plazo de los tratamientos para la osteoporosis^{15,16} y el aumento del riesgo de fractura tras la suspensión de los mismos obliga en muchas ocasiones a plantear una estrategia secuencial de tratamiento. Aunque actualmente no se dispone de resultados sobre reducción de fracturas con la secuencialidad de los tratamientos la secuencia osteoformador (teriparatida) seguida de antirresortivo (denosumab o BF)^{17,18} es la más eficaz en términos de ganancia de DMO.

BISFOSFONATOS TRAS DENOSUMAB

Es mandatorio administrar un BP tras la suspensión del denosumab para limitar el efecto rebote. A la espera de los resultados de los ensayos en curso

sobre el régimen óptimo de BFs, 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 BF oral, como el alendronato, durante 2 años. El zoledronato iv es otra alternativa en caso de intolerancia previa a los BFs orales o previsible mala adherencia. Los pacientes que hayan sido tratados con denosumab durante un período más largo (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 marcadores de remodelado óseo, en general a los 6 o 12 meses. Si no se dispone de determinaciones de marcadores, se podría repetir la administración de zoledronato a los 6 y a los 12 meses de la anterior y considerar individualmente la necesidad de nuevas dosis.

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. Debe evitarse el tratamiento aislado con teriparatida.

AGENTES ANTIRRESORTIVOS TRAS ANABÓLICOS

Tras la suspensión del tratamiento con teriparatida o PTH existe una pérdida progresiva de DMO. Varios estudios han valorado la administración secuencial de un agente antirresortivo para prevenir esta pérdida de masa ósea. De forma adicional, el uso secuencial de alendronato o denosumab no solo previenen esta pérdida, sino que incrementa la DMO. No hay datos sobre la prevención de fracturas. Igualmente, al finalizar el tratamiento con romosozumab se recomienda continuar con un antirresortivo.

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 BFs disminuye y enlentece ligeramente el aumento de DMO que se obtendría con teriparatida cuando se administra de forma secuencial tras el uso de BFs^{19,20}. Sin embargo, la reducción del riesgo de fracturas asociada con el uso de teriparatida no se ve afectada por el uso previo de BFs. En un estudio de mujeres que habían recibido tratamiento con BFs, en particular alendronato, se compararon los efectos 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 cadera²¹. Por el contrario, en mujeres postmenopáusicas, el inicio de teriparatida tras realizar un ciclo de

tratamiento con denosumab dio lugar a pérdida de DMO. Por tanto, no debe administrarse teriparatida tras la suspensión de denosumab.

Aunque, en caso de utilizar un fármaco osteoformador, la secuencia preferida implica utilizar primero un fármaco anabólico y después un anti-resortivo, el tratamiento previo con BFs no contraindica la administración de teriparatida o romosozumab si se considera adecuada para disminuir el riesgo de fractura. 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.

Tabla 1. Factores de riesgo clínicos de fractura (adaptado de 5).
Riesgo elevado (riesgo relativo ≥ 2)
- Edad mayor de 65 años
- Bajo peso: índice de masa corporal $< 20 \text{kg/m}^2$
- Antecedente personal de fractura por fragilidad
- Antecedente materno de fractura de fémur
- Glucocorticoides ($> 5 \text{ mg/día}$ de prednisona o equivalente durante > 3 meses)
- Más de 2 caídas en el último año
Riesgo moderado (riesgo relativo entre 1 y 2)
- Tabaquismo activo
- Consumo de > 3 unidades diarias de alcohol*
- Menopausia precoz (< 45 años), amenorrea primaria y secundaria, hipogonadismo en el varón
- Enfermedades que pueden reducir la DMO: artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, patología intestinal inflamatoria, celiaquía, malabsorción, hepatopatías, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anorexia y bulimia, trasplante de órgano sólido, etc.
- Fármacos con capacidad de reducir la DMO / aumentar el riesgo de fracturas: hidantoínas, antirretrovirales, anticomieles, inhibidores de aromatasa, privación androgénica, etc.
- Trastornos relacionados con las caídas: trastornos de la visión, enfermedades neurológicas (ictus, Parkinson), empleo de psicofármacos

* Una unidad de alcohol equivale a 200ml de cerveza o 100ml de vino o 25ml de un licor.

Tabla 2: Indicaciones para inicio de tratamiento SEIOMM¹⁰.

1. Presencia de una fractura por fragilidad, especialmente de vértebras, cadera, húmero y pelvis.
2. DMO < -2,5 T en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.
3. Mujeres con osteopenia (T < -2,0) con factores de riesgo de fractura (p. ej., hipogonadismo o menopausia precoz, tratamiento con glucocorticoides o antiestrógenos, etc).
4. Tratamiento con glucocorticoides: <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres postmenopáusicas y varones de más de 50 años que vayan a recibir dosis de prednisona ≥ 5 mg/d (o sus equivalentes) durante más de tres meses. - Mujeres premenopáusicas y varones de menos de 50 años, sólo si existen fracturas previas, la DMO es baja o la dosis de glucocorticoides a utilizar es muy elevada.

Tabla 3. Indicaciones para iniciar tratamiento antiosteoporótico según panel expertos SER.

1) Fractura por fragilidad de vértebra o cadera en pacientes >50 años.
2) Otras fracturas por fragilidad en pacientes >50 años y baja masa ósea (T-score <-1).
3) Osteoporosis definida por T-score $\leq -2,5$ en columna, cuello de fémur o cadera total → valorar también la edad, la DMO y otros factores de riesgo.
4) Pacientes con riesgo elevado de fractura de cadera según FRAX [®] con DMO $\geq 3\%$.
5) Varones en tratamiento de privación androgénica y T $\leq -2,5$.
6) Mujeres en tratamiento con inhibidores de aromatasa y: <ul style="list-style-type: none"> - T ≤ -2 - T-score <-1,5 y un factor de riesgo adicional - ≥ 2 factores de riesgo sin DMO
7) Pacientes en tratamiento con glucocorticoides: <ul style="list-style-type: none"> a) dosis inicial ≥ 30 mg/día de prednisona b) mujeres posmenopáusicas y varones >50 años con dosis ≥ 5 mg/d y <ul style="list-style-type: none"> - fractura previa por fragilidad o - T-score $\leq -1,5$ o - riesgo elevado de fractura: <ul style="list-style-type: none"> - FRAX para cadera $\geq 3\%$ o - FRAX para fractura principal $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7,5\%$ con DMO

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12(5):417-27.
- 2 Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez MD. Osteoporosis. Definición. *Epidemiología. Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2(3): 5-7.
- 3 Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004;35(2):375-82.
- 4 National Institute for Health and Care Excellence NICE: Clinical Guideline [CG146] - Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. 2012. (<https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>). Last updated 7 February 2017.
- 5 Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2019;15:188-210.
- 6 Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28(6):1765-9.
- 7 Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res.* 2013;28(8):1701-17.
- 8 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(11):1958-67.
- 9 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.
- 10 González-Macías <https://www.revclinesp.es/es-guias-practica-clinica-osteoporosis-posmenopausica-articulo-S0014256515002192> - aff0005 J, del Pino-Montes <https://www.revclinesp.es/es-guias-practica-clinica-osteoporosis-posmenopausica-articulo-S0014256515002192> - aff0010 J, Olmos <https://www.revclinesp.es/es-guias-practica-clinica-osteoporosis-posmenopausica-articulo-S0014256515002192> - aff0005 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). *Revista Clínica Española.* 2015;215:515-26.

- 11 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. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4118-24.
- 12 Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):243-54.
- 13 Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis ó 2016. *Endocr Pract.* 2016;22(4):1-42.
- 14 McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int.* 2017;28(5):1723-32.
- 15 Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res.* 2012;27(12):2544-50.
- 16 Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):243-53.
- 17 Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(2):198-202.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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. *Lancet.* 2018;391(10117):230-40.

- ²¹ Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daidzadeh 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):1585ñ94.

Capítulo 10

Osteoporosis secundarias: deprivación androgénica. Corticoides e inhibidos de aromatasa.

*Tomás Manuel Pérez García
José Enrique Murciano Revert
Yolanda Riofrío Valero*

Centro de Salud Nou Moles. València

OSTEOPOROSIS DEL VARÓN

INTRODUCCIÓN.

La osteoporosis (OP), es una enfermedad esquelética asintomática, caracterizada por una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) sistémica del esqueleto y de un deterioro de su calidad, lo cual provoca una disminución de la resistencia del hueso que tiene como consecuencia un aumento del riesgo de fracturas. En la actualidad la OP es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, previéndose que irá en aumento por el incremento en la esperanza de vida.

La resistencia ósea se define como el reflejo de la integración de su densidad y su calidad. La densidad ósea viene determinada por el pico de masa ósea y por la cantidad de pérdida ósea. La calidad ósea se refiere a la arquitectura, recambio, acúmulo de lesiones (microfracturas) y mineralización¹.

La OP ha sido tradicionalmente considerada una enfermedad del sexo femenino. Sin embargo los datos muestran que la OP es una enfermedad que también afecta a los varones. Así, uno de cada 8 varones de más de 50 años padecerán una fractura osteoporótica, y un 20%-30% de fracturas de cadera se dan en hombres, previéndose que en pocos años el número total de fracturas será similar en ambos sexos². Ello denota la importancia de la OP en el varón, más aún si tenemos en cuenta el envejecimiento de la población española y que la osteoporosis y las fracturas aumentan con la edad, con una estimación para el 2029 de más de 11 millones de personas mayores de 65 años, este problema puede llegar a ser de primer orden. En la actualidad se estima que existen en el mundo más de 200 millones de pacientes con OP, y su prevalencia en aumento.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA OP DEL VARÓN.

En España la prevalencia de OP en mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años es del 21,1%, y en los varones del 8,1%¹. Las fracturas osteoporóticas, en particular la de cadera, provocan una morbimortalidad significativas en los hombres, lo cual lleva consigo unos costes sociales muy importantes, incluidos los costes médicos directos y los costes indirectos derivados de la disminución de la calidad de vida, la discapacidad y hasta la muerte.

De todas las fracturas osteoporóticas, son las fracturas de cadera las que contribuyen a esta mayor morbimortalidad en los hombres. De hecho, se calcula que un tercio de las fracturas de cadera a nivel mundial se producen en varones, especialmente después de los 70 años. De éstos, uno de cada tres fallecerá durante el primer año posterior a ella y otro tercio volverá a fracturarse. Por ello, quizás hay que concienciar más a los profesionales sanitarios sobre la necesidad de evaluar a los hombres en busca de osteoporosis, ya que la OP del varón permanece en gran medida infradiagnosticada y sin tratamiento, si bien se ha avanzado mucho en la identificación de hombres que deberían beneficiarse del tratamiento (por ejemplo, el algoritmo de gestión FRAX es aplicable a los hombres).³

No obstante, persisten controversias, por ejemplo, con respecto a los criterios para definir la osteoporosis en los hombres sobre la base de la densidad mineral ósea, ya que existen diferencias importantes entre hombres y mujeres con respecto al desarrollo y pérdida ósea.

Debido a ello, la definición de OP basada únicamente en la DMO ha quedado poco operativa en el momento actual. Así, la SER (Sociedad Española de Reumatología) en sus recomendaciones de 2019⁴ define la OP en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- a. T-score en columna lumbar, cuello femoral o cadera total $\leq -2,5$.
- b. Fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, en mujeres postmenopáusicas y en varones >50 años.
- c. Fractura por fragilidad de vértebra, húmero proximal o pelvis en mujeres postmenopáusicas y en varones >50 años, si se constata una DMO baja (T score $\leq -1,0$).

Se considera fractura por fragilidad la ocasionada por un traumatismo de bajo impacto. Una caída, estando de pie o sentado, estaría incluida en este concepto. Las fracturas más frecuentes y relevantes son las del fémur proximal, de la columna vertebral y del antebrazo distal⁴.

FISIOPATOLOGÍA.

El pico de masa ósea en el varón es entre un 8-10% mayor que en la mujeres siendo ésta una de las causas por las que se retrasa la incidencia de fracturas unos 10 años, respecto de las mujeres.

Además, por lo general, los hombres comienzan la pubertad más tarde y su duración es más larga, lo que puede causar diferencias en cuanto a alcanzar un mayor pico de masa ósea en hombres. Y los hombres no presentan al contrario de las mujeres un descenso brusco de los esteroides sexuales, y por tanto una pérdida acelerada ósea y el incremento de las fracturas, a no ser que desarrollen hipogonadismo o le sea prescrita terapia antiandrogénica (por cáncer de próstata, que ha pasado a ser la neoplasia más frecuente en el varón). También existen diferencias en la forma en que se produce la remodelación ósea en hombres y mujeres. En los hombres, a medida que disminuye la superficie trabecular, hay un aumento en la formación cortical de hueso. En general, el resultado es una disminución menor de la DMO en los hombres que en las mujeres postmenopáusicas⁵.

Por otra parte, también existen diferencias en el tamaño y la forma del hueso según la edad y el sexo. Los varones tienen huesos más grandes, lo que les confiere una menor fragilidad para las fracturas. En la figura 1, se pueden observar las diferencias del hueso cortical en ambos sexos, durante el crecimiento, la maduración y la involución ósea. La cortical en el hueso de la mujer guarda proporciones similares entre la infancia y el adulto joven. En el varón la proporción de aposición perióstica durante la pubertad hace que la cortical sea más grande y compacta⁶.

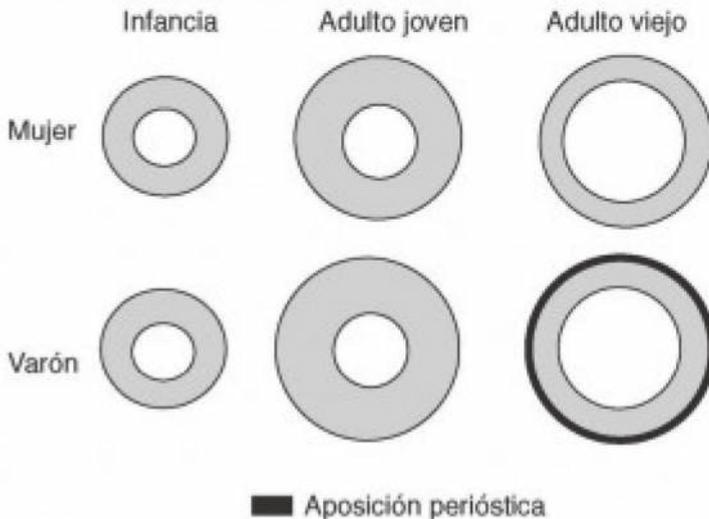


Figura 1. Revista española de reumatología/Clinica reumatológica Dr. Ponce

En la mujer, durante el período involutivo la resorción endóstica es mayor por la pérdida brusca de los estrógenos, lo que origina una mayor pérdida de hueso cortical. En el varón, la resorción endóstica es compensada parcialmente con la aposición perióstica a lo largo de la vida, cuyo resultado final es una cortical tres veces mayor en el varón que en la mujer, si bien este mecanismo de aposición perióstica es menos activo en la cadera.

Tradicionalmente se ha creído que el descenso de la testosterona libre o biodisponible era la principal causa de la pérdida ósea en el varón relacionada con la edad. Sin embargo, estudios epidemiológicos en humanos han demostrado una relación significativa entre los estrógenos y la testosterona con la DMO y el riesgo de fractura, pero la significación relativa entre ambos sigue siendo discutible. Estudios experimentales muestran que los estrógenos son necesarios en la supresión de la reabsorción ósea, pero que ambos, andrógenos y estrógenos son indispensables para la formación del hueso ^{6,7}

CLASIFICACIÓN

La OP masculina generalmente se clasifica en dos categorías diferentes, OP primaria y secundaria. La primaria engloba dos tipos: la osteoporosis relacionada con la edad y la osteoporosis idiopática. La relacionada con la edad, tanto en hombres, como en mujeres, es más probable que ocurra como es lógico, a medida que aumenta la edad, y generalmente se observa en mayores de 70 años. La osteoporosis idiopática, generalmente se define como una o más fracturas y una baja DMO en hombres antes de los 65-70 años de edad.

ETIOLOGÍA

Causas de op primaria y secundaria en el varón⁸

- OP PRIMARIA
 - OP relacionada con la edad
 - OP idiopática
- OP SECUNDARIA
 - Exceso de glucocorticoides:
 - Exógenos
 - Endógenos
 - Alcoholismo
 - Hipogonadismo:
 - Idiopático
 - Por privación de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata
 - EPOC
 - Trastornos gastrointestinales

- Síndromes de malabsorción
- Enfermedad celíaca
- Cirrosis biliar primaria
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Cirugía bariátrica
- Postgastrectomía
- Hipercalciuria
- Hipertiroidismo
- Hiperparatiroidismo
- Trastornos neuromusculares
- Post-trasplantes
- Enfermedades sistémicas;
 - Mastocitosis
 - Gammapatía monoclonal
 - Artritis reumatoide
 - Otras patologías

La etiopatogénesis de la OP idiopática en el varón permanece sin esclarecerse, si bien factores genéticos parecen tener un papel importante en su desarrollo. Si la osteoporosis es secundaria, las causas más frecuentes son: los tratamientos con corticosteroides (la causa más frecuente), la ingesta excesiva de alcohol, y el hipogonadismo, tanto el idiopático como el debido a la privación de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata. Así, en los casos de OP secundaria siempre que sea posible debe tratarse la enfermedad causante de dicha OP, y debe realizarse una analítica básica para descartar las secundarias.

Sin embargo no queda claro que la OP secundaria sea más frecuente en los hombres. Los estudios realizados hasta el momento no son concluyentes en el hecho de que ello sea realmente así. Es posible que los hombres sean menos propensos a ser remitidos para una valoración de densitometría ósea en ausencia de factores de riesgo específicos de osteoporosis, y puede haber una tendencia general de los profesionales de la salud a buscar las causas de la OP secundaria en los hombres con más atención que en las mujeres³.

La valoración del riesgo de fractura en el varón incluiría los factores de riesgo clínico, la existencia de fracturas previas y la medición de la DMO por DXA (si estuviera indicada) con el fin de estratificar mejor a los pacientes susceptibles de tratamiento. En cuanto a la DXA, se utilizan los mismos valores de referencia en varones que en mujeres⁴.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS DEL VARÓN

Las medidas para el tratamiento de la OP en el varón, son las mismas que en la OP femenina. Las medidas generales: nutrición adecuada, ejercicio físico, cambios en el estilo de vida en cuanto al consumo de tabaco y alcohol,

y por las mismas razones que en la mujer, es recomendable la administración de calcio y vitamina D a todos los pacientes.

En cuanto a los fármacos específicos de la OP, los antirresortivos son la piedra angular del tratamiento de la osteoporosis. Han sido considerados durante décadas como el primer escalón en el tratamiento de la enfermedad, aunque más recientemente algunos de ellos han perdido la indicación y otros no siempre tienen que ser usados como primera terapia en los actuales tratamientos secuenciales apoyados por las principales sociedades científicas.

Existen fármacos puramente antirresortivos: bisfosfonatos, estrógenos, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), y anticuerpos monoclonales contra el receptor activador del ligando del factor nuclear kappa-beta (RANKL, cuya principal función es la activación de los osteoclastos) como el denosumab. Los tratamientos que aquí se van a desarrollar están basados en estudios en mujeres postmenopáusicas aunque se pueden extrapolar a varones y a osteoporosis inducida por glucocorticoides si bien con una evidencia más escasa^{9,10}.

De todos ellos, vamos a considerar los siguientes:

A) Inhibidores de la resorción ósea: son la piedra angular del tratamiento:

- 1) Bisfosfonatos (BF): alendronato, risedronato, ácido zoledrónico, el mecanismo de acción de todos ellos es disminuir la resorción ósea por inhibición de los osteoclastos (Oc) e incrementar la reabsorción intestinal de calcio. Sobre los Oc producen una inhibición de su diferenciación y un aumento de su apoptosis. Así mismo inhiben las integrinas que son las responsables de sellar el borde ondulado de los Oc sobre la superficie ósea, produciendo así una igualación de los pH y bloqueándose su acción destructiva sobre el hueso. También tienen efectos sobre los osteocitos responsables de la respuesta a los estímulos mecánicos y de la detección precoz de las microfracturas, impidiendo la apoptosis que inducen los glucocorticoides que es la acción que contribuye de manera más relevante en la fragilidad y fracturas de los pacientes en tratamiento esteroideo. En aquellos de administración oral deben tomarse con el estómago vacío acompañados de agua no mineral y debe permanecerse en ayunas entre 30-60 minutos tras su toma dependiendo del BF empleado. Mas recientemente se ha modificado la galénica de alguno de ellos, haciendo innecesaria la administración en ayunas. Todos ellos se han relacionado con importantes (aunque poco frecuentes) efectos secundarios en forma de osteonecrosis de maxilares y fracturas atípicas de fémur. Siempre en relación

con la duración de los tratamientos. De manera general deberían evitarse con filtrados glomerulares por debajo de 35 ml/min¹⁰. Se recomienda reevaluar el riesgo de fractura tras 5 años de tratamiento con BF orales o tras 3 años de tratamiento con ácido zoledrónico⁴.

- 2) Denosumab. Primer anticuerpo monoclonal 100% humano aprobado para el tratamiento de la osteoporosis del varón con alto riesgo de fractura. Está dirigido contra el RANK-L (ligando del RANK, receptor activador of nuclear factor kappa-beta) lo que produce una reducción de la diferenciación, supervivencia y acción de los osteoclastos. Así mismo tiene indicación en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas y para la osteoporosis esteroidea. Cuando se suspenda el tratamiento con denosumab debería contemplarse un tratamiento alternativo para la osteoporosis⁴, con la finalidad de sellar el hueso.

B) Osteoformadores:

Teriparatida: La teriparatida es un análogo de la PTH que contiene sólo los primeros 34 aminoácidos, que son los que le confieren su actividad biológica. Administrada de forma secuencial, y como consecuencia del incremento de la actividad osteoblástica produce un aumento del hueso trabecular y una mejoría de la microarquitectura ósea, con un aumento concomitante de la porosidad cortical ósea, así como del grosor cortical y del tamaño del hueso¹¹.

Tomados en conjunto los estudios de teriparatida en hombres con OP primaria o por hipogonadismo, nos proporcionan evidencia de que la teriparatida es efectiva en el tratamiento de la OP del varón como en la mujer⁸.

Como hemos dicho anteriormente, la eficacia antifractura de estos fármacos ha sido estudiada principalmente en mujeres postmenopáusicas y son escasos los ensayos clínicos para tratamientos de la osteoporosis del varón cuyo objetivo primario sea la disminución de fracturas. La mayoría de los estudios en hombres son de pequeño tamaño muestral y teniendo como objetivo los cambios en DMO o en marcadores de remodelado óseo.

En ellos la incidencia de fractura se recoge como objetivo secundario. Queda justificada la equivalencia terapéutica en base a que si los cambios en la DMO son similares a los observados en las mujeres con la misma duración de tratamiento, se supone que los efectos de eficacia antifractura también serán similares¹².

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO.

Recomendaciones de la SER⁴: Recomienda estudio de causas de osteoporosis secundaria en todos los varones con baja masa ósea o fractura por fragilidad.

La estrategia de elección de fármaco para el varón sería similar a la de la mujer:

- a) Alendronato o risedronato en los pacientes sin problemas digestivos en los que se espera una adherencia adecuada.
- b) Zoledrónico o denosumab en los enfermos con intolerancia digestiva, polimedicados y de mas edad, con mayor riesgo por ello de fractura de cadera.
- c) Teriparatida en caso de osteoporosis grave con alto riesgo de fractura.

Los andrógenos, sólo están justificados si existe hipogonadismo. Aún en este caso probablemente deba asociarse alguno de los fármacos anteriores si además de hipogonadismo existe osteoporosis³.

Aunque la decisión de interrumpir el tratamiento con BF debe ser individualizada, los consensos de expertos aconsejan reevaluar el tratamiento en pacientes con bajo riesgo de fractura y que no han presentado fracturas incidentes tras 5 años de tratamiento con BF orales o 3 años con ácido zoledrónico. La duración de esta interrupción es desconocida y ha llegado a estimarse entre 2-3 años, dependiendo del BF utilizado. Aunque la evidencia es escasa, los cambios en la DMO y en los marcadores de recambio óseo podrían ayudar en la toma de decisiones⁴.

Estudios no controlados de pequeño tamaño muestral sugieren el uso inmediato de bisfosfonatos tras finalizar el tratamiento con teriparatida con el fin de mantener o aumentar las ganancias de masa ósea producidas por el fármaco.

En los casos de privación androgénica, el tratamiento antirresortivo debería mantenerse al menos mientras el paciente reciba el fármaco inductor de OP4.

Los escasos estudios disponibles sobre el efecto de los andrógenos en varones de edad con osteoporosis idiopática no permiten recomendar su uso en ausencia de hipogonadismo franco.

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA: CORTICOIDES E INHIBIDORES DE LA AROMATASA.

INTRODUCCIÓN.

Se ha demostrado que muchas clases de fármacos intervienen adversamente en la DMO y/o elevan el riesgo de fracturas, si bien no se ha demostrado que esta relación se establezca en todos los casos¹⁴.

Las clases de medicamentos que se muestran en la Tabla 1 se han asociado con los riesgos de fractura, principalmente de acuerdo con los hallazgos de Panday et al. en su revisión de 2014 sobre osteoporosis inducida por medicamentos¹⁵. Merecen especial interés los glucocorticoides, terapia de privación de andrógenos y los inhibidores de la aromatasa.

Table 1

Drug classes associated with bone loss and/or fragility fractures

Drug class	Loss of BMD [R1]	Increased fracture risk [R1]	Literature review
Androgen deprivation therapy	Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHs) are the most commonly used ADT. BMD declines by 2-5% during the first year of ADT.	The risk of hip and vertebral fractures increases to 20-50% after 5 years of ADT. Fracture risk correlates with age, rate of BMD loss and ADT exposure.	Thoss and Saad [R2]
Anticoagulants	Long-term heparin use leads to loss of BMD. Up to 50% of heparin-treated pregnant women lose BMD.	2.2-3.6% of heparin-treated pregnant women sustain fractures. 15% of non-pregnant women long-term users sustain vertebral fractures.	Coppola et al [R3]
Anticonvulsants	In epilepsy, ACs are associated with bone loss in men >65 years and postmenopausal women. Phenytoin has been associated with BMD loss in young women.	Meta-analysis has shown treatment with ACs to be associated with increased fracture risk, with a relative risk (RR) of 2.2. Fracture risk is dependent on duration and dose.	van der Kruijs et al [R4]
Aromatase inhibitors	The annual rate of bone loss in women taking AIs is approx. 2.5% as compared to 1-2% for healthy postmenopausal women [R5].	Women treated with AIs have a 30% higher fracture risk than age-matched healthy women. AI users sustain more peripheral fractures than hip or vertebral fractures [R5].	Rizzoli et al [R5]
Calcineurin inhibitors	The direct effect of CIs on BMD is not clear due to post-transplant GC use and compromised bone health before transplants.	Several studies suggest that CIs are associated with fragility fractures in a dose and duration dependent fashion.	Lau et al [R6]
Glucocorticoids	While all recipients of GCs are at increased risk of bone loss, older men and postmenopausal women are at highest risk with GC doses of >20 mg daily.	30-50% of patients receiving GCs develop fractures. GC-induced osteocyte apoptosis leads to early increase in fracture risk prior to loss of BMD.	Whitmer and Saag [R7]
Medroxyprogesterone acetate	Depot MPA has been shown to reduce BMD by 2.8%. Bone loss is rapid during the first 2 years of treatment then stabilizes.	Depot MPA is associated with a slight increase in fracture risk. More studies are needed to definitively assess the impact on fracture risk.	Lopez et al [R8]
Proton pump inhibitors	There is no clear association between PPI use and loss of BMD. The mechanism by which PPIs increase fracture risk is unknown.	PPIs use is associated with a modest increase in fracture risk. Fracture risk appears to be related to duration of PPI use.	Lau et al [R9]
Selective serotonin reuptake inhibitors	Small studies have found an association between SSRI use and bone loss. However, meta-analysis has reported SSRI-related fractures in the absence of bone loss.	Two meta-analyses have reported the adjusted odds ratio for fracture among SSRI users to be approx. 1.7. Fracture risk is dependent on dose and duration of SSRI treatment.	Rizzoli et al [R10]
Thiazolidinediones	TZDs reduce bone formation through impairing differentiation of osteoblast precursors, and increase resorption through several mechanisms, resulting in bone loss.	Two meta-analyses have reported that TZDs significantly increase fracture incidence in women with Type 2 diabetes, but not in men. Notably, fracture risk is increased in young women without risk factors.	Napoli et al [R11]

A) OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides (GC) juegan un papel importante en el tratamiento de muchas afecciones inflamatorias. Se estima que el 1% de la población recibe tratamiento a largo plazo con GC. Sin embargo, el uso de GC causa toxicidad significativa, incluida la pérdida ósea y las fracturas. Más del 10% de los pacientes que reciben tratamiento con GC a largo plazo se diagnostican con una fractura clínica, y 30-40% tienen evidencia radiográfica de fracturas vertebrales¹⁶.

La tasa más alta de pérdida ósea ocurre dentro de los primeros 3-6 meses de tratamiento con GC, y una disminución más lenta continúa con el uso continuado. Tanto las dosis acumuladas como las altas dosis aumentan el riesgo de fractura, en particular la fractura vertebral, debido a los mayores

efectos de los GC sobre el hueso trabecular que sobre el hueso cortical. Los factores de riesgo para la fractura inducida por GC incluyen baja resistencia ósea al comienzo del tratamiento y la tasa de disminución de la masa ósea durante el tratamiento, que está determinada en gran medida por la dosis y la duración del tratamiento.

En los niños, el tratamiento con GC también afecta la consistencia ósea, el crecimiento y el pico de masa esquelética total en la edad adulta. Sin embargo, el tratamiento con GC es un factor de riesgo potencialmente reversible para la osteoporosis inducida por glucocorticoides (GIOP)¹⁷; si se termina el tratamiento con GC, la densidad mineral ósea (DMO) aumenta y el riesgo de fractura disminuye. Además, el riesgo absoluto de fractura futura en un individuo está sustancialmente influenciado por características demográficas y de otra índole (edad, raza, sexo y factores de riesgo OP concomitantes).

Fisiopatología de los glucocorticoides en el hueso

Los GC causan numerosas alteraciones en el metabolismo óseo y mineral. En conjunto, disminuyen la formación de hueso y favorecen el aumento de la resorción ósea, lo cual ocasiona un desequilibrio en el proceso de recambio óseo. Estos efectos se confirman con análisis histomorfométricos de biopsias óseas de pacientes que reciben GC, los cuales revelan el incremento en la resorción ósea y la disminución en la formación de hueso. El incremento en el riesgo de fractura comienza tempranamente, dentro de los tres a seis meses de iniciado el tratamiento, y es independiente de otros factores de riesgo para osteoporosis.

Para facilitar su comprensión, los efectos por los cuales los GC inducen la pérdida ósea se han dividido en tres: Efectos en la resorción ósea, efectos en la formación y efectos en los factores de crecimiento esquelético.

Efectos en la resorción ósea

La pérdida ósea inducida por los esteroides es más rápida durante los primeros meses de exposición y ésta se debe inicialmente al incremento en la resorción ósea¹⁸.

El aumento en la resorción se puede explicar por varios mecanismos:

- a) Hiperparatiroidismo secundario, que se produce como consecuencia de la disminución en la absorción intestinal de calcio y el incremento de su excreción urinaria.
- b) Hipogonadismo. Este efecto se observa tanto en hombres como en mujeres y a cualquier edad, pues los GC producen en hombres disminución en la producción de testosterona y oligomenorreas en las mujeres.
- c) Estimulación de la osteoclastogénesis. En el metabolismo óseo normal, el proceso de resorción está regulado por el balance a nivel tisular entre la osteoprotegerina (OPG) y el RANKL (receptor acti-

vator of nuclear factor kappa-beta). Los GC incrementan la expresión de RANKL y disminuyen la expresión de la osteoprotegerina por parte de los osteoblastos. Este efecto se traduce en un aumento en la osteoclastogénesis y, por lo tanto, en resorción ósea.

- d) Estimulación de la síntesis de colagenasa 3 por parte de los osteoblastos, esta metaloproteínasa produce clivaje de las fibras de colágeno tipo I en la matriz ósea.

Efectos en la formación ósea

Los GC producen sobre la línea celular de los osteoblastos varios efectos que se traducen en una disminución en la formación de hueso. Estos efectos dependen del estado de la diferenciación celular que hace que se produzca: deterioro en diferenciación celular hacia osteoblastos, aumento en la diferenciación hacia adipocitos e incremento en apoptosis de osteoblastos maduros. Además de disminuir la población de osteoblastos, los GC producen inhibición en la función osteoblástica al producir inhibición en la síntesis de colágeno tipo I, el principal componente de la matriz extracelular, con la consecuente disminución de la matriz ósea disponible para mineralización. La disminución en la síntesis de colágeno tipo I se produce por alteración en mecanismos transcripcionales y postrcripcionales.

Efectos en los factores de crecimiento esquelético

Las células óseas secretan una variedad de factores de crecimiento. De ellos en el que mayor impacto provocan los GC es en el factor de crecimiento tipo insulina I (IGF I). Este factor estimula la síntesis de colágeno tipo I y las tasas de aposición mineral ósea, además, disminuye la expresión de la colagenasa de tipo 3. No sorprende que los GC se opongan al efecto del IGF I; este efecto se obtiene al inhibir la expresión del gen que sintetiza este factor. Este efecto de los GC es revertido por la hormona paratiroidea, lo que se convierte en uno de los efectos beneficiosos del uso de la paratohormona en el tratamiento de la osteoporosis por GC.

Cuando tratar a paciente que toma corticoides.

Un aspecto particularmente difícil de decidir en el caso de la osteoporosis esteroidea se refiere al tipo de paciente en que debe instaurarse tratamiento.

En primer término, dado que parece existir evidencia de que los pacientes que reciben corticoides se fracturan con valores de DMO más altos que las pacientes con osteoporosis postmenopáusica, es probable que no pueda utilizarse el mismo criterio densitométrico de un valor de T $-2,5$. Por otra parte, el hecho de que el riesgo de fractura aumente rápidamente tras el comienzo de la administración de corticoides, plantea la necesidad de utilizar pronto los fármacos antirresortivos, incluso con valores de densidad ósea que se hubieran considerado aceptables en la forma postmenopáusica de la enfermedad.

Debe matizarse, de todas formas, que al igual que ocurre en la osteoporosis primaria, la tendencia a las fracturas es menor en las mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas, y en los varones de menos de 50 años que en los de edades superiores, por lo que en tales situaciones se prefiere adoptar una actitud más conservadora.

Finalmente, debe tenerse también en cuenta, en relación con la menor tendencia a instaurar tratamiento en estas edades, que el efecto deletéreo de los corticoides sobre el hueso es en gran medida reversible en las personas de menos de 50 años.

En las mujeres postmenopáusicas y en los varones de más de 50 años que están o van a estar en tratamiento esteroideo, por el contrario, y de acuerdo con el mayor riesgo de fractura que presentan, se aconseja administrar fármacos antirresortivos antes que en el caso de la osteoporosis primaria. En líneas generales se considera que está justificada dicha administración si la dosis de corticoides es 5 mg/d de prednisona (o equivalente), y la duración de la misma es (o está previsto que sea) superior a tres meses^{19,20}.

