

Criterios para la desprescripción en osteoporosis

María del Mar Rodríguez Álvarez^{a,*} y Brenda Duch Juvinyà^b

^aMédico de Familia. ABS Canet de Mar. Barcelona. Profesor asociado de la Universidad de Girona y Escuela Superior de Ciencias de la Salud. Mataró. Barcelona. España.

^bMédico residente de 4.º año. ABS Canet de Mar. Barcelona. España. Unidad Docente Multidisciplinar de Girona.

*Correo electrónico: mrodriguez.bnm.ics@gencat.cat

Puntos clave

- El principal objetivo de los fármacos antiosteoporóticos es reducir el riesgo de fractura. La edad y las caídas son los principales factores de riesgo.
- La decisión de continuar el tratamiento se tiene que basar en la valoración individual de riesgo-beneficio.
- Los pacientes con bajo riesgo, sin fractura durante el tratamiento ni previa y que mantengan un T-score a nivel femoral $\geq -2,5$ se pueden beneficiar de la retirada del tratamiento.
- Los principales motivos para la reintroducción del tratamiento son la aparición de una nueva fractura o la pérdida significativa de densidad mineral ósea.

Palabras clave: Osteoporosis • Desprescripción • Vacaciones terapéuticas • Tratamiento.

Importancia clínica de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por una baja masa ósea y deterioro de la microestructura del tejido óseo. Esto provoca fragilidad ósea y mayor riesgo de fractura ante impactos de intensidad leve. Las fracturas osteoporóticas generan un alto coste económico, sobre todo las de cadera, una disminución de la calidad de vida del paciente por dolor crónico, aumento de la morbi-mortalidad, discapacidad y disminución de la esperanza de vida¹.

Es asintomática hasta la aparición de la fractura. La más frecuente es la vertebral, cuyo riesgo aumenta con la edad, con un pico a los 75 años. El 70% son asintomáticas¹.

La fractura de fémur es la más grave. Su incidencia aumenta de forma exponencial a partir de los 70 años en la mujer, y es menos frecuente en el hombre. Presenta una alta mortalidad (5% en fase aguda y 30% al año). La mortalidad en el hombre es aproximadamente el doble que en la mujer^{1,2}.

En España, la prevalencia global en mujeres es del 11,1% (22,8% en mayores de 50 años), afecta a nivel femoral en el 4,3% (9,1% en mayores de 50 años). En hombres mayores de 70 años, la prevalencia es inferior a la de la mujer (lumbar 11,3% y cadera 2,6%). Se prevé que la prevalencia irá en aumento debido al incremento de la esperanza de vida¹.

Importancia de la desprescripción en osteoporosis

La desprescripción hace referencia a la retirada planificada y estandarizada de la medicación crónica. Se recomienda especialmente en pacientes ancianos y en polimedicados. Debe realizarse de forma individualizada y bajo criterio clínico³.

La desprescripción adquiere relevancia en la osteoporosis, donde el tratamiento farmacológico es incorrecto en muchas ocasiones. Existe un sobretratamiento en mujeres con bajo riesgo, y un infratratamiento en las de alto riesgo, con las implicaciones socioeconómicas que ello implica: medicali-

zar excesivamente en prevención primaria a un sector de la población sin riesgo, exponiéndolas a los efectos secundarios potencialmente graves de los fármacos, y por otro lado no tratamos de forma adecuada, principalmente en prevención secundaria, a los que más se beneficiarían de este⁴.

Además, dicho tratamiento va dirigido principalmente a la población mayor de 70 años o con comorbilidad importante asociada. Es un grupo heterogéneo de pacientes, en el que a menudo coexisten múltiples enfermedades para las que se prescribe un elevado número de medicamentos, con el riesgo consiguiente de reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas. La polifarmacia se ha asociado con peores resultados de los esperados por parte de los fármacos³.

Para ayudar a la desprescripción, disponemos de los criterios STOPP-STAR, organizados por sistemas fisiológicos. Se pueden aplicar rápidamente, recogen los errores más comunes de tratamiento y omisión en la prescripción y son fáciles de relacionar con los diagnósticos activos y la lista de fármacos que aparecen en las historias clínicas informáticas de los pacientes³.

