

Terapia secuencial y riesgo estratificado de fractura osteoporótica

La osteoporosis es una enfermedad crónica definida por una disminución de la resistencia ósea que predispone a la presencia de fracturas. El riesgo de las mismas determina la indicación de tratamiento. Este riesgo no es constante sino que se modifica a lo largo de la vida del en función de comorbilidades asociadas, medidas no farmacológicas y farmacológicas que se vayan tomando (1).

El arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la enfermedad es amplio siendo su objetivo principal disminuir el número de fracturas con efectos adversos asumibles en función del beneficio obtenido. Por otra parte, los fármacos antiosteoporóticos tienen un tiempo de administración limitado por la indicación de las agencias reguladoras, por disminución de su eficacia o efectos adversos graves mientras que la duración de la enfermedad es prolongada. Además, la mayor parte de ellos, con excepción de los bifosfonatos, tienen efectos transitorios perdiéndose su beneficio al suspenderlos. Ello obliga a realizar una terapia secuencial (2) que consiste en el empleo, de forma sucesiva, de diferentes fármacos, para mantener la eficiencia de los mismos. La secuencia empleada viene determinada por el riesgo de fractura y la situación individual de cada paciente. Hay que tener en cuenta que el tratamiento de la osteoporosis es prolongado, que puede durar toda la vida del individuo, en función del riesgo de fractura (3).

Existen numerosos factores que determinan el riesgo de fractura pero para establecer los grupos de riesgo las distintas guías clínicas han usado la edad, fractura previa y densidad mineral ósea (DMO) (4,5). La edad es un factor clave ya que para valores similares de DMO el riesgo se incrementa con la edad modificándose la incidencia de los distintos tipos de fractura siendo la fractura de radio distal más prevalente en mujeres jóvenes mientras que la fractura vertebral y de cadera predomina en la población de mayor edad (6). Aunque un elevado porcentaje de fracturas ocurre en individuos con una DMO en el rango de osteopenia, la DMO, especialmente en cadera, es determinante del riesgo. Recientemente, fue confirmado por el estudio SABRE que incluyó datos de más de 50 ensayos clínicos con 50 000 fracturas (7). Probablemente, el factor de mayor peso es la fractura previa que incrementa el riesgo de nuevas fracturas, especialmente en los dos primeros años tras la fractura aunque el riesgo persiste a lo largo de toda la vida del paciente (3,5). Un estudio realizado en nuestra área de salud que incluía 276 mujeres postmenopáusicas seguidas durante 8 años, empleando *machine learning* para su análisis, ha mostrado que la fractura previa es la variable con mayor peso en el riesgo de fractura, datos validados con una cohorte de población general (8).

A partir de estos factores la SEIOMM estableció tres tipos de riesgo, moderado, alto o muy alto (4). La posición de la ASBMR-BHOF es similar teniendo en cuenta la existencia o no de fracturas, el tiempo transcurrido y la localización de las mismas (5).

En paciente con riesgo moderado se recomienda como terapia inicial un SERM pero la edad modificará el riesgo por lo que deberá continuarse con un fármaco que reduzca el riesgo de fractura de cadera, bifosfonatos o denosumab (1). Las pacientes de alto riesgo modificarían su terapia inicial en función de tres situaciones: intolerancia a bifosfonatos orales, tiempo durante el que han recibido la terapia y fracaso terapéutico (9). En la primera situación continuaríamos con un antiresortivo parenteral, zoledronato o denosumab, consiguiéndose un descenso del remodelado óseo e incremento la DMO. Los bifosfonatos muestran una mayor eficiencia en los primeros 5 años, pasado este tiempo mantienen la masa ósea pero no la incrementan aunque probablemente se mantenga su eficacia antifracturaria hasta los 10 años (10). El zoledronato parenteral mantiene este beneficio empleando durante 6 años mientras que denosumab incrementa la masa ósea de forma continua aunque pasados 10 años no tenemos datos sobre fracturas y seguridad (2). Es importante tener en cuenta el valor basal de T-score en cadera para decidir el fármaco a utilizar ya que la posibilidad de conseguir un T-score > -2,5 varía en función del elegido. En este grupo la presencia de fracaso terapéutico lo transforma en muy alto riesgo debiéndose tratar como tal.