Algunos autores son más exigentes, requieren un índice T -1,5 si el paciente tiene menos de 70 años; por encima de esta edad la DMO no sería un factor condicionante.

Se ha planteado la posibilidad de incorporar la herramienta FRAX a la toma de decisiones respecto al momento de instaurar tratamiento en pacientes que reciben esteroides. Ya que ésta herramienta incluye a los corticoides como factor de riesgo, dicho planteamiento significa considerar que la osteoporosis esteroidea no es una entidad en sí misma, y que los corticoides no son sino un factor de riesgo más a tener en cuenta en la valoración de la osteoporosis en general. Como novedad, y dado que en el FRAX el uso de corticoides se considera de forma binaria (presencia/ausencia), con posterioridad a la elaboración de la herramienta se han sugerido unos factores correctores en función de la dosis, si bien no están incorporados a la versión disponible en internet.

Tabla 2. Ajuste del cálculo de riesgo de fractura en herramienta FRAX según dosis de GC.

Dosis diaria de prednisona (MG)	Ajuste medio para la probabilidad de fractura mayor osteoporótica	Ajuste medio para la probabilidad de fractura de cadera
<2.5	<20%	-35%
2.5-7.5	Ninguno	Ninguno
≥7,5	+ 15%	+ 20%

Adaptado de Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22:809.

Según las recomendaciones de grupos internacionales, el tratamiento debe mantenerse tanto como dure la terapia con glucocorticoides y mantenerlo al menos 6 meses después de suspender el tratamiento, salvo fracturas, en cuyo caso se continuará.

Otro punto de diferencia entre la osteoporosis esteroidea y la postmenopáusica se refiere a los intervalos que deben transcurrir entre las determinaciones densitométricas de control. Se cree que debe ser menor en el caso de la osteoporosis esteroidea, por la mayor agresividad de la enfermedad.

Los corticoides inhalados no parecen determinar osteoporosis habitualmente, por ello en este caso no se cree que sea preciso adoptar medidas de prevención¹⁸.

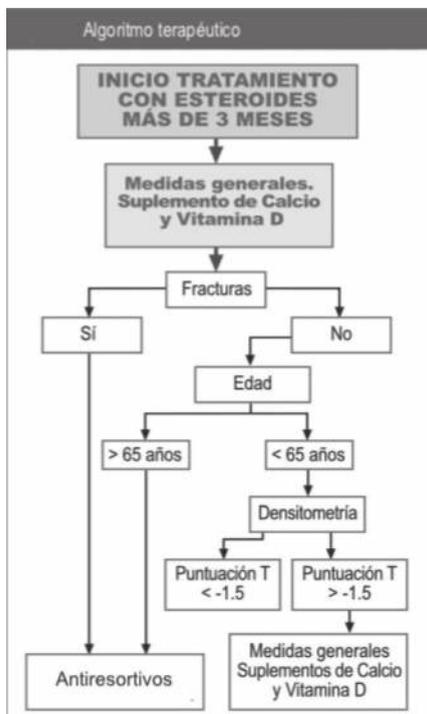
Finalmente, al igual que en la osteoporosis postmenopáusica, en la esteroidea debe administrarse calcio y vitamina D y deben aconsejarse medidas generales no farmacológicas como el ejercicio físico, el abandono del tabaco y la ingesta moderada de alcohol y ello pese a que la utilidad real de estas medidas no está bien establecida. Hay que tener en cuenta que la realización de ejercicio físico puede estar restringida por la enfermedad de base. Deben darse instrucciones para que en la medida de lo posible el enfermo evite las caídas, los traumatismos y los esfuerzos excesivos. Y hay que seguir la norma general cuando se instaura un tratamiento con glucocorticoides de dar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible.

A quién tratar:

La SER recomienda: iniciar tratamiento farmacológico para prevenir la OP en pacientes que vayan a recibir glucocorticoides durante más de 3 meses en los siguientes casos:

1. Pacientes con dosis inicial ≥ 30 mg/día de prednisona o similares. En estos casos se recomienda iniciar tratamiento para la OP de forma inmediata.
2. Mujeres posmenopáusicas y varones > 50 años con dosis de prednisona ≥ 5 mg/d que además presenten alguna de las siguientes:
 - a) antecedentes de fractura por fragilidad.
 - b) baja DMO (T-score $\leq -1,5$ en columna o cadera).
 - c) riesgo elevado de fractura: FRAX para cadera $\geq 3\%$ o para fractura principal $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7,5\%$ con DMO.
3. Mujeres premenopáusicas y varones < 50 años y dosis $\geq 7,5$ mg/día de prednisona que además presenten alguna de las siguientes:
 - a) fractura previa por fragilidad.
 - b) baja DMO (Z ≤ -3).

Por otra parte la Guía de Prevención y tratamiento de la Osteoporosis inducida por Glucocorticoides de la SEMI (Sociedad Española de Medicina Interna) propone¹⁸:



Algoritmo terapéutico, recomendado por la SEMI (sociedad española de Medicina Interna)

Con qué tratar:

Los bifosfonatos son los fármacos de primera línea en el tratamiento de la OIC para pacientes con riesgo de fractura moderado o alto, basándose en su eficacia, seguridad y bajo costo. El zoledronato (intravenoso), la teriparatida y el denosumab son opciones de segunda línea para pacientes con alto riesgo de fractura con glucocorticoides que no pueden tolerar los bisfosfonatos orales. Si el paciente presenta varias fracturas vertebrales, está justificado el tratamiento con teriparatida.

Fármacos específicos:

1. Antirresortivos.

El risedronato y el alendronato son los fármacos de elección. El primero es el que cuenta con mayor evidencia y está aprobado para esta indicación en España. Antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos, se debe estimar el aclaramiento de creatinina con la fórmula de Kokroft-Gault; cuando esté por debajo de 30

ml/mn, debe reducirse la dosis al 50% o duplicarse el intervalo entre dosis.

Según la SER, el tratamiento farmacológico de elección lo constituyen los BF orales (ácido risedrónico y ácido alendrónico) o el ácido zoledrónico iv ya que estabilizan o incrementan la DMO y reducen el riesgo de fracturas vertebrales en comparación con los grupos control. Según las fichas técnicas, los fármacos que tienen indicación en la OP por glucocorticoides en España son teriparatida, ácido risedrónico y ácido zoledrónico. En pacientes con intolerancia o contraindicación a BF o que tengan muy baja DMO (T-score \leq -4), se puede valorar tratamiento con teriparatida y en segundo lugar con denosumab.

Denosumab es un anticuerpo frente a RANKL, también con acción antiresortiva sobre el remodelado óseo, que es utilizado para el tratamiento de la osteoporosis primaria. Debido a que denosumab no es filtrado por los riñones, puede ser una opción terapéutica para los pacientes con disfunción renal que no toleren los bifosfonatos. Estudios posteriores publicados en Arch Osteoporos (2017), realizado sobre una población japonesa concluye que Denosumab es eficaz y seguro en la prevención de la resorción ósea y la pérdida de DMO en pacientes tratados con GC a largo plazo para enfermedades inflamatorias. Este es el primer estudio que muestra un aumento significativo no solo de la DMO en la columna lumbar sino también de la DMO del cuello femoral en la osteoporosis inducida por GC después de la terapia con denosumab. En un estudio más reciente doble ciego de 24 meses de duración, denosumab se mostró superior a risedronato tanto en el aumento de la DMO vertebral como la de cadera, con un similar perfil de seguridad SAAG²¹. En pacientes que inician o ya reciben glucocorticoides, la administración de denosumab durante 12 meses ha demostrado un aumento en la DMO significativamente mayor que con ácido risedrónico, por lo que la European Medicines Agency (EMA) ha recomendado añadir en la ficha técnica de denosumab una nueva indicación: el tratamiento de la pérdida de DMO asociada al empleo prolongado de glucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fractura.

Según diferentes sociedades científicas y grupos de expertos, el concepto de vacaciones terapéuticas no debe aplicarse a otros fármacos como denosumab, ya que su retirada puede conllevar un aumento de remodelado óseo, con descenso de la DMO y un incremento del riesgo de fractura, incluyendo fracturas múltiples tras su suspensión. Por este motivo, concluyen que si se decide sus-

pendar por algún motivo el tratamiento con denosumab, se debe contemplar siempre un tratamiento alternativo¹².

2. Osteoformadores.

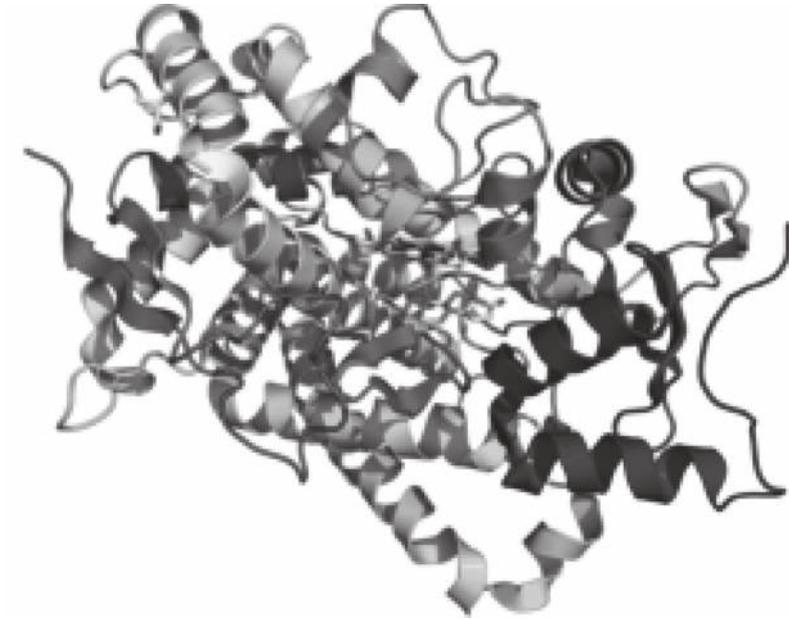
Teriparatida es un análogo de la PTH obtenido mediante la técnica recombinante de ADN (PTH1-34). El comité opina que la PTH 1-34 podría estar indicada en casos especialmente graves (múltiples fracturas o descensos extremos de DMO).

Este agente análogo aumenta la función osteoblástica y disminuye la apoptosis de los osteocitos. El uso de teriparatida a dosis de 20 µg/día subcutáneo debe ser considerado como tratamiento para la OIG, debido a que aumenta significativamente la densidad mineral ósea en este grupo de pacientes, además de reducir las fracturas vertebrales. Según las recomendaciones de grupos internacionales, el tratamiento elegido debe mantenerse tanto como dure la terapia con glucocorticoides y al menos 6 meses después de suspender el glucocorticoide, salvo que existan fracturas, en cuyo caso se continuará.

B) OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR INHIBIDOR DE AROMATASA

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más común en las mujeres y la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer femenino²². Una de cada ocho mujeres desarrollará CM durante su vida, y representa casi una cuarta parte (23%) del total de casos de cáncer y 14% de todas las muertes relacionadas con él. Los inhibidores de la aromatasa (IA) actualmente se consideran el tratamiento adyuvante estándar de oro para mujeres postmenopáusicas con CM con receptores hormonales positivos²³.

La enzima aromatasa convierte a los andrógenos en estrógenos, proporcionando la principal fuente de estrógenos endógenos después de la menopausia. Los IA actúan inhibiendo dicha enzima, por lo que disminuyen los estrógenos y por lo tanto, el aumento la pérdida de masa ósea y el mayor riesgo de fractura es un efecto secundario esperado de dicha terapia²⁴.



Estructura cristalográfica de la aromatasa citocromo P450 humana

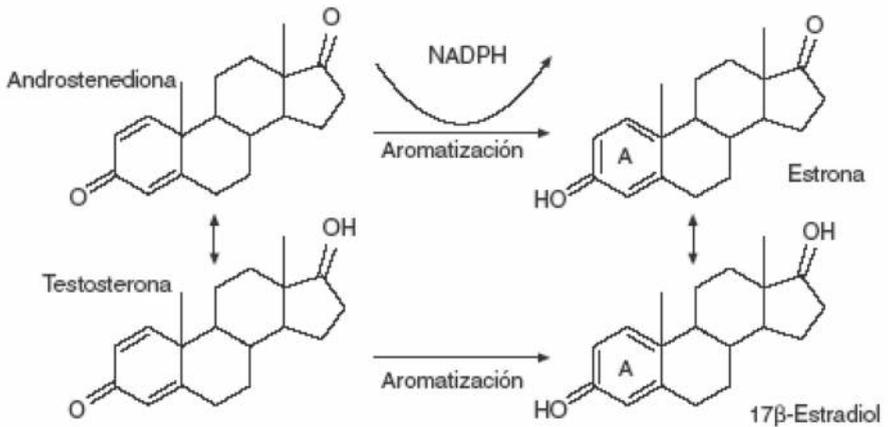


Fig.2 . Conversión de andrógenos a estrógenos mediados por la enzima aromatasa. Adaptada de Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. N Engl J Med. 2002;346:340-52.

Los IA se categorizan en dos tipos:

- Inhibidores esteroideos irreversibles, tales como el exemestano que forman una unión permanente con el complejo de la enzima aromatasa.
- Inhibidores no-esteroideos, tales como el anastrozol y letrozol y que inhiben la enzima por competición reversible.

Los tres producen una marcada reducción de los estrógenos circulantes en la mujer posmenopáusica al bloquear la conversión por la enzima aromatasa de andrógenos a estrógenos. Esta acción deja a la mujer sin los estrógenos residuales, que se producen tras la menopausia, como el estradiol residual y la estrona. Así pues, las pacientes que inician tratamiento con inhibidores de la aromatasa son firmes candidatas a presentar osteoporosis.

Durante décadas, el tamoxifeno ha sido el estándar para la terapia hormonal adyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadio temprano positivo para receptores hormonales porque reduce significativamente el riesgo de recidiva tumoral y mejora la supervivencia del paciente. También se ha informado que el tamoxifeno tiene un efecto mitigante débil sobre la pérdida de masa ósea resultante de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama. Sin embargo, el uso de tamoxifeno se asocia con varios efectos secundarios poco comunes pero potencialmente mortales, incluidos eventos tromboembólicos y cáncer de endometrio.

Más recientemente se ha demostrado que los inhibidores de la aromatasa mejoran la supervivencia libre de progresión y tienen menos efectos adversos potencialmente mortales en comparación con el tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano positivo para el receptor estrogénico.

En consecuencia la Sociedad de Oncología Clínica (ASCO) de los EEUU ha recomendado la terapia hormonal con inhibidores de la aromatasa en dichas pacientes²⁵.

Fisiopatología de los inhibidores de la aromatasa en el hueso.

El uso de los inhibidores de la aromatasa se asocia con pérdida ósea y aumento del riesgo de fracturas al disminuir la producción de estrógenos. La deficiencia de estrógenos induce la producción de citoquinas pro-inflamatorias como TNF, la cual estimula la osteoclastogénesis directamente y por medio de la producción de RANKL en las células precursoras de la medula ósea. Adicionalmente la respuesta de los osteoclastos se incrementa y se produce regulación al alza del RANK.

El denosumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe específicamente su RANKL, suprime la resorción ósea. Un estudio de fase II controlado con placebo demostró que el tratamiento con denosumab durante hasta 2 años aumentaba la densidad mineral ósea (DMO) en todos

los sitios esqueléticos medidos en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea. Sobre la base de estos hallazgos, evaluamos los efectos del denosumab en la DMO en mujeres con cáncer de mama no metastásico sometidas a un tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasas.

¿A quién tratar?

Las guías de oncología y de la International Osteoporosis Foundation (IOF) aconsejan la DXA para decidir si se inicia tratamiento para la OP en mujeres que reciben inhibidores de aromatasas y en varones en terapia de privación androgénica⁴.

La terapia de IA se asocia con una pérdida promedio del 2% de la DMO de la columna lumbar por año. Esto se compara con una pérdida anual promedio de 0.5% en mujeres ancianas en general y hay evidencia de que los efectos de las IA sobre el hueso cortical y sobre la fuerza ósea están muy subestimados por DXA²³.

El riesgo absoluto de fractura en mujeres tratadas con IA durante 5 años varía entre 1% y 18%, la última cifra, derivada de una base de datos de mujeres con 4-5 años de tratamiento, está respaldada por datos del grupo placebo en ABCSG-18 que muestra una tasa de fractura del 9,6% después de tres años y del 26% después de siete años. Cuando se comparó el letrozol con el tamoxifeno en el estudio BIG1-98, las tasas de fracturas fueron de 8,6 frente a 5,8%. Se observan efectos adversos similares con exemestano.

El riesgo de fractura es de 2 a 4 veces mayor en las mujeres tratadas con IA complementarias que con tamoxifeno o placebo. En esta línea, existen diferentes meta-análisis que incluyen ensayos clínicos controlados aleatorizados que han demostrado una asociación entre el tratamiento prolongado con IA y un aumento del riesgo de fracturas óseas, con un incremento entre el 34% y el 59%.

Por otro lado, en un estudio de cohorte que incluyó a 1.775 pacientes que iniciaron la terapia con inhibidores de la aromatasas a largo plazo, el riesgo de fractura osteoporótica fue similar al de la población general. Cabe destacar que en este estudio las mujeres tratadas con IA presentaban un índice de masa corporal basal más alto, una mayor densidad mineral ósea y una menor prevalencia de fractura previa al inicio del estudio que la población general²⁶.

En el estudio B-ABLE²⁷, estudio de cohorte prospectivo, no seleccionado, observacional y clínico que incluyó 943 pacientes postmenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama receptor de estrógenos positivo, tratadas en el Hospital del Mar de Barcelona y en el que las participantes se reclutaron al inicio del tratamiento con IA (letrozol, exemestano o anastrozol) y fueron tratadas durante 5 años, de acuerdo a las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology, empezando dentro de las 6 semanas después de la cirugía ó 1 mes después del último ciclo de quimioterapia⁸. Este estudio

se ha centrado en la evaluación de los factores de riesgo de fractura incidente en dicha cohorte.

Como resultado, el 5,4% sufrieron una fractura, la mayoría durante el tratamiento con IA, aunque un 21,5% ocurrieron durante el primer año después de finalizar la terapia. La mayoría de las fracturas que se dieron fueron vertebrales clínicas (29,4%) y de Colles (31,4%).

En él, el principal factor de riesgo detectado es el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis seguido de los valores de β -CTX (isómero beta del telopéptido carboxiterminal del colágeno I) elevados. El sobrepeso también surgió como factor de riesgo para la identificación de pacientes con fractura de húmero. Asimismo, el cálculo del FRAX resultó útil para identificar algunas pacientes con alto riesgo de fractura principal y de cadera.

En conclusión, el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis, junto con niveles elevados de β -CTX podría detectar pacientes tratadas con IA con riesgo alto de padecer una fractura incidente. El tratamiento previo con tamoxifeno parece no afectar al riesgo de fractura.

También se evaluó el riesgo de fractura con la herramienta FRAX a tiempo basal (previo tratamiento con IA) situando la mayoría de estas pacientes en niveles de riesgo intermedios/bajos en el momento que entran en el estudio.

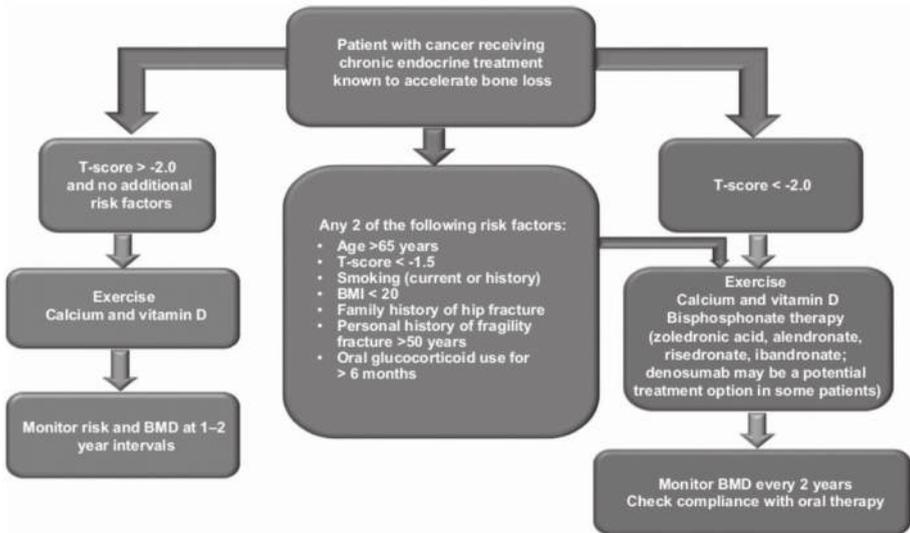
Una limitación de la herramienta FRAX es que no tiene en cuenta el tratamiento con inhibidores de la aromataasa, con lo que posiblemente el riesgo de fractura se encuentra infraestimado en nuestra cohorte. De todas maneras, el 25% de las pacientes con fractura tenían valores de alto riesgo con lo que este índice podría tenerse en cuenta a la hora de detectar pacientes de riesgo²⁷.

Indicaciones según las guías

Las guías clínicas para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por la IA están disponibles en muchos países. En 2012, la Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis (ESCEO) publicó una guía sobre la prevención de la pérdida ósea y las fracturas en mujeres postmenopáusicas tratadas con IA.

Las recomendaciones clave incluyen:

- Todas las mujeres que comienzan la terapia de IA deben ser evaluadas por su riesgo inicial de sufrir una fractura por fragilidad, usando el examen DXA, la evaluación bioquímica y la evaluación de todos los factores de riesgo clínicos con la herramienta FRAX®.
- Se debe dar un consejo general sobre las actividades apropiadas de ejercicio físico y la ingesta de vitamina D y calcio.
- El tratamiento antirresortivo debe pautarse cuando así se precise.
- La ESMO (European Society for Medical Oncology) de una manera esquemática a las pacientes que requieren tratamiento con IA, propone el siguiente algoritmo.



ESMO Guidelines working Group. Ann Oncol. 2014 sep;25 Suppl 3

¿Con qué tratar?

Hasta ahora los fármacos que han demostrado ser eficaces en la prevención de osteoporosis de las pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasas son:

Según los resultados de los estudios realizados con los bifosfonatos, por la ABCSG (Austrian breast and colorectal study group) -12, los datos de la DMO demuestran que el zoledronato, al inicio del tratamiento con IA puede prevenir eficazmente la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas.

Por otra parte el estudio “The Adjuvant Denosumab in Breast Cancer Trial (ABCSG-18)” demostró un incremento en la DMO en columna y cadera, así como una reducción significativa del riesgo de cualquier fractura clínica en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible tratadas con denosumab²⁸.

BIBLIOGRAFÍA ALLADÓ B. REV OSTEOPOROS METAB MINER. 2021;13(SUPL 1):S54-7

- 1 Ponce A. Osteoporosis en el varón. Rev esp reumatol. Vol.1 Num.1. 59-65 (Enero 2004)
- 2 Moro MJ. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021;13(Supl 1):S12-17
- 3 Antonio Naranjo Hernández, Petra Díaz del Campo Fontechab, María Pilar Aguado Acínc, Luis Arboleya 4) Rodríguez, Enrique Casado Burgo, Santos Castañeda, Jordi Fiter Arestég, Laia Gifreh, Carmen Gó-

- mez Vaqueroi, Gloria Candelas Rodríguezk,l, Félix Manuel Francisco Hernández,a,l, Núria Guañabens GayjRecomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis Reumatol clin.2019;15. (4).188-210 DOI: 10.1016/j.reuma.2018.09.004
- 4 Duan Y, Beck TJ, Wang XF, Seeman E. Structural and biomechanical basis of sexual dimorphism in femoral neck fragility has its origins in growth and aging. *J Bone Miner Res.* 2003;18(10):1766-74.
 - 5 Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev.*2008;29(4):441-464.
 - 6 Drake MT, Khosla S. Male osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41 (3):629-641
 - 7 Giusti A, Bianchi G. Treatment of primary osteoporosis in men. *Clinical interventions in aging.* 2015;10 105-115.
 - 8 Miller PD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(5):849-868.
 - 9 Torregrosa O. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021;13(Supl 1):S18-22
 - 10 Nishiyama KK, Cohen A, Young P,Wang J, Lappe JM, Guo XE, et al. Teriparatide increases strength of the peripheral skeleton in premenopausal women with idiopathic osteoporosis: A pilot HR-pQCT study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2418-25.
 - 11 Lawrence G, Raisz MD, Gideon A, Roldan. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2003;32:15-24.
 - 12 González-Macías J, Pino-Montes J Del,Olmos-Martínez JM, Nogués Solán 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.
 - 13 Merixtell S, Gelman M. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. Volumen 10, Issue 4, October December 2009, 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.semreu.2009.09.002>
 - 14 Harvey NC, McCloskey EV, Mitchell PJ, Dawson-Hughes B, Pierroz DD, Reginster JY, Rizzoli R, Cooper C, Kanis JA. Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures. *Osteoporos Int.* 2017 May;28(5):1507-1529. doi: 10.1007/s00198-016-3894-y. Epub 2017 Feb 7.
 - 15 Body JJ, Terpos E, Tombal B, Hadji P, Arif A, Young A, Aapro M, Coleman R. Bone health in the elderly cancer patient: A SIOG position paper. *Cancer Treat Rev.* 2016 Dec;51:46-53. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.10.004. Epub 2016 Oct 27.
 - 16 Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorti-

- coidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3ª versión actualizada en 2014). Enlace: http://seiommm.org/wp-content/uploads/2017/01/guia-seiommm_v4_2014_c.pdf
- 17 Guía de Prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Grupo de Trabajo en Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna (GTO-SEMI) 2007. Enlace: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/prevencion-tratamiento-osteoporosis-glucocorticoides.pdf>
 - 18 Nieto Pol E. Otras causas de baja masa ósea y riesgo de fractura. Capítulo 8. Osteoporosis. Manejo: Prevención, diagnóstico y tratamiento. Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas de la semFYC. 2014. Enlace: https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2016/03/Libro_Osteoporosis14_Def.pdf
 - 19 Osteoporosis por glucocorticoides. Recomendaciones Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre osteoporosis. Enlace: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf
 - 20 Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, Emkey R, Butler PW, Yin X, Lems WF. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Arthritis & Rheumatol* Vol. 71, No. 7, July 2019, pp 1174-1184
 - 21 Harvey NC, McCloskey EV, Mitchell PJ, Dawson-Hughes B, Pierroz DD, Reginster JY, Rizzoli R, Cooper C, Kanis JA. Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures. *Osteoporos Int*. 2017 May;28(5):1507-1529. doi: 10.1007/s00198-016-3894-y. Epub 2017 Feb 7.
 - 22 Baatjes KJ, Apffelstaedt JP, Kotze MJ, Conradie M. Postmenopausal Breast Cancer, Aromatase Inhibitors, and Bone Health: What the Surgeon Should Know. *World J Surg*. 2016 Sep;40(9):2149-56. doi: 10.1007/s00268-016-3555-5.
 - 23 Stratton J, Hu X, Soulos PR, Davidoff AJ, Puzstai L, Gross CP, Mougalian SS. Bone Density Screening in Postmenopausal Women With Early-Stage Breast Cancer Treated With Aromatase Inhibitors. *J Oncol Pract*. 2017 May;13(5):e505-e515. doi: 10.1200/JOP.2016.018341. Epub 2017 Mar 7.
 - 24 Khachidze N, Giorgadze E, Tsagareli M. Adjuvant (hormonal) therapy as a cause of bone loss in patients with breast cancer (review of literature). *Georgian Med News*. 2017 Jan;(262):39-42.
 - 25 Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Niraula S, McCloskey EV, Johansson H, et al. Fracture risk in women with breast cancer initiating aromatase inhibitor therapy: A Registry-Based Cohort Study. *Oncologist*.

2019;24(11):1432-8.

- ²⁶ García-Giralt N, Pineda-Moncusí M, Ovejero D, Aymar I, Soldado-Folgado J, Campodarve I, Rodríguez-Morera J, Nogués X. Factores de riesgo de fractura incidente en pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa: cohorte B-ABLERev Osteoporos Metab Miner vol.12 no.1 Madrid ene./mar. 2020 Epub 15-Jun-2020<https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2020000100002>
- ²⁷ Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger E, Bjelic-Radicic V, Artner-Matuschek S, Fitzal F, Marth C, Sevelda P, Mlineritsch B, Steger GG, Manfreda D, Exner R, Egle D, Bergh J, Kainberger F, Talbot S, Warner D, Fesl C, Singer CF; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):433-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3. Epub 2015 May 31. PMID: 26040499.

CAPÍTULO 11

Adherencia en el tratamiento de la osteoporosis.

*Antonio Jesús Álvarez de Cienfuegos Rodríguez
María Isabel Tévar Sánchez*

Unidad de Reumatología. Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, se caracteriza por ser un trastorno esquelético sistémico crónico asociado a baja masa ósea, alteración de la microarquitectura del tejido óseo y fragilidad esquelética, lo que conlleva una disminución de la resistencia ósea y un mayor riesgo de fractura. Las fracturas osteoporóticas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados y confieren una carga económica sustancial. Aproximadamente 2,7 millones de fracturas de cadera ocurrieron en todo el mundo en 2010, de las cuales el 51% eran potencialmente prevenibles. Se estima que los costes anuales asociados con la osteoporosis superan los 37.000 millones de euros en la UE y los 19.000 millones de dólares en EE. UU., y se espera que los gastos aumenten con el envejecimiento de la población. Las fracturas más frecuentemente asociadas a la osteoporosis son la vertebral, la de cadera y la fractura de la extremidad distal del radio o fractura de Colles. Se ha estimado que el riesgo de un paciente con osteoporosis de sufrir alguna fractura durante el resto de su vida oscila entre el 40-50% en la mujer y entre el 13-22% en el hombre, y, en el caso concreto de la fractura de cadera, el riesgo en una mujer de raza blanca es del 17,5%, mientras que en el varón es del 6%.

El objetivo último en el tratamiento de la osteoporosis es minimizar el riesgo de sufrir nuevas fracturas. Se ha demostrado que la farmacoterapia eficaz reduce el riesgo de sufrir nuevas fracturas, los costes que estas producen y la morbi-mortalidad asociada. Como ocurre con otras enfermedades crónicas, el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes con osteoporosis es subóptimo, lo cual ha demostrado que aumenta la morbilidad y el riesgo de sufrir fracturas.

En el año 2003 la Organización Mundial de la Salud definió el término adherencia como el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario. Esta definición se basa en la propuesta realizada por Haynes y cols. del año 1976 para el término cumplimiento, aunque la principal diferencia es que la adherencia requiere el consentimiento del paciente con las recomendaciones recibidas, y expresa una colaboración activa entre el profesional sanitario y el paciente en la toma de decisiones que afectan a su propia salud. Por el contrario, el término cumplimiento implica una conducta de sumisión y obediencia a una orden, propia de una relación paternalista entre los profesionales de la salud y el paciente. Sin embargo, los resultados clínicos de un tratamiento se ven afectados no sólo por cómo tomen los pacientes su medicación, sino por cuánto tiempo lo hagan. Por esa razón, se utiliza el término persistencia para definir el tiempo durante el cual el paciente continúa con el tratamiento, es decir, la cantidad de tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción. En los países desarrollados, sólo el 50% de los pacientes crónicos cumplen con su tratamiento; cifras que inclusive se incrementan al referirnos a determinadas patologías con una alta incidencia. La adherencia al tratamiento se ha situado como un problema de salud pública y, como subraya la Organización Mundial de la Salud, las intervenciones para eliminar las barreras a la adherencia terapéutica deben convertirse en un componente central de los esfuerzos para mejorar la salud de la población y para lo cual se precisa un enfoque multidisciplinar.

La adecuada adherencia al tratamiento no sólo es beneficiosa para la salud de los pacientes, sino que también resulta en una mejor relación coste-efectividad de la terapia farmacológica de la osteoporosis.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

La adherencia al tratamiento de la osteoporosis es, en general, baja, ya que en el primer año el porcentaje de abandonos se encuentra entre el 30-50% en la mayor parte de los casos.

Los bifosfonatos constituyen el grupo de fármacos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis y son considerados de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis en nuestro medio. Se ha demostrado que aumentan la resistencia ósea y reducen el riesgo de fracturas, se pueden administrar por vía oral o intravenosa en una amplia gama de dosis e intervalos de dosificación. Los bisfosfonatos tales como el etidronato, alendronato, ibandronato, risedronato y ácido zoledrónico han demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales comparado con placebo. Tratamientos como alendronato y risedronato pueden prevenir las fracturas de cadera más que placebo. Pacientes tratados con alendronato y el ácido zoledrónico tuvie-

ron una mejor eficacia para prevenir fractura de cadera. Al tratar a pacientes con osteoporosis con bisfosfonatos se debe de tener en cuenta determinados factores, entre los que se incluyen: qué tipo de bifosfonato usar, asegurarse de que la medicación se toma correctamente, duración del tratamiento y el manejo de sus efectos secundarios. Otros tratamientos de uso frecuente en la osteoporosis serían el denosumab, la teriparatida y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra el activador del receptor del ligando del factor nuclear κ B (RANKL), una molécula que es crucial para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos. Denosumab se une a RANKL con alta afinidad y especificidad e inhibe la interacción RANKL/RANK, reduciendo así de manera reversible la resorción ósea mediada por osteoclastos. En estudios de fase 1 y fase 2, se demostró que denosumab disminuye el recambio óseo y aumenta la densidad mineral ósea y en el ensayo FREEDOM (Fracture REDuction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months, NCT00089791), un estudio aleatorizado de fase 3 controlado con placebo, la administración subcutánea de denosumab 60 mg cada 6 meses durante 36 meses redujo significativamente el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales y redujo el riesgo de fractura de cadera en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Además, en la extensión abierta de este estudio, la terapia con denosumab más allá del tercer año de tratamiento se asoció con una reducción adicional en la tasa de fracturas no vertebrales y se asoció con una baja tasa de fracturas vertebrales que persistió durante 8 años de administración continua, con un buen perfil de seguridad que se mantuvo constante a lo largo del tiempo.

La teriparatida es el fragmento N-terminal (1-34) de la hormona paratiroidea humana endógena, es un agente osteoformador que estimula la formación de hueso por efecto directo sobre los osteoblastos, lo que conlleva efectos positivos en el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas osteoporóticas. Teriparatida ha demostrado reducir el riesgo de fractura tras 6-12 meses de iniciado el tratamiento. No obstante, para conseguir una máxima eficacia del mismo, tanto en hueso trabecular como cortical, diversos grupos de expertos coinciden en que es recomendable mantenerlo durante 2 años, que es el período máximo aprobado.

En estudios aleatorizados controlados con placebo que incluyeron mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos fueron eficaces para aumentar la densidad mineral ósea en la columna lumbar, cuello femoral y cadera total. También han demostrado disminuir el riesgo de fracturas vertebrales y, por lo tanto, están indicados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

En la revisión realizada por Fatoye y cols. observaron que la persistencia media global del tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos orales a los

6 meses, al año, 2 años y 3 años varió desde el 34,8% al 71,3%, del 17,6% al 74,8%, del 12,9% al 60,6% y del 21% al 40% respectivamente. La persistencia a los 6 meses del ibandronato, alendronato y risedronato osciló del 29% al 57,3%, del 45,5% al 79% y del 46,8% al 77%, respectivamente. Los datos de persistencia al año para alendronato fueron del 12,6% al 70,1%, risedronato del 15,8% al 68%, y para el ibandronato del 18,4% al 58,5%. La persistencia a 2 años de los bisfosfonatos orales fue menor del 30%. Situándose la persistencia a 3 años entre el 21% y el 40%. En cuanto a la adherencia a los 3 meses la proporción de pacientes adherentes al alendronato y el risedronato fue del 72,8% (diario) y del 80% (semanal). A los 6 meses de seguimiento la adherencia se situó entre el 55,6% y el 90%. Al año la adherencia esta entre el 31,7% al 72%. A los 2 años la adherencia está entre el 34,5% y el 47,9%. Y a los 3 años entre el 23% y el 47,9%.

En otra revisión realizada por Koller y cols. donde valoraron la adherencia y persistencia a los tratamientos parenterales utilizados en la osteoporosis obtuvieron los siguientes datos:

La adherencia al ibandronato intravenoso a los 6 meses fue del 83%, al año varió del 21 al 72% (mediana 47,3%), a los 18 meses osciló entre el 43 y el 49%. La adherencia a los 2 años osciló entre el 15 y el 58% (mediana 36,5%). Mientras que la persistencia al ibandronato intravenoso a los 6 meses osciló entre el 51 y el 75% (mediana 68%), al año osciló entre el 31 y el 58% (mediana 47,5%) y a los 2 años varió del 13 al 35% (mediana del 25%).

La persistencia a la segunda dosis del ácido zoledrónico osciló entre el 34 y el 73% (mediana 42%), a la tercera dosis entre el 20 y el 54% (mediana 35,8%) y a la cuarta dosis fue del 40%. La adherencia al ácido zoledrónico a los 2 años fue del 82%.

La persistencia a la segunda dosis de denosumab osciló entre el 61 al 100% (mediana 81%), a la tercera dosis entre el 46 y el 99% (mediana 64,1%), a la cuarta dosis entre el 36 y el 99% (mediana 45,5%), a la quinta dosis entre el 28 y el 40% (mediana del 35%) y a la sexta dosis del 26%. La adherencia al denosumab a los 12 meses fue del 92,5% y a los 24 meses del 88,1%.

La adherencia a la teriparatida a los 6 meses osciló entre el 45 y el 94% (mediana del 56%), al año entre 21 y 89% (mediana 53%), a los 18 meses entre el 56 y el 83% (mediana 69,5%) y a los 2 años entre el 37 y el 68% (mediana 40%). La persistencia a la teriparatida a los 6 meses varió del 25 al 93% (mediana 62%), al año entre el 10 y el 87% (mediana 55%), a los 18 meses entre el 15 y el 79% (mediana 26%) y a los 2 años entre el 10 y el 69% (mediana del 29,5%).

Ziller y cols. observaron unas tasas de adherencia a los Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) del 67% a los 6 meses, 56% a los 12 meses, 48% a los 24 meses y 35% a los 36 meses.

MOTIVOS DE LA BAJA ADHERENCIA

La escasa adherencia al tratamiento en la osteoporosis es dependiente de muchos factores. La pobre o nula sintomatología y la condición de cronicidad de la osteoporosis son algunos de los más importantes. Otros factores que influyen en la adherencia son dependientes del paciente: la edad, su estado de salud, su situación socio-cultural; otros, de la actuación médica (motivación, seguimiento, realización de pruebas que objetiven el estado de la enfermedad), y, por último, hay factores dependientes del tipo de fármaco empleado en el tratamiento: efectos secundarios, eficacia, vía de administración y frecuencia de administración.

RAZONES RELACIONADAS CON EL PACIENTE

La edad, el entorno cultural y social del paciente, el nivel de educación, así como su personalidad, condicionan el resultado del tratamiento. Algunos pacientes no cumplen el tratamiento debido a la creencia de que no han sido tratados correctamente o de que el medicamento no es efectivo, o también por comprender con dificultad las explicaciones médicas relacionadas con el tratamiento. Otras veces la causa es un simple olvido o dificultades a la hora de conseguir la medicación. La depresión o la existencia de trastornos cognitivos como el Alzheimer también son de las principales razones para el incumplimiento.

Los factores asociados con el paciente relacionados con una menor adherencia a la medicación en la osteoporosis incluyeron el sexo masculino, tabaquismo, niveles de educación más bajos, conceptos erróneos sobre la osteoporosis y la falta de beneficios percibidos de la terapia. Así como la polimedicación y los antecedentes de enfermedad gastrointestinal.

RAZONES RELACIONADAS CON EL FÁRMACO

Efectos adversos: la interrupción del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos es una de las causas más comunes de incumplimiento. Éstos pueden ser la causa del abandono de la pauta terapéutica o pueden aparecer también como consecuencia de la falta de seguimiento de las recomendaciones médicas sobre las pautas de dosificación.

Características del principio activo: farmacodinamia, farmacocinética, forma farmacéutica y características organolépticas. Es frecuente que el paciente abandone el tratamiento si no observa un resultado beneficioso derivado de su utilización a corto plazo.

Un factor importante que conduce al incumplimiento es la complejidad del régimen terapéutico del paciente, que produce asimismo un aumento de la probabilidad de error en la toma de la medicación. Por ello, la simplificación del tratamiento aumenta la adherencia del paciente a la terapia y de este modo la probabilidad de resultados positivos.

Coste: el incremento en el precio de los fármacos, así como el aumento del copago de los medicamentos financiados públicamente, origina un incremento en el gasto en medicamentos para el paciente y, por lo tanto, puede constituir una barrera para el cumplimiento del régimen terapéutico.

RAZONES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD

En general las enfermedades crónicas como la osteoporosis, son las que presentan mayores índices de incumplimiento con respecto a las enfermedades agudas. La pobre o nula sintomatología que conlleva la osteoporosis influye negativamente en la adherencia terapéutica.

RAZONES RELACIONADAS CON EL PROFESIONAL SANITARIO

La falta de tiempo en la comunicación médico-paciente, especialmente en niveles básicos asistenciales, unido a dificultades en la comunicación entre ambos, constituye un motivo para el abandono del régimen terapéutico. En algunos casos, sobre todo en enfermedades crónicas, es necesario monitorizar periódicamente al paciente para garantizar el éxito del tratamiento.

De todos los factores anteriormente mencionados, algunos de ellos han sido identificados como clave y predictores de una baja adherencia a la medicación. Éstos son: falta de conocimiento de la enfermedad, del régimen terapéutico y de las consecuencias del incumplimiento por parte del paciente; falta de una relación adecuada entre el paciente y el médico, complejidad y larga duración del tratamiento, enfermedad asintomática, inadecuado seguimiento o falta de un plan elaborado sobre el abandono de la medicación; presencia de efectos adversos, coste de la medicación y/o copago, no acudir a las citas médicas, presencia de problemas psicológicos como depresión o ansiedad, creencias y percepciones del paciente sobre la medicación y presencia de dificultades cognitivas.

CONSECUENCIAS DE LA FALTA DE ADHERENCIA

La osteoporosis sigue siendo en gran parte infradiagnosticada y un número sustancial de pacientes con mayor riesgo de fracturas ni siquiera recibe tratamiento farmacológico o sólo suplementos de calcio y vitamina D. La brecha en el tratamiento de la osteoporosis se estimó entre el 25 y el 95% en países europeos. Incluso en ensayos aleatorizados, la persistencia y adherencia al tratamiento disminuye con el tiempo, y cualquier reducción de la eficacia del tratamiento causada por una adherencia subóptima, se ha observado en cierta medida en los ensayos clínicos.

Resulta evidente que los pacientes que toman regularmente la medicación para la osteoporosis tienen mejores resultados, tanto en lo referente a los cambios en la densidad mineral ósea, como, más importante, en la reducción en la tasa de fracturas y en el descenso de la mortalidad.

La falta de cumplimiento con el régimen terapéutico conlleva múltiples consecuencias, tanto clínicas como económicas, derivadas del incremento de la mortalidad o la morbilidad observado en los pacientes no cumplidores.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS

La falta de persistencia y adherencia a los medicamentos para la osteoporosis conlleva una reducción en los beneficios potenciales de dichas terapias, tanto en las ganancias en la densidad mineral ósea como en el aumento del riesgo de fracturas por fragilidad.

Un estudio realizado por Siris y cols. en una amplia población de mujeres postmenopáusicas de más de 45 años, a las que se le había indicado un bifosfonato como tratamiento de la osteoporosis, demostró que, tras 2 años de seguimiento, aquellas mujeres que tomaban el tratamiento correctamente (43%) tenían una reducción del riesgo de fractura, tanto vertebrales como no vertebrales, un 21% mayor que las pacientes que no seguían correctamente el tratamiento. Con anterioridad, Caro y cols. habían obtenido resultados similares, encontrando una reducción en la aparición de nuevas fracturas superior (un 16%) entre aquellas pacientes que eran cumplidoras frente a las que no lo eran. En este estudio el período de seguimiento fue también de 2 años, y los fármacos evaluados calcitonina, terapia hormonal sustitutiva y bifosfonatos. Los mismos autores repitieron el estudio utilizando una base de datos más amplia, con una cohorte de más de 38.000 mujeres afectas de osteoporosis, y obtuvieron cifras similares: la escasa adherencia al tratamiento se asociaba a un incremento en el riesgo de fractura del 17% tras un seguimiento de 1,7 años. Estos resultados son corroborados por los obtenidos en otros estudios.

Dos revisiones sistemáticas y metanálisis evaluaron el impacto de la adherencia/persistencia a bifosfonatos orales sobre el riesgo de fractura. Los metaanálisis de Ross y cols. indicó que el riesgo de fractura estaba aumentado en aproximadamente un 30% con la falta de adherencia y del 30 al 40% con la falta de persistencia. Del mismo modo, Imaz y cols. informaron que la baja adherencia a los bisfosfonatos orales se asoció significativamente con mayor riesgo de fractura no vertebral (riesgo relativo (RR) de 1,16), mayor riesgo de fractura de cadera (RR 1,28) y aumento riesgo de fractura vertebral (RR 1,43).

Los estudios que informan sobre la adherencia a la medicación para la osteoporosis y su relación con el riesgo de fractura se ha centrado principalmente en los bifosfonatos, aunque los datos de otros medicamentos (p. ej. teriparatida, raloxifeno o denosumab) también han revelado niveles subóptimos.

La no persistencia a denosumab podría conducir a importantes problemas de salud ya que la interrupción del tratamiento con denosumab se ha asociado con pérdida rápida de hueso y mayor riesgo de fracturas vertebrales múltiples.

La mala adherencia a los medicamentos para la osteoporosis resultó en una reducción de aproximadamente el 50% en los beneficios potenciales observado en ensayos clínicos (en términos de prevención de fracturas y años de vida ajustados por calidad).

CONSECUENCIAS ECONÓMICAS

La deficiencia en el cumplimiento de los objetivos de salud trazados repercute, en la gran mayoría de las situaciones, en un aumento de los costes. Éstos se generan debido al aumento de hospitalizaciones y visitas a los centros ambulatorios y de urgencias, aumentos de dosis o cambios en la prescripción o aumento o realización de pruebas diagnósticas más invasivas. Estudios económicos también han sugerido que las intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento de la osteoporosis confieren beneficios de costo-efectividad.

ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA ADHERENCIA

Modificar los factores que influyen negativamente en el cumplimiento del tratamiento es uno de los objetivos que todos los profesionales debemos tener presentes cuando se prescribe una terapia antiosteoporótica. Hasta ahora, el mayor interés para mejorar la adherencia se ha centrado en los factores dependientes del fármaco. En general, los tratamientos farmacológicos para la osteoporosis tienen pocos efectos secundarios, y sólo algunos poco frecuentes pueden considerarse de gravedad. Por otro lado, con el tiempo se han ido desarrollando fármacos cada vez más eficaces y potentes, variando la vía de administración y alargando la frecuencia de dosificación, todo ello destinado, en último término, a mejorar la adherencia.

Muchos factores pueden afectar la adherencia a la medicación. Una única intervención podría funcionar en algunos casos, pero no para todos los pacientes, también hay que recordar que no existe una única intervención para mejorar la adherencia. Por lo tanto, es de primordial importancia enfatizar en la necesidad de realizar correctamente el tratamiento, explicar el concepto de adherencia y hablar de adherencia con nuestros pacientes. Para Manejar adecuadamente la adherencia a la medicación, se recomiendan los siguientes pasos:

1. ¿Cuál es el problema de adherencia (inicio, implementación y/o persistencia)? Es clave identificar las causas de la falta de adherencia para poder modificarlas con los pacientes.
2. ¿Cómo medir la adherencia? Hay diferentes métodos disponibles para medir la adherencia a la medicación. La receta médica y las bases de datos son métodos adecuados para medir el inicio y la interrupción de la terapia, mientras que el monitoreo electrónico

es el método preferido para la implementación, aunque podría ser difícil de configurar en entorno de vida real. El uso de autoinformes o recuento de pastillas podrían ser métodos alternativos.

3. ¿Cuál es el motivo y cómo solucionarlo? Dado los numerosos factores potenciales para la no adherencia, es importante comprender las razones de la falta de adherencia de cada paciente y poder encontrar una adecuada solución personalizada.

La educación del paciente y el asesoramiento, el seguimiento de la adherencia con retroalimentación y la simplificación de la dosis, incluido el régimen de dosificación flexible, se ha asociado con una mayor adherencia.

De manera general, las estrategias para mejorar la adherencia, se pueden agrupar en las siguientes categorías:

TÉCNICAS

Normalmente dirigidas a simplificar el régimen de prescripción reduciendo el número de dosis diarias con la utilización de formulaciones de liberación controlada o reduciendo el número de fármacos diferentes utilizando, por ejemplo, fármacos en combinación a dosis fijas.

Existen estudios cuyo objetivo fue recoger las preferencias de los pacientes con osteoporosis respecto a los preparados farmacológicos para su tratamiento en los que se observa que, por regla general, los pacientes prefieren la administración de fármacos en tomas más espaciadas. Un estudio multicéntrico aleatorizado y a doble ciego realizado por McClung y cols. para valorar la seguridad y eficacia de una única dosis intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico vs. 70 mg de alendronato semanal por vía oral, y realizado en 225 mujeres con osteoporosis postmenopáusica que previamente habían recibido tratamiento con alendronato semanal, obtuvo como resultado que el 78,7% de las pacientes expresaron su preferencia por el tratamiento anual intravenoso frente al semanal oral, al igual que manifestaron la mayoría de las pacientes participantes en un estudio similar realizado por Saag y cols.

La simplificación de la dosis, incluido el régimen posológico flexible, fue asociado con una mejor adherencia. Ofrecer un medicamento a los pacientes con instrucciones de administración menos estrictas como el uso de comprimidos de risedronato gastroresistentes que puedan tomarse después del desayuno se asoció con una mejor persistencia al tratamiento. Regímenes de dosificación más prolongado (como la inyección subcutánea cada 6 meses de denosumab o la inyección intravenosa anual de ácido zoledrónico) también pueden ser interesantes para mejorar la adherencia. Finalmente, un régimen flexible de dosificación (antes del desayuno; entre comidas; antes de acostarse) también se asoció con una mejor persistencia.

CONDUCTUALES

Las más comunes proveen al paciente de recordatorios o ayudas de memoria (a través de llamadas telefónicas, mensajes postales o correo electrónico), de sistemas de dosificación con alarmas que recuerdan la hora de la toma o de organizadores de medicación. Otra clase de intervención consiste en monitorizar la toma de medicación por medio de calendarios de cumplimiento donde se anota que se ha tomado la medicación, ofrecer recompensas en caso de cumplimiento terapéutico, etc.

El seguimiento de la adherencia en la osteoporosis con la retroalimentación también se asoció con mejor adherencia. Stuurman-Bieze y cols. mostraron que una atención farmacéutica proactiva que incluya asesoramiento al inicio y a las 2 semanas y un seguimiento activo cada 3 meses por farmacéuticos conduce a una mejor adherencia. Ducomlombier y cols. sugieren además que las llamadas de teléfono cada 2 meses para motivar a los pacientes para mantener una buena adherencia al tratamiento y para detectar cualquier dificultad en el cumplimiento de la prescripción se asoció con una mejora de adherencia.

EDUCATIVAS

Aproximaciones didácticas orientadas a que el paciente adopte voluntariamente una actitud positiva frente a la medicación a través del aumento de conocimiento sobre su enfermedad, el tratamiento y la importancia de la adherencia a éste.

Se ha demostrado que la educación y el asesoramiento del paciente mejoran la atención post-fractura y el inicio del tratamiento. Como ejemplo destacado para el cuidado posterior a la fractura, el ensayo PREVOST sugirió que la información repetida oral y escrita sobre fracturas por fragilidad y el manejo de la osteoporosis por un administrador de casos aumentó el inicio del tratamiento antiosteoporótico. En otro estudio, la educación del paciente y la derivación al endocrinólogo por una enfermera se demostró que mejora el inicio de calcio y vitamina D. Asignar un coordinador de detección para identificar, educar y dar seguimiento a los pacientes con fracturas por fragilidad e informar a sus médicos de la necesidad de evaluar la salud ósea también se demostró que aumenta el inicio del tratamiento. Un cribado sistemático con la herramienta FRAX[®], también aumentó el uso y la adherencia a los medicamentos contra la osteoporosis en el ensayo SCOOP realizado en el Reino Unido. Además, un programa escolar de educación sobre la osteoporosis (es decir, cuatro clases de 8 a 12 participantes durante 4 semanas), dirigida a la educación del paciente, se asoció con un mejor conocimiento de la enfermedad y un mayor inicio de tratamientos.

DE APOYO SOCIAL Y FAMILIAR

Las intervenciones incluidas en este grupo tienen como objetivo mejorar la adherencia a través de un buen soporte social (p. ej., programas de ayuda domiciliaria, concesión de ayudas para el pago de la medicación, prescripción de medicamentos con mejor relación coste-beneficio, etc.), y la implicación de la familia o los amigos en el control de la enfermedad y de la medicación.

DIRIGIDAS AL PROFESIONAL SANITARIO, LA ADMINISTRACIÓN Y LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Tienen como objetivo ayudar a médicos, enfermeras o farmacéuticos a mejorar la adherencia del paciente a través de programas educacionales sobre técnicas de comunicación y enseñanza o estrategias conductuales normalmente basadas en recordar al médico la necesidad de abordar medidas preventivas con sus pacientes. En lo que respecta a la industria, las intervenciones deben ir dirigidas a la investigación y el desarrollo de formulaciones alternativas que permitan simplificar la posología o facilitar la administración de medicamentos.

Mejorar la interacción del paciente y la toma de decisiones compartidas también puede conducir a mejorar el inicio del tratamiento y potencialmente mejorar la adherencia. Diferentes guías clínicas y grupos internacionales recomiendan que la toma de decisiones compartida sea parte del tratamiento estándar. En la toma de decisiones compartida, ambas partes comparten información: el médico ofrece opciones y describe sus riesgos y beneficios, y el paciente expresa sus preferencias y valores. Brindar a los pacientes información de buena calidad sobre la osteoporosis, su riesgo y opciones de tratamiento son necesarios como un factor crucial para incrementar el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis.

El médico es, por tanto, un actor clave para mejorar la adherencia a la medicación. Como educador y socio en las decisiones sobre el tratamiento. El médico debe estar familiarizado con la evidencia médica, ser capaz de discutir información médica compleja de una manera que el paciente entienda y considerar apropiadamente las expectativas, creencias y preocupaciones del paciente. Por tanto, el médico debe facilitar la interacción con el paciente y él/ella, comprender las necesidades del paciente e investigar el tipo del tratamiento apropiado para los pacientes (por ejemplo, régimen de dosificación).

COMBINADAS

Realizan varias intervenciones de forma paralela.

A la vista de los resultados, es evidente que la inclusión en el arsenal terapéutico de la osteoporosis de fármacos más potentes, que pueden administrarse a intervalos de tiempo más separados y por vías que ocasionan menos efectos secundarios, aumenta considerablemente la adherencia al tra-

tamiento; pero no podemos olvidar que junto a estas mejoras farmacológicas se deben abordar otros factores de la adherencia relacionados con el propio paciente, así como proceder a una intervención médico-sanitaria que favorezca y promueva el cumplimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019; 393:364–376.
- 2 Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006; 17:1726–1733.
- 3 Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:465–475.
- 4 Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Assessing the impact of osteoporosis on the burden of hip fractures. *Calcif Tissue Int*. 2013; 92:42–49.
- 5 Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos*. 2013; 8:136.
- 6 Coyle D. Cost-effectiveness of pharmacological treatments for osteoporosis consistent with the revised economic evaluation guidelines for Canada. *MDM Policy Pract*. 2019; 4:1–16.
- 7 Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2010; 21:1943–1951.
- 8 Hubbard T, Paradis R. Real world evidence: executive summary a new era for health care innovation. *Netw Excell Heal Innov*. 2015; 1–19.
- 9 Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
- 10 Haynes RB. A critical review of the “determinants” of patient compliance with therapeutic regimens. En: Sackett DL, Haynes RD, editors. *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979. p. 24–40.
- 11 Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008; 11:44–7.
- 12 Gómez de Tejada Romero MJ. La adherencia al tratamiento en la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010; 2 (Supl 4): S10-S14.

- 13 Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82:1493–1501.
- 14 Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1013–22.
- 15 Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int.* 2004;15:1003–8.
- 16 Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone.* 2006;38:922–8.
- 17 McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas.* 2004;48:271–87.
- 18 Adachi J, Lynch N, Middelhoven H, Hunjan M, Cowell W. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: A review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:97.
- 19 Van den Boogaard CHA, Breekveldt-Postman NS, Borggreve SE, Goettsch WG, Herings RMC. Persistent bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fracture in clinical practice: a database analysis study. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1757–64.
- 20 Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2149–2157.
- 21 Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1832–1841.
- 22 McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821–831.
- 23 Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al; Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43:222–229.
- 24 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756–765.

- 25 Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*. Epub 2015 Jul 23.
- 26 Chen Q et al. Adherence to Teriparatide Treatment and Risk of Fracture: a Systematic Review and Meta-Analysis . *Horm Metab Res* 2019; 51: 785–791.
- 27 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637–45
- 28 Fatoye F, Smith P, Gebrye T, et al. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9: e027049.
- 29 Koller G, et al. Persistence and adherence to parenteral osteoporosis therapies: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2020;31(11):2093-2102.
- 30 Ziller V, et al. Adherence and persistence in patients with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene. *Climacteric*. 2011;14:228–235.
- 31 Zafran N, Liss Z, Peled R, Sherf, Reuveni H. Incidence and causes for failure of treatment of women with proven osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005;16:1375-83.
- 32 Carr AJ, Thompson PW, Cooper. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int*. 2006;17:1638-44.
- 33 Dilla T, et al. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria*. 2009;41(6):342–348.
- 34 Dezii CM. Medication noncompliance: what is the problem?. *Manag Care*. 2000;9(Suppl):7–12.
- 35 DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*. 2000;160:2101–7.
- 36 Papaioannou A, Kennedy CC, Dolovich L, Lau E, Adachi JD. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. *Drugs Aging*. 2007;24:37–55.
- 37 Hiligsmann M, et al. Determinants, consequences and potential solutions to poor adherence to anti-osteoporosis treatment: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskele-

- tal Diseases (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporos Int* (2019) 30:2155–2165.
- ³⁸ Ross S, Samuels E, Gairy K, Iqbal S, Badamgarav E, Siris E. A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence. *Value Health*. 2011; 14(4):571–581.
- ³⁹ McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41:122-8.
- ⁴⁰ Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007;40:1238-43.
- ⁴¹ Merle B, Chapurlat R, Vignot E, Thomas T, Haesebaert J, Schott AM. Post-fracture care: do we need to educate patients rather than doctors? The PREVOST randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2017; 28(5):1549–1558.
- ⁴² Parsons C, Harvey N, Shepstone L, Kanis J, Lenaghan E, Clarke S, et al. Systematic screening using Frax leads to increased use of, and adherence to, anti-osteoporosis medications: the Uk Scoop Trial. *Osteoporosis Int*. 2018;29:613.
- ⁴³ Stuurman-Bieze AGG, Hiddink EG, van Boven JFM, Vegter S. Proactive pharmaceutical care interventions decrease patients' nonadherence to osteoporosis medication. *Osteoporos Int*. 2014. 25(6):1807–1812.
- ⁴⁴ Ducoulombier V, Luraschi H, Forzy G, Vandecandelaere M, Houvenagel E. Contribution of phone follow-up to improved adherence to oral osteoporosis treatment. *Am J Pharm Benefist*. 2015. 7(3):E81–EE9.

Enfermería y Osteoporosis. Proyecto de control de la fractura de cadera en el Consortio Hospital General Universitario de València

*Isabel Balaguer Trull
Cristina Campos Fernández
Amalia Rueda Cid
Clara Molina Almela
María Dolores Pastor Cubillo
Juan José Lerma Garrido
Javier Calvo Catalá*

**Servicio de Reumatología y Metabolismo Mineral Óseo
Hospital General Universitario de València**

INTRODUCCIÓN

La Osteoporosis (OP), es una de las enfermedades más prevalentes del mundo y su consecuencia, las fracturas por fragilidad ósea, son un problema socio sanitario de gran magnitud por su impacto en la economía y en la salud de la población. La OP ocasiona una disminución de la resistencia ósea, concepto que engloba factores relacionados tanto con la densidad mineral ósea (DMO) como con la calidad del tejido óseo¹ y, que conlleva un aumento del número de fracturas en los pacientes².

Se considera fractura por fragilidad la ocasionada por un traumatismo de bajo impacto. Una caída, estando de pie o sentado, estaría incluida en este concepto. Las fracturas más frecuentes y relevantes son las del fémur proximal, la columna vertebral y el antebrazo distal³.

Se define OP en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- T-score en columna lumbar, cuello femoral o cadera total $\leq -2,5$.
- Fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, en mujeres Postmenopáusicas y en varones >50 años.
- Fractura por fragilidad de vértebra, húmero proximal o pelvis en mujeres postmenopáusicas y en varones >50 años, si se constata una DMO baja (T score $\leq -1,0$).

El objetivo principal en el manejo de la OP es la prevención de fracturas, por lo cual es prioritario identificar a los individuos con mayor riesgo de fractura⁴.

Algunos factores de riesgo (FR) como la edad, el antecedente de fractura y el empleo de glucocorticoides, entre otros, contribuyen al riesgo de fractura independientemente de la DMO. Los pacientes con una fractura reciente tienen un riesgo especialmente alto de sufrir una nueva fractura⁴.

Recientemente se ha propuesto el término “riesgo inminente de fractura” para referirse a los pacientes con un riesgo elevado a corto plazo, como son aquellos con una fractura reciente, ancianos frágiles con caídas frecuentes o los pacientes tratados con glucocorticoides a dosis elevadas^{5, 6}.

Riesgo alto (riesgo relativo ≥2)
<ul style="list-style-type: none"> • Edad mayor de 65 años • Bajo peso: Índice de masa corporal <20 Kg/m² • Antecedente personal de fractura por fragilidad • Antecedente materno de fractura de fémur • Glucocorticoides (>5 mg/día de prednisona o equivalente durante >3 meses) • Más de 2 caídas en el último año
Riesgo moderado (riesgo relativo entre 1 y 2)
<ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo activo • Consumo de >3 unidades diarias de alcohol* • Menopausia precoz (<45 años), amenorrea primaria y secundaria, hipogonadismo en el varón. • Enfermedades que pueden reducir la DMO: artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, patología intestinal inflamatoria, celiaquía, malabsorción, hepatopatías, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anorexia y bulimia, trasplante de órgano sólido, etc. • Fármacos con capacidad de reducir la DMO / aumentar el riesgo de fracturas: hidantoínas, anti-retrovirales, anticomiciales, inhibidores de aromatasas, bloqueo androgénico, etc. • Trastornos relacionados con las caídas: trastornos de la visión, enfermedades neurológicas (ictus, Parkinson), empleo de psicofármacos

Tabla 1. Factores de riesgo clínicos de fractura

Debido a la gran influencia del estilo de vida en la evolución de la enfermedad y a las graves repercusiones tanto para la persona afectada como para el conjunto de la sociedad por su alta incidencia y el grado de afectación funcional que provoca la OP, la prevención se convierte en un pilar fundamental para evitar la aparición y, en su caso, la progresión de esta patología, cuya prevalencia es cada vez mayor⁷.

A causa de la gran importancia de la OP por su elevada prevalencia, la influencia directa en la calidad de vida de quienes la padecen, el aumento de la morbimortalidad y los costes sociosanitarios que se derivan de ella, es imprescindible la integración de todos los profesionales sanitarios en el abordaje de esta patología. Se necesita un enfoque multidisciplinar en el que trabajen conjuntamente Atención Primaria, Reumatología, Enfermería y especialistas en Traumatología, Rehabilitación y Ginecología, para conseguir un diagnóstico, tratamiento y control eficaz de estos pacientes, ofreciéndoles de este modo una atención integral y continuada en el tiempo.

ENFERMERÍA Y OSTEOPOROSIS

La Sociedad Española de Reumatología, en el libro *Estándares de tiempo de proceso y calidad asistencial en reumatología*, recomienda que en una unidad de reumatología haya una consulta de enfermería. En los últimos años se ha producido un incremento de los profesionales que realizan su actividad asistencial en las consultas de reumatología, sin embargo, aún no existen criterios unificados sobre las tareas a llevar a cabo, habiendo diferentes modelos de asistencia y cuidados dependiendo de cada centro hospitalario.

La mayor parte del trabajo de estos profesionales deriva de su propia iniciativa y está basado en el autoaprendizaje. Aun así, en estos centros se pone de manifiesto la importancia que supone el trabajo de la Enfermería para reducir la sobrecarga de los especialistas en lo que se refiere a la transmisión de información al paciente sobre su enfermedad, a la formación de éste y a un mayor control del manejo y la adherencia de los tratamientos.

Los profesionales de Enfermería han avanzado en conocimientos de las enfermedades óseas metabólicas y habilidades clínicas específicas para planificar, gestionar y evaluar el cuidado de pacientes con OP, pudiendo actuar en diferentes niveles de prevención y en diferentes entornos de atención de estos pacientes.

Los objetivos del profesional de Enfermería son:

- Evitar las fracturas óseas, aumentando la adherencia a los tratamientos que inhiben la resorción y estimulan la formación ósea.
- Ofrecer consejos y hábitos saludables que amplíen la información acerca de la OP en el paciente y su entorno social, para mejorar o prevenir esta enfermedad.
- Elaborar un plan de cuidados personalizado para mejorar las condiciones funcionales del aparato locomotor⁸.

La educación sanitaria es un campo muy importante en el trabajo que desarrollamos los profesionales de Enfermería y, en la OP, al igual que en otras enfermedades crónicas, nuestro protagonismo es mayor dada la importancia de la adherencia terapéutica y de las recomendaciones no farmacológicas. Se comprueba diariamente que un paciente correctamente informado acerca de la enfermedad que le afecta y los autocuidados correspondientes, es capaz de adquirir hábitos saludables nuevos y modificar los no recomendables, disminuyendo el número de factores de riesgo. Hay evidencias suficientes para concluir que los factores nutricionales y del estilo de vida pueden afectar positivamente la masa y función muscular y ósea y son razonablemente baratos y seguros.

Sin embargo, a pesar de todas las medidas preventivas disponibles para mejorar la calidad ósea, la prevalencia de las fracturas por fragilidad sigue

creciendo por el aumento de la esperanza de vida entre otros muchos factores, siendo necesario aplicar un tratamiento adecuado en este tipo de pacientes para intentar disminuir el riesgo de futuras fracturas.

PROYECTO DE CONTROL DE LA FRACTURA DE CADERA EN EL CONSORCIO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALÈNCIA

Aunque las fracturas osteoporóticas más frecuentes son las de vértebras, cadera y muñecas, es la de cadera la más grave, por su elevada mortalidad, su alto impacto económico, y las consecuencias personales y sociales que supone para los que la sufren. En pacientes mayores 60 años, en 2003 se estimó en España una prevalencia de 7,20 fracturas de cadera por fragilidad por 1.000 habitantes/año⁹. Las repercusiones sobre la calidad de vida y el incremento de la mortalidad en este tipo de fracturas son muy relevantes: aproximadamente uno de cada seis pacientes fallece durante el primer año tras la fractura de cadera, mortalidad que también está incrementada a posteriori^{10, 11, 12}. Un año después de una fractura de cadera, la mayoría de los pacientes no son capaces de llevar a cabo actividades cotidianas como ir al mercado o conducir, y no vuelven a recuperar la autonomía^{13, 14}.

Durante los últimos 50 años se han dedicado un gran número de recursos para la investigación básica del metabolismo óseo, estudios epidemiológicos, tratamientos farmacológicos, y manejo global de la OP. Hoy conocemos mucho más y mejor la enfermedad y su tratamiento. Se han identificado los factores de riesgo de padecerla, se han elaborado herramientas para la evaluación de esos riesgos, y disponemos de técnicas no invasivas para el diagnóstico de la cantidad (DENSITOMETRÍA) y calidad del hueso (TBS).

A pesar de todo ello, estamos muy lejos de controlar el avance de la OP que es considerada una “epidemia silenciosa” que afecta a la población mundial. Las previsiones sobre la evolución de la OP no son halagüeñas. Si en el año 2000 se estimó que hubo 3,1 millones de nuevas fracturas osteoporóticas en Europa¹⁵, se prevé que, hacia el 2050, el número de fracturas de cadera aumente en casi un 135 %¹⁶. Las predicciones para otras regiones del planeta son igual de negativas y alarmantes¹⁷.

No obstante, los pacientes siguen sin ser tratados a pesar de la evidencia de la fractura. En el estudio PREVENT, se estimó que de 7.713 ingresos por fractura de cadera en 14 hospitales españoles en 2004 a 2005, sólo se estableció el diagnóstico y tratamiento de OP en un 8% de los casos¹⁸. Resultados semejantes se obtuvieron en el estudio COSMIS, valorando ingresos en los Servicios de Medicina Interna en diversos hospitales¹⁹.

En otro estudio más reciente, los datos siguen siendo preocupantes: antes de la fractura de cadera, un 18% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento farmacológico para prevenir la fractura osteoporótica y sólo

un 26% al alta hospitalaria. Por último, en un estudio nacional, un 25% de los pacientes en España recibieron tratamiento osteoporótico 3 meses después de la fractura¹⁸. Esta inquietante realidad ha dado lugar a la creación de un ambicioso proyecto internacional, impulsado por la IOF, el programa CAPTURE THE FRACTURE. Se trata de una campaña global destinada a facilitar la aplicación de modelos de atención al paciente, multidisciplinar y coordinados, para la prevención secundaria de fracturas (<http://www.capture-the-fracture.org/>)

El Hospital General Universitario de València, ha sido pionero en el estudio de enfermedades metabólicas óseas, siendo el Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo, una de las primeras Unidades de Metabolismo Óseo reconocidas por las Sociedades Científicas (FHOEMO y SEIOMM), de las que somos miembros y delegados en la Comunidad Valenciana.

