

Artículo Especial

Romsozumab: confusión respecto a sus indicaciones

Jesús González Macías¹, José Manuel Olmos Martínez^{1,2}

¹Universidad de Cantabria. Santander. ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Resumen

El romsozumab es, sin duda, un excelente fármaco para el tratamiento de la osteoporosis. No obstante, su elevado precio, muy superior al de los fármacos antirresortivos, hizo que inicialmente se aceptara sin dificultad que su indicación se limitase a pacientes con un riesgo de fractura particularmente elevado. Sin embargo, la aplicación de esta idea en la práctica se ha encontrado con algunos problemas. En primer lugar, para describir tal indicación se han utilizado términos distintos ("riesgo muy alto", "riesgo alto", "osteoporosis grave"), el significado concreto de cada uno de los cuales, además, es diferente para unos y otros autores. Por otra parte, y sin un fundamento científico suficiente, se han ido introduciendo conceptos que pretenden ampliar las indicaciones del fármaco hasta prácticamente proponer la generalización de su uso ("riesgo inminente", comienzo del tratamiento de la osteoporosis con anabólicos de forma universal o cuasi-universal). Todo ello ha generado confusión en el médico prescriptor, y ha dado lugar a que las autoridades sanitarias hayan impuesto para su uso normas que han resultado demasiado restrictivas. En el artículo se desarrollan estas ideas -y algunas otras- con detalle.

Palabras clave:
Romsozumab.
Ensayos. Fractura
osteoporótica.

Recibido: 11/04/2023 • Aceptado: 12/04/2023

Conflicto de intereses: JGM ha recibido honorarios por conferencias y bolsas de viaje de Amgen y Theramex. JM Olmos ha recibido bolsas de viaje y honorarios por ponencias de UCB-Amgen, Eli Lilly, Stada, Gedeon-Richter y Grunenthal; ha intervenido en ensayos clínicos patrocinados por UCB-Amgen y FAES y ha participado en consejos consultivos de UCB, Stada y Gedeon-Richter.

González Macías J, Olmos Martínez JM. Romsozumab: confusión respecto a sus indicaciones. Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(2):81-87

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00011

Correspondencia:

Jesús González Macías. Universidad de Cantabria. Avda. de los Castros, s/n. 39005 Santander
e-mail: mirgmj47@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La comercialización del romosozumab ha venido acompañada de cierto grado de confusión sobre el tipo de paciente en el que está indicado. Contribuyen a ello varios factores. Por ejemplo, el hecho de que en el estudio ARCH (1) se detectara un aumento de accidentes cardiovasculares, ha determinado que se haya contraindicado en pacientes que han sufrido previamente un infarto agudo de miocardio o un ictus. Como es comprensible, se recomienda además evitarlo en pacientes con un riesgo cardiovascular equivalente. Ello plantea el problema de cómo definir y determinar esta equivalencia en el riesgo. Se ha sugerido, lógicamente, tener en cuenta los factores de riesgo habituales, pero no se ha concretado cómo hacerlo (deben o no utilizarse escalas de riesgo, cuál de ellas en particular, qué valores considerar...). No obstante, no nos detendremos en este aspecto ahora.

Sí queremos, en cambio, subrayar el interés que puede tener la discrepancia entre los resultados de eficacia en la prevención de fracturas del ensayo comentado – el ARCH– y los de otro publicado previamente, el FRAME (2). En los primeros 12 meses del ARCH, el romosozumab determinó una disminución de las fracturas no vertebrales frente al alendronato que se situó próxima a la significación estadística ($p = 0,06$). En cambio, en los primeros 12 meses del FRAME, el romosozumab no disminuyó significativamente este mismo tipo de fractura frente a placebo ($p = 0,10$). La explicación de esta paradójica diferencia (mayor eficacia frente a comparador activo que frente a placebo) estriba en el hecho de que el riesgo de fractura de las pacientes incluidas en el ARCH era bastante más alto que el de las incluidas en el FRAME. Nos proporciona una idea de ello la comparación de la incidencia de las fracturas en las pacientes tratadas con romosozumab en los dos estudios; en el FRAME la incidencia de fracturas no vertebrales en las pacientes tratadas con romosozumab durante el primer año fue del 1,6 %, mientras que en el ARCH fue del 3,4%. En suma, el romosozumab se muestra más eficaz cuando el riesgo de fractura es mayor. En el mismo sentido hablan los resultados globales del FRAME. A los 24 meses no se detecta diferencia significativa en la incidencia de fracturas vertebrales ni en la de fracturas clínicas entre las dos ramas estudiadas. Sin embargo, la diferencia alcanza la significación estadística cuando se retiran del análisis las pacientes reclutadas en Latinoamérica (que suponían un 43% de la población total estudiada), procedentes fundamentalmente de Colombia y Brasil (2,3), países en que el riesgo de fractura osteoporótica es menor que en los demás países que habían incluido pacientes en el estudio. De nuevo, se observa que la eficacia del romosozumab en la prevención de fracturas no vertebrales varía con el nivel de riesgo que tenga la enferma, mostrando mayor eficacia cuando el riesgo es más alto. Todo ello, en definitiva, lleva a la conclusión de que el fármaco será especialmente útil en personas con mayor riesgo, aspecto a tener en cuenta al sentar sus indicaciones.