Una situación especial de terapia secuencial es la que sucede tras la retirada de denosumab para evitar la aparición de fracturas múltiples. Debería emplearse un bifosfonatos, oral para tiempos de administración inferior a 2 años y medio (11) o intravenoso, zoledronato, para periodos más prolongados (12). Estudios en vida real han mostrado el beneficio de zoledronato para evitar fracturas múltiples. No debe emplearse un anabólico porque incrementaría el remodelado ocasionando un mayor riesgo de fracturas múltiples.

Los pacientes de muy alto riesgo requieren terapia secuencial de inicio, anabólico o dual (teriparatida, abaloparatida o romosozumab) seguido de un antiresortivo. En los pacientes "naive" se observa un claro beneficio al compararlo con la monoterapia mientras que las pacientes que han recibido antiresortivos previos la respuesta densitométrica está parcialmente borrada aunque no se modifica la eficacia antifracturaria (13,14). De los anabólicos disponibles únicamente el romosozumab es posible emplearlo en un nuevo ciclo mientras que no lo podemos hacer con teriparatida o abaloparatida. Con cualquier tipo de terapia secuencial que se utilice, independientemente del riesgo de la paciente, el fármaco final del proceso es un bifosfonato (10).

Como conclusión podemos afirmar que la terapia secuencial es eficaz en reducir la fractura osteoporótica debiendo individualizar el esquema terapéutico en función del riesgo de fractura, comorbilidad y situación clínica de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shan Hoong CW, Saul D, Khosla S, Sfeir JG. Advances in the management of osteoporosis. *BMJ* 2025;390:e081250. DOI: 10.1136/bmj-2024-081250
2. Cosman F, Langdahl B, Leder BZ. Treatment Sequence for Osteoporosis. *Endocr Pract* 2024;30:490-6. DOI: 10.1016/j.eprac.2024.01.014
3. McClung MR. Sequential and Long-term Therapy for Osteoporosis. *Cur Osteoporos Rep* 2025;23:15. DOI: 10.1007/s11914-025-00909-2
4. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL. Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2022;14:13-33. DOI: 10.4321/S1889-836X2022000100003
5. Cosman F, Lewiecki EM, Eastell R, Ebeling PR, Jan De Beur S, Langdahl B, et al. Goal-directed osteoporosis treatment: ASBMR/BHOF task force position statement 2024. *J Bone Miner Res* 2024;39:1393-405. DOI: 10.1093/jbmr/zjae119
6. Geusens P, van den Bergh J, Roux C, Chapurlat R, Center J, Bliuc D, et al. The Fracture Phenotypes in Women and Men of 50 Years and Older with a Recent Clinical Fracture. *Curr Osteoporos Rep* 2024;22(6):611-20. DOI: 10.1007/s11914-024-00885-z
7. Schini T, Lui LY, Vilaca T, Ewing SK, Thompson A, Bauer DC, et al. The relationship between baseline bone mineral density and fracture incidence in the placebo groups of randomized controlled trials using individual patient data from the FNIH-ASBMR-SABRE project. *J Bone Miner Res* 2025;40:307-14. DOI: 10.1093/jbmr/zjae201
8. Mateo J, Usategui-Martín R, Torres AM, Campillo-Sánchez F, Ruiz de Temiño Á, Gil J, et al. Improving prediction of fragility fractures in postmenopausal women using random forest. *Comp Biol Med* 2025;196:110666. DOI: 10.1016/j.combiomed.2025.110666
9. Diaz-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23(12):2769-74. DOI: 10.1007/s00198-012-2093-8
10. Papapoulos S, Makras P. Bisphosphonates in the Management of Patients with Postmenopausal Osteoporosis; Back to the Future. *Pharmaceuticals* 2025;18:1068. DOI: 10.3390/ph18071068
11. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23:317-26. DOI: 10.1007/s00198-011-1780-1
12. Kumar S, Wang M, Kim AS, Center JR, McDonald MM, Girgis CM. Denosumab discontinuation in the clinic: implications of rebound bone turnover and emerging strategies to prevent bone loss and fracture. *J Bone Miner Res* 2025;40:1017-34. DOI: 10.1093/jbmr/zjaf037
13. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, et al. Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: The Vero trial. *J Bone Miner Res* 2018;33:783-94. DOI: 10.1002/jbmr.3384
14. Han YX, Ma YY, Wu HX, Iqbal J, Cai JM, Li L, et al. Safety and efficacy of sequential treatments for postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis randomised controlled trials. *EclinicalMedicine* 2024;68:102425. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102425

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: el autor declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

José Luis Pérez Castrillón

Hospital Universitario Río Hortega. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.000108