Por lo tanto, al indicar un tratamiento para la osteoporosis deberíamos valorar⁵:

1. Expectativas de vida y duración del tratamiento.
2. Riesgo de fractura.
3. Eficacia de los fármacos.
4. Efectos adversos de los mismos.

El objetivo del tratamiento es la reducción del riesgo de fractura. La edad y las caídas son los principales factores de riesgo de fractura. Se estima que el 90% de las fracturas de fémur se deben a caídas, y se producen principalmente en mayores de 80 años⁴.

La osteoporosis incrementa el riesgo de fractura, pero la densidad mineral ósea (DMO) tiene un valor limitado en la predicción del mismo, ya que no evalúa el deterioro estructural del hueso. Aunque en este punto no hay consenso, podríamos decir que predice bien las fracturas vertebrales, ya que casi siempre se presentan en personas con osteoporosis, mientras que tiene un valor limitado en las no vertebrales (entre un 30-80% no se relacionan con la osteoporosis)^{4,5}.

Por lo tanto, la prevención de las caídas junto con el tratamiento no farmacológico sería la terapia más adecuada de primera línea, antes que utilizar tratamiento farmacológico⁴.

En relación con la eficacia de los diferentes tratamientos, ningún tratamiento actual anula el riesgo de fractura, y la eficacia en la reducción de fracturas es pequeña, sobre todo en prevención primaria. Teniendo en cuenta que el alendronato es el fármaco más recomendado para el tratamiento de la osteoporosis, necesitamos tratar a 50 pacientes para evitar una fractura vertebral en prevención primaria y a 17 en prevención secundaria (número necesario a tratar [NNT]);

mientras que, para prevenir la fractura de cadera, en prevención primaria la reducción no es estadísticamente significativa respecto a placebo y en prevención secundaria el NNT es de 1003^{4,6}.

Los fármacos antiosteoporóticos solo son coste-efectivos en poblaciones mayores de 69 años, DMO baja y antecedentes previos de fractura⁴.

Actualmente, para el tratamiento de la osteoporosis disponemos de tres categorías terapéuticas: antirresortivos, osteoformadores y de acción dual. Sus efectos secundarios son ampliamente conocidos tanto a corto como a largo plazo. Destacan las fracturas atípicas, osteonecrosis del maxilar y fibrilación auricular⁶⁻⁸.

Por lo tanto, a la hora de desprescribir podemos distinguir dos situaciones:

1. Desprescripción cuando la indicación farmacológica sea innecesaria.
2. Desprescripción según la duración óptima del tratamiento para evitar efectos indeseables y potencialmente graves de los fármacos.

Desprescribir lo innecesario: indicación del tratamiento farmacológico

El tratamiento se debería ofrecer a aquellos pacientes que realmente se vayan a beneficiar (a mayor riesgo, mayor beneficio).

No hay consenso sobre el manejo de la osteoporosis, con una amplia variabilidad en relación con en quién está indicado solicitar una densitometría ósea (DXA) y a quién tratar. Hay unas indicaciones que están claramente establecidas en todas las guías, las cuales se beneficiarían de un tratamiento farmacológico^{1,2,4,5,8-11}:

1. Pacientes con alto riesgo de fractura.
2. Pacientes con antecedentes de fractura.

Indicación del tratamiento basándonos en el riesgo de fractura: tratar a los de alto riesgo

Cuando identificamos a un paciente con osteoporosis, la dificultad radica en identificar a aquellos que presentan alto riesgo de fractura, es decir, a aquellos a los que deberían ir dirigidas las intervenciones farmacológicas. Para identificar estos pacientes, las últimas guías recomiendan basar el tratamiento según criterios clínicos, usando los algoritmos de predicción de fractura a los de 10 años como el FRAX y el valor de la DXA^{5,11}.

La guía NICE¹¹ y la SIGN⁵ recomiendan primero calcular el riesgo y después solicitar la DXA en aquellos casos con

un riesgo elevado. La SIGN considera un umbral del FRAX por encima del 10% para solicitar la DXA. En España, a raíz de la cohorte FRIDEX se han establecido unos umbrales de intervención y para solicitar DXA de más de 7,5 para riesgo alto y entre 5 y 7,5 para riesgo intermedio¹.

