

Algoritmo resumen (modificado de *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013)

PACIENTE VIH			
<p>CRIBADO ENFERMEDAD ÓSEA</p> <ul style="list-style-type: none"> » Factores de riesgo de baja masa ósea y fractura » Factores específicos infección VIH » Fractura por fragilidad en mayores de 50 años » FRAX » Determinar concentraciones 25OHVitD en todos los pacientes <p>Repetir cada 1-2 años según factores de riesgo. En caso de fractura por fragilidad se recomienda iniciar tratamiento para osteoporosis. Si FRAX mayor de 3%-cadera 0 10%-Fx mayor, valorar inicio de tratamiento.</p> <p>SI ALTO RIESGO (mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años)</p> <ul style="list-style-type: none"> » Medir DMO por DXA » Rx lateral de columna dorsal y lumbar » Valorar cambio de terapia antirretroviral (sustituir tenofovir) <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Si Valor T < -2.5 ó <u>Fractura vertebral</u></p> <ul style="list-style-type: none"> » Iniciar tratamiento para OP » Valorar MRO » Repetir DXA cada 1-2 años y MRO cada año » Asegurar concentraciones 25OHVitD >30ng/ml </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Si Valor T > -2.5 <u>Sin Fx vertebral</u></p> <ul style="list-style-type: none"> » Repetir DXA cada 2 (DMO osteopenia) ó 5 (DMO normal) años » Repetir Rx columna si signos clínicos de FX ó pérdida de altura ≥ 3cm </td> </tr> </table>	<p>Si Valor T < -2.5 ó <u>Fractura vertebral</u></p> <ul style="list-style-type: none"> » Iniciar tratamiento para OP » Valorar MRO » Repetir DXA cada 1-2 años y MRO cada año » Asegurar concentraciones 25OHVitD >30ng/ml 	<p>Si Valor T > -2.5 <u>Sin Fx vertebral</u></p> <ul style="list-style-type: none"> » Repetir DXA cada 2 (DMO osteopenia) ó 5 (DMO normal) años » Repetir Rx columna si signos clínicos de FX ó pérdida de altura ≥ 3cm 	<p>PREVENCIÓN ENFERMEDAD ÓSEA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Medidas generales <ul style="list-style-type: none"> - Calcio y vitamina D - Ejercicio físico - Cese tabaco, alcohol menor de 3 medidas al día 2. Tratamiento del déficit de VitD: si inferior a 20ng/ml (objetivo > 30) 3. Tratamiento hormonal si hipogonadismo
<p>Si Valor T < -2.5 ó <u>Fractura vertebral</u></p> <ul style="list-style-type: none"> » Iniciar tratamiento para OP » Valorar MRO » Repetir DXA cada 1-2 años y MRO cada año » Asegurar concentraciones 25OHVitD >30ng/ml 	<p>Si Valor T > -2.5 <u>Sin Fx vertebral</u></p> <ul style="list-style-type: none"> » Repetir DXA cada 2 (DMO osteopenia) ó 5 (DMO normal) años » Repetir Rx columna si signos clínicos de FX ó pérdida de altura ≥ 3cm 		

importante para su desarrollo es el tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo, siendo los GC el componente del mismo más implicado. Por tanto, los pacientes en programas de trasplante son una población de riesgo que exige una valoración muy cuidadosa y un seguimiento pormenorizado, utilizando de forma precoz medidas terapéuticas dirigidas a prevenir la pérdida de masa ósea.

Osteoporosis y VIH

La aparición de morbilidad por fracturas por fragilidad en paciente con VIH presenta un incremento en los últimos años probablemente en relación con el aumento de la supervivencia de estos pacientes y el uso de tratamientos potencialmente tóxicos para el tejido óseo. La preocupación creciente sobre este problema ha llevado a la publicación de un consenso de recomendaciones (*Martínez E. Enf Inf Microbiol Clin online diciembre 2013*)

Las recomendaciones son, en general, similares a las de la OP postmenopáusica, pero adelantan la edad de cribado e incluyen ambos sexos. Recomiendan considerar la presencia de osteoporosis densitométrica (T-score < -2,5) o la historia de fractura por fragilidad como situaciones asociadas a un alto riesgo de fractura en varones de más de 50 años de edad y en mujeres posmenopáusicas. Además, se deben de considerar otros factores de riesgo independientes de la DMO: edad superior a 65 años en la mujer o 70 en el varón, uso de ciertas terapias antirretrovirales con mayor efecto osteotóxico (tenofovir) y la duración de la infección VIH.

Recomiendan evaluar en todos los pacientes la presencia de factores de riesgo de baja DMO y fractura, con especial interés el antecedente de fractura por fragilidad a partir de los 50 años, así como la medida de DMO en mujeres postmenopáusicas con VIH y en varones a partir de los 50 años.

Se deben de evaluar los factores de riesgo de osteoporosis relacionados con la infección por VIH: la co-infección de hepatitis C, la duración prolongada de la infección VIH, el recuento de CD4 y ciertos tratamientos osteotóxicos, como tenofovir. En pacientes con riesgo alto (baja DMO y/o fracturas por fragilidad), se recomienda valorar la retirada de tenofovir. Se recomienda iniciar tratamiento específico para la osteoporosis en los pacientes con infección por VIH y alto riesgo de fractura: Osteoporosis densitométrica en varones de más de 50 años y mujeres posmenopáusicas, antecedentes de fractura por fragilidad después de los 50 años, puntuación en la escala FRAX superior a 3% para fractura de cadera ó > 10% para fracturas por fragilidad mayores. Se debe de prestar especial atención a niveles de Vitamina D.

Nuevas complicaciones

Osteonecrosis asociada a antirreabsortivos

La osteonecrosis mandibular (ONM) asociada al uso de bisfosfonatos es una rara entidad clínica cuyo mecanismo de producción no está bien comprendido y cuya aparición ha creado áreas de incertidumbre que afectan a diferentes es-

pecialidades y cierto grado de alarma en pacientes tratados/as con éste tipo de medicación. Aunque el uso de denosumab también puede asociarse a la aparición de ONM en circunstancias similares a los bisfosfonatos, haremos referencia a la mayor información disponible sobre éstos.

Éste apartado resume las recomendaciones para la prevención de la ONM y la actitud a tomar en pacientes con osteoporosis tratados con bisfosfonatos y que vayan a someterse a algún procedimiento dental.

Definición y epidemiología

Existen distintas definiciones según las diferentes sociedades (Sociedad Española de Metabolismo Óseo y Mineral (SEIOMM), American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), American Society of Oral and Maxillofacial Surgeons (ASAOMS), British Dental Association) y diversos matices respecto a la duración del proceso, a la variabilidad del mismo o al tratamiento previo recibido. En el congreso ASBMR de 2013 se comunicaron una escala numérica de valoración del riesgo de ONM y el nuevo consenso internacional sobre diagnóstico y tratamiento aún no publicados.

Desde el punto de vista práctico podemos aceptar como definición de ONM: la existencia de una o más lesiones ulceradas con presencia de hueso expuesto o necrótico en la región maxilofacial con ausencia de cicatrización durante un período de más de 8 semanas¹⁷ en un paciente que ha recibido o esté recibiendo tratamiento antirreabsortivo potente (bisfosfonatos, denosumab).

El riesgo de desarrollar ONM en pacientes tratados con bisfosfonatos depende de la dosis recibida, la duración del tratamiento y la condición médica para la cual han sido prescritos. Como resultado de éstas variables, la mayor parte de ONM se ha descrito en pacientes con cáncer (sobre todo mieloma múltiple, mama y próstata) que reciben altas dosis de bisfosfonatos intravenosos, con una incidencia entre 1:10 – 1:100 casos de ONM por número de pacientes tratados. Algunos estudios la elevan al 0.8-12%

En la aparición de ONM en pacientes con osteoporosis tratados con bisfosfonatos orales, el riesgo de desarrollar ésta complicación es mucho menor, variando en los diferentes países y estudios entre 0.01-0.04%. El único estudio realizado con bisfosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis y que documenta específicamente la aparición de ONM se realizó con zoledronato iv (estudio HORIZON) y no mostró ninguna relación.

Los datos epidemiológicos más rigurosos vienen de un estudio de un registro nacional realizado en Alemania, dónde de los 300 casos de ONM que aparecieron, el 97.6% ocurrió en pacientes con malignidad subyacente, con una prevalencia de ONM asociada al tratamiento con bisfosfonatos orales de 1:250.000 (0,0004%). En contraste, otros estudios realizados

por cirujanos maxilofaciales dan como resultado una incidencia, que aún siendo baja, es mayor (0.001-0.10%), estando esta diferencia justificada probablemente por sesgo de selección de pacientes en la obtención de los datos. Los datos de un estudio de encuesta de más de 13.000 pacientes, la prevalencia de ONM en pacientes que recibían tratamiento prolongado con bisfosfonatos orales reportó un 0,1% (10 casos por cada 10.000) que aumento a 0.21 (21 casos por cada 10.000) entre los pacientes con más de 4 años de exposición oral de BP. Felsenberg y cols, reportaron una prevalencia de ONM entre los pacientes tratados con bifosfonatos para la osteoporosis del 0,00038% (<1 caso por cada 100.000 expuesto), basado en informes al Registro Central de necrosis de mandíbula Alemán. Malden y cols, dan como resultado una incidencia de 0,004% (0,4 casos por cada 10.000 pacientes-año de exposición al alendronato) a partir de 11 casos de ONM reportados en una población de 90.000 personas que viven en el sureste de Escocia. Los estudios que analizan los pacientes con osteoporosis expuestos a zoledronato anual durante 3 años reportaron un riesgo para ONM de 0,017 % (1,7 casos por cada 10.000 individuos). Una extensión de este estudio a 6 años no demostró un cambio en la frecuencia de ONM. En informes recientes que estudian los pacientes expuestos a denosumab, el riesgo de ONM es de 0,04 % (4 casos por cada 10.000 sujetos). El riesgo de ONM en pacientes tratados con zoledronato o denosumab (0,017-0,04 %) se aproxima al riesgo obtenido en pacientes incluidos en los grupos de placebo (0% -0,02 %) (18,19,20,21) La ONM es más frecuente en la mandíbula que en el maxilar superior. Se localiza con más frecuencia en áreas de mucosa delgada que recubre prominencias óseas como los rodetes, las exóstosis y la cresta milohioidea. Las características radiográficas siguen siendo relativamente inespecíficas pero la presencia de osteoesclerosis localizada o difusa, o engrosamiento de la lámina dura se pueden considerar características preclínicas de ONM.

El uso de marcadores óseos de reabsorción (CTX) para la estratificación del riesgo de ONM no tiene utilidad.

El factor clave en su prevención es la buena higiene bucal. La interrupción del tratamiento antirreabsortivo no es necesaria salvo en pacientes que requieren cirugía extensa y tienen factores de riesgo clínico (diabetes, GC, inmunodeficiencias).

La mayoría de los pacientes pueden ser tratados de forma conservadora: buena higiene bucal, eliminación de la enfermedad dental y periodontal, enjuagues bucales con antibióticos tópicos, antibióticos sistémicos. La cirugía puede estar indicada en lesiones resistentes. Como tratamiento experimental se ha usado ozono, cámara hiperbárica, transplante intralesional de células madre de médula ósea, factores de crecimiento plaquetarios o añadir pentoxifilina y tocoferol al régimen antibiótico.

Consideraciones

Los bifosfonatos han demostrado ampliamente que previenen la aparición de fractura en pacientes con osteoporosis establecida o en pacientes con alto riesgo de fractura.

Los datos actuales de riesgo de desarrollar ONM en pacientes osteoporóticos expuestos a BPs (oral, IV) o denosumab es real, pero sigue siendo muy baj.

La recomendación más importante para la prevención de la ONM consiste en un uso racional y justificado del tratamiento con antirreabsortivos (bisfosfonatos y denosumab), utilizándolos en pacientes cuya relación riesgo/beneficio sea claramente favorable, lo que probablemente excluya a aquellos pacientes con bajo riesgo de fractura (osteoporosis densitométrica sin otros factores de riesgo y FRAX por debajo del corte de riesgo para la población correspondiente).

Recomendaciones del Consenso Multidisciplinario de Especialidades implicadas en la prevención de ONM en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos

1. Generales para todos los pacientes que tomen bisfosfonatos:

- a. Abstención del tabaco
- b. Limitación o abstención de la ingesta alcohólica
- c. Mantener muy buena higiene oral. Y acudir a consulta odontológica tan pronto como presente problemas dentales
 - Puede recomendarse una revisión bucodental antes del inicio del tratamiento
 - Las intervenciones dentales deberán de ser tan conservadoras como sea posible

2. BP < 3 años sin factores de riesgo.- En pacientes que vayan a ser sometidos a un tratamiento odontológico y hayan o estén tomando bisfosfonatos durante menos de tres años y no tengan ningún otro factor de riesgo, no es necesario retrasar ni cambiar la cirugía; esto incluye toda la cirugía odontoestomatológica.

3. BP < 3 años con factores de riesgo:

- a. Riesgo de fractura bajo.- En pacientes que estén tomando tratamiento para la osteoporosis durante menos de tres años y al mismo tiempo estén con corticoterapia hay que valorar la suspensión del bisfosfonato al menos tres meses antes de la cirugía oral si el riesgo de fractura no es alto.
- b. Riesgo de fractura alto.- En caso de riesgo de fractura elevado (>70 años, índice T menor de -3, fractura previa) se recomienda no suspenderlo, aunque ésta decisión debe ser individualizada, y en caso de suspenderse, reiniciar el tratamiento con bisfosfonato en cuanto se haya producido la cicatrización.

4. BP > 3 años.- En aquellos pacientes que estén tomando tratamiento para la osteoporosis con bisfosfonatos durante un período superior a los 3 años, independientemente de la toma de corticoides o no, se debe plantear su suspensión, excepto en el caso en el que el riesgo de fractura sea alto (>70 años, índice T menor de -3, fractura previa), en cuyo caso se recomienda no suspenderlo, aunque ésta decisión debe ser individualizada, y en caso de suspenderse, reiniciar el tratamiento con bisfosfonato en cuanto se haya producido la cicatrización.

Estas recomendaciones están basadas en la opinión de expertos, estudios observacionales y guías de las diferentes sociedades científicas relacionadas. Y, aunque están desarrolladas para el uso de bisfosfonatos, pueden ser igualmente útiles para el denosumab.

Fracturas atípicas

Definición mediante criterios

Para que una fractura sea clasificada como atípica relacionada con el uso prolongado de bisfosfonatos o denosumab debe cumplir la totalidad de los criterios mayores. Los criterios menores, aunque frecuentemente asociados a las mismas, pueden no estar presentes en la totalidad de los pacientes.

Criterios mayores

- a. Localización en cualquier punto de la diáfisis femoral, desde la porción distal del trocánter menor hasta la porción proximal de la prominencia supracondílea de la metáfisis femoral distal
- b. Asociada a ausencia de traumatismo o a un trauma mínimo equivalente a una caída desde la propia altura o menor
- c. Trazo transverso o ligeramente oblicuo
- d. Sin conminución
- e. Completas, afectando a ambas corticales y en ocasiones con una espícula medial o incompletas, afectando a la cortical externa

Criterios menores

- a. Posibilidad de reacción perióstica localizada en cortical externa
- b. Aumento generalizado del grosor cortical de la diáfisis
- c. Síntomas prodrómicos como dolor en muslo o ingle
- d. Bilateralidad tanto de los síntomas como de las fracturas
- e. Retraso en la consolidación
- f. Enfermedades metabólicas óseas asociadas
- g. Tratamientos farmacológicos asociados

Consideraciones con respecto a las fracturas atípicas relacionadas con el tratamiento prolongado con bisfosfonatos y denosumab

- a. Los bisfosfonatos y el denosumab son fármacos anti-osteoporóticos altamente eficaces en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluidas las de la cadera. Están considerados fármacos seguros con escasa incidencia de efectos adversos.
- b. En el momento actual, a tenor de la bibliografía disponible, los bisfosfonatos y el denosumab continúan siendo el patrón de tratamiento de la osteoporosis, no habiendo motivo de alarma que justifique la no prescripción o retirada de los mismos por riesgo de fractura atípica en pacientes con osteoporosis o fractura osteoporótica.
- c. La decisión de iniciar o no un tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos o denosumab debe ser absolutamente individualizada y basarse en una correcta evaluación de la relación riesgo/beneficio que conlleva. Si bien parece claro que los pacientes con osteoporosis a tratamiento con bisfosfonatos o denosumab se benefician de una importante reducción del riesgo de fractura durante al menos 5 años, el uso continuado de este tratamiento más allá de ese tiempo debe ser reevaluado anualmente.
- d. La incidencia de fracturas atípicas en los pacientes tratados con bisfosfonatos o denosumab es extremadamente baja, no afectando a la relación riesgo/beneficio de estos fármacos. Los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha con confirmación radiográfica de la fractura atípica sugieren una relación causal entre el uso de bisfosfonatos y la aparición de la fractura, que se incrementaría con la duración del tratamiento. se presentan con una frecuencia muy baja estos pacientes, fundamentalmente para el tratamiento de la osteoporosis, habiéndose estimado que por cada 100 fracturas femorales que previenen el tratamiento con bisfosfonatos, se produciría 1 fractura atípica de fémur.
- e. No se puede establecer una relación causal entre el tratamiento prolongado con bisfosfonatos o denosumab y la aparición de fracturas atípicas, siendo probable que estos fármacos jueguen un papel en el desarrollo de las mismas, pero posiblemente no sea ésta la única condición para su desarrollo.
- f. La incidencia de fracturas femorales atípicas se incrementa con el tiempo de exposición a los bisfosfonatos o al denosumab. La duración media de tratamiento con bisfosfonatos en los pacientes con fractura atípica femoral es de 7 años. No es posible establecer la duración media del tratamiento con denosumab debido al escaso número de fracturas femorales atípicas asociadas.
- g. Las fracturas atípicas relacionadas con el tratamiento prolongado con bisfosfonatos o denosumab pueden ser uni o bilaterales, incompletas o completas. Radiológicamente se caracterizan por presentar un trazo habitualmente transversal o ligeramente oblicuo, no conminuto y con formación de una característica espícula medial. Se puede apreciar en la mayoría de los casos un engrosamiento cortical lateral. Presentan entre sus características cierta propensión al retardo de la consolidación.
- h. Ante un paciente con tratamiento prolongado con bisfosfonatos o denosumab que refiera dolor en la ingle o en el muslo de forma continuada se recomienda realizar una radiología simple AP/L del fémur que incluya la totalidad de la diáfisis. Si esta prueba no resulta totalmente concluyente y el nivel de sospecha clínica es elevado estaría indicada la realización de una TAC, una RMN o una gammagrafía ósea en busca de signos predictivos de la presencia de fractura por insuficiencia o de estrés en evolución. En todos los casos de fractura atípica unilateral completa e incompleta, estén o no presentes los síntomas, se recomienda realizar un estudio similar del fémur contralateral.
- i. Las fracturas atípicas completas subtrocantéricas o diafisarias femorales requieren una osteosíntesis eficaz mediante enclavado intramedular con clavo largo fresado que proteja de refractura la totalidad de la diáfisis femoral. En las fracturas atípicas incompletas con dolor en el muslo, sobre todo si no han respondido al tratamiento conservador, pudiera estar recomendado el enclavado endomedular profiláctico.
- j. Debe recomendarse la supresión inmediata del tratamiento de la osteoporosis que se venía tomando en todos aquellos pacientes con fractura completa, incompleta o imágenes radiológicas que sugieran insuficiencia o fractura de estrés en evolución.
- k. Aún en ausencia de una evidencia científica definitiva que lo ratifique, la administración de teriparatida (1-34 PTH) en los pacientes que han sufrido este tipo de fracturas parece indicada, particularmente cuando no haya evidencia de consolidación radiológica a las 4-6 semanas de la intervención quirúrgica.
- l. Se requieren estudios prospectivos bien diseñados, para establecer realmente el riesgo de padecer este tipo de fracturas y su posible relación con estos tratamientos. Es necesario crear códigos diagnósticos específicos para facilitar su registro, promover su estudio y establecer un adecuado manejo médico-quirúrgico.