Un tercer factor que ha contribuido a la confusión que comentábamos al principio –en la práctica tal vez el principal– lo constituye el precio del fármaco. Aunque de un orden similar al del otro fármaco anabólico comercializado en Europa –la teriparatida–, es notablemente superior al de los fármacos antirresortivos. Ello hace que las autoridades sanitarias de los distintos países se hayan planteado poner condiciones para su prescripción y dispensación. Estas condiciones con frecuencia no coinciden con las indicaciones propuestas por los expertos que han investigado el fármaco, lo que lógicamente deja al médico prescriptor en una situación de incertidumbre y desconcierto. Por ello merece la pena analizar los factores que subyacen a esta situación. Consideramos que los principales son los tres siguientes: a) confusión en la terminología que describe la gravedad del riesgo de fractura en que puede estar indicado el fármaco (unas veces se habla de osteoporosis “grave”, otras de riesgo de fractura “muy alto”, otras simplemente de riesgo de fractura “alto”...); b) incorporación de la noción de que el riesgo de fractura en el periodo inmediatamente posterior al desarrollo de otra previa es “muy alto” (y utilización, para referirse a él, del término “inminente”, de dudosa justificación semántica en este contexto, y por tanto equívoco); y c) introducción de la idea de que los fármacos anabólicos son más eficaces si se administran cuando la paciente no ha recibido previamente un fármaco antirresortivo.

CONFUSIÓN EN LA TERMINOLOGÍA: RIESGO DE FRACTURA ALTO, RIESGO DE FRACTURA MUY ALTO, OSTEOPOROSIS GRAVE

Recientemente (abril de 2022), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), tras una fase previa de oposición, ha dado su visto bueno a la utilización del romosozumab en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (4). El correspondiente documento dice literalmente: “el romosozumab es recomendado como una opción para el tratamiento de la osteoporosis grave en personas tras la menopausia que se encuentran en riesgo alto de fractura solo si han sufrido una fractura osteoporótica mayor (FOM) en los últimos 24 meses”. Añade que la casa comercial propone que el romosozumab se utilice únicamente en caso de riesgo inminente de fractura, siendo este definido como el de una persona con osteoporosis grave que ha sufrido una FOM en los últimos 24 meses (curiosamente, el NICE dice además que su recomendación es más amplia que la de la casa comercial, aunque en realidad no es fácil ver la diferencia). En estos comentarios encontramos ya varios términos que deberían precisarse: a) a qué llama el NICE “riesgo alto” de fractura; y b) a qué llaman el NICE y la casa comercial “osteoporosis grave”. En relación a esto último merece recordarse que la OMS llamó osteoporosis grave (o establecida)

a la que cursa con un índice $T \leq -2,5$ junto a una o más fracturas por fragilidad (5). Pero debe recordarse también que la única intención de la OMS al utilizar este término era la de distinguir la osteoporosis densitométrica que cursa con fractura de la que no lo hace, sin pretender con ello establecer una indicación terapéutica específica (es sabido que la clasificación de la OMS se formuló con un interés fundamentalmente epidemiológico). En cualquier caso, es importante también señalar, en relación con el alcance que puedan tener estos conceptos, que cuando la OMS habla de osteoporosis grave no especifica el lugar en que debe asentarse la fractura ni el tiempo que debe haber transcurrido desde su producción, a diferencia de lo que hacen el NICE y la casa comercial cuando limitan el uso del romosozumab a las FOM producidas en los últimos 24 meses. Es decir, restringen la indicación del fármaco a un campo más reducido que el que entiende la OMS por osteoporosis grave.

Tras el posicionamiento del NICE respecto al uso del romosozumab, el National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) y la Royal Osteoporosis Society (ROS) británicos, que habían presionado a aquel para que modificara su postura inicial contraria a la aceptación del fármaco, elaboraron un documento de consenso (mayo de 2022) (6). En él dicen literalmente que el tratamiento con romosozumab “debe considerarse prioritario en mujeres posmenopáusicas que han tenido una FMO en los últimos 24 meses, junto a cualquiera de los hechos siguientes: 1. Un índice $T \leq -3,5$ (en cadera o columna); 2. Un índice $T \leq -2,5$ (en cadera o columna) junto a: a) fracturas vertebrales (ya se trate de una fractura vertebral en los 24 meses anteriores o de una historia de ≥ 2 fracturas vertebrales osteoporóticas); o b) riesgo de fractura muy alto (p. ej., cuantificado mediante FRAX)”. La propuesta, que no deja de ser algo oscura, y que presenta algunas diferencias con lo que plantea el NICE (p. ej., el índice $T \leq -3,5$), introduce una nueva expresión: la de “muy alto riesgo”. El documento no lo define, pero sabemos que el NOGG, en una publicación previa, lo hace con precisión: es el riesgo que corresponde en la versión británica del FRAX al valor resultante de multiplicar por 1,6 el umbral terapéutico una vez considerada la DMO. Una clara limitación de esta definición es la de estar vinculada a la utilización de dicha versión del FRAX.

A diferencia de lo que ocurre en el caso del NOGG, la expresión “muy alto riesgo” ha sido utilizada en varias guías americanas sin una definición precisa. Por ejemplo, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAACE) (7) denomina “muy alto riesgo” al de pacientes con alguna de las siguientes características: “a) fractura reciente (p. ej., en los últimos 12 meses); b) fracturas durante el tratamiento con fármacos aprobados para tratar la osteoporosis; c) fracturas múltiples; d) fracturas estando en tratamiento con fármacos que dañan el hueso (por ejemplo, corticoides a largo plazo); e) índice T muy bajo (p. ej., $< -3,0$); e) alto riesgo de caídas o historia de caídas con lesiones; y f) muy

alta probabilidad de fractura valorada por el FRAX® (por ejemplo, > 30 % para fractura osteoporótica mayor; $> 4,5$ % para fractura de cadera)”. Al margen del elevado número de situaciones consideradas, llaman la atención la imprecisión y lo dudoso de la veracidad y pertinencia de varias de ellas: ¿habrá muchos médicos que realmente piensen que un índice T de $< -3,0$ debe ser considerado “muy bajo”?; ¿qué debemos entender por “alto riesgo de caídas”? (los pacientes con enfermedad de Parkinson o ictus tienden a caerse: ¿deberán por el mero hecho de padecer estas enfermedades ser tratados con romosozumab?)... En la contestación a una carta en que se pregunta a los autores de estas guías por qué han elegido las probabilidades de fractura valoradas por el FRAX del 30 % y el 4,5 % de riesgo (8), estos responden (9) que “son simples ejemplos” y que “no están basados en evidencia publicada”.

Otras guías endocrinológicas americanas, las de la Endocrine Society (10), definen “muy alto riesgo” de una forma mucho más simple y escueta, aunque tal vez no suficientemente precisa. A propósito de en qué tipo de paciente recomiendan el uso de romosozumab, dicen que lo hacen “en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas con riesgo muy alto de fractura, como las que presentan osteoporosis grave (es decir, un índice $T < -2,5$ y fracturas) o fracturas vertebrales múltiples”. Como se observa, no parecen establecer restricciones respecto al tipo de fractura cuando la paciente presenta además un índice $T < -2,5$. Pero, sin embargo, en otro lugar del documento –en el pie del algoritmo, cuando explican el mismo–, dicen literalmente: “riesgo muy alto incluye múltiples fracturas de columna y un índice T de la DMO en cadera o columna de $-2,5$ o inferior”. Ya que en este segundo caso solo se mencionan las fracturas vertebrales, tras la lectura de estas guías queda una cierta sensación de imprecisión.