Aunque como hemos comentado anteriormente hay una gran variabilidad entre las guías sobre cuándo iniciar el tratamiento en prevención primaria, parece que en todas hay consenso en que el tratamiento se debería indicar en mujeres de 65 años o mayores siempre que exista un alto riesgo de fractura y una DXA con criterios de osteoporosis ($T\text{-score} < -2,5$ DE)^{1,2,4,5,8-11} (fig. 1).

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes de fractura; esta aumenta con la edad y, probablemente por ello, el mayor beneficio de los tratamientos se ha obtenido en mujeres mayores de 65 años. En el estudio de Imaz et al. concluyen que ninguna de las intervenciones farmacológicas evaluadas en comparación con calcio más vitamina D o placebo obtienen razones coste-utilidad incremental aceptables si el tratamiento se inicia antes de los 69 años⁴.

En el ensayo FIT se ha visto que la disminución del riesgo de fractura solo se ve cuando en la densitometría se observa una DMO con un $T\text{-score}$ de $< -2,5$ DE. No hay información de efectividad del tratamiento farmacológico en pacientes con alto riesgo sin DMO, ni tampoco se ha visto relación entre la puntuación del FRAX y la eficacia del alendronato en la prevención de fracturas⁵.

Pacientes con antecedentes de fractura previa

Debemos diferenciar entre pacientes con fractura por fragilidad vertebral y cadera, de los que la presentan en otras localizaciones. Las fracturas mayores son las vertebrales, de cadera, de antebrazo y de tercio proximal del húmero.

El antecedente personal de fractura previa incrementa significativamente el riesgo de padecer una nueva fractura en la misma o en otra localización. El 20% de las mujeres con fractura vertebral presentan una nueva fractura durante el año siguiente y el tener una fractura de Colles triplica el riesgo de una nueva fractura de radio distal y duplica el riesgo de fractura vertebral y de cadera respecto a la población general^{1,4}.

Actualmente, la mayoría de las guías recomiendan iniciar tratamiento sin necesidad de DXA previa (aunque recomendable, para valorar el tratamiento) en los pacientes con fractura por fragilidad, en particular fractura vertebral o de cadera, o dos o más fracturas en otras localizaciones. En las otras localizaciones se necesitará una DXA para corroborar una baja masa ósea y si cumplen criterios de osteoporosis serían candidatos a iniciar tratamiento (fig. 1).

Pero, dado que en pacientes con fractura no vertebral y no femoral los beneficios de la terapia farmacológica en pacientes con $T\text{-score} > -2,5$ DE no está clara, la SIGN no recomienda iniciar el tratamiento sin DXA compatible⁵.

Por lo tanto, se deben revalorar periódicamente los pacientes con tratamiento, las indicaciones, los efectos adversos y la adherencia al tratamiento. Si no se cumplen los criterios para la indicación del tratamiento, este debería ser suspendido.

Desprescripción: duración adecuada del tratamiento

Una vez iniciado el tratamiento debemos valorar la duración óptima del mismo. No hay consenso y la duración del tratamiento se debe adaptar al riesgo individual de cada paciente y a su evolución clínica.