Nuestro Servicio ha impulsado como parte primordial de su actividad, la atención a los pacientes con OP, intentando implementar todos los medios diagnósticos y terapéuticos disponibles, según los criterios de las Guías Clínicas nacionales e internacionales.

Por todos estos datos, consideramos indispensable controlar y tratar a pacientes con antecedente de fractura de cadera, si bien, por las características y recursos humanos, nuestro proyecto es algo más limitado al mencionado de la IOF.

PROYECTO DE CONTROL DE LA FRACTURA DE CADERA

Desde el mes de marzo del 2019 y junto con el Servicio de Traumatología del Hospital General Universitario de València, se ha puesto en marcha un proyecto de atención y seguimiento de los pacientes ingresados por fractura de cadera osteoporótica. Con este proyecto se pretende que todos los pacientes ingresados sean valorados durante su estancia hospitalaria y reciban tratamiento para la OP, adecuado a sus características y necesidades, antes del alta, para así evitar posibles fracturas futuras, ya que el riesgo que presentan si no son tratados es mucho más elevado.

Desde el Servicio de Traumatología se cursa interconsulta de todo paciente ingresado por fractura de cadera osteoporótica que cumpla los siguientes criterios: pacientes mayores de 50 años y que hayan sido ingresados por fractura de cadera osteoporótica, definida por haberse producido por un traumatismo de bajo impacto. Se excluyen los siguientes pacientes:

- Pacientes que hayan presentado fractura de cadera por traumatismo de alto impacto (politraumatismos, accidentes, etc...).
- Pacientes con fractura patológica.
- Pacientes que rechacen llevar tratamiento.

La enfermera de reumatología valora al paciente a través de un cuestionario en el que se reflejan los factores de riesgo, sus hábitos de vida (alimentación, deambulación...) y sus comorbilidades.

- Edad, sexo, peso, talla e IMC.
- Historia personal de fracturas por fragilidad.
- Historia familiar de fracturas (fractura de cadera de los padres).
- Fumador activo y consumo de alcohol.
- Diagnóstico de Artritis Reumatoide.
- Empleo de fármacos osteopenizantes (corticoides, inhibidores de la aromataasa, antiepilépticos...) y posibles causas de OP secundaria (diabetes mellitus tipo 1, osteogénesis imperfecta en adultos, hipotiroidismo no tratado, hipogonadismo o menopausia precoz, desnutrición crónica o malabsorción, y hepatopatía crónica).
- Comorbilidades asociadas y tratamiento habitual.
- Empleo anterior o actual de tratamientos para la OP.
- Estado bucal.
- Ingesta de lácteos y alimentos ricos en calcio.
- Situación basal en su domicilio previa a la fractura (deambulación, realización de actividades de la vida diaria...)
- Número de caídas al año.

Posteriormente se les solicita analítica con el perfil de metabolismo óseo (hemograma, VSG, coagulación, bioquímica general, función renal y hepática, calcio, fósforo, perfil lipídico, proteinograma, niveles de 25 OH vitamina D, CTX, así como estudio tiroideo y paratiroideo) y densitometría, se les aplica la herramienta FRAX y se les instruye sobre medidas higiénicas (dieta, ejercicio, exposición solar, prevención de caídas...), proporcionándoles también consejos escritos. Posteriormente, durante el ingreso el paciente es valorado por el reumatólogo que inicia el tratamiento antes del alta y, según las características de los pacientes se subdividen en dos grupos, pacientes independientes y dependientes, variando con ello el posterior seguimiento. Si se trata de un paciente dependiente, los controles posteriores los realiza el médico de familia tras entregarle un informe completo con la valoración y el tratamiento pautado y, se programan controles telefónicos que se realizan por parte de enfermería cada 6 meses durante 2 años. En el caso de ser pacientes independientes, el seguimiento se realiza por parte de Reumatología, con nuevas revisiones alternas (presenciales y/o telefónicas) entre los reumatólogos y enfermería a los 6, 12, 18 y 24 meses, esta última revisión con nuevo estudio densitométrico.



MEDIDAS HIGIÉNICAS BÁSICAS PARA LA OSTEOPOROSIS

- Seguir una dieta equilibrada y rica en calcio.
- Realizar ejercicio físico de forma regular.
- Evitar hábitos tóxicos.
- Tomar el sol para tener un buen nivel de vitamina D (teniendo en consideración las recomendaciones generales para la exposición solar).
- No realizar movimientos bruscos y tener cuidado al cargar objetos.
- Mantener la vivienda correctamente iluminada y ordenada para evitar tropiezos y por lo tanto caídas.
- Usar calzado cómodo y con suela antideslizante para evitar caídas.
- Evitar el consumo de fármacos que causen obnubilación e inestabilidad de la marcha, en la medida de lo posible, para así evitar caídas.

Isabel Balaguer Trull
 Enfermera del Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo
 Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
 Tfno 963131800 - Ext. 437213
 E-mail: balaguer_isetru@gva.es

Departamento de salud Valencia-Hospital General - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo.
 Av. Tres Cruces, 2 - 46014 - Tel. 96 313 18 00 - Ext. 131813 / Fax. 96 318 75 44
www.ruma.osteoporosis.com

Figura 1. Hoja informativa para los pacientes

Desde el Servicio de Reumatología, hemos elaborado un algoritmo para el seguimiento de los pacientes con fractura de cadera osteoporótica que se acopla a las características de los diferentes perfiles de pacientes y a los tratamientos que se les prescriba.

Con las visitas y controles telefónicos posteriores a la fractura se pretende controlar la adherencia terapéutica, los posibles efectos adversos del tratamiento y la aparición de posibles nuevas fracturas, consiguiendo con ello un mejor control del paciente lo que conlleva un mayor cumplimiento y satisfacción por su parte e indirectamente un ahorro del gasto sanitario, ya que se tratan aquellos pacientes que realmente lo necesitan, se evitan futuras fracturas y se disminuye la morbimortalidad.

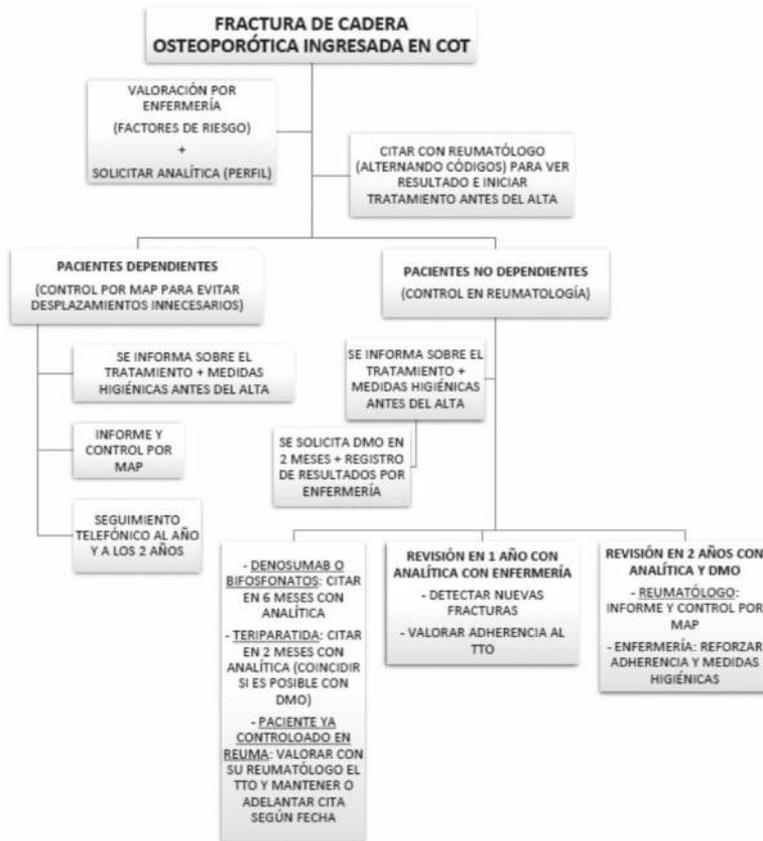


Figura 2. Algoritmo a seguir en pacientes con fractura de cadera osteoporótica

RESULTADOS

En los 2 primeros años desde la puesta en marcha de este proyecto, se han registrado un total de 828 fracturas de cadera osteoporóticas con una media de edad de 82,4 años, con un rango que va desde los 50 a los 101 años. A parte se incluyó a una paciente de 46 años, ya que cumplía los criterios de fractura de cadera osteoporótica con importantes factores de riesgo (IMC 15, uso de antiepilépticos, corticoterapia habitual por Enfermedad de Addison y caídas frecuentes por inestabilidad en la marcha).

Se han contabilizado un total de 608 mujeres (73,4%) y 220 hombres (26,6%) y, de todos ellos, 505 (60,9%) eran pacientes dependientes o parcialmente dependientes para las actividades de la vida diaria, por lo que les

suponía un inconveniente importante acudir a las consultas del hospital para las revisiones, haciendo en este caso el seguimiento exclusivamente de forma telefónica y, 323 (39,1%) independientes, por lo que se citaban posteriormente en consulta para su seguimiento.

331 pacientes (39,9%) habían presentado una fractura previa antes del ingreso y 47 pacientes (5,7%) 2 o más fracturas, con una media de 5,9 años desde la última fractura, siendo las de fémur y radio las más referidas con 92 y 72 respectivamente.

217 pacientes (26,2%) llevaban tratamiento para la OP y, 76 (9,2%) lo habían llevado en algún momento, pero no actualmente, reflejándose de esta forma la falta de terapéutica que persiste todavía hoy en día en torno a la OP. 163 de ellos (75,1%) sólo llevaban suplementos de calcio y vitamina D, 25 pacientes (11,5%) estaban siendo tratados con Denosumab, 27 pacientes (12,4%) con Bifosfonatos, y 2 pacientes (0,9%) con Teriparatida.

Tras el estudio de toda la información registrada en las valoraciones de los pacientes, éstos han sido los datos recopilados:

Tabla 2. Datos recopilados tras la valoración de los pacientes		
Variables	Pacientes	Porcentaje
Sexo	608 mujeres; 220 hombres	73,4%; 26,6%
Fracturas previas	331	39,9%
Padres con fractura de cadera	106	12,8%
Fumadores	54	6,5%
Ex fumadores	20	2,4%
Consumo de alcohol	6	0,7%
Fármacos osteopenizantes	96	11,6%
Artritis Reumatoide	19	2,3%
Tratamientos para la OP	217	26,2%
Fallecidos	194	23,4%

En cuanto a los valores obtenidos al aplicar la herramienta FRAX, la media se establece en un 21,3% para la fractura mayor osteoporótica, con un rango que va desde valores de 2,1 a 60% y, en un 12,2% para la fractura de cadera, oscilando en un rango entre el 0,1 y el 52%. Como se puede observar hay una gran variabilidad, sin embargo, los valores medios se encuentran por encima de los recomendados (SER: alto riesgo para fractura de cadera $\geq 3\%$ y para fractura principal $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7.5\%$ con DMO)¹⁰ estando, por tanto, ante una población de alto riesgo de sufrir una fractura osteoporótica.

Otro aspecto valorado durante el ingreso es el riesgo de caídas a través de la escala Dowton, que valora aspectos relacionados con las caídas previas, los déficits sensoriales, los medicamentos utilizados, el estado mental y la deambulación. Cuando la puntuación obtenida es igual o mayor a 3, se considera que es un paciente con un alto riesgo de caídas. En nuestro caso, la media obtenida se sitúa en 3,4, lo que refleja que el perfil de los pacientes con fractura de cadera osteoporótica corresponde a un elevado riesgo de caídas.

En la valoración que se realiza del paciente durante el ingreso, también se obtiene información acerca de las patologías que presenta, ya que es información útil en el momento de pautar el tratamiento sobre todo en los aspectos de seguridad y, sobre el tratamiento utilizado, concretamente si llevan tratamiento considerado osteopenizante. En cuanto a las patologías de base de los pacientes destacan las enfermedades de riesgo cardiovascular (HTA, DM, DL...) en 697 pacientes (84,2%), demencia o Alzheimer en 205 pacientes (24,8%), Insuficiencia Renal Crónica en 109 pacientes (13,2%) y antecedentes de cáncer de mama en 21 pacientes (2,5%).

En cuanto al tratamiento utilizado por estos pacientes, 96 pacientes (11,6%) llevaban fármacos considerados osteopenizantes: corticoides en 52 pacientes (6,3%), antiepilépticos en 28 pacientes (9,9%) e inhibidores de la aromatasa en 16 pacientes (1,9%).

Respecto a los valores analíticos, los valores medios obtenidos más relevantes son:

- Niveles de calcio: 10,8 mg/dl
- Niveles de vitamina D: 15,3 ng/ml
- Niveles de PTH: 77.1 pg/ml

Destacan sobre todo los valores de vitamina D que se han detectado, mostrando una importante hipovitaminosis D en la población que refleja valores que van desde el 0,3 el más bajo a 107,1 el más elevado.

Todos los pacientes ingresados tras sufrir una fractura de cadera osteoporótica han sido valorados y tratados según sus características y necesidades por el Servicio de Reumatología, excepto 13 pacientes (1,6%) que no quisieron ser tratados y 49 pacientes (5,9%) fallecidos durante el ingreso. De los 766 pacientes restantes (92,5%), todos han recibido suplementos de calcio y vitamina D y, tras valorar la situación del paciente y su grado de movilidad y riesgo de fractura, se han añadido tratamientos antirresortivos u osteoforadores (Figura 5):

- Sólo suplementos de calcio y vitamina D: 218 pacientes (26,3%)
- Suplementos + Bifosfonatos: 180 pacientes (21,7%)
- Suplementos + Denosumab: 349 pacientes (42,1%)
- Suplementos + Teriparatida: 20 pacientes (2,4%)

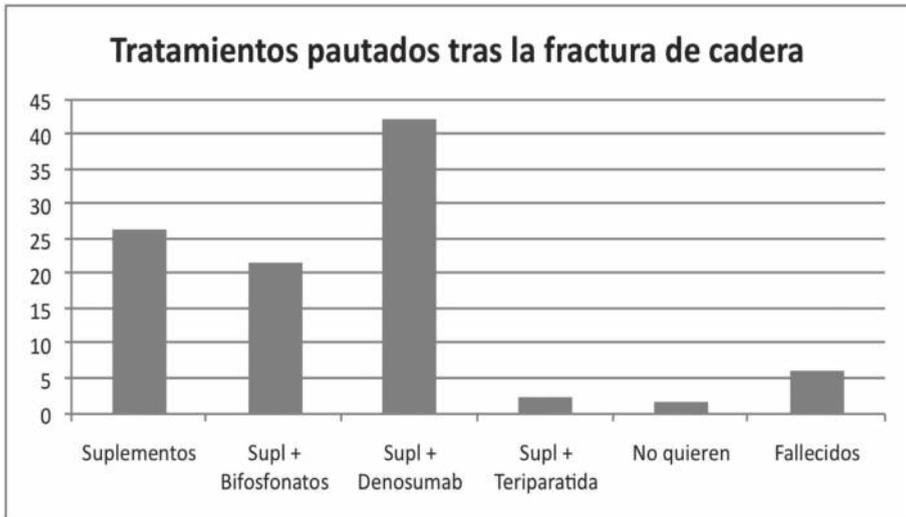


Gráfico 1. Porcentaje de los diferentes tratamientos pautados tras la fractura de cadera

Posteriormente, los pacientes han sido remitidos a su médico de familia con un informe completo de la valoración y el tratamiento y las recetas actualizadas, cuando se trataba de personas dependientes, para así evitar desplazamientos innecesarios, pero con seguimientos telefónicos por parte de enfermería. Los pacientes independientes y autónomos, se han recitado en las consultas de Reumatología para ser valorados nuevamente en nuestro servicio a los 6, 12, 18 y 24 meses posteriores a la fractura, en visitas alternas (presenciales y/o telefónicas) entre los reumatólogos y enfermería, con nuevos controles analíticos y densitométricos.

Tras 2 años de seguimiento, haciendo revisiones cada 6 meses (telefónicas y/o presenciales), se han valorado 607 pacientes (73,3%). En todos los pacientes se valora la adherencia terapéutica (preguntando sobre el tratamiento y revisando la prescripción electrónica) y la aparición de nuevas fracturas. Se han producido 26 nuevas fracturas (3,1%), 17 de ellas de la cadera contralateral, 25 pérdidas (3,1%) debido a que se han trasladado de comunidad, deciden no seguir en el programa o no se consigue contactar con ellos y, 145 nuevos fallecimientos (17,5%). En 38 pacientes (4,6%) se ha detectado un mal cumplimiento del tratamiento y no se ha detectado ningún evento adverso importante en ningún paciente.

Los pacientes que mantienen el seguimiento posterior en consulta, además de controlar adherencia y nuevas fracturas, se les realizan controles analíticos en todas las visitas, y densitometría en la visita inicial y a los 2 años. En cuanto a los valores analíticos, destacan sobre todo los correspondientes a

los niveles de Vitamina D, que se sitúan en una media de 37,1 ng/ml, lo que supone un incremento del 142,5%. Y, con respecto a los valores densitométricos, la media de los resultados, se sitúan en -2,3 para cadera y en -1,4 en columna lumbar, en el momento inicial y, -1,6 y -0,6 respectivamente, a los 2 años, encontrando valores muy variables. Aunque estos resultados corresponden a una osteopenia según la clasificación de la OMS, la fractura por fragilidad es criterio diagnóstico suficiente de Osteoporosis.

Hay que reflejar que durante los meses de mayor incidencia de la pandemia por COVID-19, se tuvo que suspender de forma momentánea la valoración de estos pacientes, debido a la falta de recursos humanos, ya que algunos miembros del Servicio se trasladaron a las unidades COVID con mayor presión asistencial y, debido al riesgo de contagio que suponía ya que muchos de estos pacientes eran positivos en COVID-19 antes del ingreso o durante su estancia hospitalaria. Durante este tiempo sí se cuantificaron los pacientes que ingresaron por fractura de cadera osteoporótica, con un registro total de 329 pacientes.

CONCLUSIONES

La puesta en marcha de este proyecto ha permitido conseguir que todos aquellos pacientes con fractura de cadera osteoporótica de nuestro Departamento, puedan beneficiarse de un tratamiento adecuado a sus necesidades y de esta manera disminuir el riesgo de futuras fracturas, aumentado ya de por sí al tratarse de una población de alto riesgo.

Las diferentes estrategias de prevención secundaria de fractura publicadas se pueden resumir de la siguiente manera²⁰:

- *Sobre el paciente*: la educación y citación para visita con o sin realización de densitometría o, en caso de ingreso hospitalario, darle un informe con recomendaciones de tratamiento.
- *Sobre los médicos de Atención Primaria*: informe con recomendaciones de tratamiento incluyendo resultado de la densitometría si está disponible.
- *Unidades específicas de fractura*: las unidades que incluyen personal específico, sobre todo enfermeras especialistas supervisadas por médicos expertos en OP y fracturas, son las más rentables en prevención secundaria²¹.

Debido a las características de nuestro Servicio y a los recursos humanos disponibles, actualmente no es posible la creación de una unidad de coordinación de fracturas (FLS: fracture liaison service), sin embargo, hemos considerado necesario que todos estos pacientes que antes recibían el alta sin tratamiento para la OP, hoy en día sí sean valorados y tratados con el fin de mejorar

su calidad de vida, evitar posibles fracturas futuras, disminuir la mortalidad e indirectamente, con todo ello, conseguir un ahorro del gasto sanitario.

Actualmente sólo se valoran las fracturas de cadera osteoporóticas, aunque en un futuro y si las condiciones lo permiten, lo ideal sería valorar todas aquellas fracturas osteoporóticas que ingresan en nuestro hospital en coordinación con aquellos servicios responsables, aplicando, por tanto, el programa CAPTURE THE FRACTURE, impulsado por la IOF.

Con este proyecto, nuestro Servicio recibió el “Premio Social FHOEMO 2019” y, hemos sido finalistas en los premios BIC en los años 2019 y 2020 en la especialidad de “Fractura por fragilidad”.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama*. 2001; 285(6):785-795.
- 2 Hernlund E. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 8:136. Do 10.1007/s11657-013-0136-1
- 3 Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*. 2001; 12(5):417-427.
- 4 Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016; 374(3):254-262.
- 5 Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int*. 2017; 28(6):1765-1769.
- 6 Johansson H, Siggeirsdottir K, Harvey NC, Oden A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017; 28(3):775-780.
- 7 Ciria M, Laiz A, Benito P. Osteoporosis y grado de conocimiento de la misma en la población española En: Estudio EPISER 2000. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001. p. 101-124.
- 8 A. Carbonell Jordá et al / *Semin Fund Esp Reumatol Cursos*. 2009;2(1):27-29
- 9 Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop*. 2006; 30:11-14.
- 10 Caeiro JR, et al. Uso de recursos sanitarios y coste de la fractura de cadera en España: estudio observacional, prospectivo PROA. XIX Congreso de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral, Santiago de Compostela 5-7 Noviembre 2014; póster LBA-3.

- 11 Alvarez-Nebreda ML. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 42: 278-285. Doi: 10.1016/j.bone.2007.10.001
- 12 Manzarbeitia J. Las fracturas de cadera suponen un coste de 25.000 millones de euros al año en la UE. *Rev Econ Salud* 2005, 4:216-217.
- 13 Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, et al. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *J Gerontol* 1990; 45:101-107
- 14 De la Torre García M, Rodríguez Pérez JC, et al. Estudio del impacto económico de las fracturas de cadera en nuestro medio. *Trauma Fund MAPFRE* 2012; 23:15-21.
- 15 Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006; 17:1726-33.
- 16 European Commission. Report on osteoporosis in the European Community-action for prevention, 1998.
- 17 Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992; 2:285-289.
- 18 Carpintero P, Gil-Garay E, Hernández-Vaquero D, et al. Interventions to improve in patient osteoporosis management following first osteoporotic fracture: the PREVENT project. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009; 129: 245- 250.
- 19 Calvo Catalá J. Campos Fernández C. García Borrás JJ. Conocimiento de la Osteoporosis en los Servicios de Medicina Interna. Resultados del proyecto COSMIS. *REEMO* 2004,13:1-4
- 20 Marsh D, Akesson K, Beaton DE, Bogoch ER, Boonen S, Brandi ML, et al. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int.* 2011; 22:2051-65.
- 21 Sale JE, Beaton D, Posen J, Elliot-Gibson V, Bogoch E. Systematic review on interventions to improve osteoporosis investigation and treatment in fragility fracture patients. *Osteoporos Int.* 2011; 22:2067-82.

Tratamiento no farmacológico de la osteoporosis

María Isabel Tévar Sánchez¹

Antonio Álvarez de Cienfuegos Rodríguez¹

Amalia Rueda Cid²

**Unidad de Reumatología Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante¹
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital General Universitario. Valencia²**

La osteoporosis (OP) es una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por una reducción de la masa ósea junto al deterioro en la microarquitectura, que lleva consigo una reducción de la resistencia ósea con un aumento de fragilidad y el riesgo de fractura.

La OP es la enfermedad metabólica ósea más prevalente, aunque por su curso clínico silente (la disminución de la masa ósea por sí misma no provoca síntomas) se desconoce su incidencia real. Por tanto se trataría de una patología asintomática hasta la producción de una fractura como consecuencia de la disminución de la resistencia y masa ósea.

Como en todas las patologías el tratamiento de la OP no se limita a los distintos fármacos que se han comercializado para ello sino que podemos implementar toda una serie de medidas no farmacológicas para conseguir unos resultados óptimos. Para ello en este capítulo nos moveremos enumerando distintas medidas no farmacológicas que pueden usarse en el tratamiento de la OP en ocasiones cruzando la fina línea entre la prevención y el tratamiento.

Por eso desarrollaremos distintos apartados que nos ayuden realizar un tratamiento de la OP lo más completo posible. Hablaremos de:

- Nutrición
- Cambios en el estilo de vida
- Tratamiento quirúrgico de la consecuencia de la OP: las fracturas
- Tratamiento rehabilitador-fisioterapia.

NUTRICIÓN

La nutrición desempeña un papel fundamental en la patogenia, prevención y tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, la masa ósea va a depen-

der de la actividad celular a lo largo del tiempo durante un periodo de años. Por lo tanto, las deficiencias agudas de nutrientes tienden a producir menos efectos sobre la resistencia ósea global, que es la principal preocupación en la OP, que aquellas mantenidas en el tiempo

Los nutrientes implicados fundamentalmente en presentar una mayor o menor DMO son: el calcio, la vitamina D y las proteínas. Otros implicados en la salud ósea aunque de menor importancia serían el fosforo, algunos oligoelementos como el manganeso, magnesio, cobre o zinc o las vitaminas C y K.

A) CALCIO

La masa ósea de un individuo está determinada por un componente genético sobre el que actúan una serie de factores mecánicos junto con factores ligados al estilo de vida y la nutrición. Por tanto, la masa ósea potencial no puede alcanzarse ni mantenerse si la ingesta y la absorción de calcio son insuficientes.

Por otro lado, la resorción ósea está controlada entre otros factores por la parathormona (PTH) que a su vez responde a los niveles de calcio extracelular, y no a la necesidad de mantener la masa ósea. De manera que si el calcio absorbido es insuficiente para satisfacer las demandas de crecimiento y/o las pérdidas mediante un aumento de la excreción, se estimulara la resorción y disminuirá la masa ósea. Además de lo anterior, una baja ingesta de calcio causa directamente un aumento de la fragilidad ósea a través de un aumento de remodelado estimulado por la PTH, mientras que cuando se absorbe una adecuada cantidad de calcio el remodelado estimulado por la PTH disminuye inmediatamente.

El aporte adecuado de calcio es distinto en cada etapa de la vida. Una adecuada ingesta de calcio durante el desarrollo esquelético condiciona la masa ósea máxima. En edades avanzadas y, sobre todo en pacientes con OP, en las que las necesidades de calcio aumentan y la ingesta tiene la tendencia a disminuir aumentan las diferencias entre necesidades y aportes. En mayores de 65 años el aporte de calcio, ya sea en la dieta o mediante suplementos, se relaciona con el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y una disminución del riesgo de fracturas. Por todo lo anterior el National Institutes of Health y el institute of Medecine recomiendan y estiman que las necesidades de calcio en function de la edad son las siguientes:

- 1-3 años: 6 mg/día
- 4-8 años: 1000 mg/día
- 9-18 años: 1600 mg/día
- 19-50 años: 1200-1300 mg/día
- > 50 años: 1400 mg/día
- Embazo y lactancia 1200 mg/día

La cantidad diaria adecuada de calcio debe estar comprendida entre 800 y 1500 mg/día siendo su principal fuente los lácteos y derivados, tofu, algunas verduras y frutos secos o algunos crustáceos, pero también en alimentos enriquecidos que pueden estar disponibles localmente como zumos de fruta, pan y cereales fortalecidos para el desayuno.... (tabla 1).

TABLA 1: Alimentos ricos en calcio			
ALIMENTO	MEDIDA	CALCIO	CANTIDAD DIARIA RECOMENDADA (1300 MG/DÍA)
Leche semidesnatada	Vaso, 200 ml	240 ml	5 raciones
Bebida de soja, enriquecida con calcio	Vaso, 200 ml	178 mg	7 raciones
Yogurt desnatado de frutas	1 unidad, 125 ml	210 mg	7 raciones
Queso azul	Porción, 40g	195 mg	7 raciones
Queso camembert	Porción, 40 g	94 mg	14 raciones
Queso edad	porción 40g	318 mg	14 raciones
Brócoli hervido	Porción, 85 g	34 mg	38 raciones
Col rizada	Porción 95g	143 mg	9 raciones
Nueces	6 unidades	38 mg	34 raciones
Pasta de sésamo	1 cucharadita	129 mg	10 raciones
Sardinias en aceite	Porción 100 g	500 mg	3 porciones
Pasta sin salsa	Plato, 230 g	85 mg	15 raciones
Higos	4 pieza	506 mg	3 raciones
Tofu, habas de soja al vapor	100g	510 mg	3 raciones

Se recomiendan suplementos de calcio cuando el aporte de calcio en la dieta es insuficiente y no se alcanza un mínimo de 100 mg/día. Se recomienda que los suplementos se fraccione y que el carbonato cálcico se administre con las comidas para optimizar su absorción. En los últimos años se ha descrito un posible aumento de riesgo cardiovascular asociado a los suplementos de calcio, sin embargo las distintas sociedades científicas implicadas en sus posicionamientos no han encontrado suficiente evidencia científica en este efecto adverso.

Por otra parte, el calcio tiene una importancia decisiva para la prevención y tratamiento de la OP establecida (aquella en la que ya se han producido fracturas) ya que los fármacos capaces de aumentar sustancialmente la DMO presenta un menor efecto si no se dan en combinación con calcio.

B) VITAMINA D:

de acuerdo con las recomendaciones de las FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura los requerimientos mínimos de vitamina D serían de 200 UI/día ($5\mu\text{g}$) en la infancia y adultos hasta 50 años, de 51 a 65 años de 400 UI/día ($10\mu\text{g}$) y 600 UI ($15\mu\text{g}$) en mayores de 65 años. En España, por su localización geográfica y características poblacionales se recomiendan $10\text{-}15\mu\text{g/día}$ ($400\text{-}600\text{ UI/día}$) en > 65 años. Sin embargo, en personas > 70 años, personas de piel oscura o escasa exposición solar como en institucionalizados estas necesidades podrían incrementarse hasta 1000 UI/día ($25\mu\text{g/día}$).

La determinación de vitamina D ha sido históricamente complicada. En la actualidad medimos niveles de 25 OH vitamina D, calcifediol o colecalciferol en sangre que representa la suma de la ingesta y la producción dérmica (medida del aporte y reservas orgánicas = overall corporal)

Así definimos como una la concentración sérica deseable de 25 OH vitamina D unos niveles $\geq 30\text{ ng/mL}$. Se considerarían unos niveles subóptimos aquellos entre $20\text{-}30\text{ ng/mL}$, una deficiencia moderada o insuficiencia entre $10\text{-}20\text{ ng/mL}$ y deficiencia severa $< 10\text{ ng/mL}$.

Según las definiciones anteriores la insuficiencia de vitamina D es especialmente prevalente entre paciente osteoporóticas, sobretudo en postmenopáusicas y en personas con fracturas por fragilidad. En el estudio europeo SENECA, se observaron unos altos porcentajes de niveles bajos de calcidiol (25 OH vitamina D) durante los meses de invierno en personas mayores de 80 a 86 años de edad. El porcentaje de deficiencia fue mayor en la cuenca mediterránea que en los países nórdicos, probablemente debido a que en estos últimos los alimentos se enriquecen y suplementan con vitamina D. En la población española incluida en dicho estudio (56 individuos), el 52% de los varones y el 86% de las mujeres tenían niveles séricos menores de $12\mu\text{g/día}$. En otro estudio realizado en España y Francia en mujeres osteoporóticas > 67 años demostró una alta prevalencia de déficit de vitamina D. En este estudio se observó que el 50% de las francesas y el 65% de las españolas en tratamiento para osteoporosis tenían niveles de 25 (OH) Vitamina D inferiores a 30 ng/mL .

La alta prevalencia de hipovitaminosis D en España es el resultado de una inadecuada exposición solar ya que las altas temperaturas implican una menor exposición, mayor uso de protectores solares.... Un estudio reciente observacional transversal realizado en nuestro país demuestra que el 63% de las mujeres postmenopáusicas que recibe tratamiento antiosteoporótico y el 76% de las que no lo recibe, tenían niveles de 25 (OH) Vitamina D inferiores a 30 ng/mL , similar a lo encontrado en otros países.

La hipovitaminosis D mantenida puede causar hiperparatiroidismo secundario como consecuencia del aumento del recambio óseo, pérdida de

masa ósea, aumento de la debilidad muscular así como un aumento del riesgo de fractura por fragilidad aumentando tanto el riesgo de fracturas vertebrales como no vertebrales entre ellas, la de cadera. De ahí que todas las guías terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis recomienden los suplementos con calcio y vitamina D. Incluso hay estudios que demuestran una mayor eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

La vitamina D tiene un doble origen, por una parte, se sintetiza en la piel por la influencia de la energía solar y la radiación ultravioleta (UVB) (longitud de onda entre 290-315 nm) (90%), y por otra, mediante la ingesta de fuentes naturales o alimentos fortificados (10%).

Durante la exposición solar, un precursor inmediato del colesterol, el 7-deshidrocolesterol (7-DHC) (previtamina D) de la piel absorbe la radiación solar y la se transforma en previtamina D que, dependiendo de la temperatura, sufre una isomerización a vitamina D. Posteriormente, la vitamina D pasa a la circulación sanguínea y se une a la proteína fijadora de la vitamina D (PFD). Para ser funcional, la vitamina D necesita de una primera hidroxilación en el hígado donde se convierte en 25 hidroxicolecalciferol o 25 OH Vitamina D seguida de una segunda hidroxilación en túbulo renal dando lugar al 1,25 dihidroxicolecalciferol o 1,25 diOHvitamina D o calcitriol (1,25 (OH)₂ D) verdadera forma activa de esta hormona.

Hay múltiples factores que pueden modificar la producción cutánea de vitamina D. La melanina, compite a nivel cutáneo con el 7-DHC por los rayos UVB reduciendo la producción de la misma. Así, las personas de raza negra precisan una mayor exposición solar y más prolongada que las de raza blanca (de 5 a 10 veces) para fabricar la misma cantidad de vitamina D. La edad también influye, ya que en la piel joven existe mayor concentración de 7-DHC en la epidermis, de manera que, en comparación con el adulto joven, una persona de más de 70 años expuesto a la misma cantidad de luz solar produce menos del 30% de vitamina D. Por otra parte la localización geográfica es decir, la latitud, la hora del día y la estación del año también influyen. La menor producción de vitamina D por exposición solar en latitudes septentrionales y meridionales alejadas del sol durante el invierno obliga a la población a tomar suplementos de vitamina D para prevenir estados carenciales. No obstante, tanto en niños como en adultos que usan protección solar se inhibe la producción de vitamina D. Las cremas con protección solar con un factor de protección de 8 (SPF 8) reduce la producción cutánea hasta en un 95% y el uso crónico de protectores solares puede provocar déficit de vitamina D. E estos casos en los que es necesario la aplicación de filtros solares debe considerarse la exposición de manos, cara y brazos o brazos y piernas a cantidades suberitematosas de luz solar (25% de la cantidad que produciría una leve tonalidad rosada de la piel) de dos a tres veces por semana antes de aplicar la crema protectora solar.

La otra fuente de obtención de vitamina D es la ingesta de alimentos ricos en ella. Las principales fuentes de alimentarias son el pescado graso como el salmón o las sardinas (aproximadamente 400UI/100g) y los aceites de hígado de pescado incluido el aceite de hígado de bacalao. En estas dos últimas tablas aparece el concepto de Vitamina D₂ o ergocalciferol de origen vegetal obtenida de vegetales que es utilizada especialmente en dietas de origen vegano. En la tabla 2 se incluyen distintos alimentos con vitamina D.