Las guías de la Bone Health and Osteoporosis Foundation (BHOFF, antigua National Osteoporosis Foundation, NOF) (11), aunque se reconocen basadas en las guías de la Endocrine Society, introducen alguna modificación respecto a ellas, ya que definen como “muy alto riesgo” el de pacientes con múltiples fracturas vertebrales o fractura de cadera y un índice $T \leq -2,5$ en columna lumbar o cadera. Se trata de una definición muy precisa. Pero después añaden que los fármacos anabólicos están también aconsejados en pacientes con fracturas recientes y/o índice $T < -3,0$, situaciones que, precisamente por recomendar para ellas fármacos anabólicos, cabe incluir en el concepto de muy alto riesgo. Y en esta ocasión ya no se especifica el tipo de fractura, no se dice qué se considera una fractura reciente y, sobre todo, se introduce la expresión “y/o”, que hace borrosos los perfiles del riesgo a considerar. No es lo mismo requerir la coexistencia de dos fenómenos (fracturas recientes más un índice $T \leq -3,0$, como corresponde a la “y” del “y/o”) que aceptar la existencia de cualquiera de ellos (como indica la “o”).

Por acabar con las propuestas americanas, señalaremos que el American College of Physicians (ACP) ha publicado recientemente sus guías (12), aconsejando en ellas el romosozumab también en pacientes de “muy alto riesgo”, pero una vez más sin definir los límites de este concepto con precisión. Simplemente se dice que “se basa” en “la edad avanzada, una fractura reciente (por ejemplo, en los últimos 12 meses), historia de múltiples fracturas osteoporóticas clínicas, múltiples factores de riesgo de fractura o fracaso de otros tratamientos disponibles para la osteoporosis”.

En definitiva, aunque lo comentado hasta ahora señala la existencia de acuerdo en que la indicación del romosozumab corresponde a pacientes con un riesgo de fractura particularmente elevado, en la definición de este grado de riesgo se utilizan términos cuyo significado concreto no se especifica, y cuyo alcance es concebido de manera distinta por unos y otros autores. Ello hace difícil que podamos tener una visión clara del problema y, además, impide alcanzar posturas de consenso.

CONSIDERACIÓN DE QUE EL RIESGO DE FRACTURA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DEL DESARROLLO DE OTRA PREVIA “ES MUY ALTO”, E INCORPORACIÓN PARA REFERIRSE A ÉL DEL TÉRMINO “RIESGO INMINENTE”

Diversos estudios epidemiológicos de las últimas décadas han indicado que el riesgo de fractura en los primeros años siguientes al desarrollo de una fractura previa es mayor que en los años posteriores (13-15). Con base en ello, pero sin haber demostrado que el riesgo inicial sea necesariamente muy elevado en términos absolutos (aunque en términos relativos pueda ser mayor que el riesgo posterior), se decidió calificar este riesgo de los primeros años de “muy alto”. Es evidente que aceptar este planteamiento implica que todas las enfermas en las que se diagnostica una fractura cuando se produce (es decir: en la práctica, todas las enfermas que sufren una fractura, con excepción de aquellas en que son asintomáticas –las vertebrales morfométricas–) deberían ser tratadas con romosozumab (o en su defecto, con teriparatida).

Para reforzar esta idea, sus defensores han dado un paso más y han acordado denominar ese riesgo inicial con un término apremiante: el de “inminente” (16-18). Desde el punto de vista semántico, su idoneidad es dudosa, por lo que conviene que hagamos respecto a él un comentario de carácter lingüístico. En el mundo de la comunicación es frecuente que, con el afán de persuadir de algo a un público concreto para dirigir su forma de pensar, se recurra a aplicar a un concepto determinado un término que en realidad no le corresponde, o al menos no lo hace

plenamente; con ello se produce una distorsión de dicho concepto, creando lo que algunos describen como una “nueva realidad”, que lleva a modificar el modo de ver la cuestión de que se trate (puede decirse que estos términos utilizados inadecuadamente actúan como “elementos creadores de pensamiento”, y se conocen como “enmarcados lingüísticos”). El término “inminente” se comporta de esta forma cuando se aplica al riesgo que sigue inicialmente al padecimiento de una fractura. Inminente es “algo que está a punto de suceder” (RAE), pero aquí esta palabra se está empleando para describir algo que puede suceder o no, y que, en cualquier caso, aunque suceda, no tiene por qué hacerlo de forma inmediata (es decir, no está “a punto” de suceder). Con su utilización en esta circunstancia particular se ha creado una “realidad nueva”, con connotaciones de inmediatez que no corresponden a la auténtica realidad. Es, por tanto, un término engañoso.