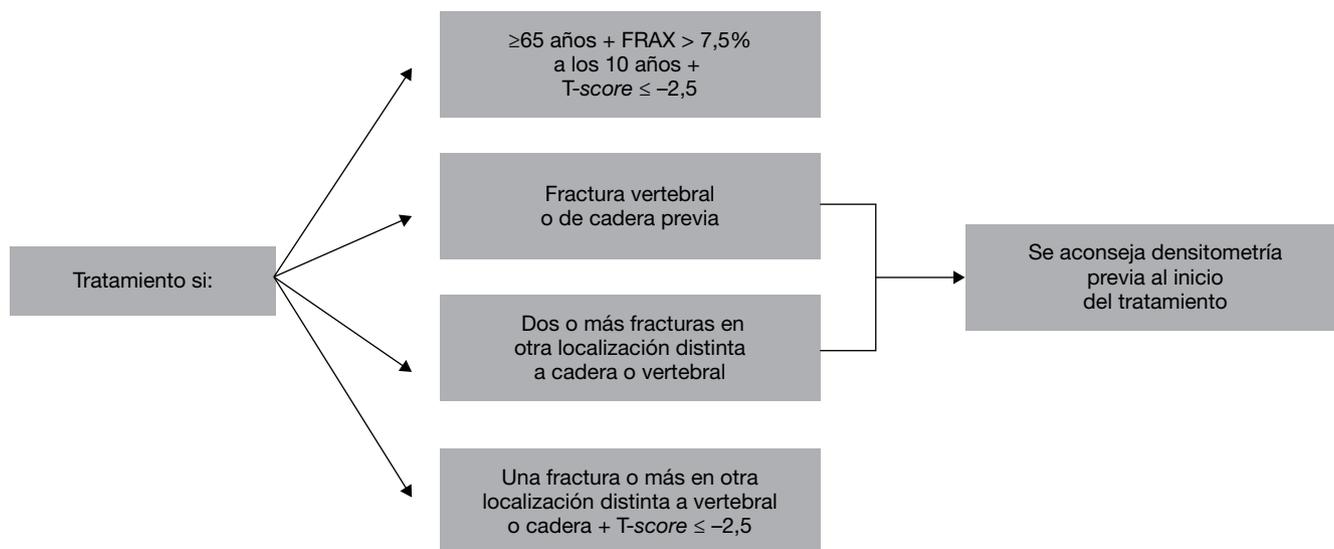


Figura 1. Indicaciones de tratamiento.

TABLA 1. Duración recomendada de los diferentes fármacos

| Fármacos | | Duración | |
|-----------------|------------------------|--|-------------------------|
| Antirresortivos | Bisfosfonatos | Alendronato | 5 años (máximo 10 años) |
| | | Zoledronato | 3 años |
| | | Risendronato/Etidronato | 5 años (máximo 7 años) |
| | Anticuerpos anti-RANKL | Denosumab | 5 años |
| | | Moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM) | |
| | Raloxifeno | 6-8 años | |
| | THS | máximo 5 años | |
| Osteoformadores | PTH | 24 meses | |
| Acción dual | Ranelato de estroncio | 5-8 años (máximo 10 años) | |

La duración recomendada de los diferentes fármacos se recoge en la tabla 1⁶. Tras este periodo se debe evaluar el riesgo de mantener o retirar el tratamiento.

Los fármacos afectan al proceso de remodelación ósea directa o indirectamente. Esto se ha relacionado a largo plazo con el desarrollo de efectos adversos como las fracturas atípicas o la osteonecrosis de mandíbula.

Para disminuir estos efectos se han planteado las vacaciones terapéuticas, sin que tampoco exista un tiempo sin medicación establecido, y va desde 1 a 3 años a suspenderlo indefinidamente^{2,12}.

No es lo mismo vacaciones terapéuticas, que supone la retirada del fármaco una vez completado el tiempo óptimo de prescripción, que cambios de medicación por intolerancia, modificación de la indicación o por falta de respuesta² (tabla 2).

Los bisfosfonatos, a diferencia del resto, pueden permanecer en la matriz ósea durante años y se van liberando gradualmente con la resorción ósea, con lo que se mantiene su efecto

una vez suspendido. Mantener el tratamiento reduce las fracturas vertebrales en aquellos con un T-score de fémur de < -2,5 y también produce un aumento de efectos adversos^{1,2,5}.

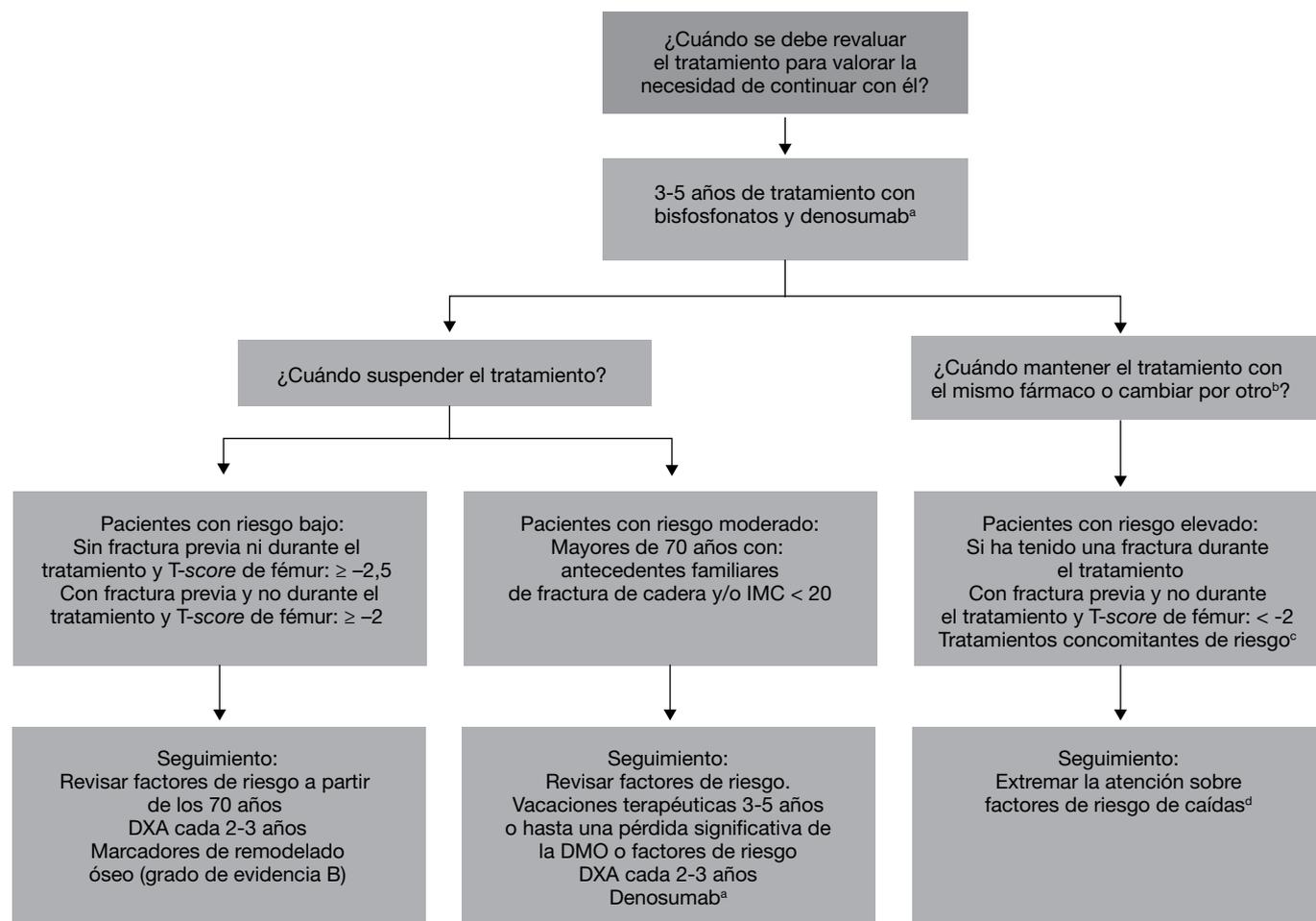
Un análisis conjunto de los estudios FLEX y HORIZON de la Food and Drug Administration concluye que, en general, continuar el tratamiento con bisfosfonatos más allá de 5 años confiere poco beneficio.

En relación con el denosumab y el ranelato de estroncio, disponemos de datos de la extensión de los estudios FREDOM (denosumab), SOTI y TROPOS (ranelato de estroncio). Mantener denosumab reduce las fracturas vertebrales y con ranelato la incidencia acumulada fue similar. Son estudios con grado de evidencia bajo y deben tomarse con mucha cautela hasta que no se disponga de más información².

El denosumab no tiene efecto residual, y al cesar su administración presenta un efecto rebote en el aumento de la resorción, consideración que se ha de tener en cuenta al retirar la medicación.

TABLA 2. Alternativas terapéuticas

| Motivo del cambio de tratamiento | Alternativa terapéutica |
|--|---|
| Cambio por intolerancia al fármaco prescrito | Fármaco de potencia o mecanismo de acción similar |
| Cambio por modificación en la indicación previa | |
| Finalización de un ciclo de PTH | Antirresortivos de potencia alta |
| Retirada de SERM por edad o fractura | Bisfosfonatos |
| Retirada tras 10 años de tratamiento con bisfosfonatos en pacientes de alto riesgo | Teriparatida o ranelato de estroncio |
| Cambio por falta de respuesta | Fármaco de mayor potencia Fármaco que actúe por otro mecanismo Fármaco que actúe por otra vía (oral-i.v.) |



^a El denosumab no posee efecto residual. Valorar tratamiento con bisfosfonatos orales a media dosis o única dosis de zolendronato.