TABLA 2: Fuentes de vitamina D. 1 µg = 40 UI Vitamina D₃¹

FUENTE DE VITAMINA D	CONTENIDO EN VITAMINA D (UI)
Salmón salvaje (100gr)	600-1000 UI D ₃
Salmón piscifactoría (100gr)	100-250 UI D ₂ o D ₃
Salmón en conserva (100gr)	300-600 UI D ₃
Sardinas en conserva (100gr)	300 UI D ₃
Arenque enlatado (100gr)	250 UI D ₃
Atún en conserva (100gr)	230 UI D ₃
Aceite de hígado de bacalao (1 cucharada)	400-1000 UI D ₃
Leche fortificada (235 ml)	100 UI D ₃
Zumo de naranja fortificado (235 ml)	100 UI D ₃
Yogurt fortificado (100gr)	100 UI D ₃
Cereales fortificados (1 ración)	100 UI D ₃
Exposición solar 10-15 minutos (brazos y piernas)	3000 UI D ₃
Champiñones frescos (100gr)	100 UI D ₂
Champiñones secos al sol (100gr)	1600 UI D ₂
Huevos	20 UI D ₂ o D ₃

¹J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1911-1930.

²Guías de actuación conjunta Pediatría-Especializada, 2011.

La función fundamental de la vitamina D es mantener el calcio sérico en unos niveles adecuados para que realice sus múltiples funciones biológicas, la transmisión de señales, y la actividad neuromuscular. La 1,25 (OH)₂ D promueve la entrada de calcio desde el intestino delgado a torrente sanguíneo activando distintas proteínas de la pared intestinal (activa el canal del calcio epitelial o ECaC, induce la proteínas como la proteína fijadora del calcio, la fosfatasa alcalina, la Ca-ATPasa de baja afinidad, la actina del borde del cepillo, la calmodulina y otras proteínas del borde en cepillo de 80-90 kda). Por otro lado, la 1,25 (OH)₂ D promueve la absorción de fosforo de la dieta.

Aunque la absorción de calcio y fósforo se produce a través de todo el intestino delgado la mayor parte del transporte del fósforo se produce íleon y yeyuno y el del calcio en el duodeno. En déficit de vitamina D no se absorbe más 10-15% del calcio y un 60% del fosforo a través del intestino, sin embargo, en aportes adecuados de vitamina D, se absorben entre el 30-40% del calcio y el 70-80% del fósforo ingeridos mediante la dieta.

Cuando tenemos un inadecuado aporte de calcio en la dieta, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ interactúa con el VDR en los osteoblastos generando la producción de señales que aumentan la expresión de RANK ligando (RANKL). El preosteoclasto posee el receptor RANK que al unirse con el RANKL del osteoblasto conlleva la conversión de preosteoblastos en osteoclastos maduros que liberan enzimas proteolíticas y ácido clorhídrico que favorecen la destrucción del mineral y la matriz ósea, liberando calcio al espacio extracelular. Por tanto, la principal función de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en el proceso de mineralización ósea es mantener el producto fosfo-cálcico en la circulación en un rango adecuado que produzca una mineralización apropiada y, por tanto, no es un papel activo. Por otra parte, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ejerce otros efectos directos sobre en los osteoblastos ya que aumenta la fosfatasa alcalina, osteonectina, osteoprotegerina (OPG)... Además la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ modifica la proliferación y apoptosis de células óseas incluidos los condrocitos hipertróficos.

Por otra parte, la vitamina D también participa en la regulación de la secreción y metabolismo de parathormona (PTH) ya que en paratiroides existen receptores VDR que responden a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ reduciendo la expresión del gen PTH y disminuyendo la síntesis y secreción de PTH. Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario y terciario de larga evolución pueden desarrollar en paratiroides islotes de células secretoras de PTH con escasos VDR. Estas células dejarían de responder al a vitamina D y por tanto elevarían PTH. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada el objetivo a conseguir es evitar el hiperparatiroidismo secundario. Para ello deberemos mantener unos niveles adecuados de calcio y fosforo en sangre. Cuando los niveles séricos de fosforo se mantienen en rangos normales y continuamos detectando niveles elevados de PTH estaría indicado el tratamiento con vitamina D o uno de su análogos activos

Por otra parte, desde hace años se viene observando la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la presencia de miopatías junto con la presencia de receptores VDR en tejido musculoesquelético que, según distintos autores van disminuyendo con la edad, lo cual permitiría la acción de la vitamina D.

Diversos estudios vienen demostrando desde que la hipovitaminosis D se asocia a mialgias difusas, debilidad muscular y sarcopenia como consecuencia de la atrofia de fibras musculares tipo II y que afecta fundamentalmente a la musculatura proximal.

Por otro lado, se han realizado multitud de estudios en los que se ha demostrado que los suplementos de vitamina D mejoran la fuerza muscular, fundamentalmente en población mayor con déficit de vitamina D.

La debilidad muscular asociada carencia de vitamina D, puede afectar a la capacidad funcional y a la movilidad, lo cual sitúa a esta población en mayor riesgo de caídas y , como consecuencia de fracturas.

Un estudio realizado en mujeres institucionalizadas demostró que aquellas que tomaban suplementos de calcio y vitamina D durante, al menos 3 meses, reducían el riesgo de caída un 49% respecto a las que tomaron únicamente calcio.

Si hablamos del efecto que podrían ejercer los suplementos de vitamina D sobre las caídas varios meta-análisis han demostrado que reducen el riesgo de caídas en ancianos, el realizado por Bischoff-Ferrari con 8 ensayos aleatorizados y controlados con placebo (n=2426), demostró que suplementos de 700-1000 UI/día o unos valores séricos de 25 OH vitamina D \geq 24 ng/mL, reducen el riesgo de caídas entre el 19% y el 23% respectivamente.

C) PROTEÍNAS

Aproximadamente la mitad del volumen extracelular óseo está compuesto por proteínas, por tanto, un aporte suficiente de proteínas es fundamental para el mantenimiento de la masa ósea y una baja ingesta proteica se relaciona con una menor DMO.

Es necesario conseguir un aporte proteínico (ver table 3) adecuado ya que un exceso de consumo de proteínas sobretodo de aquellas de origen animal provoca un aumento de la excreción urinaria de calcio lo que estimula la resorción ósea y favorece la OP. Por esto, se recomiendan dietas con un mayor aporte de proteínas de origen vegetal que producen una menor pérdida de calcio urinario.

Tabla 3: Alimentos ricos en proteínas		
CATEGORÍA	ALIMENTO	PROTEÍNAS (100g)
Carnes y derivados	Pechuga de pavo	24
	Pechuga de pollo	22
	Hígado de pollo	22
	Liebre	22
	Solomillo de cerdo	22
	Avestruz	22
	Ternera magra	21
	Salami	21
	Hígado de cerdo	20
	Hígado de vaca	19.5
	Hígado de ternera	19
	Carne de vaca grasa	18.5
Chuleta de cerdo	16	
Pescados y derivados	Atún	23.5
	Salmón	20
	Caballa	19
	Sardina	18
	Pulpo	18
	Lenguado	17.5
	Calamar	16.5
	Almeja	15
	Rape	15
	Merluza	11
Frutos secos	Cacahuete	25
	Almendras	19
	Nueces	14.5
	Piñones	14
	Avellanas	12
Legumbres	Soja	34.7
	Lentejas	23
	Habichuelas	21
	Garbanzos	20.8
Lácteos y derivados	Queso de cabra curado	27
	Queso Azul	21
	Requesón	12.3
Huevos	Huevo de gallina	12.5

Por otra parte, no es infrecuente que pacientes hospitalizados por fractura de cadera estén desnutridos encontrándose bajos niveles de albumina y proteínas en su analíticas de ingreso. La concentración de albumina sérica es uno de los mejores factores pronósticos de la supervivencia o muerte después de una fractura y de acuerdo a esto se ha descrito que suplementos proteínicos en estos pacientes mejorarían los desenlaces (menor número de muertes, menor institucionalización permanente y mayores incorporaciones a la vida autónoma).

CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

Los cambios en el estilo de vida deben adoptarse en todos los pacientes con OP para reducir la pérdida de masa ósea. Existen factores de riesgo (FR) de osteoporosis modificables directamente relacionados con la pérdida de masa ósea entre los que encontramos: control del peso, abandono del sedentarismo mediante la realización de ejercicio regularmente, abandono del hábito tabáquico, evitar el consumo excesivo de alcohol y limitar el consumo de caféina. Además, los pacientes afectados deben evitar, en la medida de lo posible, los fármacos que aumentan la pérdida ósea, como los glucocorticoides.

EVITAR EL SEDENTARISMO

Se recomienda evitar el sedentarismo llevando una vida lo más activa posible y realizando ejercicio físico siempre adecuado a las circunstancias individuales del paciente (edad, sexo, peso, patologías asociadas...). El hueso necesita del estímulo mecánico del ejercicio físico para mantener la DMO. En inmobilizaciones prolongadas, se han detectado pérdidas de masa ósea de hasta un 20% en pocas semanas que conducen al desarrollo de OP.

En general, el ejercicio físico aumenta la masa ósea, aumenta la fuerza muscular y el equilibrio con lo que se disminuye el riesgo de caídas y su consecuencia inmediata que es la fractura ósea.

En general se recomienda practicar ejercicio aeróbico varias veces por semana (al menos 3 días/semana) y mantenido en el tiempo. Por ejemplo, caminar durante 30-60 minutos/día a un ritmo adecuado y mantenido.

La natación también ha sido valorada en distintos estudios encontrando una mejoría de DMO en aquellas pacientes que nadaban entre 3 y 6 horas semanales durante largos periodos de tiempo.

Otro ejercicio evaluado como herramienta de tratamiento-rehabilitación en OP postmenopáusica ha sido el método Pilates. Byrnes et al en 2018 realizan una revisión de la literatura en la que analizan 23 estudios en los que se incluyen pacientes con dolor lumbar, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, OP postmenopáusica y escoliosis en los que se encontró que la realización de Pilates fue eficaz reduciendo dolor y discapacidad en estos pacientes no se analiza específicamente DMO.

En una revisión Cochrane de 2011 se analizan 37 estudios en los que se evalúan distintos regímenes de ejercicio en el tratamiento y prevención de OP:

- Ejercicios con soporte estático de peso (SWB) incluida la bipedestación sobre una pierna
- Ejercicios dinámico de baja impacto con soporte de peso (Dynamic Weight Bearing Exercise Low Force DWBLF) que incluye incluyendo caminar y Tai-chi
- Ejercicios dinámicos de alto impacto y carga (Dynamic Weight Bearing Exercise High Force DWBHF) que incluye correr, saltar, bailar, plataformas de vibración
- Ejercicios de bajo impacto sin soporte de peso (Non-Weight bearing Exercise Low Force NWBLF) incluyendo entrenamiento de fuerza con baja carga y repeticiones
- Ejercicios de alto impacto sin soporte de peso (Non-Weight bearing exercise high force NWBHF) entrenamiento de fuerza progresivo con resistencia.
- Combinación de más de una de las intervenciones anteriores (COMB)

En esta revisión los autores concluyen el una combinación de distintos tipos de ejercicio tuvo un efecto significativo sobre la DMO en cuello femoral, trocánter y columna. El riesgo de fractura fue menor en los grupos de ejercicio que en los controles.

ABANDONO DEL HÁBITO TABÁQUICO

Se ha demostrado una relación directa dosis dependiente entre pérdida de DMO y el hábito tabáquico. El tabaco inhibe la función de los osteoblastos produciendo un efecto antiestrogénico que influye en el aumento del remodelado óseo.

Este efecto negativo del tabaco sobre la masa ósea es reversible ya que en diversos estudios se ha observado que dejar de fumar se acompaña de un aumento de DMO y una disminución del riesgo de fractura.

EVITAR EL EXCESIVO CONSUMO DE ALCOHOL

Son muchos los estudios que demuestran que un elevado consumo de alcohol está relacionado con una menor masa ósea predisponiendo a la OP con un aumento del índice de fracturas. El alcoholismo se asocia de manera importante a desnutrición, hepatopatía, disminución de actividad osteoblástica, disminución de reabsorción intestinal de calcio, hipogonadismo y alteraciones menstruales en la mujer que pueden desencadenar una menopausia precoz. El alcohol y sus metabolitos actúan sobre el metabolismo fosfo-cál-

cico con la correspondiente disminución de la actividad osteoblástica y el aumento de la probabilidad de fracturas.

Por otra parte, las fracturas asociadas a un aumento excesivo de alcohol están relacionadas con el aumento de caídas en relación a pérdidas de equilibrio.

CONSUMO EXCESIVO DE CAFEÍNA

Existen diversos estudios en los que se ha relacionado el consumo de cafeína con una menor masa ósea ya que, en individuos con excesiva ingesta de café (más 3 tazas/día), se ha detectado un aumento de la excreción urinaria de calcio asociada a un aumento del filtrado glomerular junto con una baja absorción intestinal.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA OP: LAS FRACTURAS

Las fracturas que se producen en el contexto de la OP suponen un problema complicado. El objetivo es mantener la máxima función posible durante y después del proceso de recuperación de la fractura. La mayoría de los pacientes son de edad avanzada y con comorbilidades que van a interferir en la curación, aumentan las tasas de fractura y sus complicaciones enlenteciendo la rehabilitación (RHB).

FRACTURAS DE LA EXTREMIDAD INFERIOR

Las fracturas de cadera (FC) son las fracturas por OP más graves debido a su alta morbimortalidad. Además un porcentaje no significativo de estos pacientes sufren discapacidad a largo plazo con dolor crónico, necesidad de dispositivos auxiliares como bastones o andadores para la deambulación y reducción de la capacidad funcional prestando dificultad para realizar actividades cotidianas como levantarse de la silla, subir escaleras o acostarse/levantarse de la cama.

Las FC más frecuentes son las de cuello femoral e intertrocanterea. Pueden ser desplazadas o no desplazadas y la elección de la fijación va a depender del grado de desplazamiento. Las fracturas de cuello femoral no desplazadas o mínimamente desplazadas suelen tratarse con una fijación con un clavo por vía percutánea. Los clavos se insertan paralelos desde la corteza proximal lateral (justo debajo del trochanter) atraviesan la fractura y se insertan en la cabeza femoral. Si la osteosíntesis es estable, se puede comenzar a cargar peso y movilizar de manera temprana sin aumentar el riesgo de fracaso o no unión de la fijación.

En las fracturas de cuello femoral desplazadas debido a la alta incidencia de necrosis avascular de la cabeza femoral es de elección la realización de hemiartroplastia de cadera. Este procedimiento es más prolongado, con

mayor pérdida de sangre y mayores complicaciones perioperatorias que el clavo endomedular.

Las FC intertrocanterea son aquellas que se producen en la línea definida entre trocánter mayor y menor. El dispositivo usado más frecuentemente es el tornillo deslizante de cadera con placa lateral. Se realiza la inserción de un tornillo largo en cuello y cabeza femoral que fija el fragmento proximal. Este dispositivo tiene una alta tasa de éxito (95%) permitiendo a los pacientes una precoz vuelta a la carga.

FRACTURAS DE LA EXTREMIDAD SUPERIOR

Las fracturas por fragilidad se producen en humero proximal, humero distal, codo y la más frecuente, en muñeca.

Las fracturas de muñeca frecuentemente se tratan con inmovilización mediante ferulas o escayolas curando con cierta deformidad residual que puede dar lugar a limitación de la movilidad. Las fracturas inestables o que presentan desplazamiento de la superficie articular deben someterse a una fijación quirúrgica. La osteosíntesis quirúrgica puede incluir placas, tornillos o fijadores externos.

Las fracturas de la extremidad proximal de humero suelen tratarse de forma conservadora mediante inmovilización. Dependiendo del número de fragmentos óseos así como el desplazamiento de los mismos se determinará si es necesaria la reducción abierta y osteosíntesis para obtener una potencia articular adecuada en el hombro y un rango de movimiento adecuado para la realización de actividades cotidianas. Las fracturas en cuatro partes (cabeza, diáfisis y tuberosidades mayor y menor de humero) son las más graves y las que más complicaciones presentan por ejemplo, necrosis avascular de cabeza humeral que puede tratarse mediante prótesis de hombro.

FRACTURAS VERTEBRALES

Las fracturas vertebrales son las más frecuentes en la OP. Los síntomas asociados a estas fracturas remiten con reposo, disminución de la actividad y analgésicos y en muchas ocasiones el dolor de espalda no se identifica con ellas. En muchos casos pueden llegar asintomáticas por lo que se diagnostican de manera incidental en la realización de Rx por otras causas.

En la mayoría de los pacientes que sufren fracturas vertebrales sintomáticas pueden usarse la inmovilización mediante corsés de hiperextensión y ortesis tipo “faja”, cuando mejora la sintomatología puede iniciarse la fisioterapia haciendo hincapié en movimientos de hiperextensión.

Los pacientes que no responden al tratamiento médico persistiendo el dolor y colapso de fracturas pueden ser candidatos a vertebroplastia o cifoplastia. Ambos tratamientos son mínimamente invasivos y buscan obtener la estabilidad mecánica de las vertebrales fracturadas mitigando el dolor. En la

vertebroplastia se introduce una aguja en el cuerpo vertebral a través del pedículo o inmediatamente adyacente al pedículo y se inyecta cemento de baja viscosidad directamente en el cuerpo vertebral fracturado a baja presión. En la cifoplastia, se introduce primero un balón inflable en el cuerpo vertebral por la vía anteriormente expuesta en un intento de restaurar la anatomía vertebral. Posteriormente se retira el balón y se rellena con cemento mas viscoso y con una presión menor.

Ambas técnicas reducen de manera significativa el dolor y sus tasas de complicación son bajas incluyendo fugas de cemento, fugas de liquido cefalorraquídeo por rasgado dural y embolización de cemento. Por otra parte, se ha demostrado un aumento de cuerpos vertebrales adyacentes en los primeros meses postintervención aunque también existen datos de lo contrario. En general la bibliografía muestra un efecto beneficioso de ambas técnicas en pacientes con OP.

TRATAMIENTO REHABILITADOR

Como previamente hemos reseñado la realización de ejercicio físico es beneficioso para la prevención y tratamiento de la OP ya que en distintos estudios se ha demostrado un aumento de DMO, aumento de fuerza muscular y disminución de fracturas.

Pues bien, cuando se ha producido una fractura tras una fase agua en la que se realizara un tratamiento mediante inmovilización vs cirugía se debe iniciar de manera precoz un tratamiento mediante RHB y fisioterapia de la zona afectada.

La Sociedad Española de Medicina Física y Rehabilitación en su página web <http://www.sermeef-ejercicios.org/> ofrece un programa de ejercicios haciendo hincapié en ejercicios de hiperextensión en la columna dorsal en el caso de la osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ NIH consensus panel. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-50
- ² Seeman E. Bone quality: the material and estructural basis of bone strength. *J Bone Miner Res* 2008;26:1-8
- ³ Human vitamin and mineral requeriments. Report of joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok, Thailand. Rome: World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2002. Chapter 8.
- ⁴ Department of Health and Human Services and the Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans 2005. Disponible en: <http://www.healthierus.gov/dietaryguidelines/index.html>

- 5 Binkley N, Krueger D, Gemar D .Correlation among 25-hydroxy-vitamin-D assay. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 89:3152-7
- 6 Dawson-Hughes B, Heany RP, Holick, MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16:713-6.
- 7 van del Wielen RP, LowikMR, van der Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum Vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995;346:207-10
- 8 Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;7:1151-1154
- 9 McKenna MJ, Differences in vitamin D status between countries in Young adults and elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77
- 10 Quesada Gomez JM, Diaz Curiel M, Sosa Henriquez M, Malouf-Sierra J, NOgués-Solán X, Gomez-Alonso C, et al. Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:175-7
- 11 Michael F, Holick, Neil C, Binkley, Heike A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of deficiency; a Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930
- 12 Quesada Gómez JM, Blanch Rubio J, Díaz Curiel M, Díez Perez A. Calcium citrate and vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Clin Drug Investig* 2011; 31 (5): 1-14
- 13 Sosa Henriquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Recker RR, Cannata Andía JB, Del Pino Montes J, Díaz Curiel M, et al. Papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:61-75
- 14 Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986;7:434-48
- 15 Howe TE, Shea B, Dawson LJ et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2
- 16 Yanlin Su, Zhe Chen, Wei Xie. Swimming as treatment for osteoporosis: A systematic review an Meta-analysis. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2020/6210201>
- 17 Byrnes K, Ping-Jung W, Whillier. Is Pilates an effective rehabilitation tool? A systematic review. *J Bodyw Mov Ther* 2018;22(1):192-202
- 18 Zuckerman JD 1996 Hip fracture. *N engl J Med* 334:1519-25
- 19 Chen WC, Yu SW, Tseng IC et al. Treatment of undisplaced femoral neck fractures in the elderly. *J Trauma* 2005;58:1035-39

- 20 Koval KJ, Friend KD, Aharonoff GB, et al. Weight bearing after hip fracture: a prospective series of 596 geriatric hip fracture patients. *J Orthop Trauma* 1996;10:526-30
- 21 Tidemark J, Ponzer S, Svensson O et al . Internal fixation compared with total hip replacement for displaced femoral neck fractures in the elderly. A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85: 380-88
- 22 Buchbinder R, Johnston RV, Rischin KJ, Homik J, Jones CA, Golmohammadi K, Kallmes DF. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 4;4(4):CD006349. doi: 10.1002/14651858.CD006349.pub3.
- 23 Sociedad Española de Medicina Física y Rehabilitación en su página web <http://www.sermef-ejercicios.org/>

Movymia[®]

Teriparatida

La teriparatida biosimilar de STADA

Comparable en **eficacia,**
seguridad e inmunogenicidad
a su medicamento de referencia¹



Y para el paciente:

Programa de apoyo a personas con **osteoporosis**

MOVYCare

📞 900 595 018

Teléfono gratuito

¹ Estudio fase III: Hagino H, et al. A multicenter, randomized, rater-blinded, parallel-group, phase 3 study to compare the efficacy, safety, and immunogenicity of biosimilar RGB-10 and reference once-daily teriparatide in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019 doi: 10.1007/s00198-019-05038-y.

² Ficha técnica de Movymia: STADA Arzneimittel AG. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161161003/FT_1161161003.html. Último acceso: marzo 2021. Movymia está indicado en adultos. Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura (ver sección 5.1). En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera. Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

FICHA TÉCNICA: ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Movymia 20 microgramos/80 microlitros solución inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Movymia 20 microgramos/80 microlitros solución inyectable*. Un cartucho de 2,4 ml de solución contiene 600 microgramos de teriparatida (correspondientes a 250 microgramos por ml). *Teriparatida, rhPTH(1-34) producida en E. coli, mediante tecnología del ADN recombinante, es idéntica a la secuencia N-terminal de 34 aminoácidos de la hormona paratiroidea humana endógena. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable. Solución inyectable transparente e incolora con un pH de 3,8–4,5. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Movymia está indicado en adultos. Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura (ver sección 5.1). En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera. Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura (ver sección 5.1). **4.2 Posología y forma de administración Posología.** La dosis recomendada de Movymia es de 20 microgramos administrados una vez al día. Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente. Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con teriparatida sea de 24 meses (ver sección 4.4). El ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente. Después de suspender el tratamiento con teriparatida los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** Teriparatida no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). Teriparatida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve. **Insuficiencia hepática.** No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática (ver sección 5.3). Por lo tanto, teriparatida se debe usar con precaución. **Población pediátrica y adultos jóvenes con epifisis abiertas.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de teriparatida en niños y adolescentes menores de 18 años. Teriparatida no debe usarse en pacientes pediátricos (adultos de 18 años) o adultos jóvenes con epifisis abiertas. **Pacientes de edad avanzada.** No se requiere ajuste de dosis basado en la edad (ver sección 5.2). **Forma de administración.** Movymia se debe administrar una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o abdomen. Debe administrarse exclusivamente con el sistema de administración multidosis Movymia Pen reutilizable y las agujas de inyección mencionadas como compatibles en las instrucciones provistas con la pluma. La pluma y las agujas de inyección no están incluidas con Movymia. Sin embargo, para el inicio del tratamiento se debe utilizar un envase con cartucho y pluma, que contiene un estuche del cartucho de Movymia y un estuche de la Movymia Pen. Movymia no debe utilizarse con ninguna otra pluma. Los pacientes deben estar entrenados en el uso de una técnica de inyección adecuada (ver sección 6.6). También hay disponibles instrucciones de uso incluidas en el estuche del sistema de administración para formar a los pacientes en el uso correcto de la pluma. También se debe anotar la fecha de la primera inyección en el estuche de Movymia (ver el espacio provisto en la caja: (Primera utilización)). **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Embarazo y lactancia (ver secciones 4.4 y 4.6). Hipercalcemia preexistente. Insuficiencia renal grave. Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides. Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina. Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto. Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo (Calcio sérico y urinario. En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida. Por lo que si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la última inyección de teriparatida. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio. Teriparatida puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalcemia no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo. **Urolitiasis** Teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Teriparatida se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento. **Hipotensión ortostática.** En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con teriparatida se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento. **Insuficiencia renal.** Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. **Población adulta más joven.** La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada (ver sección 5.1) En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio superará claramente los riesgos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse. **Duración del tratamiento.** Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida (ver sección 5.3). Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses. **Documentación** El paciente debe apuntar en un calendario el número de lote (Lote) de cada cartucho y la fecha de la primera inyección. **Excipiente** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida, no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digital. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitalícos. Teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa. La coadministración de rolifloston o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres.** Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegase a producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Movymia. **Embarazo.** El uso de Movymia está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). **Lactancia.** El uso de Movymia está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si teriparatida se excreta en la leche materna. **Fertilidad.** Los estudios realizados en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se ha estudiado el efecto de teriparatida sobre el desarrollo fetal humano. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de teriparatida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En algunos pacientes se observó hipotensión ortostática o mareo transitorios. Estos pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con teriparatida fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo. **Tabla de reacciones adversas.** Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8 % de los pacientes tratados con teriparatida y el 84,5 % de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso. La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) y raras (≥1/10.000 a <1/1.000). **Descripción de las reacciones adversas.** En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia ≥ 1 % comparado con placebo: vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea. Teriparatida aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia		
Trastornos del sistema inmunológico				Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/l, hiperuricemia	Hipercalcemia superior a 3,25 mmol/l
Trastornos psiquiátricos		Depresión		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea, cistitis, síncope		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Taquicardia	
Trastornos vasculares		Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Erifisema	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómito, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico	Hemorroides	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Aumento de la sudoración		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Calambres musculares	Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*	
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis	Fallo/insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección	Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección	Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema orofaríngeo, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)
Exploraciones complementarias			Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina	

*Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.

ensayos clínicos, 2,8 % de los pacientes tratados con teriparatida tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7 % para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis. En un ensayo clínico grande, se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida en un 2,8 % de las mujeres que recibieron teriparatida. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis. Signos y síntomas.** Teriparatida se ha administrado en dosis únicas de hasta 100 microgramos y en dosis repetidas de hasta 60 microgramos/día durante 6 semanas. Los efectos que se pueden producir en caso de sobredosis incluyen hipercalcemia tardía y riesgo de hipotensión ortostática. También se pueden producir náuseas, vómitos, mareos y cefaleas. **Experiencia en sobredosis basada en las notificaciones espontáneas después de la comercialización.** En las notificaciones espontáneas después de la comercialización se han producido casos en los que por error se administró la totalidad del contenido de la pluma de teriparatida como única dosis (hasta 800 microgramos). Se notificaron efectos transitorios, que incluyen náuseas, debilidad/letargo e hipotensión. En algunos casos, no se han producido reacciones adversas como resultado de la sobredosis. No se ha notificado ningún desenlace fatal asociado con la sobredosis. **Tratamiento de la sobredosis.** No existe un antídoto específico para teriparatida. Si se sospecha de una sobredosis, el tratamiento debe incluir la suspensión transitoria de teriparatida, monitorización del calcio sérico y la instauración de medidas de soporte adecuadas, como la hidratación. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Homeostasis del calcio, hormonas paratiro-

Tabla 1		
Incidencia de Fracturas en Mujeres Posmenopáusicas		
	Placebo (N = 544) (%)	Teriparatid (N = 541) (%)
Nueva fractura vertebral (≥ 1)*	14,3	5,0 ^b
Fracturas vertebrales múltiples (≥ 2) ^c	4,9	1,1 ^b
Fracturas no vertebrales por fragilidad ^d	5,5	2,6 ^b
Fracturas mayores no vertebrales por fragilidad (cadera, radio, húmero, costillas y pelvis)	3,9	1,5

*Abreviaturas: N = número de pacientes asignados aleatoriamente a cada grupo de tratamiento; IC = intervalo de confianza. ^a La incidencia de fracturas vertebrales fue evaluada en 444 pacientes tratados con placebo y en 444 pacientes tratados con teriparatid quienes tenían radiografías de columna iniciales y de seguimiento. ^b p < 0,001 comparado con placebo. ^c No se ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de fracturas de cadera. ^d p ≤ 0,025 comparado con placebo.

