

Escenario Clínico y Toma de Decisiones

Osteoporosis posmenopáusica con fractura vertebral: teriparatida frente a romosozumab

Caso clínico:

Una mujer de 66 años acude a su clínica. Se queja de dolor lumbar bajo que apareció después de saltar mientras jugaba voleibol en la playa. Se realizó una radiografía dorso-lumbar en la que se observaron dos fracturas vertebrales. La densitometría (DXA) mostró una puntuación T de -3 en el cuello femoral. La paciente había padecido cáncer de mama 15 años antes, por lo que recibió quimioterapia, pero no radioterapia local. Sin recidiva desde entonces.

Tiene un historial de tabaquismo con una carga tabáquica de 20 paquetes/año, pero lo ha dejado hace más de un año, cuando su hermana sufrió un infarto de miocardio a los 50 años. La paciente no hace ejercicio, pero camina a diario durante una hora. Padece hipertensión, no es diabética y en la analítica se detectan niveles elevados de colesterol total (250 mg/dL). Su colesterol HDL es de 30 mg/dL.

En el examen físico, sus signos vitales son normales, su índice de masa corporal (IMC) es de 24,4, y en la exploración física, a parte de una cicatriz de mastectomía previa, no hay nada relevante.

El riesgo de fractura calculado por la herramienta FRAX, estima un riesgo de fractura osteoporótica mayor y de fractura de cadera a 10 años del 25 % y el 8,6 %, respectivamente. La paciente aún no ha sufrido ningún evento cardiovascular. Sin embargo, el riesgo de evento cardiovascular calculado con la herramienta SCORE2 estima que un riesgo a 10 años del 6,8 %.

Opciones de tratamiento:

Debe decidir cuál sería la mejor opción para el tratamiento inicial de la osteoporosis en este escenario clínico en el que conviene valorar el equilibrio entre riesgo de fractura y riesgo cardiovascular:

¿Cuál de los siguientes enfoques adoptaría para este paciente? En base a su experiencia clínica, la bibliografía publicada, las guías disponibles y otras fuentes de información.

- 1. Se recomienda iniciar tratamiento con romosozumab.*
- 2. Se recomienda iniciar tratamiento con teriparatida.*

Para ayudarle en la toma de decisiones, hemos pedido a dos expertos del campo del metabolismo mineral óseo que argumenten la postura asignada por los editores. Al final, dispondremos también del comentario de un cardiólogo que ha valorado los aspectos cardiovasculares de la enferma.

Recibido: 31/05/2023 • Aceptado: 13/06/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Ferrari S, Muñoz Torres M, González-Juanatey JR. Osteoporosis posmenopáusica con fractura vertebral: teriparatida frente a romosozumab. Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(2):88-91

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00022

Correspondencia:

Manuel Muñoz Torres. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Avda. del Conocimiento, s/n. 18016 Granada
e-mail: mmt@mamuto.es

OPCIÓN 1. START EARLY TREATMENT WITH ROMOSUZUMAB IS ADVISED

Dr. Serge Ferrari

*Full Professor of Medicine at the Geneva Faculty of Medicine.
Head of the Service of Bone Diseases of the Geneva University
Hospital. Switzerland*

This 66-yr-old woman with two recent vertebral fractures is at “imminent” risk of another fragility fracture. Indeed, up to 25% of women with a recent vertebral osteoporotic fracture refracture within 1 year, particularly after 65 years of age (1). In addition, her low BMD at the femoral neck (-3.0 T-scores) indicates a generalized bone fragility also affecting the cortical compartment. Her high fracture risk is confirmed by the FRAX score, namely a 10-year risk of major osteoporotic fracture and a hip fracture at 25 % and 8.6 %, respectively, although in this case it might underestimate her actual fracture risk in the next couple of years since FRAX does not yet take into account the multiplicity nor the recency of the prevalent fractures.