^b Ver tabla de alternativas terapéuticas.

^c Corticoides sistémicos durante 3 meses o más o inhibidores de la aromatasas.

^d Hay que aplicar medidas de prevención de las caídas: revisar vista, retirar alfombras y otros obstáculos del domicilio, usar barandas en las escaleras, revisar y retirar fármacos que aumenten el riesgo de caída y fractura, sobre todo hipnosedantes, antidepresivos, antipsicóticos, analgésicos opiáceos e hipotensores.

Figura 2. Indicaciones de desprescripción.

DMO: densidad mineral ósea; DXA: densitometría ósea; IMC: índice de masa corporal.

Está justificado retirar el tratamiento en los siguientes casos (fig. 2):

1. Se ha alcanzado el objetivo terapéutico (riesgo bajo).
2. Aumento del riesgo de efectos secundarios.

Una vez retirado el tratamiento se deben reevaluar periódicamente, evaluando posibles modificaciones de los factores de riesgo de fractura y con DXA. El intervalo para la DXA no está establecido y dependerá de la aparición de nuevos factores de riesgo; si no hay cambios, se recomienda cada 3 años.

Los principales motivos para la reintroducción del tratamiento son la aparición de una nueva fractura o la pérdida significativa de DMO.

Errores frecuentes

- Iniciar tratamiento en prevención primaria sin densitometría previa compatible con osteoporosis.
- No tener en cuenta el riesgo de fractura y valorar la indicación terapéutica solo en el valor de la densidad mineral ósea medida por densitometría ósea.
- No reevaluar al paciente a los 3-5 años de haber iniciado el tratamiento.
- Mantener el tratamiento tras 3-5 años de tratamiento con bisfosfonatos y denosumab, con riesgo bajo, y retirarlo en aquellos con riesgo elevado de fractura.
- No reevaluar al paciente, valorando cambios en los factores de riesgo, situación clínica del paciente y densitometría ósea periódicamente tras la retirada de la medicación.

Bibliografía

1. Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria. Guía de osteoporosis. 2.ª ed. Barcelona: camfic; 2014.
2. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusicas, glucocorticoidea y del varón. 3.ª versión actualizada. Madrid: SEIOMM; 2014.
3. Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, Gallagher P, Cruz-Jentoft A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44:273-9. [Acceso 5 de febrero de 2017]. Disponible en: http://rincondocentemfyc.files.wordpress.com/2011/12/stopp_start_espanol.pdf
4. Gobierno Vasco. Consenso sobre la osteoporosis postmenopáusicas en la CAPV, 201556. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. [Acceso 5 de febrero de 2017]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Consenso%20Osteoporosis_2015_es.pdf
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 142). [March 2015]. [Acceso 5 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
6. Girauo MA, Calvo EM, Rodríguez MM. Alternativas al tratamiento de la osteoporosis después del bisfosfonato. *FMC*. 2013;20:410-7
7. Rodríguez MM, Calvo EM, Morales DR. Osteoporosis en Atención Primaria. *FMC*. 2011;18(S4):S7-29.
8. Documento de Consenso del Grupo de Osteoporosis de la Sociedad Gallega de Reumatología. Presentación. *Galicia Clin*. 2014;75 (Supl. 1): S4.
9. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013. [Acceso 5 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://nof.org/files/nof/public/content/file/917/upload/481.pdf>
10. Compston JE, Cooper AL, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Osteoporosis. Clinical Guideline for prevention and treatment. Executive Summary. Updated November 2014. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). [Acceso 5 de febrero de 2017]. Disponible en: http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). En: NICE technology appraisal guidance 160. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
12. Santos-Ramírez C, Ortega-Castro R, Salas-Heredia E, Senabre-Gallego JM, Santos-Soler G, Barber X, et al, y el grupo AIRE-MB. Hasta cuando tratar la osteoporosis (vacaciones terapéuticas). *Rev. Sociedad Val. Reuma*. 2014;5:4:14-7.