Aspectos semánticos al margen, interesa saber en qué medida realmente el riesgo en los primeros años posteriores a la fractura es mayor que en los siguientes. Dos trabajos (19,20) –realizados con la finalidad de incorporar este aspecto al FRAX– han cuantificado esta diferencia. Son demasiado complejos para entrar aquí en detalles, pero la conclusión ha sido que la diferencia varía con las circunstancias (edad, sexo, tipo de fractura), que puede incluso no existir, y que en general no es grande. Los propios autores indican que los conocimientos actuales son insuficientes para alcanzar una conclusión definitiva, y que se necesitan nuevos estudios para tener un mejor conocimiento del fenómeno. De acuerdo con ello, colegir que una fractura reciente, por el simple hecho de serlo (sin haber valorado además el riesgo absoluto que supone por sus características), deba ser tratada con un fármaco anabólico, constituye una generalización injustificada. De hecho, una publicación de Kanis y cols. (21) que evalúa los umbrales de intervención para el riesgo de fractura muy elevado aplicados a las guías NOGG, dice literalmente que “la fractura reciente por sí sola no siempre conlleva un riesgo muy elevado y depende en parte del lugar de la fractura centinela”. Análogamente, en un reciente editorial de *Lancet Rheumatology* se cita al Dr. R. Eastell diciendo, en contestación a una pregunta formulada por el autor del editorial, que “muchos pacientes con una FOM en los dos años previos no tienen un alto riesgo de fractura subsecuente” (22).

En definitiva, el riesgo de fractura en el periodo de tiempo inmediatamente posterior al desarrollo de otra previa no tiene por qué ser “muy alto”, ni por tanto requerir tratamiento con fármacos anabólicos. Es importante insistir en que ello no significa que el enfermo no deba ser tratado precozmente. Debe serlo. No tiene ningún sentido retrasar el tratamiento de un enfermo que ha padecido una fractura osteoporótica. Pero debe quedar clara la diferencia existente entre estos dos conceptos: una cosa es que tras la fractura deba instaurarse tratamiento precozmente, y otra que deba necesariamente hacerse con un fármaco anabólico.

A propósito de la confusión que existe en lo referente a la utilización o no del romosozumab (o en general, de los fármacos anabólicos) en el periodo de tiempo posterior al sufrimiento de una fractura, merece añadirse que ni siquiera hay acuerdo respecto a la duración de dicho periodo. Por ejemplo, el documento de evaluación de tecnología del NICE y el documento de consenso NOGG-ROS antes citados hablan de 24 meses, mientras que las guías AACE y ACP lo hacen de 12. En una reciente conferencia (Budapest, marzo de 2023) la Dra. B. Langdahl ha comentado que las guías danesas –al parecer aún no publicadas– consideran 3 años.

Hay también discrepancias en el tipo de fractura al que unos u otros autores consideran que les es aplicable la idea del aumento de riesgo tras el desarrollo de una fractura previa. Como hemos señalado antes, las guías AACE y ACP no especifican un tipo de fractura en particular, por lo que cabe pensar que lo consideran aplicable a cualquier fractura por fragilidad. En cambio, el documento del NICE y el documento de consenso NOGG-ROS lo restringen a las FOM. Otros autores lo focalizan en las fracturas vertebrales y la de cadera (23). Hay incluso quien hace planteamientos más complejos. Por ejemplo, en las referidas guías danesas se consideran las FOM y la fractura de pelvis para el tratamiento con romosozumab, pero solo las vertebrales para el tratamiento con teriparatida.

RECOMENDACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE UN FÁRMACO ANABÓLICO PARA INICIAR EL TRATAMIENTO DE CUALQUIER PACIENTE OSTEOPORÓTICO

Varios estudios (24,25) realizados con la densidad mineral ósea como variable de eficacia parecen indicar que los fármacos anabólicos tienen menos efecto cuando el enfermo al que se administran ha recibido previamente un fármaco antirresortivo que cuando no lo ha hecho. Con base en ello algunos autores defienden (26,27) que los enfermos osteoporóticos deben, en general, tratarse inicialmente con un fármaco anabólico, ya que, de empezar con un antirresortivo, si el paciente no respondiera bien y tuviera que cambiar a un osteoformador, este vería su eficacia disminuida. Este planteamiento parece despreocuparse del grado de riesgo de fractura. De hecho, si decidiéramos aplicarlo, dejarían de tener sentido tanto el concepto de muy alto riesgo como el de aumento del riesgo en el periodo inicial posfractura, ya que ambos definen subpoblaciones concretas de pacientes con osteoporosis, que naturalmente quedan englobadas en la población osteoporótica general. El planteamiento de tratar a todas las pacientes osteoporóticas en general es incompatible con el de tratar solo a parte de ellas. No solo se despreocupa esta propuesta del grado de riesgo

que supone la fractura, sino que además deja de considerar el gasto que comporta. Incluso aceptando que realmente supusiera una ventaja –algo a lo que nos vamos a referir enseguida– habría que tener en cuenta en qué medida el aumento en el beneficio compensa el aumento en los costes. Es sabido que en cualquier curva que relacione los recursos empleados en conseguir un determinado beneficio con el beneficio efectivamente obtenido, existe una “zona óptima”, pasada la cual el beneficio ulterior (incluido el “máximo”) no compensa el gasto adicional en recursos. Esta búsqueda de la zona terapéutica óptima es también aplicable al tratamiento con anabólicos de las fracturas, de forma que no puede renunciarse a tratar de identificarla.

Pero, sobre todo, este planteamiento ignora que la única evidencia de que disponemos en relación a la eficacia de los fármacos anabólicos sobre el desarrollo de fracturas cuando se administran después de un antirresortivo, no indica que haya pérdida de la misma. El estudio VERO (28), que comparó la eficacia de la teriparatida con la del risedronato en pacientes que habían recibido previamente un antirresortivo en aproximadamente dos tercios de los casos, permitió observar que en ellos el fármaco conserva plenamente su eficacia antifracturaria.

Habrá que estar pendientes de los estudios que se realicen con romosozumab, y en qué medida varían respecto a lo que acabamos de señalar para la teriparatida. Porque si aquel no fuera capaz de comportarse como esta, sino que perdiera eficacia al administrarse tras un antirresortivo, sería un punto en que claramente la teriparatida saldría ganadora en la comparación.

CONCLUSIÓN

La entrada en el mercado del romosozumab ha motivado una revisión de los criterios de selección de fármacos en el tratamiento de la osteoporosis. Previamente, había un acuerdo general en que el fármaco anabólico de que se había venido disponiendo en Europa, la teriparatida, debía restringirse a los casos de osteoporosis de mayor riesgo de fractura. Y si bien es cierto que esta condición nunca quedó definida con precisión, su utilización nunca llegó a plantear problemas serios, porque de hecho los médicos prescriptores en general hicieron de ella un uso adecuado. El romosozumab, en cambio, mostró desde el principio un claro afán de que sus indicaciones quedaran claramente precisadas. Enseguida reclamó un nicho terapéutico que se definió como el correspondiente a las osteoporosis de “muy alto riesgo”, y con esta expresión apareció en las actualizaciones que rápidamente hicieron diversas sociedades en sus guías clínicas para encontrarle acomodo. Por su naturaleza de fármaco anabólico, arrastró con él a la teriparatida (y a la abaloparatida), y se pasó a hablar genéricamente de las indicaciones del tratamiento osteoformador.

Quedaba, no obstante, por definir que debía entenderse por “riesgo muy alto”. Las primeras guías que abordaron el problema (AAACE [7], Endocrine Society [10], IOF [29]) distaron mucho de ofrecer unos criterios aceptablemente homogéneos. El resultado fue que los clínicos no pudieron disponer de unas normas concretas y consensuadas respecto a la forma en que deberían utilizarlos. Las cosas no han mejorado durante el corto espacio de tiempo que ha transcurrido desde entonces. Todo lo contrario. La introducción de conceptos discutibles (riesgo inminente, tratamiento inicial anabólico de forma generalizada –“anabólicos para todos...”–) ha generado más confusión. De momento no hay atisbos de que el problema vaya a solucionarse a corto plazo. No puede extrañarnos que, en esta situación, las autoridades sanitarias de los diversos países emitan normas restrictivas. ¿Cómo debemos afrontar el problema? Creemos, en primer lugar, que debemos pedir a los expertos que formulen sus recomendaciones con una fundamentación científica sólida, lejos de conjeturas, *wishful thinking* (en el sentido de pensamiento guiado por el deseo) o intereses comerciales. Y en segundo lugar, debemos recordar a los médicos prescriptores que, en medicina, cuando hay confusión, mientras los conocimientos sedimentan, suele ser preferible la moderación en la toma de decisiones. Y que, además, es deseable ceñirse a indicaciones que estén formuladas de forma precisa, de manera que no dejen lugar a dudas.

ADENDA

En el escrito que precede a esta adenda no hemos hecho, deliberadamente, ninguna mención a las guías clínicas de la SEIOMM (30). La razón es que hemos pretendido que en ningún momento los razonamientos que en él se desarrollan pudieran verse influidos por el afán de defender nuestras guías. Sin embargo, al leerlo una vez finalizado, hemos tenido la impresión de que no hacer alusión a ellas podría interpretarse como desinterés por las mismas o incluso su desestimación. Por ello, pensamos que es obligado hacer este comentario final, situándolas en relación a lo planteado en el escrito.

En primer lugar, nuestras guías no hacen mención a la conveniencia de administrar en general un anabólico como fármaco inicial. En lo expuesto previamente quedan señaladas las razones por las que no estamos de acuerdo con esa estrategia de “anabólicos para todos”. Nos reafirmamos en la idea de clasificar a las enfermas de acuerdo con el grado de riesgo, y comenzar con anabólicos únicamente en las pacientes con “muy alto riesgo”. No insistiremos en este punto.

En segundo lugar, nuestras guías tampoco hacen referencia a tratar con fármacos anabólicos a las pacientes que han desarrollado una fractura en los dos años anteriores. En realidad, no hay ninguna dificultad en incluir este aspecto en las guías, aunque no creemos que ello su-

ponga un beneficio para el conjunto de las pacientes por lo que veremos después. Consideremos, por ejemplo, la propuesta del NICE, organismo bien acreditado. Propone tratar con romosozumab a las pacientes que han desarrollado una FOM en los dos años anteriores. Esta idea se incorpora con facilidad a nuestro algoritmo por lo que se refiere a las dos fracturas de mayor importancia, las vertebrales y las de cadera, simplemente modificando la redacción del segundo criterio que señalamos para identificar a los pacientes de muy alto riesgo. En vez de decir “pacientes con fractura vertebral o de cadera junto a un índice $T < -3,0$ ”, podemos decir “pacientes con fractura vertebral o de cadera sufrida dentro de los 24 meses anteriores junto a un índice $T < -3,0$ ”. Evidentemente, con ello dejamos al margen las otras dos fracturas osteoporóticas mayores. Pero debemos decir a este respecto que compartimos la opinión de quienes no conceden a la fractura de muñeca la misma importancia que a las fracturas vertebrales o a la fractura de cadera. En la fractura de muñeca ni el riesgo en los 2 primeros años posfractura es mucho mayor que posteriormente (de hecho, puede serlo menor, según la edad [19,20]), ni la morbimortalidad que irroga es comparable a la de las dos fracturas principales (vertebrales y de cadera). Por ello no merece el mismo tratamiento. La fractura de húmero también se encuentra bastante lejos de las fracturas vertebral y de cadera. Es comprensible que no se les considere acreedoras de tratamiento anabólico, salvo si se asocian otros factores.