Treatment must therefore be introduced promptly, not only to quickly reduce her risk of a subsequent fracture, but also to improve hip BMD in order to prevent peripheral, and notably hip, fractures. In her case I would prescribe romosozumab as first line therapy for one year, followed by an antiresorptive. Indeed romosozumab has been shown to significantly decrease the incidence of new vertebral and clinical fractures within one year as compared to alendronate (the ARCH trial [2] in women at high risk similar to this patient (i.e. with prevalent vertebral fractures, T-scores around -3.0 and average FRAX scores of 20 %). In addition, romosozumab has been shown to significantly increase hip BMD compared to alendronate (2) and also teriparatide (3,4), which in the case of our patient is a very relevant issue. Regarding her CV risk, the patient is not known for suffering from ischemic disease, which would contra-indicate the use of romosozumab. Her moderate CV risk can be improved by the appropriate use of anti-hypertensive medication, hypocholesterolemic agents, and by maintaining a healthy lifestyle (refraining from smoking). Finally, the history of breast cancer is not a contra-indication for romosozumab either.

I would therefore strongly recommend romosozumab therapy for one year, with a re-evaluation of BMD before switching to an anti-resorptive, either a BP or denosumab (5).

OPCIÓN 2. SE RECOMIENDA INICIAR TRATAMIENTO CON TERIPARATIDA

Dr. Manuel Muñoz Torres

*Catedrático de Medicina. Facultativo Especialista de Área
del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario
Clínico San Cecilio. Granada*

El caso presentado corresponde a lo que se denomina “riesgo de fractura muy alto”. Aunque esta denominación no tiene una definición universalmente consensada es recogida en las guías de práctica clínica más recientes. Así, la guía de tratamiento farmacológico de la osteoporosis postmenopáusica de la Endocrine Society (6) establece que personas con fracturas vertebrales múltiples y un T score de DMO < -2,5 en columna o cadera cumplen con este criterio. Más recientemente, la última versión de las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (7) reserva esta categoría de riesgo para aquellas personas con 2 o más fracturas vertebrales, una fractura vertebral o de cadera con un T score < -3,0 o un valor de T score < -3,5. En estos casos el tratamiento inicial con un fármaco osteoformador y continuado con un antirresortivo se considera la pauta de elección (8). Teriparatida y romosozumab son los dos fármacos osteoformadores disponibles en España en la actualidad. Para decidir cuál de los dos fármacos es más apropiado para esta paciente debemos considerar cuáles son sus comorbilidades más significativas además de la eficacia de cada opción.

El tratamiento con teriparatida durante 2 años ha demostrado una reducción del riesgo fracturas vertebrales del 65 %, 50 % para las no vertebrales y, en metaanálisis, en torno al 50 % las de cadera (9). Las contraindicaciones para su uso incluyen elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina, pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto y la presencia de tumores o metástasis óseas. Existe una amplia experiencia con este fármaco y recientemente se han desarrollado biosimilares que han abaratado su coste.

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe a la esclerostina, con un efecto beneficioso en la homeostasis ósea, ya que estimula la formación ósea e inhibe la resorción de forma simultánea. Romosozumab disminuye rápida y significativamente el riesgo de fracturas vertebrales y fracturas clínicas en monoterapia a 12 meses, y de todo tipo de fracturas en tratamiento secuencial, tanto con denosumab como con alendronato a largo plazo (10). La tolerancia al fármaco es buena, pero en uno de los estudios se ha descrito un desequilibrio en la incidencia de eventos cardiovasculares. Las diferencias fueron pequeñas (1,3 % frente

a 0,9 % en el grupo control) y, aunque no existe una explicación biológica plausible para este hallazgo, está contraindicado en personas con antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

En el caso que nos ocupa destaca el antecedente de cáncer de mama hace 15 años, actualmente en remisión, que no recibió radioterapia y sin evidencia de metástasis óseas. Aunque sería necesario disponer de una analítica completa que incluya fosfatasa alcalina no parece existir una contraindicación formal para la utilización de teriparatida. Por otra parte, no existen antecedentes de eventos cardiovasculares. Sin embargo, la historia clínica sí identifica varios factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo hasta hace 1 año, dislipemia, hipertensión y antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz. De esta forma el índice de riesgo cardiovascular SCORE mostro un valor de 6,8 %. En España, el Servicio Nacional Salud ha establecido unas condiciones específicas para su financiación que incluyen, entre otras, un riesgo cardiovascular bajo o moderado (SCORE < 5 %).

En resumen, esta paciente con riesgo de fractura muy alto debería recibir tratamiento inicial con un fármaco osteoformador como primera opción. Si consideramos las comorbilidades descritas y las limitaciones de financiación en España la opción recomendable sería teriparatida tras discutirlo y acordarlo con la paciente.