meses) se demostró una reducción de las fracturas estadísticamente significativa (Tabla 1). El número necesario de pacientes que se necesita tratar para prevenir una o más fracturas vertebrales nuevas fue de 11 mujeres en una mediana de 19 meses. La densidad mineral ósea (DMO) aumentó significativamente después de 19 meses de tratamiento (mediana) en la columna lumbar y en cadera total, en un 9 % y 4 % respectivamente, en comparación con placebo (p < 0,001). Post-tratamiento: después del tratamiento con teriparatid, 1.262 mujeres posmenopáusicas del ensayo principal participaron en un ensayo de seguimiento post-tratamiento. El objetivo principal del ensayo fue recoger datos de seguridad de teriparatid. Durante este periodo observacional se permitieron otros tratamientos para la osteoporosis y se realizó una evaluación adicional de fracturas vertebrales. Durante una mediana de 18 meses después de la discontinuación de teriparatid, el número de pacientes con al menos una nueva fractura vertebral fue un 41 % menor (p = 0,004) en el grupo tratado con teriparatid que en el grupo tratado con placebo. En un ensayo abierto, 503 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave y una fractura por fragilidad en los 3 años anteriores (83 % habían recibido una terapia previa para la osteoporosis), fueron tratadas con teriparatid durante un máximo de 24 meses. A los 24 meses, el incremento medio de la DMO en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral, con respecto al inicio del tratamiento, fue del 10,5 %, 2,6 % y 3,9 % respectivamente. El incremento medio de la DMO desde 18 hasta 24 meses fue del 1,4 %, 1,2 %, y 1,6 % en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral, respectivamente. En un ensayo fase 4, aleatorizado, doble ciego, controlado con un comparador, de 24 meses de duración, se incluyeron 1.360 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida. Se aleatorizaron 680 pacientes a teriparatid y 680 a risedronato oral 35 mg/semana. Al inicio del estudio las mujeres tenían una edad media de 72,1 años y una mediana de 2 fracturas vertebrales prevalentes. El 57,9 % de las pacientes habían recibido tratamiento previo con bisfosfonatos y el 18,8 % recibió tratamiento concomitante con glucocorticoides durante el estudio. 1.013 (74,5 %) pacientes completaron los 24 meses de seguimiento. La dosis acumulada media (mediana) de glucocorticoides fue de 474,3 (66,2) mg en el grupo de teriparatid y de 898,0 (100,0) mg en el grupo de risedronato. La ingesta media (mediana) de vitamina D en el grupo de teriparatid fue 1.433 U/día (1.400 U/día) y en el grupo de risedronato de 1.191 U/día (900 U/día). En aquellas pacientes que tenían radiografías de columna iniciales y de seguimiento, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue 28/516 (5,4 %) en las pacientes tratadas con teriparatid y 64/533 (12,0 %) en las pacientes tratadas con risedronato, riesgo relativo (IC del 95 %) = 0,44 (0,29-0,68), p < 0,0001. La incidencia acumulada de fracturas clínicas (conjunto de fracturas clínicas vertebrales y no vertebrales) fue del 4,8 % en las pacientes tratadas con teriparatid y del 9,8 % en las tratadas con risedronato, razón de riesgo (IC del 95 %) = 0,48 (0,32-0,74), p < 0,0009. Osteoporosis en varones. Se incluyeron 437 pacientes (edad media 58,7 años) en un ensayo clínico para varones con osteoporosis hipogonadal (definida por niveles bajos de testosterona libre por el mañana o niveles elevados de FSH o LH) o idiopática. Los valores medios de T.score de densidad mineral ósea en columna y cuello femoral al inicio del ensayo fueron -2,2 y -2,1, respectivamente. El 35 % de los pacientes tenían una fractura vertebral y un 59 % tenían una fractura no vertebral en el momento de entrar en el ensayo. A todos los pacientes se les dio 1.000 mg de calcio y al menos 400 UI de vitamina D al día. La DMO en columna lumbar aumentó significativamente a los 3 meses. Después de 12 meses de tratamiento, la DMO aumentó en la columna lumbar y en cadera total en un 5 % y 1 % respectivamente, en comparación con placebo. Sin embargo, no se ha demostrado un efecto significativo en la incidencia de fracturas. **Osteoporosis inducida por glucocorticoides.** En la primera fase de 18 meses del ensayo doble ciego, aleatorizado, con comparador activo (alendronato 10 mg/día) y de 36 meses de duración, se ha demostrado la eficacia de teriparatid en hombres y mujeres (N=429) tratadas con una terapia sistémica mantenida con glucocorticoides (equivalente a una dosis de 5 mg o mayor de prednisona durante al menos 3 meses). Al inicio del ensayo, el 28 % de los pacientes tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente. A todos los pacientes se les administraron 1.000 mg de calcio al día y 800 UI de vitamina D al día. Este ensayo incluyó mujeres posmenopáusicas (N=277), mujeres premenopáusicas (N=67), y hombres (N=83). Al inicio del ensayo, las mujeres posmenopáusicas tenían una media de edad 61 años, valor medio de T score de DMO en la columna lumbar de -2,7, una mediana de 7,5 mg/día de dosis equivalente de prednisona, y un 34 % tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente; las mujeres premenopáusicas tenían una media de edad de 37 años, valor medio de T score de DMO en la columna lumbar de -2,5, una mediana de 10 mg/día de dosis equivalente de prednisona, y un 9 % tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente; y los hombres tenían una media de edad de 57 años, valor medio de T score de DMO en la columna lumbar de -2,2, una mediana de 10 mg/día de dosis equivalente de prednisona y el 24 % de los pacientes tenían una o más fracturas vertebrales diagnosticadas radiológicamente. El 69 % de los pacientes completó la primera fase de 18 meses. Al final de los 18 meses, teriparatid había incrementado de forma significativa la DMO en la columna lumbar (7,2 %) en comparación con alendronato (3,4 %) (p < 0,001). Teriparatid incrementó también la DMO en cadera total (3,6 %) comparado con alendronato (2,2 %) (p < 0,01) así como la del cuello femoral (3,7 %) en comparación con alendronato (2,1 %) (p < 0,05). En pacientes tratados con teriparatid, desde los 18 a 24 meses se produjo un incremento adicional de la DMO en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral de 1,7 %, 0,9 % y 0,4 %, respectivamente. A los 36 meses, el análisis de las radiografías de columna de 169 pacientes tratados con alendronato y de 173 pacientes tratados con teriparatid, mostraron que 13 pacientes del grupo tratado con alendronato (7,7 %) habían experimentado una nueva fractura vertebral frente a 3 pacientes del grupo tratado con teriparatid (1,7 %) (p = 0,01). Asimismo se vio que 15 de los 214 pacientes del grupo tratado con alendronato (7,0 %) habían experimentado una fractura no vertebral frente a los 16 de los 214 pacientes del grupo tratado con teriparatid (7,5 %) (p = 0,84). En mujeres premenopáusicas, el incremento de la DMO desde el inicio del ensayo a los 18 meses, fue significativamente mayor en el grupo tratado con teriparatid en comparación con el de alendronato en columna lumbar (4,2 % frente a -1,9 %, p < 0,001) y en cadera total (3,8 % frente a 0,9 %, p = 0,005). De cualquier modo, no se ha demostrado un efecto significativo sobre la tasa de fracturas. **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Distribución.** El volumen de distribución es de aproximadamente 1,7 l/kg. La semivida de teriparatid es de aproximadamente 1 hora cuando se administra por vía subcutánea, lo que refleja el tiempo requerido para la absorción desde el lugar de inyección. Biotransformación. No se han realizado estudios de metabolismo o de excreción con teriparatid, pero se cree que el metabolismo periférico de la hormona paratiroidea se produce predominantemente en el hígado y riñón. Eliminación. Teriparatid se elimina mediante aclaramiento hepático y extra-hepático (aproximadamente 62 l/h en mujeres y 94 l/h en hombres). **Pacientes de edad avanzada.** No se han detectado diferencias en la farmacocinética de teriparatid con la edad (rango 31 a 85 años). No es necesario realizar un ajuste de la dosis en función de la edad. **5.3 Datos preliminares sobre seguridad.** Teriparatid no fue genotóxica en ninguno de los ensayos de una batería estándar. No produjo efectos teratogénicos en ratas, ratones ni conejos. No se observaron efectos importantes en ratas o ratones preñados a los que se les administró teriparatid a dosis diarias de 3 o 1.000 microgramos/kg. No obstante, las conejas preñadas a las que se les administró teriparatid a dosis diarias de 3 a 100 microgramos/kg experimentaron resorción fetal y una reducción en el tamaño de la camada. La embriotoxicidad observada en las conejas puede estar relacionada con su mayor sensibilidad a los efectos que tiene la PTH sobre el ión calcio en sangre en comparación con los roedores. Las ratas tratadas durante casi toda su vida con inyecciones diarias presentaron formación de hueso exagerada, dependiente de la dosis y aumento en la incidencia de osteosarcomas debido probablemente a un mecanismo epigenético. Teriparatid no aumentó la incidencia de ningún otro tipo de neoplasia en ratas. Debido a las diferencias en la fisiología del hueso en ratas y en humanos, la relevancia clínica de estos hallazgos es probablemente poco relevante. No se han observado tumores óseos en las monas ovariectomizadas tratadas durante 18 meses o durante un periodo de seguimiento de 3 años después de suspender el tratamiento. Además, no se han observado osteosarcomas en algunos conejos o durante el estudio de seguimiento post tratamiento. En los estudios en animales se ha demostrado que una reducción marcada en el flujo sanguíneo hepático disminuye la exposición de la PTH al principal sistema de eliminación (células de Kupffer) y, en consecuencia, del aclaramiento de la PTH (1-84). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Ácido acético glacial; Manitol; Metacresol; Acetato de sodio trihidrato; Ácido clorhídrico (para ajustar el pH); Hidróxido de sodio (para ajustar el pH); Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez.** 2 años. Se ha demostrado estabilidad química en uso durante 28 días a 2 °C-8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto se puede conservar durante un máximo de 28 días dentro del periodo de validez a 2 °C-8 °C. Otros tiempos y condiciones de conservación en su uso responsable del usuario. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Tras la inserción del cartucho en la pluma, la pluma con el cartucho insertado debe volver a la nevera inmediatamente después de su uso. No congelar. Mantener el cartucho dentro del estuche para protegerlo de la luz. No conservar el dispositivo de inyección con la aguja colocada. No retirar el cartucho de la pluma después del primer uso. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Cartucho con 3 ml (vidrio Tipo I tratado con silicona) con un tapón de émbolo (promobutol) y un disco hermético (reversiblemente herméticos de goma y aluminio), envasado en una bandeja de plástico sellada con tapa de aluminio envasado un estuche. Cada cartucho contiene 2,4 ml de solución correspondientes a 28 dosis de 20 microgramos (por 80 microlitros). Tamaños de envase: Movymia 20 microgramos/80 microlitros solución inyectable: 1 o 3 cartuchos. Envase con cartucho y pluma de Movymia: 1 estuche del cartucho de Movymia (que contiene 1 cartucho) y 1 estuche de la Movymia Pen (que contiene 1 pluma). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Movymia se presenta en un cartucho. Los cartuchos de Movymia deben utilizarse exclusivamente con la pluma multidosis reutilizable Movymia Pen y no deben utilizarse con ninguna otra pluma. No se suministran agujas con este medicamento. Cada cartucho y pluma deben ser utilizados por un único paciente. La pluma puede utilizarse con agujas de pluma compatibles, que se dan en las instrucciones de uso de la pluma. Con cada inyección debe emplearse una nueva aguja de pluma estéril. Debe comprobarse siempre la fecha de caducidad que figura en la etiqueta del cartucho antes de insertar el cartucho en Movymia Pen. Para evitar errores de medicación, asegúrese de que la fecha de comienzo de uso de un nuevo cartucho sea al menos 28 días anterior a su fecha de caducidad. Antes de usar la pluma por primera vez, el paciente debe leer y entender las instrucciones de uso de la pluma provistas con esta. Después de cada inyección, la pluma debe devolverse a la nevera. Tras la primera utilización, no debe retirarse el cartucho de la pluma durante los 28 días de uso. Movymia no se debe transferir a una jeringa. No se deben rellenar los cartuchos vacíos. Movymia no debe usarse si la solución está turbia, presenta color o contiene partículas visibles. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Medicamento financiado por el SNS. **8. PRESENTACIONES Y PVP.** Movymia 20 microgramos/80 microlitros solución inyectable (1 cartucho + 1 pluma). CN: 726164.3; PVL: 254.16.6; PVP: 305,07 €; PVP IVA: 317,27 €. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** STADA Arzneimittel AG. Stadastrasse 2-18; 61118 Bad Vilbel, Alemania. **10. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/16/1161/001 [1 cartucho], EU/16/1161/002 [3 cartuchos]. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 11/enero/2017. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** La información detallada de este producto está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Terapia farmacológica en la osteoporosis ¿qué hay de nuevo?

Clara Molina Almela¹

Moisés Sánchez Pardo²

Cristina Campos Fernández¹

Amalia Rueda Cid¹

Juan José Lerma Garrido¹

Isabel Balaguer Trull¹

Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo¹

Servicio de Neurocirugía²

Consorcio Hospital General Universitario de València

CONCEPTOS IMPORTANTES

Un estilo de vida saludable se considera fundamental tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis (OP). Se incide especialmente en la reducción de los factores de riesgo, en una nutrición adecuada tanto en aporte de calcio como en proteínas, en los beneficios de la exposición solar controlada que permita un aporte de vitamina D suficiente y potenciar la práctica de ejercicio físico suave-moderado evitando el sedentarismo (caminar, bailar, practicar tai-chi o ejercicios de fortalecimiento muscular y postural). Hay que eliminar hábitos tóxicos y se aconseja reducir el riesgo de caídas promoviendo el uso de bastones, corrigiendo alteraciones visuales, evitando psicofármacos y adaptando la vivienda^{1,2}.

Se recomienda una ingesta de calcio con la dieta entre 1000 y 1200mg y mantener unos niveles de 25-OH-vitamina D en torno a 30ng/ml en sangre. Cuando el paciente no puede obtener dichos valores con la dieta hay que añadir suplementos de calcio. En el estudio Women's Health Initiative³ referían un aumento del riesgo de nefrolitiasis (RR 1,17), atribuido a la dieta rica en calcio de las mujeres estudiadas. Este hecho ha sido desmentido en una revisión sistemática que concluyó que los suplementos de calcio en el tratamiento de la OP, solos o en combinación con otro tipo de tratamiento, no aumentan de manera significativa el riesgo de nefrolitiasis o de cólico renal⁴. Respecto al posible aumento del riesgo cardiovascular que se ha asociado a los suplementos de calcio, la evidencia disponible sugiere que una ingesta diaria total de calcio (obtenida sumando la ingesta dietética más los suplementos) inferior a 2.000 mg no aumenta el riesgo cardiovascular^{5,6}. En todo caso, para realizar una suplementación adecuada de calcio hay que primar el aporte por la dieta del paciente y suplementar cuando sea imposible lograr dicho aporte por la dieta.

El déficit de vitamina D es muy prevalente en la población. Se recomienda medir los niveles de calcidiol en pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D y en pacientes con OP. Su aporte por la dieta es muy escaso y sobretodo lo encontramos en lácteos y pescados grasos. Como fundamentalmente lo obtenemos por la luz solar, para un aporte adecuado se aconseja una exposición solar de 10 a 15 minutos al día. En los pacientes con hepatopatías, síndromes de malabsorción, tratamiento con anticomiciales u otras situaciones en las que pueda verse comprometida la 25 hidroxilación de la vitamina D, se recomienda la administración del metabolito calcidiol. Actualmente la vitamina D está adquiriendo gran importancia por sus implicaciones a nivel osteoarticular, inmunitario y en múltiples funciones de nuestro organismo.

Recientemente se han publicado numerosos estudios que tratan de esclarecer el papel de la vitamina D, a veces con resultados contradictorios. A continuación enumero la evidencia más relevante recopilada en las recomendaciones de la SER (Sociedad Española de Reumatología) 2019.

La vitamina D administrada en monoterapia es eficaz en la reducción de fracturas por fragilidad en personas ancianas no institucionalizadas^{7,9}. Los suplementos de calcio y vitamina D han mostrado eficacia en población > 65 años institucionalizada reduciendo el riesgo de fractura no vertebral y de forma más marginal de fractura de cadera. Este efecto depende en gran parte de la dosis de vitamina D (≥ 800 UI diarias) y es más evidente a mayor edad y niveles más bajos de vitamina D. Los suplementos de calcio y vitamina D por sí solos no disminuyen el riesgo de fractura vertebral. La eficacia de los suplementos de calcio y vitamina D en población > 65 años no institucionalizada (residentes en la comunidad) es cuestionable, como lo evidencian el elevado número necesario para tratar (NNT) para prevenir una fractura en esta población con bajo riesgo y los resultados de un metaanálisis reciente^{8,10,11}. Existen datos contradictorios sobre la eficacia de la vitamina D en la prevención de caídas. Algunos resultados indican que los suplementos de vitamina D, con y sin calcio, serían eficaces en la prevención de caídas¹², especialmente en ancianos con déficit de vitamina D¹³. Otros estudios no demuestran este efecto beneficioso de la vitamina D, e incluso la administración de dosis altas anuales podría aumentar el riesgo de caídas^{14,15}.

1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico está indicado en pacientes que presentan:

- Osteoporosis con DEXA T-score $\leq -2,5$
- Fractura por fragilidad,
- Riesgo elevado de fractura medida por el FRAX® (riesgo para fractura de cadera con DMO $\geq 3\%$)
- Toma de glucocorticoides, inhibidores de aromatasa o antiandrógenos.

Se recomienda tratar a todas las fracturas de cadera y vértebra, mientras que el resto de las fracturas se tratarían en función del resultado de DEXA y del riesgo de nueva fractura calculado mediante el FRAX®.

En este momento la eficacia de los tratamientos de OP se mide por su capacidad de reducir el riesgo de fracturas. Hay tres categorías de fármacos:

1. Antirresortivos o anticatabólicos: actúan inhibiendo a los osteoclastos o sus precursores disminuyendo la reabsorción ósea.
2. Anabólicos: aumentan el remodelado óseo haciendo predominar la formación ósea sobre la resorción. Actúan sobre los osteoblastos o sus precursores.
3. Agentes de doble acción: como su nombre indica, tiene un doble mecanismo de acción, antirresortivo y anabólico.

FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS

Bifosfonatos

Son los fármacos más utilizados actualmente. Se consideran el tratamiento de primera línea en la OP postmenopausica y del varón. Son eficaces en reducir fracturas tanto vertebrales como no vertebrales. Buena tolerancia por parte de los pacientes aunque tienen una tasa de adherencia a medio-largo plazo baja (30% en preparados semanales y 47% en preparados mensuales). No se ha demostrado superioridad de un fármaco de este grupo sobre los otros, por lo que la elección dependerá de la experiencia del médico y preferencias del paciente en cuanto a posología y características del producto. Pertenecen a este grupo: alendronato, risendronato, ibandronato y zoledronato (se administra por vía intravenosa lo cual le confiere una ventaja en aquellos pacientes que no toleran la administración oral o está contraindicada).

Se aconseja un periodo de tratamiento medio de 5 años, a partir del cual se deberá evaluar de forma individual valorando las características del paciente y su riesgo de fractura en ese momento, si es preferible suspender el tratamiento de forma definitiva o temporal (comúnmente denominado “vacaciones terapéuticas”), continuar con él o cambiar de fármaco. Es importante entender que no hay que suspender el tratamiento sistemáticamente a todos los pacientes al cumplir 5 años de tratamiento. Hay estudios de eficacia y seguridad a 10 años con alendronato que demuestran un aumento continuo de la DMO en columna lumbar y estabilización en cadera sin efectos secundarios relevantes.

Previo al inicio del tratamiento se debe asegurar que el paciente recibe un aporte de calcio y vitamina D adecuado y dar las indicaciones para una correcta toma del fármaco. Se toman por las mañanas en ayunas, con un vaso de agua del grifo y se pueden ingerir alimentos sólidos o líquidos media hora después con las presentaciones semanales y una hora después con las

mensuales. Para evitar que el producto quede retenido en el esófago se debe hacer especial hincapié en que tras la toma el paciente no se tumbe y en caso de estar sentado mantenga la espalda recta.

El uso de bifosfonatos se ha asociado con dos eventos adversos de escasa incidencia pero que hay que destacar por su gravedad: la osteonecrosis maxilar y la aparición de fracturas atípicas. Otros eventos adversos atribuidos a los bifosfonatos que han sido descartados tras estudios clínicos son: la asociación de bifosfonatos y riesgo cardiovascular; la fibrilación auricular en la posología oral (en un estudio sí se vió relación entre administración de zoledrónico endovenoso y fibrilación auricular) y la asociación con el cáncer de esófago.

No se aconseja la utilización de bifosfonato en pacientes con filtrado glomerular <30ml/min dado que carecemos de estudios que demuestren eficacia en reducción de fracturas en estos pacientes y sabemos que pueden empeorar una osteodistrofia de bajo remodelado.

Osteonecrosis maxilar (OM). La osteonecrosis de los maxilares se ha asociado al uso prolongado de Bifosfonatos o denosumab, aunque su incidencia en pacientes con OP es muy baja (entre 1/10.000 y 1/100.000). En este momento se considera que la evidencia de la que disponemos es escasa y de baja calidad. Carecemos de datos suficientes para afirmar que los Bifosfonatos por vía oral o intravenosa utilizados para el tratamiento de la OP confieran un riesgo significativo de osteonecrosis de los maxilares. Tampoco hay suficientes estudios que hayan evaluado el papel del denosumab en el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares. El mayor grupo de riesgo lo constituyen los pacientes oncológicos que han recibido tratamiento con zoledronato endovenoso a dosis oncológicas. Los principales factores de riesgo a considerar son: el tratamiento endovenoso, la manipulación dental previa, una higiene oral deficiente y el tiempo de tratamiento prolongado. Se recomienda, por tanto, una higiene y revisión bucal correcta y en caso de precisar el paciente un procedimiento odontológico invasivo (exodoncia o implante), esperar a que cicatrice para comenzar el tratamiento con bifosfonato o denosumab. Mayor controversia genera la actitud a tomar en aquellos pacientes que ya se encuentran en tratamiento. La mayoría de las guías aconsejan en pacientes no oncológicos no suspender el tratamiento antirresortivo.

En 2011, la Guía de la American Dental Association reconocía que el riesgo de osteonecrosis de los maxilares es muy bajo en pacientes con OP, por lo que no es necesario suspender un BF oral antes de un procedimiento dental¹⁶. No obstante, y según las recomendaciones elaboradas por un panel internacional de expertos, en los pacientes que van a ser sometidos a una cirugía oral extensa y con factores de riesgo asociados (diabetes, enfermedad periodontal, inmunodeficiencias, tabaquismo), el juicio clínico puede aconsejar suspender temporalmente el tratamiento. En esta situación, y dado

que al retirar denosumab se produce un aumento de remodelado óseo y del riesgo de aparición de fracturas vertebrales múltiples, en las recomendaciones de la SER se concluye que no se debe interrumpir el tratamiento con denosumab¹. En aquellos pacientes en tratamiento con denosumab habría que intentar evitar la cirugía en periodos cercanos a la administración del fármaco. Hay que tener precaución también con la prolongación innecesaria de la suspensión, sobre todo en pacientes tratados con denosumab. Ante un evento adverso relevante como la osteonecrosis de los maxilares, y aunque no hay evidencia científica que demuestre que la retirada del fármaco vaya a mejorar la evolución del proceso, parece prudente suspenderlo^{17,18}.

Fracturas atípicas (subtrocantéreas, diafisarias de fémur). Su incidencia también es muy baja aunque podría estar infraestimada. En una buena revisión sistemática reciente refieren que el riesgo relativo aumenta a partir de los 3 años de uso consecutivo¹⁹ pero los autores del metaanálisis en consonancia con las guías existentes destacan que los beneficios de los BF en la reducción de fracturas OP superan en gran manera el riesgo de fractura atípica de fémur. Las limitaciones de los estudios publicados sobre este tema son el carácter retrospectivo de la mayoría de ellos y la heterogeneidad de la duración de los estudios (4-9 años), lo que puede sesgar la interpretación de la exposición a largo plazo.

Estas fracturas atípicas tienden a ser bilaterales y pueden acompañarse de pródromos como dolor en muslos o ingles de duración e intensidad variable. Se han asociado a la toma concomitante de algunos medicamentos (inhibidores de la bomba de protones, terapia hormonal sustitutiva o glucocorticoides) o a comorbilidades (hipofosfatemia o déficit de vitamina D).

En conclusión: Los resultados de recientes trabajos de revisión y metaanálisis sugieren una relación beneficio/riesgo favorable a mantener el tratamiento hasta 10 años con antirresortivos.

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido por ADN recombinante que actúa sobre el receptor activador del NF-κB ligando (RANKL) inhibiendo la activación, maduración y supervivencia de los osteoclastos y disminuyendo la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. Se considera un tratamiento de primera línea para la OP en mujeres posmenopáusicas, en varones con alto riesgo de fracturas y como tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata. Ha demostrado reducir significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. No requiere ajuste en insuficiencia renal. Se administra mediante inyección subcutánea de 60mg cada 6 meses. Es eficaz en pacientes previamente tratados con bifosfonatos sin requerir periodo de descanso. Es importante que los pacientes reciban un aporte adecuado de

calcio y vitamina D para minimizar el riesgo de hipocalcemia. Como eventos adversos graves se han notificado, al igual que con los bifosfonatos, casos de OM y fracturas atípicas. Se recomienda evitar los procedimientos dentales invasivos en la medida de lo posible en periodos cercanos a la administración del fármaco. Respecto a la relación del denosumab con la fractura atípica no disponemos una evidencia sólida que permita confirmar o desmentir la relación. Hay estudios observacionales que concluyen una nula o muy baja incidencia de fractura atípica de fémur (0,8 por 10.000 pacientes-año) tras tratamiento con denosumab a largo plazo (entre 7 y 10 años). Otro ensayo clínico de mujeres posmenopáusicas con OP que cambiaron de BF a denosumab no pudo demostrar que los raros casos de fractura atípica de fémur que aparecieron de forma temprana puedan ser atribuibles al uso del denosumab, sino que parecen derivarse del uso previo de BF^{20,22}.

La principal diferencia del denosumab respecto a los bifosfonatos es que su efecto es rápidamente reversible conforme disminuyen sus niveles en sangre habiendo sido notificado el riesgo de fracturas vertebrales múltiples al interrumpir el tratamiento sin ser continuado por ningún otro antiosteoporótico.

Terapia hormonal sustitutiva (ths)

Los estrógenos pueden reducir la incidencia de fracturas vertebrales y periféricas, por lo que antiguamente se consideraba la THS como un fármaco válido tanto para el tratamiento como para la prevención de OP. En este momento dado que es menos eficaz que los tratamientos existentes y presenta efectos adversos nada despreciables como el aumento de riesgo de cáncer de mama, cardiopatía isquémica, ictus y tromboembolismo venoso, ya no se considera un tratamiento recomendado para la OP. En todo caso podría tener su papel a corto plazo en mujeres con menopausia precoz e intensa sintomatología climatérica, o en el caso de no poderse administrar otros fármacos por efectos adversos o ineficacia.

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (serm)

Tienen un efecto agonista en hueso y metabolismo lipídico, y antagonista en tejido mamario y útero. Son fármacos de segunda línea para el tratamiento de la OP.

Raloxifeno: ha demostrado reducir fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas pero sin embargo no es eficaz en prevenir fracturas de cadera. A pesar de su efecto beneficioso el metabolismo de los lípidos no parece reducir el riesgo de enfermedad coronaria y se relaciona con un incremento de fenómenos tromboembólicos. Disminuye la incidencia del cáncer de mama con receptor estrogénico positivo

Bazedoxifeno: reduce la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas pero en los estudios no logró reducir la incidencia de frac-

turas de cadera, sólo en el subgrupo de alto riesgo. Aunque en menor medida que el raloxifeno, también presenta eventos adversos trombóticos como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis venosa de la retina.

FÁRMACOS ANABÓLICOS. TERIPARATIDA

Producida en *E. coli* mediante tecnología del ADN recombinante es idéntica a la secuencia N-terminal de 34 aminoácidos de la hormona paratiroidea humana endógena (PTH). Administrada a dosis bajas de forma intermitente actúa sobre los osteoblastos promoviendo la formación ósea.

Se considera un fármaco de primera línea para el tratamiento de la OP con elevado riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas, en varones y en OP por corticoides. En mujeres posmenopáusicas ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera. También tiene la capacidad de mejorar los retrasos en la consolidación de fracturas y la osteointegración de las prótesis. Su efecto en DMO ha demostrado ser superior a los bifosfonatos. Se administra diariamente de forma subcutánea. El tratamiento está limitado a un periodo máximo de dos años, debido a la aparición de osteosarcoma en ratas de Fischer en ensayos clínicos durante tratamientos más prolongados, dicho efecto adverso no se ha evidenciado en humanos pero no hay estudios más allá de dos años de tratamiento. Como efecto secundario destacable el 11% de los pacientes presentan una hipercalcemia leve transitoria, es un hallazgo analítico, generalmente asintomático y no genera mayores problemas. En conclusión, la teriparatida es un fármaco seguro y muy eficaz, siendo el principal inconveniente su elevado precio, aunque con la aparición de los biosimilares se ha abaratado su coste.

Ranelato de estroncio y calcitonina

Se ha suspendido la comercialización. Restricciones de uso por efectos secundarios.

Romosozumab

Romosozumab (nombre comercial Evenity) es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2) que se une a la esclerostina inhibiéndola. Tiene una doble acción, aumenta la formación ósea y reduce la resorción. Se aprobó por la FDA en abril 2019 y por la EMA en diciembre 2019 y está indicado en el tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura.

La pauta recomendada consiste en tratar con romosozumab durante 12 meses y luego continuar con un tratamiento antirresortivo. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal pero en las pacientes con insuficiencia renal grave o que se someten a diálisis debe monitorizarse la concentración sérica de calcio.

Es un fármaco que parece muy eficaz y que ha demostrado en los ensayos clínicos una reducción estadísticamente significativa del número de fracturas, tanto clínicas como subclínicas. En un estudio que comparaba romosozumab con alendronato (el gold standard), 127 participantes del grupo de estudio tratado con romosozumab (2.046 mujeres) sufrieron fracturas, en relación con 243 del grupo control (2.047), tratado con alendronato.

Por contra, en los estudios aleatorizados y controlados se ha observado un aumento de los acontecimientos cardiovasculares graves (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en comparación con los grupos de control por lo que este tratamiento está contraindicado en pacientes que hayan sufrido infarto de miocardio o accidente cerebrovascular con anterioridad. A la hora de plantear el uso de romosozumab para una paciente determinada, se debe considerar el riesgo de fractura durante el siguiente año y el riesgo cardiovascular basado en los factores de riesgo (p. ej., enfermedad cardiovascular establecida, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo, insuficiencia renal grave, edad). Romosozumab solo debe usarse si el médico y la paciente están de acuerdo en que el beneficio justifica el riesgo. Si una paciente experimenta un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con romosozumab. También se ha notificado hipocalcemia transitoria como efecto adverso poco frecuente, osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas²³.

2. TERAPIA SECUENCIAL

Mucho se está hablando en foros nacionales e internacionales sobre la terapia secuencial. Como ya saben, la OP es una enfermedad crónica y cuando llega el momento de interrumpir el tratamiento a un paciente bien por efectos 2º, bien por fallo de respuesta o porque excede el tiempo recomendado en los ensayos clínicos, a todos nos surge la duda sobre la secuencia más eficaz. ¿El orden importa? Pues parece que sí.

CONCEPTOS

Las vacaciones terapéuticas sólo se pueden plantear con bifosfonato dado que es el único que se acumula en el hueso. Es importante recordar que el denosumab es un fármaco reversible por lo que al discontinuarlo si no se añade tratamiento posterior de sellado, hay riesgo de presentar fracturas vertebrales múltiples. La teriparatida está aprobada para un uso de 2 años máximo y al discontinuarla se ha observado pérdida de masa ósea tras 12 meses sin tratamiento. En el caso de romosozumab (aún no comercializado) la ficha técnica establece la indicación del tratamiento durante 12 meses seguido de un antirresortivo.

SECUENCIAS

- **Bifosfonatos**
Tras el bifosfonato podemos pautar tanto zoledrónico si el bifosfonato previo fue oral, denosumab, teriparatida o romosozumab.
- **Teriparatida:** parece que lo más eficaz sería añadir denosumab, aunque tanto bifosfonatos como raloxifeno estarían aceptados
- **Romosozumab:** Se recomienda continuar con alendronato o denosumab.
- **Denosumab:** parece que lo óptimo es el sellado con zoledrónico al discontinuar el denosumab. La continuación con alendronato también presenta datos favorables de eficacia.

No se recomienda la administración de teriparatida tras denosumab dado que se ha demostrado pérdida de masa ósea tanto en columna como en cadera y radio por lo que se postula que teriparatida no previene de forma adecuada la pérdida de masa ósea que se produce al discontinuar denosumab²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. Naranjo Hernández A et al. *Reumatol Clin.* 2019 Jul-Aug;15(4):188-210.
- 2 Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. Luís Perez Edo et al. *eumatol Clin.* Nov-Dec 2011;7(6):357-79.
- 3 Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinicaltrial of calcium and vitamin D supplements. Wallace RB et al. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:270-7.
- 4 Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: A systematic literature review. Candelas G et al. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:954-61.
- 5 Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: Results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. Lewis JR et al. *J Bone Miner Res.* 2011;26:35-41.
- 6 Calcium intake and cardiovascular disease risk: An updated systematic review and meta-analysis. Chung M et al. *JAnn Intern Med.* 2016;165:856-66.
- 7 Calcium intake and risk of fracture: Systematic review. Bolland MJ et al. *BMJ.* 2015;351:h4580.
- 8 Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Moyer VA. *Ann Intern Med.* 2013;158:691-6.

- 9 Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. Bischoff-Ferrari HA, et al. *JAMA*. 2005;293:2257–64.
- 10 Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. Avenell A, Mak JC, O’Connell D. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Cd000227.
- 11 Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. *JAMA*. 2017;318:2466–82.
- 12 Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. *Osteoporos Int*. 2016;27:367–76.
- 13 Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O’Connor EA, Gold R. *Ann Intern Med*. 2010;153:815–25.
- 14 Interventions for preventing falls in older people living in the community. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. Cd007146.
- 15 Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: A randomized clinical trial. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt C, et al. *JAMA Intern Med*. 2015;175:703–11.
- 16 Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. John W. Hellstein et al. *The Journal of the American Dental Association*. Volume 142, Issue 11, November 2011, Pages 1243-1251
- 17 Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. Khan AA, et al. *J Bone Miner Res*. 2015;30:3–23.
- 18 European Medicines Agency: prolia (denosumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf).
- 19 Association between alendronate and atypical femur fractures: A meta-analysis. Liu L, Li C, et al. *Endocr Connect*. 2015;4:58–64
- 20 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and

- open-label extension. Bone HG, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513–23.
- ²¹ Three year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: Results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). Sugimoto T, et al. *Osteoporos Int.* 2014;26:765–74.
- ²² Increased risk for atypical fractures associated with bisphosphonate use. Lee S, et al. *Fam Pract.* 2015;32:276–81.
- ²³ Ficha técnica Romosozumab (Evenity). Agencia europea del medicamento. <http://www.ema.europa.eu>.
- ²⁴ Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. Leder BZ et al. *Lancet.* 2015 Sep 19;386(9999):1147-55.

CAPÍTULO 15

Efectos adversos de los antirresortivos: osteonecrosis del maxilar y fracturas atípicas.

Sonia Muñoz Gil¹
Tomás Mut Dólera²

Reumatóloga, Hospital de Manises València¹
Médico Nuclear, Hospital Dr. Peset València²

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es un trastorno óseo generalizado que se caracteriza por la pérdida de masa ósea y deterioro de la estructura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y de la susceptibilidad a fracturas. Actualmente disponemos de un amplio abanico de tratamientos que nos permiten un mejor manejo de esta patología en nuestros pacientes según sus características. El objetivo del tratamiento será siempre reducir la incidencia de fracturas.

Los bifosfonatos (BF) son análogos de pirofosfato que se unen a la hidroxiapatita del hueso, inhibiendo la resorción ósea mediada por los osteoclastos y reduciendo el recambio óseo. Esto se traduce en un aumento de la masa ósea y un descenso del riesgo de fracturas. Aunque en general los BF son bien tolerados, la aparición de efectos adversos podría limitar su uso en algunos pacientes.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) de actuación antirresortiva, inhibidor ligando del receptor activador para el factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL), utilizado en la clínica para inhibir la osteolisis y bloquear la interacción RANKL-RANK, previniendo así la diferenciación y activación de los osteoclastos. Tiene indicación en el tratamiento de la OP en mujeres posmenopáusicas y del varón, en la pérdida de masa ósea por corticoides y por supresión hormonal en el cáncer de próstata y para el tratamiento de metástasis óseas.

A pesar de que los antirresortivos han mostrado un perfil de seguridad notable en los ensayos clínicos principales realizados para la aprobación del fármaco, es difícil establecer la incidencia real de efectos secundarios atribuibles a ellos en la población tratada, ya que la mayoría de la bibliografía al respecto son casos o series de casos que describen efectos adversos específicos.

OSTEONECROSIS DEL MAXILAR (ONM)

La ONM es un efecto adverso raro, pero grave, en el tratamiento antirresortivo de la OP. Es una forma particular de osteomielitis crónica, de lenta progresión y sin tendencia a la curación espontánea. Se describe como la aparición de hueso necrótico expuesto en una o varias localizaciones de la mandíbula y/o maxilar en ocasiones con fístulas intra o extraorales, que persiste al menos 8 semanas en ausencia de radioterapia o metástasis mandibulares.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de ONM depende de la dosis empleada de fármaco. Así ante bajas dosis de BF, como los empleados en osteoporosis, la incidencia es del 0.0001 al 0.001%. En cambio, cuando consideramos los procesos oncológicos, usando tratamientos con altas dosis de BF, entonces la incidencia puede llegar a ser del 0.2 al 6.7%. Por lo tanto, debemos resaltar su mayor repercusión en los pacientes oncológicos y por el contrario la escasa incidencia cuando se emplean por vía oral para tratamientos como la osteoporosis.

El riesgo de desarrollar ONM relacionado con denosumab en pacientes con OP es del 0.01- 0.03%, mientras que en pacientes oncológicos este riesgo oscila entre el 1-2%.

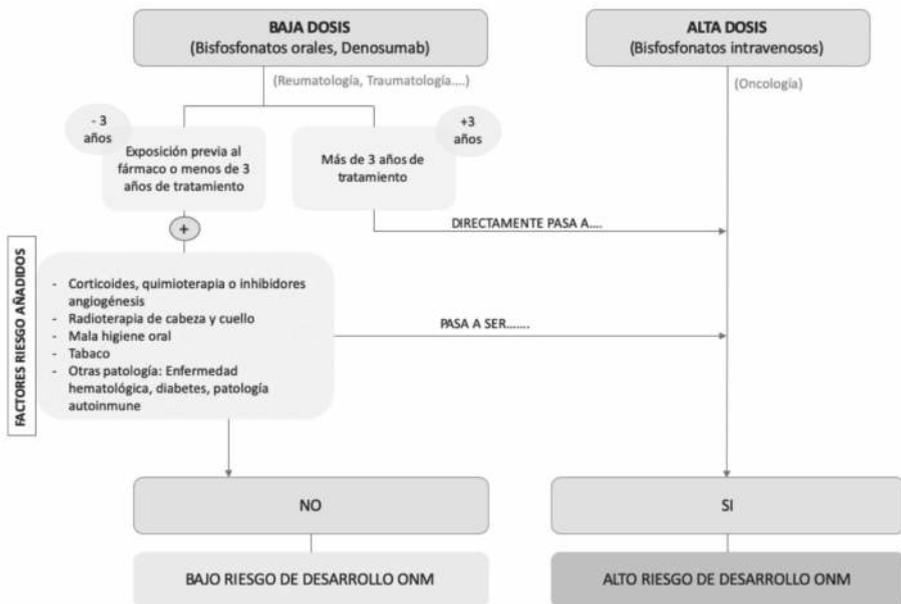
FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología no es del todo conocida y es posiblemente multifactorial, entendiéndose como la existencia de un efecto sinérgico entre una infección dental preexistente, traumatismo local y la disminución del recambio óseo consecuencia de la exposición a bifosfonatos o a denosumab:

- a) La mandíbula acumula microtraumatismos con el paso del tiempo, que en condiciones normales curan conforme el hueso es reabsorbido y repuesto. Sin embargo, puesto que los BF inhiben la resorción ósea medida por osteoclastos, se ha sugerido que se inhibiría la reparación de dichos microtraumatismos. Los osteoblastos continuarían formando hueso, aunque el daño anterior en el hueso no se haya eliminado, con lo que el nuevo hueso formado sería más frágil.
- b) A esto hay que añadir que las propiedades antiangiogénicas de los BF podría conducir a un flujo sanguíneo reducido hacia los huesos maxilofaciales, lo que podría resultar en el desarrollo de necrosis.
- c) Puesto que además, la cavidad oral es un medio con abundantes bacterias, la infección e inflamación podrían ocurrir más fácilmente.

Algunas condiciones desempeñan un papel importante en la aparición de la ONM, por lo que pueden ser consideradas como factores de ries-

go: las enfermedades concomitantes (diabetes, enfermedades autoinmunes,...); el diagnóstico de cáncer (especialmente de mama); el tratamiento concomitante (quimioterapia, radioterapia, corticoides, metotrexate); consumo de tóxicos (tabaco, alcohol); la infección, escasa higiene bucal o la patología oral preexistente; la dosis acumulada de BF y los BF intravenosos y la presencia de anemia o de alteraciones de la coagulación. De hecho, según la literatura, podemos clasificar a los pacientes en dos grupos: de bajo riesgo o alto riesgo de ONM en función de las dosis y el tiempo (menor o mayor de 3 años) del tratamiento antirresortivo, tratamiento concomitante con corticoides, diabetes mellitus, anemia, agentes quimioterápicos o inhibidores de la angiogénesis.



CUADRO CLÍNICO

La ONM suele aparecer entre los 4 meses y los 6 años de iniciado el tratamiento con BF. En el caso de los BF orales el tiempo medio de consumo es de 5.6 años (rango: 3.3-10.2 años). Mientras que cuando la administración es intravenosa el tiempo de exposición es inferior a un año: 9.3 meses para el zoledrónico y 14.1 meses para el pamidronato. En pacientes con cáncer tratados con altas dosis de BF intravenosos (zoledronato y pamidronato), el riesgo es mucho más evidente, asociando la aparición de lesiones más precozmente y mucho más agresivas y complicadas de resolver.

La ONM se localiza con más frecuencia en la mandíbula (65% de casos), siendo más frecuente en maxilar inferior y en la zona molar. En 2/3 de los casos las lesiones se desarrollan en zonas en las que se ha practicado una cirugía (la extracción dental es el precipitante más frecuente, apicectomías, cirugías periodontales y colocación de implantes dentales), siendo el resto de casos de aparición espontánea.

El comienzo de la sintomatología suele ser insidioso, con escaso o nulo dolor, aunque con el paso del tiempo suele producirse dolor en la zona, presencia de abscesos gingivales, fístulas intra o extraorales, supuración y exposición ósea del hueso maxilar con un aspecto necrótico muy evidente. Pueden presentar incluso manifestaciones generales, como fiebre y síntomas sistémicos de difícil control.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ONM se basa en la historia clínica y farmacológica del paciente, basándose en las características clínicas y radiológicas de las lesiones. Se debe realizar una inspección visual, pudiendo observar lesiones líticas, escleróticas o mixtas y pueden extenderse a tejidos blandos adyacentes con sobreinfección asociada frecuente.

Las pruebas microbiológicas nos aportaran información precisa de los antibióticos más adecuados en cada paciente, en caso de ser necesarios, en los tratamientos conservadores.

En cuanto a pruebas radiológicas, a todos los pacientes se les solicita una ortopantomografía y una tomografía computarizada para valorar de forma más precisa la extensión de la lesión y la afectación del hueso maxilar y mandibular. Los hallazgos radiológicos que observamos son: alveolos dentarios vacíos tras las extracciones dentales por la ausencia de cicatrización ósea, áreas radiolúcidas óseas junto a zonas de esclerosis evidente sobre todo en la lámina dentaria (más evidente en la mandíbula que en el maxilar), secuestros óseos y en ocasiones hasta fracturas patológicas mandibulares y afectación del seno maxilar. Es imprescindible descartar otros procesos que pueden provocar una clínica similar, como la radionecrosis ósea en pacientes que han sido sometidos a radioterapia de cabeza y cuello y las metástasis óseas maxilares de neoplasias sólidas.

A día de hoy no disponemos de pruebas complementarias o test que nos ayuden a identificar el grupo de pacientes de mayor riesgo, por lo que solo podemos basarnos en clasificarlos de alto y bajo riesgo en función del tiempo y dosis de fármaco que han recibido junto con factores locales orales que puedan favorecer esta situación.

ESTADIAJE DE LA ONM

La clasificación de Ruggiero y cols (2014) se basa en la clínica y la radiología, considerándose cuatro estadios:

- Estadio 0: sin exposición ósea pero con síntomas inespecíficos o signos radiográficos.
- Estadio 1: sin síntomas pero con exposición ósea o fístula que llega al hueso sin evidencia de infección.
- Estadio 2: con síntomas (dolor) y exposición ósea o fístulas que llegan al hueso con evidencia de infección, con o sin salida de material purulento.
- Estadio 3: con síntomas (dolor) y exposición ósea o fístulas que llegan al hueso con evidencia de infección, con o sin salida de material purulento, más uno de los siguientes: fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oral antral, osteolisis hasta borde inferior mandibular o suelo seno.

TRATAMIENTO DE LA ONM

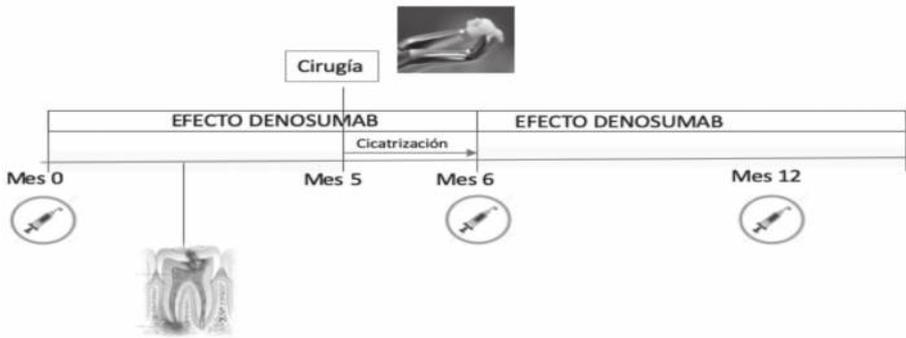
El objetivo principal del tratamiento debe ser el control de la infección y evitar la progresión de la necrosis ósea, así como controlar el dolor. El manejo de la ONM va a estar condicionado por el estadio en el que se encuentre:

- Estadio 0: tratamiento farmacológico, con el uso de analgésicos y antibióticos.
- Estadio 1: enjuagues e irrigaciones antibacterianas con clorhexidina diariamente por el paciente y semanalmente por el profesional mientras persista la ONM.
- Estadio 2: mismo tratamiento que en el estadio 1, pero añadiendo analgésicos y uso de antibióticos durante 10-15 días, pudiendo repetirse ante brotes de agudización. Es recomendable eliminar los fragmentos óseos con aristas para evitar las lesiones en las partes blandas colindantes.
- Estadio 3: mismo tratamiento que en el estadio 2, añadiendo cirugía con eliminación o resección de las zonas necróticas, sobre todo para evitar el dolor e infección persistente.

Se observa una disminución muy significativa de la incidencia de ONM cuando se aplican medidas preventivas, llegando a ser hasta de 3 veces menor. Por lo tanto, en la actualidad, hay un gran número de sociedades científicas y agencias reguladoras que han elaborado recomendaciones que en general coinciden en sus aspectos básicos:

1. Es importante que la decisión de iniciar tratamiento para la OP se realice una vez evaluado los beneficios (prevención de fractura por fragilidad ósea) y riesgos para el paciente individualmente, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse

- a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la ONM, destacando la utilidad del Índice de FRAX de la OMS.
2. Una vez decidida la necesidad de tratamiento con antirresortivos, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes: a) Se debe realizar una valoración inicial del estado de salud buco-dental del paciente, realizando aquellos tratamientos que sean necesarios antes o durante el inicio de la instauración de fármacos antirresortivos, aunque sean considerados pacientes de bajo riesgo. Es aconsejable esperar entre 4-6 semanas tras una cirugía dental hasta que la herida cicatrice antes de iniciar el tratamiento antirresortivo. También se recomiendan revisiones odontológicas con regularidad que permitan mantener y asegurar una buena salud bucodental, minimizando de forma significativa cualquier efecto adverso posible. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente síntomas tales como dolor o inflamación orales; b) Una vez iniciado el tratamiento antirresortivo, los pacientes deberán mantener una higiene óptima y las intervenciones dentales que sean necesarias deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza); c) Los pacientes que desarrollen una ONM deberán recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología.
 3. No existe ninguna técnica validada que determine el riesgo de desarrollar ONM. Las determinaciones analíticas de marcadores de remodelado óseo (CTX) no han demostrado su utilidad a este respecto.
 4. Para evitar efectos adversos a largo plazo de los BF se pueden plantear el realizar vacaciones terapéuticas, consistente en retirar de forma temporal el tratamiento. Solo podemos plantearlo con los BF, ya que se acumulan en el tejido óseo y siguen actuando incluso durante varios años. Se deberá revisar periódicamente al paciente y si no aumenta el riesgo de fractura, podremos mantener sin tratamiento al enfermo osteoporótico. Esto no debemos plantearlo con el resto de fármacos disponibles para la osteoporosis (SERM, teriparatida y denosumab). Es importante destacar que la interrupción del denosumab sin sustitución por otro fármaco provoca una pérdida rápida del beneficio obtenido, produciéndose un efecto rebote que puede acompañarse de un incremento de fracturas múltiples a nivel vertebral. Por lo tanto, nunca deberá ser suspendido para la realización de un tratamiento odontológico, recomendándose la intervención por parte del odontólogo a los 5 meses de haber recibido la dosis previa del fármaco y volver a administrar el tratamiento a las 3-4 semanas del acto quirúrgico, manteniendo la posología habitual semestral.



- No existe evidencia que detener el tratamiento con BF disminuya el riesgo de ONM y puede tener evidentes efectos negativos sobre la densitometría y evolución de la OP por el deterioro óseo. A este respecto, la Guía Clínica para la prevención y tratamiento de OP del Reino Unido pone de manifiesto que, en pacientes que requieren procedimientos dentales, no hay nada que indique que la discontinuidad del tratamiento reduzca el riesgo de ONM. Suspender el tratamiento en algunos casos durante 3 meses antes de una intervención carece de sentido, ya que el BF se une a la matriz ósea y durante años sigue actuando, por lo que habría que suspender durante años si se pretende revertir su efecto.

FRACTURAS ATÍPICAS DE FÉMUR

Las fracturas atípicas de fémur (FAF) son un efecto adverso raro de los antirresortivos. Consideradas de estrés, se definen como atípicas debido a su localización (diáfisis proximal de fémur o subtrocantareas) y su aspecto radiográfico característico, ocurriendo como consecuencia de un desequilibrio entre la acumulación de microlesiones y la remodelación reparativa.

EPIDEMIOLOGIA

Es difícil realizar una estimación exacta de la prevalencia e incidencia de las FAF debido a las diferencias existentes en la elaboración de los distintos estudios publicados y la dificultad en la codificación de este diagnóstico. La Sociedad Americana para la Investigación de la Mineralización Ósea estableció unos criterios para la definición de FAF en el 2014 (se requieren todos los criterios mayores y pueden o no presentarse los criterios menores en cada caso específico):

A) Criterios mayores:

- La fractura no se asocia a antecedente traumático o mínimo

traumatismo.

- La línea de fractura se origina en el lateral de la cortical, siendo transversa y oblicua, con progresión medial a través del fémur.
- La fractura completa se extiende a través de las dos corticales y puede asociarse a una espícula medial; las fracturas incompletas solo implican a la cortical lateral.
- La fractura no es conminuta o mínimamente conminuta.
- En el lado de la fractura se objetiva un adelgazamiento localizado perióstico o endóstico de la cortical lateral.

B) Criterios menores:

- Incremento generalizado del adelgazamiento de la cortical en la diáfisis femoral.
- Síntomas prodrómicos unilaterales o bilaterales.
- Fracturas completas o incompletas bilaterales de la diáfisis femoral.
- Retraso en la consolidación de fractura.

La incidencia es muy baja, estimándose en 3-9.8 casos/100.000 personas-año para pacientes mayores de 60 años tratados con BF, aumentando el riesgo con la duración de exposición al tratamiento a partir de los 7 años. Hay varias series de casos publicadas sobre mujeres que desarrollan este tipo de fracturas en el contexto de una utilización prolongada de BF, probablemente debido a una excesiva supresión del recambio óseo, dando lugar a un hueso frágil y quebradizo a pesar de del aumento de la densidad mineral ósea. Aunque se ha demostrado una alta prevalencia de uso de BF en pacientes con fracturas atípicas, la magnitud del riesgo absoluto es reducida. Por cada fractura por estrés relacionada con este tratamiento, se estima que se evitan aproximadamente 15-162 fracturas por osteoporosis. Además, estas fracturas no se han relacionado con un incremento en mortalidad, como sí ocurre con las fracturas por osteoporosis.

FACTORES DE RIESGO

Para el diagnóstico de la FAF es imprescindible una correcta historia clínica y exploración física, teniendo en cuenta la medicación actual y anterior. Los antirresortivos, por definición, se relacionan con ellas por su efecto prolongado en la inhibición del recambio óseo, aunque hay que tener en cuenta que los antirresortivos de menor potencia, como los estrógenos, raloxifeno, bazedoxifeno y calcitonina, no se han relacionado con el desarrollo de fracturas atípicas.

Los factores de riesgo con mayor evidencia en relación a las FAF son: la raza asiática, menor edad (<65 años), geometría femoral (genu varo, ángulo cuello femoral varo) y duración del tratamiento con BF o denosumab. Sin

embargo, existen otros factores probablemente también relacionados como son la FAF contralateral, predisposición genética, mujeres, otros fármacos (inhibidores de la bomba de protones, glucocorticoides, dosis altas de vitamina D) y patologías concomitantes (enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, artritis reumatoide y diabetes tipo II).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la FAF se basa en una historia clínica detallada y una prueba radiográfica. Frecuentemente cursa de forma asintomática, sin signos ni síntomas que nos permitan identificar a los pacientes de mayor riesgo. Cuando presentan clínica, se caracteriza por la presencia de dolor en el muslo previo a la fractura, lo que sugiere que podrían ser precedidas por fisuras de estrés cuya capacidad de curación está disminuida por el bajo recambio.

Se aconseja la realización de radiografía de caderas, fémures bilateral (dos proyecciones) y de pelvis anteroposterior, aunque la sintomatología sea unilateral para descartar afectación ambos fémures. La detección precoz puede permitirnos prevenir una FAF completa. El patrón radiológico es típico y consiste en una fractura simple horizontal u oblicua con un ángulo $\leq 30^\circ$ asociada a una típica hipertrofia de la diáfisis cortical. La densitometría ósea extendida a fémures es una herramienta de screening útil para detectar FAF en pacientes con tratamiento prolongado con antirresortivos, con un valor predictivo positivo del 83.3% al detectar un adelgazamiento localizado de la cortical femoral. La tomografía computerizada debe realizarse solamente cuando la línea de fractura sea visible por densitometría ósea o radiografía simple. Cuando no se visualiza con éstas es recomendable la realización de una resonancia magnética o una gammagrafía ósea. Estas técnicas de imagen nos confirman la fractura, su morfología y su tiempo de evolución.

Entre el diagnóstico diferencial de las FAF se encuentran las fracturas de estrés proximales de fémur, osteomalacia secundaria a déficit de vitamina D, hipofosfatasa y fracturas patológicas.

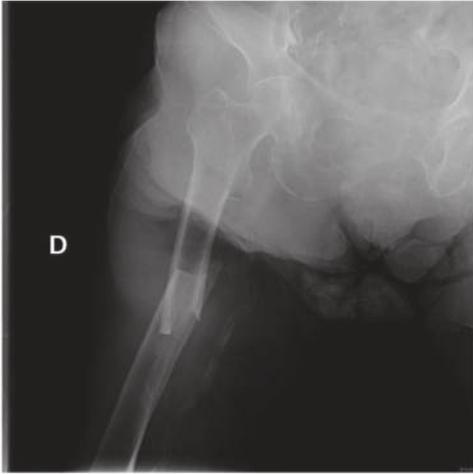
MANEJO DE LAS FAF

Los objetivos principales en el manejo de las FAF son la prevención de las mismas, llevando a cabo estrategias que disminuyan el riesgo en pacientes con tratamiento prolongado con antirresortivos, así como la intervención quirúrgica profiláctica para prevenir la progresión de una FAF incompleta a completa:

- A) Prevención de FAF, vacaciones terapéuticas: los BF permanece en el hueso por periodos prolongados de tiempo, por lo que presentan un efecto residual en la prevención de fracturas osteoporóticas incluso tras la supresión de los mismos. Se aconseja reevaluar la con-

tinuidad del tratamiento tras 3 años de BF intravenoso o 5 años de BF oral y posteriormente de forma bianual, valorando la interrupción temporal de los BF como estrategia para reducir los riesgos derivados de su uso prolongado. Se estima una disminución del riesgo de FAF del 44-80% tras 1-4 años de la suspensión del BF.

- B) Tratamiento de las FAF: el tratamiento antirresortivo deberá suspenderse en pacientes con diagnóstico de FAF para evitar complicaciones como la progresión de una fractura incompleta a completa, la fractura del fémur contralateral y el retraso en la consolidación de la fractura. El manejo de la FAF dependerá si es una fractura completa o incompleta:
- FAF incompleta: la actitud conservadora en las FAF incompletas en pacientes sintomáticos o con línea radiolúcidas en radiografía simple se relaciona con peor pronóstico. El manejo quirúrgico con enclavado profiláctico intramedular previene la progresión de la fractura a completa, mejora el dolor y reduce el tiempo medio de hospitalización. El riesgo de fractura inminente puede predecirse por factores como el dolor prodrómico, la afectación subtrocantérea y la presencia de línea radiolúcida en radiografía simple, aunque no existen criterios específicos. No existe consenso en la utilización de la Teriparatida para el tratamiento de FAF ya que las publicaciones se basan en casos de series, a pesar de que es razonable considerar su efecto osteoformador si las condiciones clínicas del paciente lo permiten.
 - FAF completa: además de la suspensión del antirresortivo y el ajuste del tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, es importante realizar radiografía del fémur contralateral. El enclavado intramedular se considera tratamiento de primera línea con la FAF completa, requiriendo en ocasiones una segunda intervención ya que existe en estos pacientes un alto riesgo de demora en la resolución completa y unión defectuosa. No se recomienda la fijación extramedular porque se relaciona con retraso en la consolidación de la fractura por supresión del remodelado óseo derivado del tratamiento antirresortivo.



- C) Educación al paciente: conviene informar a los pacientes que el beneficio derivado de los antirresortivos en la prevención de fracturas osteoporóticas es mayor que el riesgo de sufrir una FAF por su uso prolongado. Además, se debe alertar a los pacientes de los síntomas precoces de las FAF sobretodo en los que presentan factores de riesgo para ella. En los pacientes con síntomas se aconseja suspender el ejercicio físico y fisioterapia, aunque tras la cirugía se aconseja tratamiento rehabilitador precoz, evitar traumatismos y caídas y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D.
- D) Tratamiento de la osteoporosis en pacientes con FAF: sería razonable recomendar el tratamiento con fármacos osteoformadores en pacientes que han recibido tratamiento prolongado con antirresortivos y sufren una FAF. Sin embargo, la teriparatida únicamente puede administrarse durante 2 años y posteriormente requiere de un tratamiento antirresortivo. Existe controversia de la utilidad de los marcadores de remodelado óseo para valorar el incremento de los mismos tras una FAF que marcaría el reinicio del tratamiento para la OP. No existe actualmente evidencia suficiente para recomendar un tratamiento tras la FAF con el objetivo de evitar nuevas fracturas o mejorar la morbi-mortalidad.

CONCLUSIONES

La ONM y las FAF son efectos adversos de escasa frecuencia, pero de gravedad, que pueden aparecer como consecuencia del uso prolongado de antirresortivos iniciados en pacientes con OP.

El riesgo de ONM asociado al tratamiento prolongado con antirresortivos es mucho menor cuando el paciente recibe el fármaco vía oral, siendo

lesiones menos agresivas y con mejor evolución. Por lo tanto, no se contraindica la cirugía dentoalveolar en pacientes en tratamiento crónico con antirresortivos indicados por OP. Hay que tener en cuenta los factores de riesgo para ONM como es el tratamiento prolongado mayor de 3 años y el uso concomitante de corticosteroides y antiangiogénicos. No se recomienda actualmente en pacientes con OP la suspensión de los antirresortivos, así como tampoco el uso de marcadores de remodelado óseo para el manejo o prevención de la ONM.

Las FAF representan una paradoja en el manejo de la osteoporosis y su fisiopatología es todavía desconocida. Se aconseja un screening y diagnóstico precoz de fracturas incompletas o inmediatas en pacientes con tratamiento antirresortivo prolongado. Las pruebas de imagen más frecuentemente utilizadas incluyen la densitometría ósea con extensión a fémur y la radiografía simple de ambos fémures. La interrupción del tratamiento antirresortivo es primordial en el manejo de las FAF, sin poder disponer de suficiente evidencia para determinar el beneficio del tratamiento osteoformador tras este tipo de fracturas. La cirugía recomendada en el tratamiento de las FAF es el enclavado intramedular por sus mejores resultados en la consolidación y resolución de la fractura.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Arboleya L, Alperi M, Alonso S. Efectos adversos de los bisfosfonatos. *Reumatol Clin*. 2011;7(3):189-197.
- 2 Adler RA. Update on rare adverse events from osteoporosis therapy and bisphosphonate drug holidays. *Endocrinol Metab Clin N Am* 50(2021) 193-203.
- 3 Bagán Debón, L. Osteonecrosis maxilar. Prevención odontológica de la osteonecrosis por fármacos. 31º Simposium Reumatología. Actualizaciones en reumatología. Hospital General Universitario de València, 2020.
- 4 Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, et al. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Impl Res* 2016, 27: 367-375.
- 5 Calvo Catalá, J. Concepto e incidencia de la osteonecrosis por fármacos. 31º Simposium Reumatología. Actualizaciones en reumatología. Hospital General Universitario de Valencia, 2020.
- 6 Dell R, Greene D. A proposal for an atypical femur fracture treatment and prevention clinical practice guideline. *Osteoporos Int* 2018. DOI 10.1007/s00198-018-4506-9
- 7 Divan V, Rao SD, Dhaliwal R. Detection and management of atypical femur fractures. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019, 26:283-290.

- 8 Drudge-Coates, L, Van den Wyngaert T, Schiodt M, et al. Preventing, identifying, and managing medication-related osteonecrosis of the jaw: a practical guide for nurses and other allied healthcare professionals. *Support Care Cancer* (2020) 28:4019-4029.
- 9 Giner-Soriano M, Gómez-Ulloa D, Vila-Bundó A, et al. Seguridad de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis. *FAP* 2012; 10(2): 44-49.
- 10 Meyyur Aravamudan V, Er C. Osteonecrosis of the jaw and concomitant atypical femoral fractures with bisphosphonates: a comprehensive literatura review. *Cureus* 11(7). DOI 10.7759/cureus.5113
- 11 Shane E, Burr, D, Abrahamsen B, et al. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013. DOI 10.1002/jbmr.1998
- 12 Vidal MA, Medina C, Torres LM. Seguridad de los bifosfonatos. *Rev Soc Esp Dolor*, 2011. 18:43-55.

CAPÍTULO 16

Abordaje de la osteoporosis desde asistencia primaria. Criterios “bidireccionales” de derivación.

Vicente Gasull Molinera

Centro de Salud Torrent 2

La osteoporosis (OP) es una enfermedad, habitualmente, asintomática hasta que se produce la fractura por fragilidad y suele producirse en fases avanzadas de la misma.

Se define como **fractura por fragilidad** aquella que se produce por un traumatismo por caída desde la propia altura o, como la definió la OMS¹, aquella que se produce por un traumatismo que sería insuficiente para romper un hueso sano.

Así pues, es importante tener una actitud proactiva de sospecha diagnóstica con el fin de poder realizar un abordaje lo más precoz posible de la enfermedad osteoporótica y, de este modo, evitar las complicaciones, en esencia, las posibles fracturas con la consiguiente afectación de la funcionalidad y calidad de vida del paciente.

¿QUÉ TIPO DE PACIENTE PUEDE LLEGAR A LA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA?

La Atención Primaria es la puerta de entrada al sistema sanitario y punto donde se establecerá el primer contacto con el paciente, paciente que puede ser:

1. Mujer, sobre todo postmenopáusica, o hombre, ambos de edad, asintomáticos, con fenotipo osteoporótico y factores de riesgo de osteoporosis.
2. Paciente con síntomas, sobre todo dolor a nivel dorsal o lumbar, o dolores óseos generalizados y signos clínicos (como, por ejemplo, disminución de la altura, aumento de la cifosis dorsal) que nos pueden hacer sospechar la existencia de osteoporosis.
3. Paciente que ha sufrido una fractura por fragilidad, actual, o con antecedentes de fractura por fragilidad.

La actuación del médico de Atención Primaria tendrá una doble vertiente:

- a) Preventiva, actuando sobre los factores de riesgo de aparición de osteoporosis y de fractura osteoporótica; tanto prevención primaria como secundaria.
- b) Terapéutica. En caso de que se haya producido ya una fractura por fragilidad, realizar el tratamiento, probablemente en colaboración con otros especialistas.

En ambos casos, Atención Primaria deberá realizar un seguimiento del proceso, vigilando la adherencia al tratamiento, evitando la inercia clínica y terapéutica y vigilando la posible aparición de posibles efectos adversos del tratamiento.

Las fracturas de muñeca y cadera cursan con un cuadro de dolor agudo y requieren una actuación terapéutica temprana, ortopédica o quirúrgica. En cambio, más de dos terceras partes de las fracturas vertebrales pasarán inadvertidas en el momento en que se producen² y serán descubiertas posteriormente en el estudio de una lumbalgia o como hallazgo radiológico casual en una radiografía solicitada por cualquier otro motivo³.

Actualmente, no se recomiendan las estrategias de cribado poblacional para identificar a los pacientes con OP, sino que se prefiere la búsqueda oportunista, es decir, se aconseja una estrategia de riesgo, considerar la intervención dirigida a quienes corren mayor riesgo de OP y fractura osteoporótica⁴.

Así pues, el abordaje de la osteoporosis desde Atención Primaria consistirá en:

- A. Valorar el riesgo de fractura
- B. Diagnóstico de la osteoporosis
- C. Tratamiento de la osteoporosis
- D. Seguimiento de la evolución de la enfermedad y derivación/Abordaje compartido con otros niveles asistenciales.

A. VALORACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

A.1. ¿QUÉ FACTORES DE RIESGO DEBEN CONSIDERARSE A LA HORA DE VALORAR EL RIESGO DE FRACTURA?

Uno de los aspectos más importante en el manejo de la osteoporosis y, a la vez, más difícil es la identificación de pacientes que corren el riesgo de padecer una fractura, a los cuales se dirigirán las opciones diagnósticas y terapéuticas necesarias.

Los factores de riesgo asociados con la aparición de osteoporosis han sido clásicamente divididos en mayores y menores⁵. Factores de riesgo (FR) mayo-

res se considera a aquellos que presentan un riesgo relativo dos veces superior o más a los de la población sin el factor de riesgo; en el caso de los FR menores el aumento relativo de riesgo es entre una y dos veces superior (Tabla 1)⁸.

Riesgo moderado (RR > 1 y < 2)	Riesgo elevado (RR > 2)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sexo femenino 2. Menopausia precoz/amenorrea 1^a o 2^a 3. Hipogonadismo masculino 4. Tabaquismo. Se observa un aumento del 30% del riesgo de fracturas en mujeres fumadoras. También describe un descenso del riesgo de fracturas vertebrales (pero no de otras localizaciones) en las mujeres exfumadoras, independientemente del tiempo del abandono del tabaco⁶. 5. Consumo de alcohol. Se considera que un consumo de 3 unidades básicas o más al día se asocian con mayor riesgo de fractura⁷. 6. Enfermedades que reducen la DMO 7. Fármacos que reducen la DMO 8. Trastornos relacionados con caídas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Edad > 65 años. Con la edad aumenta el riesgo de fracturas, independientemente de otros factores de riesgo. Se considera que una mujer posmenopáusica de más de 65 años corre mayor riesgo de fractura. Por cada década, el riesgo de fractura se multiplica por 1,5-2 veces. 2. Antecedente personal de fractura por fragilidad. 3. IMC < 20 Kg/m² /Bajo peso (definido como un índice de masa corporal inferior a 19 kg/m² o cuando se produce una pérdida de peso superior al 10% del peso de adulto. 4. Antecedente familiar de fractura de cadera, sobre todo materno. 5. Glucocorticoides: el uso de una dosis de 5 mg o más de prednisona (o equivalente) durante 3 meses o más. 6. >2 caídas en el último año

Así pues, la estimación del riesgo de osteoporosis y de fractura depende de estos factores clínicos de riesgo y de la disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Otra forma de clasificar los factores de riesgo de osteoporosis es en función de si son dependientes o no independientes de la densidad mineral ósea (DMO) (Tabla2)⁹.

DMO-independiente	DMO-dependiente
Edad Fractura por fragilidad previa Historia materna de fractura de cadera Terapia oral glucocorticoide Fumador activo Consumo de alcohol > 3 UBA Artritis reumatoide IMC < 19 Kg/m ² Caídas	Hpogonadismo no tratado Síndromes malabsortivos Disfunción tiroidea Enfermedad renal crónica Hepatopatía crónica EPOC Inmovilidad Fármacos (inhibidores de la aromataasa, IBP, ISRS, tiazolidinedionas)

Por otra parte, es importante para la estratificación del riesgo de fractura tener en cuenta los factores de riesgo de caída. Estos son: la edad > 80 años, la debilidad muscular, la historia de caídas previas, la dificultad para andar, el déficit de equilibrio, visual y cognitivo, usar aparatos de asistencia y los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central.

A.2. ¿CÓMO SE PUEDE VALORAR EL RIESGO ABSOLUTO DE FRACTURA?

Puede hacerse una valoración cualitativa (en función del número de factores de riesgo presentes) o cuantitativa (mediante el uso de escalas del riesgo de fracturas).

A.2.1 Valoración cualitativa.

Si se realiza una valoración cualitativa, como en la guía del Sistema Nacional de Salud de 2010⁵, ante la existencia de dos factores de riesgo mayor o más se recomienda realizar un estudio de la masa ósea.

Uno de los principales factores de riesgo que debemos considerar es la existencia de una fractura por fragilidad previa. Diferentes guías de práctica clínica nacionales e internacionales consideran^{10,12}:

- la existencia de una fractura vertebral o de cadera previa, o la existencia de dos o más fracturas de otras localizaciones son indicadores de un elevado riesgo de fractura y, en consecuencia, estos pacientes deben ser tratados.
- en caso de presentar una única fractura no vertebral ni femoral, se recomienda la valoración previa de la densidad mineral ósea y, si esta es baja, también debe considerarse el tratamiento del paciente.

A.2.2 Valoración cuantitativa.

Para realizar una valoración cuantitativa del riesgo, se dispone de diferentes escalas: Index Fracture, Garvan, QFracture[®] y FRAX^{®13}, entre otras.

La de mayor aplicabilidad es la herramienta FRAX[®], que nos permite estimar el riesgo absoluto de fractura a los 10 años mediante una valoración rápida y sencilla de unos factores de riesgo.

A.3. PREDICCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA: HERRAMIENTA FRAX[®]

El FRAX[®] es un programa informático ([http:// www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=sp](http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=sp)) que combina e integra factores de riesgo con o sin la DMO del cuello femoral medida por DXA. El FRAX[®] establece el riesgo de fractura, independiente de la medición de la DMO, aunque disponer de ella mejora el cálculo.

Para su cálculo son necesarias doce variables que engloban los principales factores de riesgo: edad, sexo, índice de masa corporal, antecedente perso-

nal previo de fractura o de cadera en los padres, tabaquismo activo, causas de osteoporosis secundaria, consumo de alcohol y masa ósea en el cuello femoral.

Una vez que se han introducido estos datos, FRAX® calculará la probabilidad de padecer una fractura a 10 años, estimándose dos parámetros:

- el *major osteoporotic* o riesgo de presentar a los 10 años una fractura vertebral, de antebrazo o de húmero (fractura principal), y
- el *hip fracture* o riesgo estimado de presentar a los 10 años una fractura de cadera.

La última versión añade una corrección del riesgo en función del valor del *Trabecular Bone Score* (índice para evaluar la microarquitectura ósea).

La aplicación principal del FRAX® es identificar a aquellas personas que serían candidatas para realizarse una DXA o a la intervención farmacológica.

La Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda clasificar a los pacientes como de alto riesgo de fractura cuando el riesgo por FRAX® para fractura de cadera es $\geq 3\%$ y para fractura principal $\geq 10\%$ sin DMO, o $\geq 7,5\%$ con DMO.

B. DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

B.1. ¿QUÉ HERRAMIENTAS PODEMOS UTILIZAR PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS?

En el documento de consenso de la National Bone Health Alliance¹⁴ se redefinen los criterios diagnósticos de osteoporosis para mujeres posmenopáusicas y hombres de 50 años o más (Tabla 3).

Tabla 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE OSTEOPOROSIS
SITUACIONES CLINICAS DIAGNÓSTICAS
Paciente con fractura de fémur (independientemente de la DMO)
Paciente con un T-score $\leq -2,5$ DE en columna lumbar o fémur
Paciente con un T-score entre -1 y -2,49 DE con fractura vertebral, de húmero, muñeca o pelvis.
Paciente con riesgo de fractura principal a los 10 años $\geq 20\%$ o $\geq 3\%$ de fractura de fémur (puntos de corte FRAX® en Estados Unidos).

Estos criterios aportaron como novedad el hecho de no considerar exclusivamente el diagnóstico según criterios densitométricos clásicos, sino el hecho de considerar como osteoporosis la presentación de fracturas y baja masa ósea o en función del riesgo de fractura (haciendo referencia, en este

caso, a los umbrales diagnósticos norteamericanos, umbrales no aplicables en nuestro entorno).

Atención Primaria debe realizar una evaluación del paciente para confirmar el diagnóstico de osteoporosis, descartar otras causas y otros procesos que puedan simularla, valorar la gravedad de la enfermedad, el riesgo de nuevas fracturas y conocer la comorbilidad y otros condicionantes que pueden ayudar a elegir el tratamiento más adecuado para un paciente concreto, y esto lo haremos mediante la historia clínica y algunas pruebas complementarias¹⁵, fundamentalmente exploración radiográfica y la densitometría ósea.

B.2. ¿CUÁNDO SE RECOMIENDA REALIZAR UNA EXPLORACIÓN RADIOGRÁFICA DE LA COLUMNA?

Se recomienda valorar la presencia de fracturas vertebrales solicitando una radiografía de columna (solo en proyección lateral) cuando se objetiva:

- aumento de la cifosis dorsal
- pérdida de altura significativa (≥ 4 cm respecto a la juventud) y
- ante una dorsalgia o lumbalgia aguda de inicio reciente.

B.3. DENSITOMETRÍA ÓSEA

La DMO justifica el 85% de la resistencia del hueso.

La DXA es el procedimiento de elección para estimar el riesgo de fractura, posee una alta especificidad, pero una baja sensibilidad. Los motivos para solicitar una DXA son

- el diagnóstico de la OP,
- la valoración del riesgo de fractura y
- de la eficacia de una terapia.

El riesgo de fractura determinado por DXA se basa en el valor más bajo obtenido en la columna lumbar, en el cuello femoral o en la cadera total. Los resultados de las mediciones de DMO (g/cm^2) son expresados en términos de índice T (T-score), que es el número de desviaciones estándar (DE) en que la medición de DMO difiere de la densidad ósea de la población sana de 20 a 29 años («pico de masa ósea»). Otra forma de mostrar los resultados es el índice Z (Z-score), que se obtiene al comparar la medición de DMO con valores de referencia de sujetos de igual sexo y edad. Se utiliza en niños, mujeres antes de la menopausia y varones menores de 50 años.

La OMS en 2004 estableció que el diagnóstico de OP se realizará cuando el paciente presenta un valor de T-score igual o inferior a $-2,5$ DE. Además, definió como normalidad un T-score superior a -1 y osteopenia (o masa ósea baja) entre -1 y $-2,5$ DE.

B.3.1. ¿A quién se le solicita una densitometría?

Las recomendaciones de la SER de 2019 para realizar una DXA son:

- 1) fractura por fragilidad;
- 2) presencia de dos o más factores de riesgo elevado de fractura;
- 3) FRAX® para fractura principal $\geq 5\%$;
- 4) tratamiento con fármacos inhibidores de la aromatasas, antiandrogénos o glucocorticoides;
- 5) enfermedades asociadas a OP secundaria.

Tabla 4. CRITERIOS DE INDICACION PARA SOLICITAR UNA DENSITOMETRIA DE LA ISCD (International Society for Clinical Densitometry)¹⁶

- Mujeres de 65 años o más
- Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo (bajo peso, fractura previa, toma de fármacos o enfermedades asociadas con pérdida de masa ósea)
- Mujeres perimenopáusicas con factores de riesgo
- Varones de 70 años o más, o más jóvenes con factores de riesgo
- Adultos con fracturas por fragilidad ósea
- Cualquier persona cuando se va a iniciar un tratamiento antiosteoporótico
- Cualquier paciente en tratamiento para la monitorización de la DMO.

C. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS.

El tratamiento de la osteoporosis es abordado en otras secciones del curso.

D. SEGUIMIENTO Y CRITERIOS “BIDIRECCIONALES” DE DERIVACIÓN

Existe acuerdo en que la Atención Primaria es el ámbito asistencial más idóneo para el manejo de los problemas de salud más comunes, y entre ellos la osteoporosis.

El manejo de la osteoporosis es relativamente sencillo y son muy contadas las indicaciones en las que se precise un seguimiento especializado, pero las hay, y en estas ocasiones se debe realizar una **atención compartida** entre todos los profesionales involucrados en la atención del paciente con osteoporosis.

Al hablar de atención compartida en osteoporosis no involucramos solamente al médico de familia y al reumatólogo, sino que deben de participar también otros especialistas, como por ej. endocrinólogos, traumatólogos ..., así como también enfermería de Atención Primaria y el paciente *empoderado* (y, por extensión, su familia) como una parte activa del equipo terapéutico.

La atención compartida lleva implícita la bidireccionalidad, así el médico de familia precisará, por ejemplo, del reumatólogo para la confirmación

diagnóstica (en ocasiones), la instauración de tratamientos complejos ... pero el reumatólogo contará con la colaboración del médico de familia para el seguimiento, vigilar la adherencia al tratamiento, aparición de efectos adversos Lógicamente, una condición indispensable es la existencia de una comunicación ágil, con una historia clínica compartida, que permita dar una respuesta rápida a las necesidades del paciente.

D.1. ¿A QUIÉN Y CUÁNDO SE DEBERÍA DERIVAR PARA UNA VALORACIÓN Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA?

En líneas generales se puede decir que se requiere una valoración especializada en¹⁷ (CMAJ, 2010):

- Presencia de fractura o pérdida significativa de la DMO a pesar de una buena cumplimentación con fármacos de primera línea de tratamiento.
- Intolerancia a fármacos de primera o segunda línea de tratamiento.
- DMO extremadamente baja.
- Sospecha de osteoporosis secundaria.

Las osteoporosis secundarias son responsables de cerca del 20% de las fracturas. Se debe considerar la presencia de una OP secundaria cuando los pacientes presentan algunos de los siguientes resultados¹⁸:

- Fracturas inusuales
- DMO muy bajas respecto a la edad
- Fracturas recurrentes a pesar de una buena adherencia a tratamientos eficaces
- Pruebas de laboratorio básicas anormales (anemia, hipo e hipercalcemia ...)
- Dolor óseo sin explicación aparente
- Lesiones óseas objetivas en pruebas de imagen (metástasis, mielomas, linfomas malignos ...)

D.2. ¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS DE DERIVACIÓN A REUMATOLOGÍA¹⁹?

1. Osteoporosis inexplicablemente severa o con hallazgos inusuales:
 - DMO T-score < -3
 - Joven en edad premenopáusica sin posibilidad de adecuados
 - Diagnósticos diferenciales.
 - Fractura con DMO normal o en el límite
2. Sospecha de Osteoporosis secundaria
3. Candidatos a terapia combinada
4. Intolerancia a fármacos de primera o segunda línea de tratamiento.

5. Falta de respuesta al tratamiento: presencia de fractura o pérdida significativa de la DMO a pesar de una buena cumplimentación con fármacos de primera línea de tratamiento.
6. Osteoporosis en el varón
7. Imposibilidad de conseguir densitometría para el diagnóstico y/o seguimiento

Entre las causas secundarias de osteoporosis y directamente relacionadas con la especialidad de reumatología se encuentran las enfermedades reumáticas crónicas como la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA) y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)¹⁸ que serán tributarias de derivación y atención compartida.

Se caracterizan por presentar una mayor pérdida ósea como consecuencia del proceso inflamatorio, del dolor articular, la inmovilización y el tratamiento con glucocorticoides a largo plazo.

En la artritis reumatoide es característica una pérdida ósea generalizada, de modo que un tercio de los pacientes con AR tienen osteoporosis y un 10% sufren fracturas vertebrales. Estos pacientes sufren una reducción del 2,5% de la DMO vertebral y un 5% de la DMO de la cadera durante el primer año de enfermedad y la pérdida ósea se duplica al año siguiente si la enfermedad no se trata adecuadamente.

Los pacientes con esclerodermia sistémica (ES) son otro grupo de pacientes en los que hay que controlar los valores de DMO y tratarlos adecuadamente, dado que tienen un riesgo incrementado de desarrollar osteoporosis.

D.3. ¿QUÉ OTROS ESPECIALISTAS SE DEBEN INVOLUCRAR EN LA ATENCIÓN COMPARTIDA AL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS?

En la siguiente tabla se exponen las distintas especialidades médicas que pueden estar implicadas en el abordaje del paciente con osteoporosis¹⁸ y en que situaciones.

Especialidad involucrada	Criterios de atención compartida
Traumatología	<ul style="list-style-type: none"> - Fracturas no vertebrales (cadera, rodilla ...) - Fractura vertebral osteoporótica aguda sintomática que no cede al tratamiento en 4-6 semanas para valorar vertebro o cifoplastia.
Ginecología	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporosis posmenopáusica por hipoestrogenismo sintomática que precise THS y que no se puedan realizar controles adecuados en atención primaria. - Osteoporosis en mujeres con menopausia precoz o quirúrgica sintomática, subsidiarias de THS. - Pacientes en tratamiento con THS y efectos adversos ginecológicos que no se puedan solucionar en AP.
Fisioterapia	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporosis con fractura reciente que haya finalizado su periodo de inmovilización y de cuidados traumatológicos y que presente restricción funcional. - Osteoporosis con fracturas y dolor crónico incapacitante refractario a tratamiento farmacológico - Osteoporosis sin fracturas con falta de condición física, trastornos de la marcha, alteración postural, déficit de equilibrio o historia de caídas. - Cuando se desee asesoramiento sobre uso de ortesis en la osteoporosis.
Cardiología	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes en tratamiento a largo plazo con anticoagulantes (dependiendo del anticoagulante usado) son especialmente vulnerables a la pérdida ósea. - En la insuficiencia cardíaca crónica la actividad física insuficiente y la posible inmovilización, junto con la edad, serán factores predisponentes a la pérdida de masa ósea. - Algunos estudios epidemiológicos y revisiones encontraron que los betabloqueantes y los diuréticos tiazídicos aparentemente tienen un efecto beneficioso sobre el riesgo de fractura en los adultos de edad avanzada, pero la información sobre los efectos a largo plazo no es suficiente.
Dermatología	<ul style="list-style-type: none"> - En los tratamientos a corto y largo plazo en dermatología frecuentemente se requiere el uso de glucocorticoides, con el consiguiente riesgo de desarrollar osteoporosis.
Endocrinología	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de la hormona de crecimiento. Los estudios de terapia con hormona de crecimiento a largo plazo han demostrado mejoras en la composición corporal, densidad y masa ósea y aumentos en la fuerza muscular. - Hipertiroidismo. Los pacientes con tirotoxicosis pueden tener una osteoporosis generalizada porque la resorción ósea no puede compensarse con la formación, aunque de hecho ambas están incrementadas en el hipertiroidismo; es un ejemplo de osteoporosis por recambio alto. - Hiperparatiroidismo primario. La secreción incrementada de PTH debido a adenomas, carcinomas y trastornos congénitos (síndrome de Turner o la hiperplasia paratiroidea) producen trastornos en la homeostasis del calcio que provoca una liberación de calcio desde los huesos. Ocasiona pérdida de hueso trabecular y cortical. - Síndrome de Cushing. Esta forma endógena de hipercortisolismo es rara en contraste con la osteoporosis inducida por los glucocorticoides, que es común, grave y progresiva si no se trata. - Diabetes Mellitus. Se postula la existencia de una "osteopatía diabética" que se debe a una inhibición de la producción de colágeno por los osteoblastos y, como consecuencia, a un deterioro de la calidad ósea. - La pioglitazona aumenta la pérdida ósea y reducen la formación ósea, por lo tanto, aumenta el riesgo de fractura. Por ello, se deben tomar medidas preventivas o aconsejar al paciente otro tratamiento alternativo.
Gastroenterología	<ul style="list-style-type: none"> - Las enfermedades crónicas del hígado y del tracto gastrointestinal (por ej. síndromes de malabsorción, intolerancia a la lactosa, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, insuficiencia pancreática y cirrosis biliar primaria) causan frecuentemente una combinación de osteoporosis y osteomalacia, debido a las deficiencias de vitaminas D, K y C. - La cirugía gástrica e intestinal (por ej. Billroth I y II y resecciones del intestino delgado) interfiere con la absorción y utilización del calcio y la vitamina D, conduciendo finalmente a osteoporosis vertebral.

<p>Hematología</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Las enfermedades de la médula ósea tienen una influencia directa sobre el remodelado óseo y pueden causar osteoporosis grave. Cabe citar: <ul style="list-style-type: none"> • El mieloma múltiple que puede causar osteoporosis, aunque con mayor frecuencia lo que origina son lesiones esqueléticas osteolíticas. • La policitemia vera y la leucemia mieloide crónica que causan osteoporosis por su crecimiento expansivo. Lo mismo acontece con las anemias hemolíticas congénitas que causan una extrema hiperplasia eritroide y osteoporosis. • Las enfermedades de almacenamiento, como la enfermedad de Gaucher y la oxalosis hereditaria, también causan osteoporosis y/o lesiones osteolíticas como resultado de mecanismos comparables. - Los pacientes con anomalías de las células de la serie roja (ej. enfermedad de células falciformes) también presentan osteoporosis y osteomalacia, con valores reducidos de DMO. - Los pacientes con hemofilia pueden presentar valores bajos de DMO y osteopenia/osteoporosis que se inicia en la niñez y determina una menor altura y peso.
<p>Enfermedades infecciosas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La infección por VIH es un factor de riesgo adicional para la osteoporosis y la aparición de fracturas patológicas. Parece existir una “osteopatía SIDA” que es una mezcla de osteoporosis, osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario. - La terapia antirretroviral ha demostrado ser un acelerante de la pérdida ósea en los pacientes infectados por VIH.
<p>Nefrología</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tanto los riñones como los huesos están implicados en la homeostasis del calcio, por lo tanto, una función renal deteriorada conduce a una homeostasis cálcica imperfecta y osteodistrofia renal, tanto en pacientes jóvenes como ancianos. - La insuficiencia renal crónica induce osteoporosis y osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario. La supervivencia de los pacientes con enfermedad renal crónica ha mejorado con la terapia con calcitriol. - Los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis a largo plazo desarrollan una “osteodistrofia renal”, enfermedad grave que deteriora notablemente la calidad de vida y se caracteriza por dolor óseo agudo, fracturas múltiples y osificaciones extraesqueléticas.
<p>Neurología y psiquiatría</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Las enfermedades crónicas como la enfermedad de Parkinson, accidentes isquémicos transitorios, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, esclerosis sistémica, esclerosis lateral amiotrófica ... aumentan el riesgo de caídas y se correlacionan con una menor masa ósea causada por inmovilización y fármacos. - Muchos estudios han encontrado un riesgo incrementado de fracturas en pacientes con epilepsia en tratamiento con fármacos antiepilépticos. El riesgo incrementado está asociado, en cierto modo, a la duración de la terapia.
<p>Oncología</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ante una osteoporosis de etiología dudosa acompañada de dolor óseo y fracturas patológicas se debe de investigar una posible enfermedad maligna subyacente, especialmente, metástasis de neoplasias de mama, próstata y pulmonares, entre otras. - Los pacientes oncológicos son propensos a desarrollar osteoporosis debido a la terapia antineoplásica, que frecuentemente contiene glucocorticoides. - Las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama precoz que están en tratamiento con un inhibidor de la aromatas (anastrozol, letrozol ...) sufren invariablemente un pérdida ósea que se puede prevenir con la administración de bifosfonatos como alendronato o ácido zoledrónico.
<p>Neumología</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se debe controlar regularmente para osteoporosis a los pacientes con asma bronquial corticodependientes. - Una de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la disfunción musculoesquelética, que es un factor de desarrollo de osteopenia/osteoporosis en estos pacientes.

THS: terapia hormonal sustitutiva

Como se puede apreciar, son pocas las especialidades médicas que no estén o puedan estar involucradas en la atención compartida del paciente con osteoporosis.

D.4. ANTE UN PACIENTE QUE HA SUFRIDO UNA FRACTURA AGUDA POR FRAGILIDAD, ¿EN QUÉ SITUACIONES NOS DEBEMOS PLANTEAR EL INGRESO HOSPITALARIO?

Las indicaciones de ingreso son muy escasas y las podemos resumir en las siguientes:

1. **Mal control analgésico:** En el caso de que un paciente tenga niveles de dolor moderados o severos pese al reposo absoluto o que la medicación analgésica requerida esté provocando efectos adversos significativos la indicación de ingreso podría estar justificada. Antes de proceder al ingreso, asegurarse de la adherencia a las medidas terapéuticas en el domicilio.
2. **Inestabilidad del muro posterior:** Es una indicación clara y contundente. Clínicamente la inestabilidad del muro posterior puede cursar con signos neurológicos periféricos como la hiperexcitabilidad de los reflejos osteotendinosos o -en situaciones más graves- su abolición. Se puede observar clínica compatible con el síndrome de la cola de caballo, pérdida del control de los esfínteres y en algunas ocasiones parestesias o anestesia en "silla de montar". Radiológicamente, estos hallazgos se suelen manifestar cuando la lesión vertebral afecta al muro posterior y se producen lesiones en estallido que invaden el canal medular o lesionan la emergencia de las raíces nerviosas. En situaciones en las que se sospecha de inestabilidad del muro posterior, se debe procurar la inmediata inmovilización en decúbito incluyendo el transporte en bloque y se debe dar parte a la unidad de cirugía de la columna o neurocirugía, según disponibilidad y capacidad de respuesta en el tiempo.
3. **Incertidumbre etiológica:** La primera causa de alteración morfológica vertebral es la osteoporosis, pero existen supuestos específicos en los que el clínico está obligado a descartar una causa infecciosa o neoplásica. En pacientes con antecedentes de neoplasias con frecuente diseminación ósea como las que se producen en mama, pulmón o próstata, es importante tener presente esta posibilidad.
4. **Problemática social:** Esta puede ser una indicación discutible, sin embargo, conviene considerarla. En situaciones en que no existe soporte familiar capaz de hacerse cargo del paciente, la necesidad del ingreso hospitalario con la idea de tramitar la derivación a un centro temporal de crónicos justifica el ingreso hospitalario en tanto que de otra forma el manejo del paciente será inviable.

D.5. LA RELACIÓN BIDIRECCIONAL, ¿QUÉ REQUISITOS DEBE CUMPLIR?

Como ya se ha indicado, para que exista una buena relación bidireccional entre las distintas especialidades y profesionales involucrados en la atención

compartida al paciente con osteoporosis es imprescindible una comunicación ágil y una Historia Clínica compartida. Por otro lado, tanto a la hora de realizar una derivación de un nivel a otro y en la respuesta a esa derivación se deberá establecer unas premisas o criterios a cumplir.

D.5.1. ¿cómo realizar la derivación?

La derivación a un segundo nivel asistencial se realizará aportando información acerca de:

- Motivo de la derivación.
- Historia clínica personal, en la que se haga constar los antecedentes clínicos personales, comorbilidades, tratamientos que lleva el paciente, posibles alergias farmacológicas y no farmacológicas, tratamientos realizados y respuesta a los mismos.
- Antecedentes familiares de interés.
- Exploración clínica realizada.
- Exploraciones complementarias llevadas a cabo.

D.5.2. ¿Qué información debe contener la respuesta al médico de Atención Primaria?

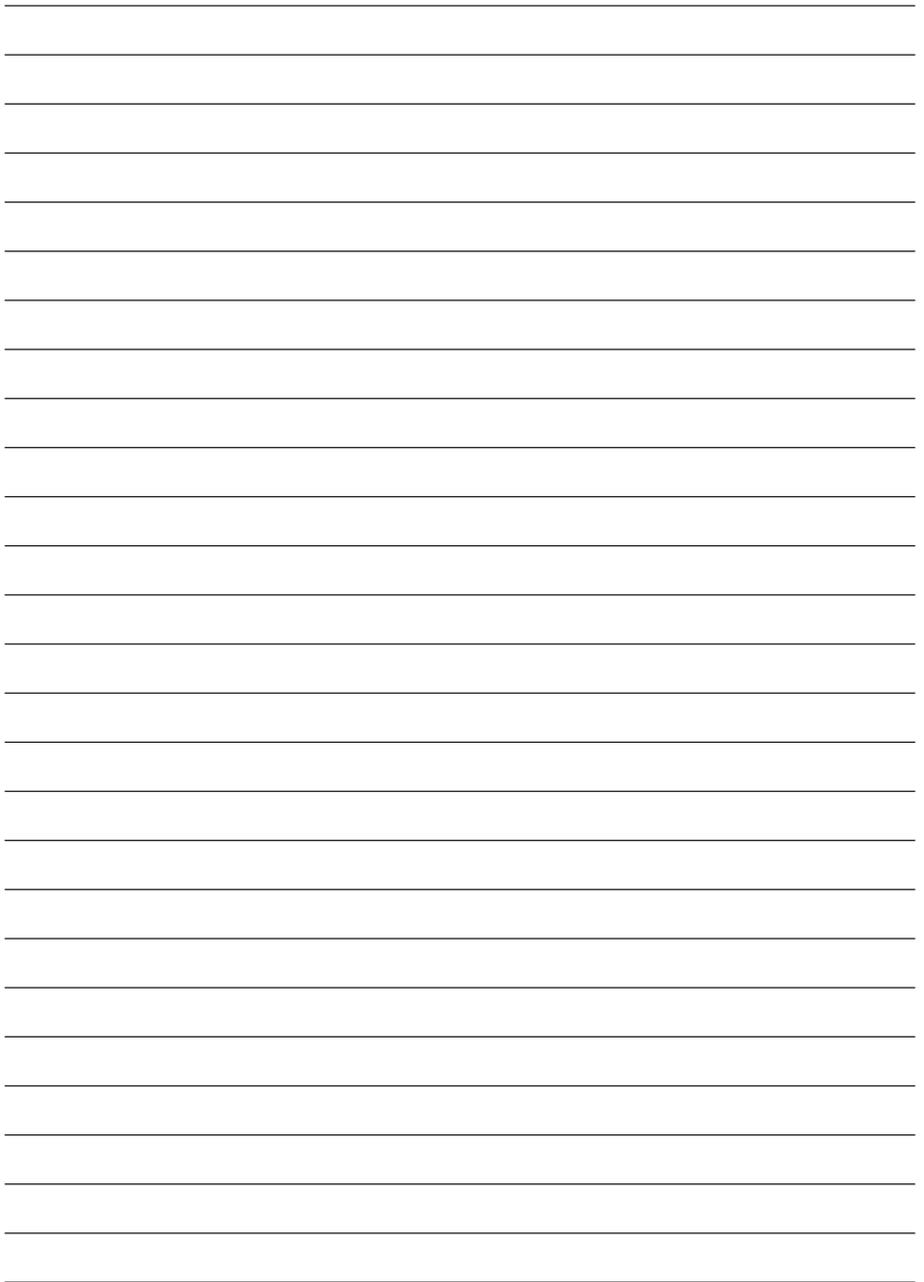
- Diagnóstico realizado.
- Resultado de las exploraciones complementarias realizadas.
- Tratamiento pautado, especificando dosis y tiempo de tratamiento, así como también posibles efectos adversos que puedan esperarse del mismo.
- Especificar visitas de seguimiento y seguimiento en general, con los procedimientos que se aconseje realizar durante el mismo.
- Nombre el profesional responsable del seguimiento y cómo poder contactar con él en caso de que surjan complicaciones.

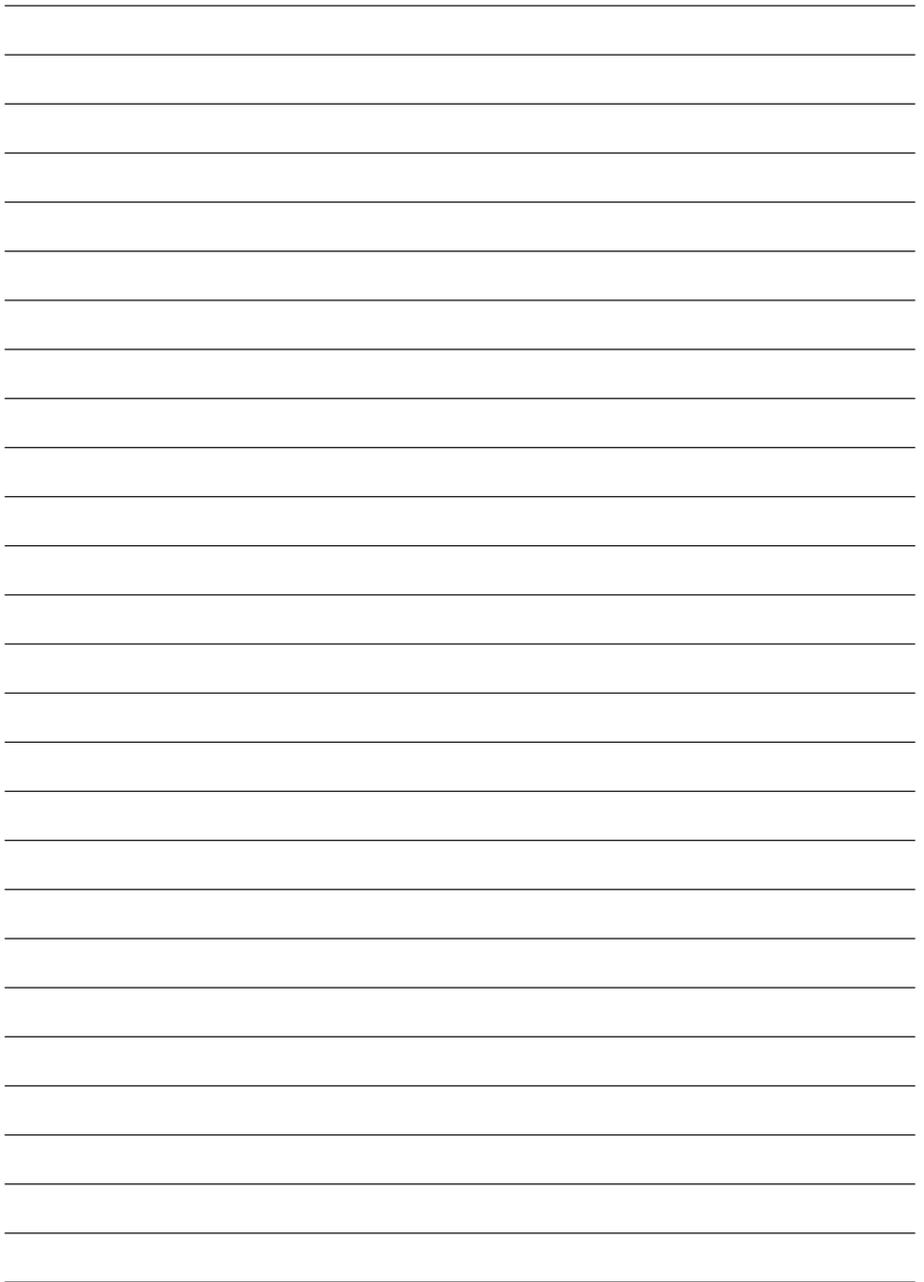
BIBLIOGRAFIA

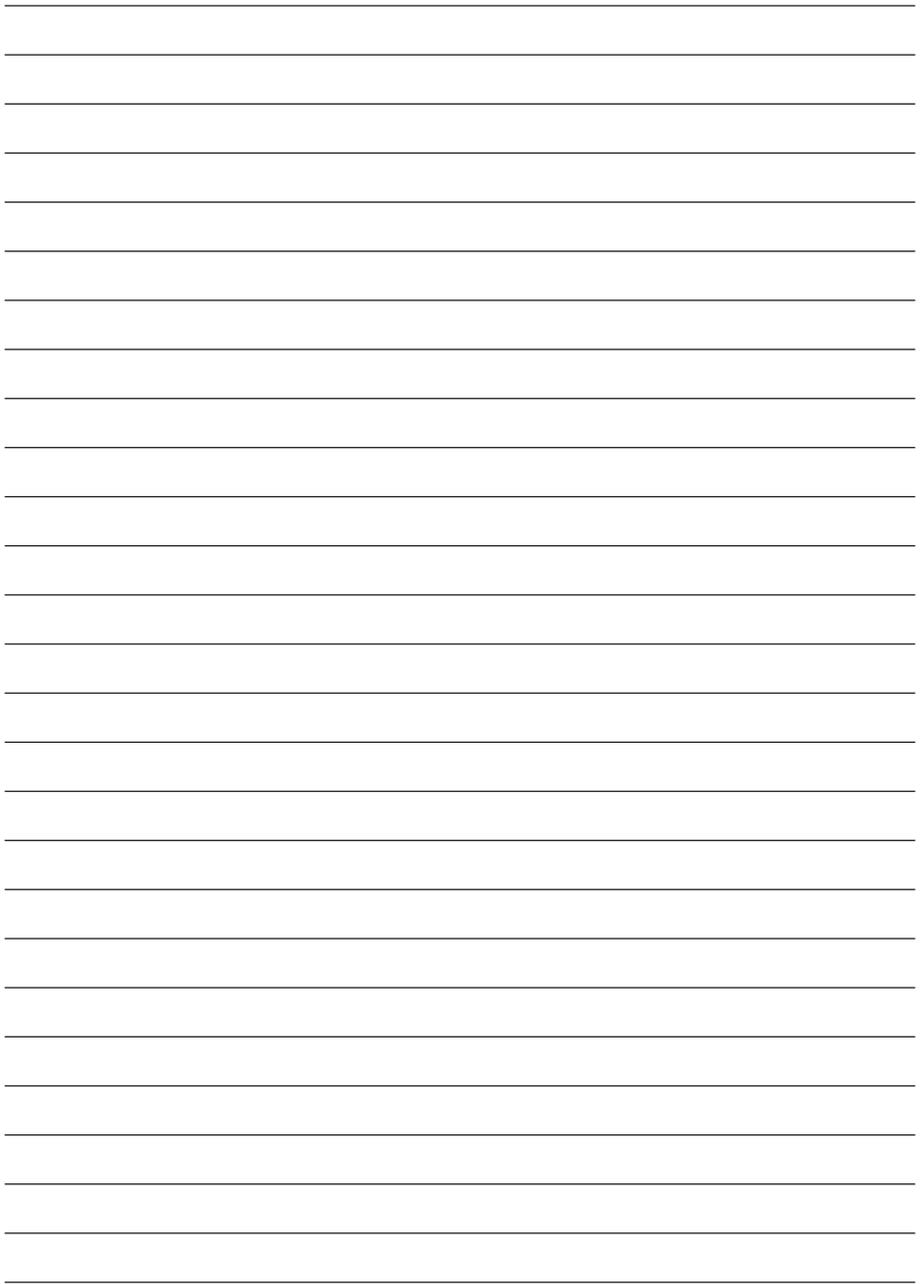
- 1 Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada. CMAJ. 2002;167(10 Suppl):S1-34.
- 2 Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK, et al. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? J Bone Miner Res. 2005;20:1216-22.
- 3 Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fractures in a clinical setting. Osteoporos Int. 2000;11:577-82.

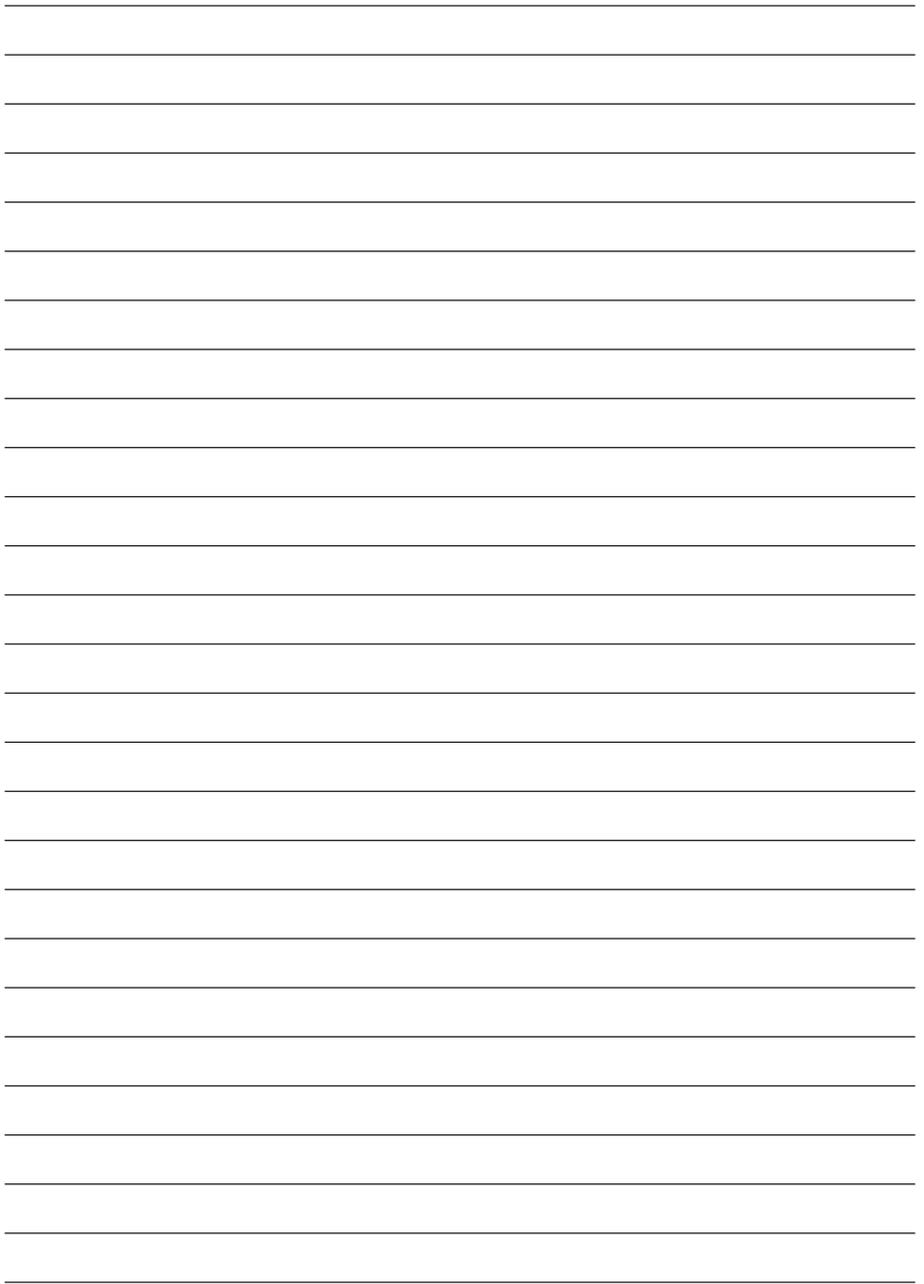
- 4 Weinstein L, Ullery B, Bouruignon C. A simple system to determine who needs OP screening. *Obstet Gynecol.* 1999;93:757-60.
- 5 Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM). Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM No 2007/02; 2010.
- 6 Thorin MH, Wihlborg A, Åkesson K, Gerdhem P. Smoking, smoking cessation, and fracture risk in elderly women followed for 10 years. *Osteoporos Int.* 2016;27:249-55.
- 7 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.
- 8 Ojeda Bruno S. Enfermedades metabólicas óseas. En: Manual de Reumatología para médicos de Atención Primaria. 2021. Sociedad Canaria de Reumatología (SOCARE).
- 9 Baró F et al. Menoguía Osteoporosis. Asociación Española para el Estudio de la osteoporosis (AEEM). 2012.
- 10 Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R, National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359-81.
- 11 González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp (English Ed. Elsevier).* 2015;215:515-26.
- 12 Papaioannou A, Santesso N, Morin SN, Feldman S, Adachi JD, Crilly R, et al. Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Recommendations for preventing fracture in long-term care. *CMAJ.* 2015;187:1135-44, E450-61.
- 13 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:1395-408
- 14 Walker-Bone K, Reid DM, Cooper C. Is screening for OP worthwhile? *Br Med Bull.* 1998; 54:915-27.

- 15 Siris ES, Adler R, Bilizekian 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.
- 16 Leib ES, Lewick M, Binkley N. Official positions of the International Society of Clinical Densitometry. *J Clin Densitom.* 2004;7:1-5.
- 17 Papaioannou A et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010. DOI:10.1503/cmaj.100771
- 18 Bartl R, Frisch B. La osteoporosis en las disciplinas médicas. En: *Osteoporosis: diagnóstico, prevención y tratamiento*, Aula Médica. Madrid, 2010.
- 19 Carrasco E et al. Recomendaciones para el manejo de la osteoporosis en Atención Primaria. Disponible en <https://booksmedicos.org/atencion-primaria-recomendaciones-para-el...>









INVESTIGACIÓN
TECNOLOGÍA
RECURSOS
FUTURO
ACCESO
INNOVACION
PACIENTE
RESPONSABILIDAD
ADMINISTRACION
MOLECULAS
BIOSIMILARES
SEGURIDAD
GARRANTIA
CALIDAD

Gracias por habernos dado un futuro
por el que seguir trabajando:
un futuro más sostenible.

Una sola palabra
para hacerlo **todo posible**

SANDOZ A Novartis
Division