En resumen, nuestras guías pueden incorporar el concepto temporal con la simple redefinición del segundo criterio de “muy alto riesgo” en la forma señalada anteriormente. Personalmente no introduciríamos tal modificación, porque en realidad lo que supone es un cambio restrictivo (dejamos de tratar con anabólicos a las pacientes que sufrieron la fractura vertebral o de cadera con anterioridad a los 24 meses). Finalmente, en relación con esta cuestión temporal (el tan traído y llevado riesgo “inminente”), merece la pena comentar aquí que cuando se escribió la última versión de las guías, se hizo una encuesta entre los miembros del comité responsable de su elaboración, en la que se preguntaba si eran o no partidarios de la administración de un anabólico a los pacientes que hubieran sufrido una fractura en el año anterior, por el hecho de haberla sufrido en este tiempo. El 70 % de las respuestas fue que no.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1708322
2. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1607948

3. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab FRAME Study: A Post hoc analysis of the role of regional background fracture risk on nonvertebral fracture outcome. *J Bone Miner Res* 2018;33:1407-16. DOI: 10.1002/jbmr.3439
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Romosozumab for treating severe osteoporosis. Technology appraisal guidance. TA791. Published: 25 May 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA791>
5. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltayev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137. DOI: 10.1002/jbmr.5650090802
6. National Osteoporosis Guideline Group and Royal Osteoporosis Society. Consensus Advisory Statement on the use of romosozumab following the 2022 NICE appraisal. Available from: <https://www.nogg.org.uk/sites/nogg/download/NOGG-ROSRomosozumab-statementMay-2022.pdf>
7. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis- 2020 Update. *Endocr Pract* 2020;26(Suppl):1-46. DOI: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL
8. Chandran M. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis- 2020 Update. *Endocr Pract* 2021;27:378. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.02.001
9. Watts NB, Camacho PM, Lewiecki EM, Petak SM. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis- 2020 Update. *Endocr Pract* 2021;27:379-80. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.02.001
10. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga048. DOI: 10.1210/clinem/dgaa048
11. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022;33:2049-102. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y
12. Qaseem A, Hicks LA, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Shamliyan T, Cooney TG; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Cross JT Jr, Fitterman N, Lin JS, Maroto M, Obley AJ, Tice JA, Tuft JE. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2023;176:224-38. DOI: 10.7326/M22-1034
13. Johnell O, Odén A, Caullin F, Kanis JA. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2001; 12:207-14. DOI: 10.1007/s001980170131
14. van Geel TACM, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant G-J. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2016;68:99-102. DOI: 10.1136/ard.2008.092775
15. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Harvey NC, Gudnason V, Sanders KM, et al. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int* 2018;29:1747-57. DOI: 10.1007/s00198-018-4502-0
16. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int* 2017;28:1765-9. DOI: 10.1007/s00198-017-3976-5
17. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int* 2017;28:775-80. DOI: 10.1007/s00198-016-3868-0
18. Banefelt J, Åkesson KE, Spångéus A, Ljunggren O, Karlsson L, Ström O, et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. *Osteoporos Int* 2019;30:601-9. DOI: 10.1007/s00198-019-04852-8
19. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdóttir K, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int* 2020;31:1817-28. DOI: 10.1007/s00198-020-05517-7
20. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC, et al. The effect of fracture recency on observed 10-year fracture probability: a registry-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2022;37:848-55. DOI: 10.1002/jbmr.4526
21. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, et al. An assessment of intervention thresholds for very high fracture risk applied to the NOGG guidelines: A report for the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). *Osteoporos Int* 2021;32:1951-60. DOI: 10.1007/s00198-021-05942-2
22. Thorley J. NICE approves romosozumab for postmenopausal osteoporosis. *The Lancet Rheumatology* 2022;4:e532. DOI: 10.1016/S2665-9913(22)00188-6
23. McClung MR, Rothman MS, Lewiecki EM, Hanley DA, Harris ST, Miller PD, et al. The role of osteoanabolic agents in the management of patients with osteoporosis. *Postgrad Med* 2022;134:541-55. DOI: 10.1080/00325481.2022.2069582
24. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:745-51. DOI: 10.1359/jbmr.040117
25. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5
26. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment sequence matters: anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2017;32:198-202. DOI: 10.1002/jbmr.3051
27. Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, Leder BZ, Lewiecki EM, Miyauchi A, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. *Osteoporos Int* 2022;33:1243-56. DOI: 10.1007/s00198-021-06174-0
28. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:230. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2
29. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020;31:797-8. DOI: 10.1007/s00198-020-05297-0
30. Riancho JA, Peris P, González-Macías G, Pérez-Castrillón JL; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2022;14:13-33. DOI: 10.4321/S1889-836X2022000100003