COMENTARIO SOBRE ASPECTOS RELACIONADOS CON RIESGO CARDIOVASCULAR

Dr. José R. González-Juanatey

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. CIBERCV, IDIS. Jefe del Servicio de Cardiología y UCC. Catedrático de Cardiología. Presidente Anterior de la Sociedad Española de Cardiología

La estimación del riesgo cardiovascular debe llevarse a cabo en individuos mayores de 40 años (11) de forma rutinaria en cualquier contacto sanitario y, en especial en mujeres como la que se describe en este caso que han sufrido un cáncer de mama y recibieron quimioterapia. En este sentido, datos recientes del Registro Español CARDIOTOX (12) indican que el riesgo de sufrir cardiotoxicidad, definida como una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda < 40 % o el desarrollo de insuficiencia cardíaca clínica, se relaciona entre otros factores con el riesgo cardiovascular basal de los pacientes.

La paciente del caso presenta un riesgo cardiovascular SCORE2 del 6,8 % que se inscribe en el grupo de moderado riesgo en el que las recientes Guías Europeas de Prevención recomiendan intervenciones sobre su estilo

de vida que además del abandono del tabaco, incluyen recomendaciones sobre ejercicio y modificaciones dietéticas. Por otro lado, indican que el nivel de LDL colesterol debería ser < 100 mg/dL y una presión arterial < 140-130 mmHg. Como factores a tener en cuenta en el riesgo de la paciente, y no contemplados en la estimación del SCORE2 (11), estaría la historia de infarto de miocardio en su hermana a los 50 años, niveles bajos de HDL colesterol y haber sufrido un cáncer de mama tratado con quimioterapia. Aunque no se indica el nivel de LDL, solo que su colesterol total era de 250 mg/dL con HDL bajo es de suponer que el LDL sea muy superior a 100 mg/dL por lo que la paciente debería recibir tratamiento al menos con una estatina de potencia suficiente para reducir el LDL a < 100 mg/dL y si fuese preciso asociar la estatina con ezetimibe. Por otro lado tampoco se indica sus cifras de presión arterial y en caso de estar en el rango de hipertensión (> 140 y/o 90 mmHg), además de recomendaciones sobre el estilo de vida que deben también contemplar la reducción de la ingesta de sal, iniciar tratamiento antihipertensivo en monoterapia con un IECA, ARA II, tiazida o calcioantagonista dihidropiridínico y en caso que para lograr la normotensión sea necesario reducir la presión sistólica > 20 mmHg y/o la diastólica > 10 mmHg iniciar terapia combinada a dosis bajas con IECA o RAR II más una tiazida o calcioantagonista.

En resumen, se trata de una paciente que precisa una evaluación de su riesgo cardiovascular por cualquier profesional sanitario responsable de su seguimiento e instruir sobre cambios en el estilo de vida e intervenciones terapéuticas específicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Balashramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int* 2019;30(1):79-92. DOI: 10.1007/s00198-018-4732-1
- 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(15):1417-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1708322
- McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370(5):412-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1305224
- Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10102):1585-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31613-6
- Cosman F, Crittenden DB, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;376(4):396-7. DOI: 10.1056/NEJMc1615367

6. 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(3):dgaa048. DOI: 10.1210/clinem/dgaa048
7. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2022;14(1):13-33. DOI: 10.4321/S1889-836X2022000100002
8. Guañabens N, Moro-Álvarez MJ, Casado E, Blanch-Rubió J, Gómez-Alonso C, Díaz-Guerra GM, et al.; SEIOMM Working Group. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine* 2019;64(3):441-55. DOI: 10.1007/s12020-019-01919-8
9. Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone* 2019;120:1-8. DOI: 10.1016/j.bone.2018.09.02
10. Castañeda S, Gómez-Alonso C, Graña J, Guañabens N, Muñoz-Torres M, Peris P, et al. Position of the Spanish Society of Rheumatology (SER) and the Spanish Society for Bone Research and Mineral Metabolism (SEIOMM) on romosozumab. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2022;18(7):383-6. DOI: 10.1016/j.reumae.2021.10.001
11. Authors/Task Force Members & ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Euro Heart J* 2021;42:3227-337.
12. Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Rodríguez IR, Gómez Prieto P, et al; CARDIOTOX registry investigators. Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry *Eur J Prev Cardiol* 2022;29 (6):859-68. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa034