

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en medicina



**Fractura vertebral tras haber recibido la última toma del
tratamiento del denosumab mínimo hace 6 meses.**

Alumno: Sonsoles Renilla Arroyo

Tutor clínico: Dra. Susana Gerechter

Servicio: Reumatología

Hospital: Ruber Juan Bravo

Tutor metodológico: Juan de Mata Donado

Fecha:15/05/2025

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer todo este trabajo a mi familia que me han estado apoyando en todo este proceso, alegrándose con mis triunfos y siendo mi ancla en los peores momentos. Todo esto es por vosotros papá, mamá, Jose María y Jaime. Gracias por estar siempre conmigo.

También quisiera agradecer a mis tutores tanto clínico como metodológico, por darme las pautas para que este proyecto saliese adelante y sea el punto final en mi carrera, la cual tanto esfuerzo me ha costado.

Tabla de contenido

| | |
|---|----|
| 1.RESUMEN Y PALABRAS CLAVE | 1 |
| 3.ABSTRACT AND KEY WORDS | 2 |
| 4.INTRODUCCION | 3 |
| 5.HIPOTESIS Y OBJETIVO | 7 |
| 6. METODOLOGIA | 8 |
| 1. Diseño del estudio..... | 8 |
| 2. Ámbito y población de estudio | 8 |
| 3. Tamaño muestral..... | 8 |
| 4. Recogida de datos | 9 |
| 5. Selección y definición de las variables | 9 |
| 6. Plan de análisis estadístico | 10 |
| 7.ASPECTOS ETICOS Y LEGALES | 11 |
| 8.RESULTADOS | 12 |
| 9. DISCUSIÓN | 17 |
| 10. CONCLUSIONES | 21 |
| 11.BIBLIOGRAFIA | 22 |
| 12. ANEXOS | 25 |
| Anexo 1: Aprobación del Comité de Ética | 25 |
| Anexo 2: tabla de variables. | 27 |

1.RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción y objetivo principal: La osteoporosis es un desorden que produce un desequilibrio en el remodelado óseo, aumentando la actividad de los osteoclastos, encargados de la reabsorción ósea. Uno de los tratamientos utilizados es el denosumab, el cual es un Anticuerpo Monoclonal que inhibe el receptor del ligando del factor nuclear NF-KB (RANK), que tiene un papel clave en la activación de los osteoclastos y la reabsorción ósea. Al suspenderlo puede producir fracturas vertebrales, por lo que hay que usar tratamiento sellador, como por ejemplo bifosfonatos. Por ello el objetivo del estudio es determinar la proporción de pacientes con fractura vertebral tras haber recibido la última toma de denosumab mínimo hace 6 meses.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal en 64 pacientes que acudieron al servicio de Reumatología del Hospital Ruber Juan Bravo, entre los años 2022-2024 con osteoporosis, que han sido tratados con denosumab y se les había administrado la última dosis de denosumab hace mínimo 6 meses. Se recogió la información sobre la fecha de suspensión del tratamiento, si se produjo fractura vertebral tras la suspensión del tratamiento y si utilizó bifosfonatos para sellar el tratamiento.

Resultados: El porcentaje de fracturas vertebrales fue del 35.9% a los seis meses de suspender el tratamiento con denosumab. El 7.8% de los pacientes, que iniciaron el tratamiento con bifosfonatos tras suspender el tratamiento con denosumab y sufrieron fractura vertebral posterior. El tiempo medio en meses desde la suspensión del denosumab a la aparición de fractura vertebral es (media \pm dt: $11.6 \pm 5,93$). Presentar fractura previa supone un factor clínico significativo en la aparición de fracturas vertebrales tras la suspensión del denosumab.

Conclusión: El 35.9% de los pacientes del HURJB que interrumpieron el denosumab hace mínimo 6 meses sufrieron fracturas vertebrales.

Palabras clave: denosumab, osteoporosis, fractura vertebral, bifosfonatos.

3.ABSTRACT AND KEY WORDS

Background: Introduction and main objective: Osteoporosis is a disorder that produces an imbalance in bone remodeling, increasing the activity of osteoclasts, responsible for bone resorption. One of the treatments used is denosumab, which is a Monoclonal Antibody that inhibits the nuclear factor ligand receptor NF-KB (RANK), which has a key role in the activation of osteoclasts and bone resorption. When it is suspended, it can produce vertebral fractures, so that sealing treatment, such as bisphosphonates, must be used. Therefore, the aim of the study is to determine the proportion of patients with vertebral fractures after having received the last dose of denosumab at least 6 months ago

Material and methods: A descriptive, observational, retrospective, cross-sectional, retrospective study was carried out on 64 patients who attended the Rheumatology Department of the Hospital Ruber Juan Bravo between the years 2022-2024 with osteoporosis who had been treated with denosumab and who had received the last dose of denosumab at least 6 months ago. Information was collected on the date of discontinuation of treatment, whether vertebral fracture occurred after discontinuation of treatment and whether bisphosphonates were used to seal the treatment.

Results: The percentage of vertebral fractures was 35.9% six months after suspending treatment with denosumab. 7.8% of patients-initiated bisphosphonate treatment after discontinuation of denosumab treatment and suffered subsequent vertebral fractures. The mean time in months from the suspension of denosumab to the appearance of vertebral fracture is (mean \pm dt: 11.6 ± 5.93). Having a previous fracture is a clinically significant factor in the appearance of vertebral fractures after discontinuation of denosumab.

Conclusion: 35.9% of HURJB patients who discontinued denosumab at least 6 months ago suffered vertebral fractures.

Key words: denosumab, osteoporosis, vertebral fracture, bisphosphonates.

4.INTRODUCCION

La osteoporosis es una enfermedad crónica y progresiva que produce un desequilibrio en el remodelado óseo, aumentando la actividad de los osteoclastos, células multinucleadas encargadas de la reabsorción ósea.(1,2) Los osteoblastos, son las células encargados de la formación ósea y no son capaces de formar el suficiente hueso, para compensar la destrucción producida, dando lugar a una pérdida de la masa ósea, produciendo una disminución de la resistencia ósea, aumentando el riesgo de fracturas.(3,4)

El diagnóstico de osteoporosis se establece cuando la densitometría ósea T- score es menor o igual a -2,5 según criterios de la OMS en 1994, pero hay muchos factores clínicos que influyen en la presentación de osteoporosis y predisponen a fracturas por fragilidad, siendo excluidos del diagnóstico al tomar solo este dato.(5,6) Por lo que se creó la calculadora de algoritmo FRAX, la cual permite evaluar el riesgo de fractura del paciente teniendo en cuenta factores como el consumo de alcohol, fumar, fracturas previas, antecedentes de familiares con fracturas de cadera, uso de glucocorticoides, entre otros factores, además de la DMO.(7-10)

El sistema RANKL/RANK/OPG es un importante regulador del sistema de remodelado óseo.(2) Consta de tres componentes fundamentales: RANKL, es una citocina que forma parte de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) y es expresada en preosteoblastos, osteoblastos, osteocitos y células periósticas.(11,12) Se encarga de activar el receptor del ligando del factor nuclear NF-KB (RANK), son manifestados por los osteoblastos y los linfocitos T activados.(8,12,13) Al unirse RANKL al receptor RANK en los precursores de los osteoclastos hace que estos se fusionen produciendo la formación del osteoclasto maduro, los cuales se adhieren al hueso y promueven la resorción ósea mediante la liberación de diversas enzimas ácidas y líticas.(12) La osteoprotegerina (OPG) es una proteína soluble que actúa como receptor "señuelo" producida por los osteoclastos, se une al RANKL con una afinidad 500 veces mayor que al RANK, esto hace que no se activen RANK impidiendo la osteoclastogénesis y con ello la reabsorción ósea .(12,14,15)

Entre los tratamientos para la osteoporosis se encuentra el denosumab, es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2), que actúa de forma similar a la OPG uniéndose al RANKL al unirse a él con gran afinidad de forma específica, impidiendo la activación de su receptor, RANK.(8) Al impedir su interacción se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos maduros, provocando una disminución de la resorción ósea al producirse menos enzimas, promoviendo la formación ósea por los osteoblastos.(8,12,16)

Se usa en el tratamiento de la osteoporosis de mujeres postmenopáusicas reduciendo de forma significativa el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, y en hombres con riesgo elevado de fracturas.(8) También en el tratamiento por pérdida ósea causado por supresión hormonal, como en el cáncer de próstata o de mama, o al haber recibido tratamiento a largo plazo con glucocorticoides en pacientes adultos dando un riesgo elevado de fracturas.(16)

Existen una amplia cantidad de estudios que demuestran que el tratamiento con denosumab disminuye la resorción ósea, esto produjo una reducción del 68% fracturas vertebrales, además de la reducción de fracturas de cadera, no vertebrales y de muñeca.(15) También se observó un aumento de la masa ósea produciendo un aumento en la densitometría ósea (DMO) tanto a nivel de columna lumbar, cadera total, cuello femoral y radio, además de una disminución de los marcadores de resección ósea (BTM).(17–20)

Uno de los hallazgos más relevantes visto en diversos estudios, es que los aumentos en la DMO son continuos y progresivos llegando a darse incrementos medios de 21,7% en columna lumbar y de 9% en cuello femoral, hasta 10 años del inicio del tratamiento, por el contrario, con el uso de bifosfonatos a largo plazo se ha observado una estabilización de la DMO en la cadera total a los 3 A 5 años de tratamiento.(15)

Debido a todos estos hallazgos se quiso observar su influencia en la disminución de las fracturas tanto vertebrales, como no vertebrales, para poder objetivar este dato se usó como parámetro en el análisis de datos de FREEDOM, es el estudio determinante de la eficacia del denosumab, la T score totales de cadera de las DMO, dando una clara

relación entre las puntuaciones alcanzadas en el tratamiento, y la reducción del riesgo de fractura, produciéndose una estabilización en esta relación a una puntuación T de cadera de -1,5 durante el tratamiento.(21)

El uso del denosumab es un tratamiento a largo plazo, aunque a nivel de estudios el plazo máximo en el que hay constancia de sus efectos es de 10 años, no existe un límite predeterminado, depende de las circunstancias del paciente. Pudiéndose considerar en el caso que el paciente haya alcanzado un bajo riesgo de fracturas, tenga una respuesta subóptima o desarrolle hipersensibilidad u otros efectos adversos, incluso podría continuarse de forma indefinida en pacientes con alto riesgo de fractura, siempre individualizando las circunstancias.(21)

La interrupción del tratamiento con denosumab produce un efecto rebote en la actividad osteoclástica, produciendo una disminución de la DMO y un aumento de los BTM al ser un antiosteoporótico que no persiste en los huesos.(18,20) Esta circunstancia es debida a que el fármaco se elimina por el sistema reticuloendotelial, por lo que en un plazo de 6 meses, los niveles séricos son muy bajos, en cambio los bifosfonatos, se produce esta pérdida lentamente tras su finalización, porque se une a la matriz ósea.(15,22)

En otro estudio se observó en los pacientes, que habían estado 24 meses en tratamiento con denosumab, después de suspenderlo por 12 meses, se encontraban con niveles de DMO comparables a los del inicio del tratamiento.(23,24) También se vio la reversibilidad de este fenómeno al aumentar a los niveles anteriores la DMO al reintroducir el tratamiento con denosumab.(23),

Debido al rápido recambio óseo después de la interrupción del denosumab, se ha observado un aumento de fracturas vertebrales.(18,25) Ante esta situación se ha recomendado diferentes estrategias, entre las que se incluye el uso de tratamientos antirresortivos tras la suspensión del denosumab, los bifosfonatos son los más recomendados, se ha observado una disminución en la DMO menor que en pacientes a los cuales no se les puso tratamiento sellador.(16) En general en un estudio previo se

observó, que el 10,3% de los pacientes tras la suspensión de denosumab, presentaban fractura vertebral.(18)

En el Hospital Ruber Juan Bravo a la mayoría de los pacientes se les administra de forma oral, aunque se les puede administrar de manera intravenosa como oral. Se observó que el 2,9% de los pacientes en tratamiento con bifosfonatos, tras la suspensión del denosumab sufren fracturas vertebrales en estudio previo.(18)

En la consulta de reumatología del Hospital Ruber Juan Bravo se observa, que en muchas ocasiones hay servicios, que desconocen la necesidad de tratamiento con bifosfonatos y no es administrado nada más tras suspender el tratamiento con denosumab o los pacientes directamente suspenden el tratamiento sin consultar previamente, por lo que no es hasta que se ha producido una fractura vertebral y son remitidos a la consulta de reumatología, donde comienzan con el tratamiento de sellado.(18)

Debido a la variedad del tratamiento que se le dispensa tras la suspensión del denosumab y en qué momento se suministró, la prevalencia puede llegar a variar. Por ello el objetivo del estudio es determinar la proporción de pacientes con fractura vertebrales tras haber recibido la última toma de denosumab mínimo hace 6 meses en el Hospital Ruber Juan Bravo.

5.HIPOTESIS Y OBJETIVO

Hipótesis

Estudios previos determinan que se producen un 10,3 % de fracturas vertebrales tras la suspensión del tratamiento con denosumab.(18)

Por ello creemos, que el porcentaje de pacientes con fractura vertebral tras haber recibido la última toma del tratamiento del denosumab mínimo hace 6 meses es del 10,3%.

Objetivos

Objetivo principal

Determinar la proporción de pacientes con fractura vertebrales tras haber recibido la última toma de denosumab hace mínimo 6 meses.

Objetivos secundarios

1. Determinar la proporción de pacientes que se encontraban en tratamiento con bifosfonatos tras la suspensión con denosumab y sufrieron fractura vertebral.
2. Determinar tiempo medio de fractura (meses) tras la suspensión del tratamiento con denosumab.
3. Comparar los factores clínicos incluidos en el algoritmo FRAX que presentan los pacientes que sufrieron fractura vertebral y los que no la presentaron:
 - a. Socio demográficos: edad, sexo
 - b. Antropométricos: peso, altura
 - c. Hábitos: fumador, alcohol
 - d. Historia clínica: fractura previa, padres con fractura de cadera, uso de glucocorticoides, padece artritis reumatoide, antecedentes de osteoporosis secundarias, DMO de Cuello Femoral.

6. METODOLOGIA

1. Diseño del estudio

Para dar respuesta a los objetivos propuestos, se ha realizado un estudio con el siguiente diseño descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

2. Ámbito y población de estudio

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con osteoporosis que han sido tratados con denosumab y se les ha administrado la última dosis de denosumab hace mínimo 6 meses, que acuden al servicio de Reumatología del Hospital Ruber Juan Bravo entre los años 2022-2024.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con osteoporosis mayores de 18 años que acuden al servicio de reumatología del hospital Ruber Juan Bravo.
- Pacientes que se les ha administrado la última toma del denosumab mínimo hace 6 meses.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan iniciado otro tratamiento que no sea bifosfonatos tras suspensión del denosumab, antes de producirse fractura vertebral.

3. Tamaño muestral

Será necesario incluir en el estudio un mínimo de 415 pacientes que hayan suspendido el tratamiento con denosumab para estimar el porcentaje de pacientes que presentaran una fractura vertebral tras haber recibido la última toma de denosumab hace mínimo 6 meses se espera que sea del 10,3%, con una precisión del 3% y un nivel de confianza del 95%. Al calcular el tamaño muestral hemos supuesto una pérdida del 5% de las pacientes.

Aunque en un primer momento los pacientes para poder realizar el estudio serían los indicados anteriormente, finalmente el estudio se llevó a cabo con un tamaño muestral de 64 pacientes. Esto fue debido a que se incluyeron todos los pacientes con los criterios de inclusión pertenecientes al servicio de reumatología del Hospital Ruber Juan Bravo.

4. Recogida de datos

La información se obtuvo mediante la revisión de las historias clínicas para así crear una base de datos seudonimizada de los pacientes que hayan suspendido el tratamiento con denosumab del Hospital Ruber Juan Bravo.

Los datos se recogieron de forma retrospectiva, revisando las historias de los pacientes que se les haya administrado la última dosis de denosumab hace mínimo 6 meses. En estos datos se recogieron tanto si se han producido fracturas vertebrales durante la suspensión del tratamiento y cuando, si se encontraban en tratamiento con bifosfonatos tras la suspensión del tratamiento, como los factores clínicos incluidos en el algoritmo del FRAX de cada paciente.

La base de datos solo se utilizó en ámbito hospitalario sin poder extraerlo en formato papel ni diapositivas.

5. Selección y definición de las variables

Para analizar el objetivo principal se recogió la variable principal fractura vertebral, esta se tiene que haber producido tras la suspensión del denosumab. Las variables utilizadas para poder conformar la muestra del estudio fueron la fecha de la última visita al servicio de reumatología y la fecha de suspensión del tratamiento con denosumab.

Para los objetivos secundarios se extrajo información sobre si se inició tratamiento con bifosfonatos tras la suspensión denosumab, el tiempo en meses que transcurrió entre la suspensión del tratamiento y la fractura vertebral, además de si los pacientes presentaban factores clínicos del algoritmo del FRAX, los cuales son edad,

sexo, peso, altura, fumador, alcohol, fractura previa, madre con fractura de cadera, uso de glucocorticoides, padece artritis reumatoide y antecedentes de osteoporosis secundarias, además de DMO de cuello femoral, la cual se tomó la última realizada. (Anexo 2)

6. Plan de análisis estadístico

ANALISIS DESCRIPTIVO

En este estudio las variables cualitativas se han descrito mediante frecuencias absolutas y relativas (% , n) y las variables cuantitativas han sido descritas mediante media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico según distribución. La normalidad ha sido comprobada mediante métodos gráficos (Gráfico Q-Q) y de manera analítica usando una prueba estadística de Shapiro-Wilk.

ANÁLISIS BIVARIADO

- Para ver la asociación la variable bifosfonatos y la variable fractura se utilizó test Chi cuadrado.
- Para ver la asociación la variable sexo y la variable fractura se utilizó test Chi cuadrado.
- Para ver la asociación la variable edad y la variable fractura se utilizó U de Mann Whitney según distribución
- Para ver la asociación la variable fractura previa y la variable fractura se utilizó test Chi cuadrado
- Para ver la asociación la variable padre con fractura de cadera y la variable fractura se utilizó test Chi cuadrado
- Para ver la asociación la variable fumadora activo y la variable fractura se utilizó test Chi cuadrado
- Para ver la asociación la variable glucocorticoides y la variable fractura se utilizó test Chi cuadrado
- Para ver la asociación la variable artritis reumatoide y la variable fractura se utilizó test Chi cuadrado

- Para ver la asociación la variable osteoporosis secundarias y la variable fractura se utilizó test Chi cuadrado
- Para ver la asociación la variable alcohol y la variable fractura se utilizó test Chi cuadrado
- Para ver la asociación la variable DMO de Cuello Femoral y la variable fractura se utilizó a t de student

Se fijó un límite de significación estadística de $p < 0.05$

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el software JAMOVI.

7.ASPECTOS ETICOS Y LEGALES

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe con código CEImTFG63/24 (TFG_CEIM_24/63). (Anexo 1)

Se obtuvo exención por parte del Comité de Ética de solicitar consentimiento informado al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo.

El trabajo se ha realizado respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El manejo de los datos personales de los pacientes se ha realizado siguiendo lo establecido Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, la Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente en lo referente a usos de la historia clínica y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica de 14 de noviembre básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

8.RESULTADOS

Se revisaron un total de 100 historias clínicas de pacientes con osteoporosis tratados con denosumab que acudieron al servicio de reumatología en el Hospital Universitario Ruber Juan Bravo entre 2020 y 2024. Un total de 36 pacientes fueron excluidos del estudio; por lo que finalmente el estudio se realizó sobre una muestra de 64 pacientes. (Figura 1)

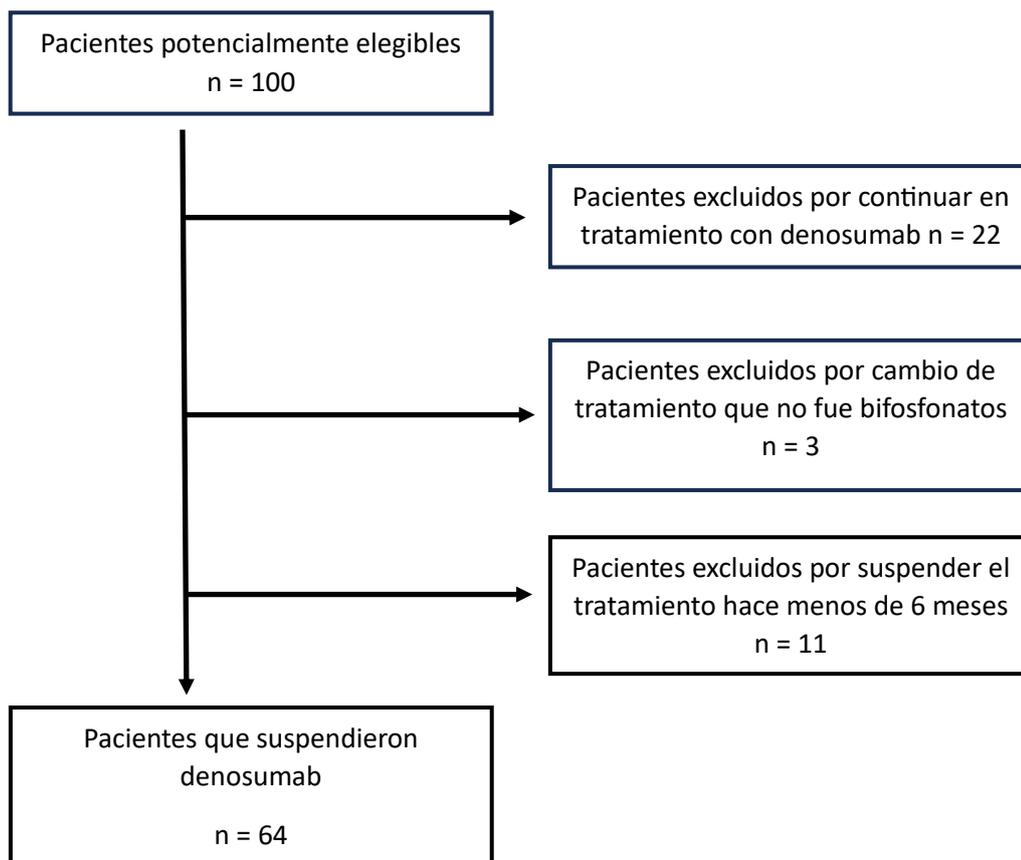


Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de pacientes en el estudio

5.1 Descripción de la muestra de estudio

Los 64 pacientes incluidos en el estudio el 100% mujeres, tenían una edad comprendida entre los 40 y los 94 años, siendo la mediana [RIC] de 74.5 [9.50] años. La tabla 1 resume las características sociodemográficas de los pacientes del estudio.

Tabla.1

Características sociodemográficas de los pacientes que suspendieron el tratamiento con denosumab hace mínimo 6 meses

| | Pacientes suspendieron denosumab (n=64) |
|---------------------|--|
| Sexo (n, %) | |
| Femenino | 64 (100) |
| Edad (mediana, RIC) | 74.5 (9.50) |

5.2 Pacientes con fracturada vertebral tras suspensión denosumab.

En el estudio se incluyeron a 64 que habían suspendido el tratamiento de denosumab hace mínimo 6 meses, de los cuales 23 (35.9%) sufrieron una fractura vertebral tras la suspensión del tratamiento y 41 (64.1%) no sufrieron fractura vertebral. (Figura 2)

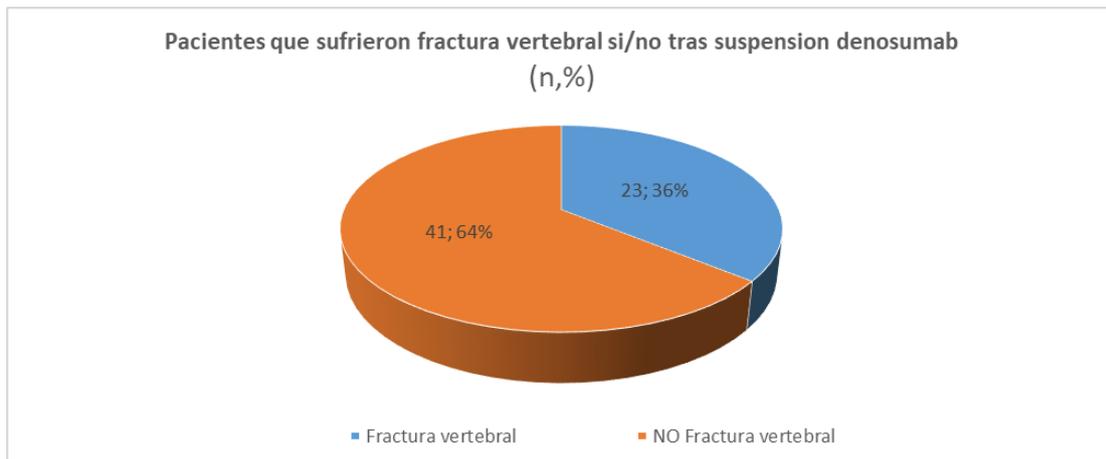


Figura 2. Pacientes que sufrieron fractura vertebral y no tras suspensión denosumab (n,%)

5.3 Tratamiento con bifosfonatos.

En los datos incluidos en el estudio se observó que los pacientes que sufrieron fractura vertebral al suspender el tratamiento con denosumab e iniciaron tratamiento con bifosfonatos tras la suspensión fueron 5 (7.8%) y los pacientes que sufrieron fractura vertebral y no iniciaron el tratamiento con bifosfonatos tras la suspensión fueron 18(28.1%). En cambio, los pacientes que no sufrieron fractura vertebral e iniciaron el tratamiento con bifosfonatos tras la suspensión fueron 36 (56.3%) y 5 (7,8%) no iniciaron el tratamiento con bifosfonatos y no sufrieron la fractura vertebral. Al comparar la

variable fractura vertebral y la toma de bifosfonatos si presenta una diferencia significativa entre ambas variables ($p < .001$). (Figura 3)

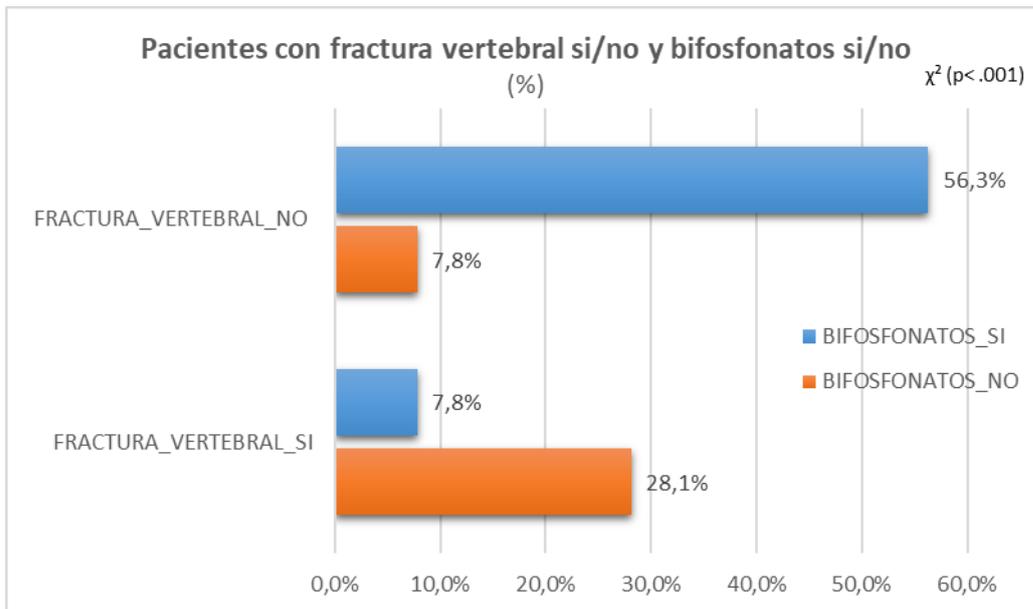


Figura 3. Porcentajes de pacientes con fractura vertebral si/no y bifosfonatos si/no

5.4 Tiempo medio de fractura vertebral.

En el momento de la recogida de datos del estudio, de los 23 pacientes que sufrieron una fractura vertebral al suspender el denosumab, de los cuales se pudo obtener el tiempo en meses transcurridos desde la suspensión del tratamiento hasta que se produjo la fractura vertebral en 10 pacientes, produciéndose una pérdida de 13 pacientes. De los pacientes incluidos el tiempo se distribuyó entre ambos sucesos se distribuye entre 6 meses y 25 meses (media \pm dt: $11.6 \pm 5,93$). El tiempo en meses entre la suspensión del tratamiento y la fractura vertebral presentó una distribución compatible con la normalidad ($p = 0,065$).

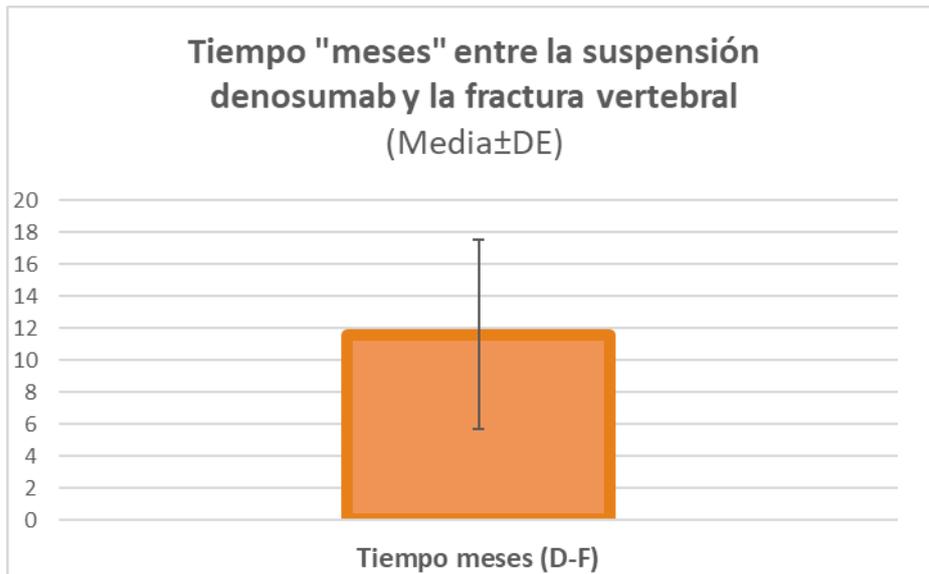


Figura 4: Tiempo "meses" (Media±DE) desde la suspensión denosumab y hasta fractura vertebral que se produjo la fractura vertebral.

5.5 Factores incluidos en el algoritmo FRAX

En la tabla 2 se resumen los factores clínicos del algoritmo del FRAX que presentaron los pacientes que sufrieron fractura vertebral tras la suspensión denosumab y los pacientes que no presentaron fractura vertebral. Al comparar la variable fractura vertebral con la cada uno de los factores del FRAX se vio que no había diferencias significativas al comparar ambas variables, edad ($p=0.716$), fumar($p=0.081$), alcohol($p=0.450$), madre fractura cadera($p=0.786$), glucocorticoides($p=0.243$), artritis reumatoide($p=0.282$), osteoporosis secundaria($p=0.771$), DMO de cuello femoral($p=0.276$), a excepción de al realizarla con la variable fractura previa que si se vio una diferencia significativa al compararla con la variable fractura vertebral ($p=0.031$).

Tabla.2

Factores del algoritmo del FRAX que presentaron los pacientes que si/no sufrieron fractura vertebral tras la suspensión del denosumab.

| | Total (n=64) | Fractura vertebral (n=23) | No fractura vertebral (n=41) | P-valor* |
|--------------------------------|--------------|---------------------------|------------------------------|----------|
| Edad (mediana, [RIC]) | 74.5 [9.50] | 75.3[6.98] | 74.6 [9.49] | 0.716 |
| Sexo (n, %) | | | | |
| Femenino | 64 (100%) | 23(100%) | 41(100%) | |
| Fumar (n, %) | | | | |
| Si | 5 (7.8 %) | 0 (0.0 %) | 5 (7.8 %) | 0.081 |
| No | 59 (92.2 %) | 23 (35.9 %) | 36 (56.3 %) | |
| Alcohol (n, %) | | | | |
| Si | 1 (1.6 %) | 0 (0.0 %) | 1 (1.6 %) | 0.450 |
| No | 63 (98.4 %) | 23 (35.9 %) | 40 (62.5 %) | |
| Fractura previa (n, %) | | | | |
| Si | 33 (51.6 %) | 16 (25 %) | 17(26.6 %) | 0.031 |
| no | 31 (48.4 %) | 7 (10.9 %) | 24 (37.5 %) | |
| Madre fractura cadera (n, %) | | | | |
| Si | 18 (28.1 %) | 6 (9.4 %) | 12 (18.8 %) | 0.786 |
| No | 46 (71.9 %) | 17 (26.6 %) | 29 (45.3 %) | |
| Glucocorticoides (n, %) | | | | |
| Si | 5 (7.8 %) | 3 (4.7 %) | 2 (3.1 %) | 0.243 |
| No | 59 (92.2 %) | 20 (31.3 %) | 39 (60.9 %) | |
| Artritis Reumatoide (n, %) | | | | |
| Si | 2 (3.1 %) | 0 (0.0 %) | 2 (3.1 %) | 0.282 |
| No | 62 (96.9 %) | 23 (35.9 %) | 39 (60.9 %) | |
| Osteoporosis secundaria (n, %) | | | | |
| Si | 10 (15.6 %) | 4 (6.3 %) | 6 (9.4 %) | 0.771 |
| No | 54 (84.4 %) | 19 (29.7 %) | 35 (54.7 %) | |
| DMO Cuello Femoral (media±dt) | -2.06±0.666 | -2.19±0.608 | -1.99±0.694 | 0.276 |

*P-valor de la prueba de Chi-cuadrado (Sexo, fumar, alcohol, fractura previa, madre fractura cadera, glucocorticoides, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria) o U de Mann Withney (Edad) o t de student (DMO Cuello Femoral) para detectar diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las cohortes de estudio

9. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue determinar la proporción de pacientes con fractura vertebrales tras haber recibido la última toma de denosumab hace mínimo 6 meses, para así poder evaluar si se produce una reversibilidad de los efectos obtenidos postratamiento. Los resultados obtenidos muestran que el 35.9% de los pacientes sufrieron fractura vertebral tras la suspensión del tratamiento.

En la hipótesis inicial se planteaba que el 10,3% de los pacientes sufrirían una fractura vertebral, sin embargo, los datos conseguidos suponen un incremento superior al triple de lo previsto. Por tanto, los hallazgos nos permiten refutar la hipótesis, pero este dato si nos permite afirmar que se produce una perdida del efecto obtenido durante el tratamiento y con ello un aumento en la incidencia de fracturas vertebrales. Esta diferencia puede deberse a que pacientes con fractura vertebral hayan sido derivados a este servicio para su valoración.

En estudio se ha demostrado la aparición de un efecto rebote en la DMO y un aumento de los BTM al suspender el denosumab, llegando perder los efectos obtenidos durante el tratamiento, lo que lleva a un aumento significativo en el riesgo de fracturas vertebrales.(18,26) En un estudio previo en el que se analizaban a 797 pacientes tras la suspensión del fármaco, la prevalencia de fractura vertebral fue del 10.3%.(18) También en otro estudio en el que el tamaño de la muestra era de 56 pacientes se registraron 192 fracturas vertebrales muchas de ellas múltiples tras la interrupción del fármaco, el 7.3% sufrió una. En ese estudio, se vio que por cada año en tratamiento con denosumab había un 11% más de riesgo de fractura múltiple con su suspensión.(27)

Los hallazgos de este estudio muestran que el 7.8% de los pacientes se encontraban en tratamiento con bifosfonatos y presentaron fractura vertebral, en comparación de los 35.9 % que sufrieron fractura, esta diferencia estadísticamente significativa entre la toma de bifosfonatos y la aparición de fractura vertebral fue analizada en estudios anteriores donde se postula que el uso de bisfosfonatos tras la suspensión de denosumab ayuda conservar los niveles de DMO conseguidos durante el tratamiento, además de disminuir el riesgo de fractura vertebral.(18)

Con respecto al tiempo medio en meses entre la suspensión del denosumab y la aparición de fracturas vertebrales, en el estudio muestra un tiempo medio en meses de (media \pm dt: 11.6 \pm 5,93), similar al estudio de 56 pacientes en el que fue de 11 meses, podemos ver un retraso de 5 meses desde los 6 meses en el que el efecto del denosumab ha desaparecido produciéndose el efecto rebote.(27)

Por último, se analiza los factores clínicos incluidos en el algoritmo del FRAX con el suceso que ocurra o no una fractura vertebral tras la suspensión del denosumab. Se decide excluir a los factores clínicos de la talla y el peso del estudio, debido a que solo se consiguieron recopilar datos de 12 pacientes de los 64. Al analizar el resto de los factores clínicos asociados al riesgo de presentar una fractura tras la suspensión del denosumab, solo se detecta una diferencia significativa con la situación de haber presentado una fractura previa.

Esta relación también la podemos ver en otros estudios, lo cual nos indica que haber sufrido en el pasado fractura nos hace más susceptible sufrir una con el fin del tratamiento. Hay que añadir que en estudios precedentes también se vio una relación significativa entre la posibilidad de producirse una fractura vertebral y que la madre haya padecido una fractura de cadera, así como la diferencias en la DMO postratamiento.(18,27)

Entre las fortalezas del estudio es haber realizado un abordaje del fármaco denosumab desde la fase tras la suspensión, el cual es la etapa menos explorada en este fármaco. Viendo las consecuencias de ella como la fractura vertebral, además de recopilar información tanto de los factores clínicos incluidos en el algoritmo del FRAX que pueden afectar en esta fase, el hecho de si se encontraban en tratamiento con bifosfonatos y el tiempo medio en darse la fractura.

Una de las limitaciones del estudio es el tamaño muestral el cual solo se pudo llegar a 64 pacientes, debido a que solo se tubo acceso a los datos del servicio de reumatología del hospital Ruber Juan Bravo. Al no haber grupo control no se puede llegar a asegurar que los factores clínicos asociados a la fractura y la propia fractura se deban al hecho de suspender el denosumab, y no al hecho de padecer la propia enfermedad

de la osteoporosis. Tampoco se recopilaban datos analíticos, que nos hubiesen permitido ver más fielmente el nivel de remodelado óseo que presentaban los pacientes.

Como hemos comentado, podría existir un posible sesgo de selección debido a la limitación de acceso a pacientes, esto hace que los datos analizados no representen al conjunto de la población. Para poder minimizar su impacto en próximos estudios se puede llegar a plantear el hecho de realizar un estudio multicéntrico, entre los distintos hospitales de la comunidad de Madrid.

De igual manera, se puede dar un sesgo de confusión esto es debido a que los pacientes en tratamiento con denosumab presentan osteoporosis de alto grado de severidad. La propia enfermedad puede ser la causa de las fracturas vertebrales o haber contribuido en una mayor medida que haber interrumpido el tratamiento, para minimizar este impacto en próximos estudios se puede realizar un análisis multivariante incluyendo la DMO como covariable, para así tener en cuenta la osteoporosis.

El principal aporte de este estudio es haber analizado la prevalencia de fracturas vertebrales tras la suspensión del denosumab, lo cual avala el efecto rebote en la actividad de los osteoclastos produciendo consecuencias significativas en la salud de los pacientes. Por otra parte, apoya la transición terapéutica a bifosfonatos, al verse una relación significativa entre el menor porcentaje de fracturas y su uso, también hay que resaltar la fractura previa como factor importante para el riesgo de fractura.

El estudio se relaciona directamente con el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3, ya que busca mejorar la salud y el bienestar de todas las personas, con un especial enfoque mayor en la población más envejecida, debido a que son más vulnerables a sufrir osteoporosis y quienes presentan las consecuencias de la enfermedad. La prevención de las fracturas vertebrales en esta situación es fundamental mediante una atención sanitaria continuada del paciente además de la administración del correspondiente tratamiento secuencial con bifosfonatos basado en la evidencia de los múltiples estudios realizados y así poder disminuir la incidencia de efectos adversos prevenibles, los cuales contribuyen a la dependencia y discapacidad de los pacientes.

Para futuras investigaciones sería recomendable poder realizar un estudio multicéntrico en el cual también se contemplase la posibilidad de que los pacientes presenten múltiples fracturas vertebrales, ya que esta situación es propensa a ello. Así mismo, poder seguir durante un mayor periodo de tiempo a los pacientes, en donde se incluya periódicamente evaluaciones de sus biomarcadores de remodelado óseo y como se va desarrollando tras la suspensión del denosumab.

En esa misma línea, sería conveniente realizar protocolos de transición a bifosfonatos tras suspender el denosumab, de modo que los profesionales de los distintos servicios obtengan este conocimiento, haciendo hincapié en la monitorización del tratamiento mediante DMO y marcadores de recambio óseo tras la desescalada.

Una de las principales dificultades encontradas fue en la revisión de las historias clínicas, ya que había muchos pacientes que no cumplían todos los criterios necesarios limitando el alcance estadístico del estudio. La recopilación de datos también supuso un gran reto debido a que el hospital se encontraba en un cambio del sistema informático, habiendo información incompleta en el registro de datos actual teniendo que cambiar entre ambos sistemas donde había datos a los cuales ya no se podía tener acceso. También añadir como estudiante, la dificultad que supuso gestionar el tiempo sobre todo en la recogida de datos con la asistencia a rotaciones prácticas en centros de salud periféricos.

10. CONCLUSIONES

1. El porcentaje de fracturas vertebrales fue del 35.9% a los seis meses de suspender el tratamiento con denosumab, supuso un incremento superior al triple de lo previsto (10,3%).
2. El 7.8% de los pacientes iniciaron el tratamiento con bifosfonatos tras suspender el tratamiento con denosumab y sufrieron fractura vertebral posterior.
3. El 56.3% de los pacientes iniciaron el tratamiento con bifosfonatos tras suspender el tratamiento con denosumab y no sufrieron fractura vertebral, su uso se asocia a una menor incidencia de fracturas.
4. El tiempo medio en meses desde la suspensión del denosumab a la aparición de fractura vertebral es (media \pm dt: 11.6 \pm 5,93).
5. Haber presentado fractura previa supone un factor clínico significativo en la aparición de fracturas vertebrales tras la suspensión del denosumab.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Veis DJ, O'Brien CA. Osteoclasts, Master Sculptors of Bone. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 24 de enero de 2023;18(1):257-81.
2. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(Suppl 1):S1.
3. Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab.* 30 de junio de 2021;36(3):544-52.
4. Ponzetti M, Rucci N. Osteoblast Differentiation and Signaling: Established Concepts and Emerging Topics. *Int J Mol Sci.* 22 de junio de 2021;22(13):6651.
5. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* diciembre de 2022;17(1):58.
6. 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.* enero de 2020;31(1):1-12.
7. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull.* 13 de abril de 2020;Idaa005.
8. on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF), Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 18 de enero de 2019;30(1):3-44.
9. 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.* octubre de 2022;33(10):2049-102.
10. Schini M, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey EV. An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 24 de octubre de 2023;47(3):501-11.
11. Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, Jafarnejad S. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. Deligianni D, editor. *BioMed Res Int.* enero de 2020;2020(1):6910312.
12. Infante M, Fabi A, Cognetti F, Gorini S, Caprio M, Fabbri A. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. *J Exp Clin Cancer Res.* diciembre de 2019;38(1):12.
13. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* mayo de 2008;473(2):139-46.

14. Nelson CA, Warren JT, Wang MWH, Teitelbaum SL, Fremont DH. RANKL Employs Distinct Binding Modes to Engage RANK and the Osteoprotegerin Decoy Receptor. *Structure*. noviembre de 2012;20(11):1971-82.
15. Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv Ther*. enero de 2022;39(1):58-74.
16. FICHA TECNICA PROLIA 60 mg SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10618003/FT_10618003.html
17. Curtis JR, Arora T, Liu Y, Lin TC, Spangler L, Brunetti VC, et al. Comparative effectiveness of denosumab vs alendronate among postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 5 de agosto de 2024;39(7):826-34.
18. Burckhardt P, Faouzi M, Buclin T, Lamy O, and the Swiss Denosumab Study Group. Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases. *J Bone Miner Res*. 1 de diciembre de 2020;36(9):1717-28.
19. Tutaworn T, Nieves JW, Wang Z, Levin JE, Yoo JE, Lane JM. Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risedronate: a retrospective study. *Osteoporos Int*. marzo de 2023;34(3):573-84.
20. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 2011;96(4):972-80.
21. Ferrari S, Libanati C, Lin CJF, Brown J, Cosman F, Czerwiński E, et al. Relationship Between Bone Mineral Density *T*-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *J Bone Miner Res*. 1 de junio de 2019;34(6):1033-40.
22. Kim TY, Bauer DC, McNabb BL, Schafer AL, Cosman F, Black DM, et al. Comparison of BMD Changes and Bone Formation Marker Levels 3 Years After Bisphosphonate Discontinuation: FLEX and HORIZON-PFT Extension I Trials. *J Bone Miner Res*. 1 de mayo de 2019;34(5):810-6.
23. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. agosto de 2008;43(2):222-9.
24. Casado E, Neyro J. Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias. *Rev Osteoporos Metab Miner*. diciembre de 2021;13(4):107-16.
25. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de febrero de 2017;102(2):354-8.
26. Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon: A Narrative Review. *J Clin Med*. 4 de enero de 2021;10(1):152.

27. Sosa-Henríquez M, Torregrosa O, Déniz A, Saavedra P, Ortego N, Turrión A, et al. Multiple vertebral fractures after suspension of denosumab. A series of 56 cases. *Int J Clin Pract* [Internet]. octubre de 2021 [citado 18 de abril de 2025];75(10). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14550>

12. ANEXOS

Anexo 1: Aprobación del Comité de Ética



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que ha sido revisada la documentación presentada por la Investigadora principal Dña. Sonsoles Renilla Arroyo, alumna de la Facultad de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, en la que se incluyen los cambios solicitados en el informe favorable condicionado, emitido por el CEIm de este Hospital, en la reunión que tuvo lugar el día jueves, 28 de noviembre de 2024 (A11/24), en relación a la evaluación del Trabajo fin de Grado titulado: “**Fractura vertebral tras haber recibido la última toma del tratamiento del denosumab mínimo hace 6 meses**”.

- **Protocolo:** Versión 2.0, 17/12/2024

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Sonsoles Renilla Arroyo, alumna del Grado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora principal y cuya tutora es la Dra. Susana Gerechter, del Servicio de Reumatología de nuestro centro.

Lo que firmo en Getafe, a 19 de diciembre de 2024.

Edo.: D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Presidente del CEIm
Hospital Universitario de Getafe

CEImTFG63/24 (TFG_CEIM_24/63)

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe.

HACE CONSTAR QUE:

Que la composición del CEIm, en la reunión en la que ha sido evaluado el Trabajo fin de Grado titulado: **“Fractura vertebral tras haber recibido la última toma del tratamiento del denosumab mínimo hace 6 meses”**. Versión 2.0, 17/12/2024

Es la siguiente:

| | |
|--------------------|--|
| Presidente | D. Óscar Peñuelas Rodríguez |
| Vicepresidenta | Dña. Mª Teresa Ramírez López |
| Secretaria Técnica | Dña. Isabel Sánchez Muñoz |
| Vocales | <p>Dña. Rocío Álvarez Nido</p> <p>Dña. Mercedes M. Cavanagh</p> <p>Dña. Marina Carbonero García</p> <p>Dña. Ana Isabel Castillo Varón</p> <p>Dña. Patricia Cuenca Gómez</p> <p>Dña. Irene Cuadrado Pérez</p> <p>Dña. Mª Concepción García Escudero</p> <p>Dña. Marta González Bocanegra</p> <p>Dña. Olga Laosa Zafra</p> <p>Dña. Teresa Molina García</p> <p>D. Alfonso Monereo Alonso</p> <p>Dña. Rocío Queipo Matas</p> <p>D. Javier Sánchez-Rubio Ferrández</p> <p>Dña. Ana Rosa Solórzano Martín</p> |

CEImTFG63/24 (TFG_CEIM_24/63)

Anexo 2: tabla de variables.

| Variable medida | Categoría/unidad de | Explicación (si lo requiere) |
|--|-----------------------------------|---|
| Principal | | |
| Fractura | Cualitativa: fractura si o no | |
| Secundarias | | |
| Fecha del último seguimiento del paciente o fractura | Cuantitativa | Si el estatus del paciente es fracturado se podrá la fecha de la fractura, si no se ha fracturado la fecha del último seguimiento |
| Fecha de la última administración de denosumab | Cuantitativa | |
| Tiempo entre la última administración del denosumab y la fractura | Cuantitativa | Se incluirá el número de meses que ha pasado entre la suspensión del denosumab y la fractura |
| Bifosfonatos | Cualitativa: si o no | Si se encontraba en tratamiento con bifosfonato tras la suspensión del tratamiento el tratamiento con denosumab |
| Sexo | Cualitativa: femenino o masculino | |
| Edad | Cuantitativa. Años | |

| | | |
|-------------------------------------|----------------------|---|
| Peso | Cuantitativa: kg | |
| Estatura | Cuantitativa: cm | |
| Fractura previa | Cualitativa: si o no | <p>La fractura previa se recogerá las causadas antes de la interrupción del denosumab.</p> <p>El termino fractura previa se refiere a las fracturas producidas durante la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido.</p> |
| Madre con fractura de cadera | Cualitativa: si o no | |
| Fumador activo | Cualitativa: si o no | |
| Glucocorticoides | Cualitativa: si o no | <p>Paciente que esté tomando corticosteroides actualmente o los ha tomado durante más de tres meses a 5mg de prednisolona al día o más</p> |
| Artritis reumatoide | Cualitativa: si o no | |
| Osteoporosis secundaria | Cualitativa: si o no | <p>Osteoporosis secundaria se refiere a pacientes en presentan patologías asociadas a la osteoporosis, entre la que se encuentran diabetes tipo I</p> |

| | | |
|------------------------------|----------------------|--|
| | | osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición o malabsorción o hepatopatía crónicas |
| Alcohol | Cualitativa: si o no | Sí consume 3 o más dosis de alcohol al día. |
| DMO de Cuello Femoral | Cuantitativa | |