

|  | DOCUMENT | CODI | DATA | REV | - 1 - |
|--|---|-----------|------------|-----|-------------|
| | protocol de prevenció i tractament de l'osteoporosi i fractures en pacients amb covid + que reben glucocorticoïdes Propera revisió: mes 20xx | xx-xx-000 | 09/06/2020 | | Pàg. 1 de 9 |

PROTOCOL DE PREVENCIÓ I TRACTAMENT DE L'OSTEOPOROSI I FRACTURES EN PACIENTS AMB COVID + QUE REBEN GLUCOCORTICOIDES

| ELABORAT PER: | REVISAT PER: | APROVAT PER: |
|--|--|--|
| Servei de Reumatologia 04-06-2020 | Dr. Jordi Gratacós Servei de Reumatologia 08-06-2020 | Òrgan Col·legiat 09/06/2020 |

| | DOCUMENT | CODI | DATA | REV | - 2 - |
|--|---|-----------|------------|-----|-------------|
|  | protocol de prevenció i tractament de l'osteoporosi i fractures en pacients amb covid + que reben glucocorticoides Propera revisió: mes 20xx | xx-xx-000 | 09/06/2020 | | Pàg. 2 de 9 |

INTRODUCCIÓ

El tractament dels pacients amb infecció per COVID-19 que presenten criteris de gravetat inclou l'administració de glucocorticoides a dosis altes.

En el protocol de maneig terapèutic de la infecció per COVID-19 del nostre hospital es recomana l'administració de metilprednisolona a dosis de 120-160 mg/dia ev, o dexametasona a dosis de 20-30 mg/dia, durant 3 dies consecutius en casos de pneumònia greu o en progressió¹. Aquesta mateixa pauta, o una altra similar, en ocasions es repeteix en el curs evolutiu d'un mateix pacient.

Els glucocorticoides, especialment quan s'administren a dosis altes, encara que sigui durant un període curt de temps, tenen un efecte negatiu sobre l'esquelet, disminuint de forma ràpida la densitat mineral òssia i augmentant el risc de fractura per fragilitat. Aquesta fragilitat que, s'expressa sobretot en el risc de fractura vertebral, contribueix a un increment de morbiditat i mortalitat dels pacients².

Hem de tenir en compte que els pacients ingressats per COVID-19 sovint tenen altres factors de risc de fractura associats com edat avançada, tabaquisme, malalties cròniques osteopenitzants. La immobilització prolongada produïda per l'enllitament contribuirà de forma notable a la pèrdua de massa òssia, que pot arribar a ser d'un 4% en os trabecular en un mes³.

L'eina FRAX és una qüestionari molt simple disponible a internet on a partir d'una sèrie de factors de risc de fractura proporciona el risc absolut de fractura a 10 anys d'un pacient⁴.

La Sociedad Española de Reumatología recomana tractar amb fàrmacs eficaços en la prevenció de fractures de forma precoç als pacients que inicien tractament amb glucocorticoides, especialment si les dosis són altes⁵.

Els bisfosfonats orals (alendronat i risedronat) i intravenosos (àcid zoledrònic) han demostrat eficàcia en la reducció del risc de fractura en pacients tractats amb glucocorticoides⁶.

L'àcid zoledrònic és un bisfosfonat intravenós d'administració anual que té un efecte antirressortiu potent i ràpid amb molt bona biodisponibilitat i sense els problemes de mala adherència que tenen els orals. Aquest tractament és molt econòmic (menys de 15€), està disponible a Farmàcia de l'Hospital i es pot administrar en pacients enllitats durant l'ingrés, el que el converteix en el tractament idoni per aquests pacients⁷.

|  | DOCUMENT | CODI | DATA | REV | - 3 - |
|--|---|-----------|------------|-----|-------------|
| | protocol de prevenció i tractament de l'osteoporosi i fractures en pacients amb covid + que reben glucocorticoides Propera revisió: mes 20xx | xx-xx-000 | 09/06/2020 | | Pàg. 3 de 9 |

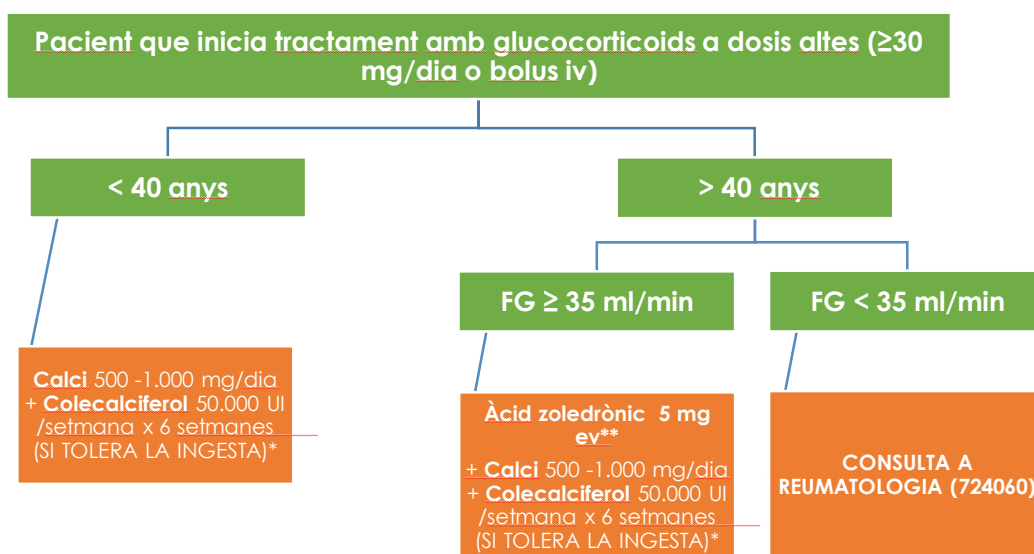
Com a alternativa als bisfosfontats disposem de denosumab (anticòs monoclonal anti-RANKL amb efecte antiresortiu) o teriparatida (PTH recombinant amb efecte osteoformador)⁵.

En una pandèmia com la de la infecció per COVID-19, la identificació i tractament dels pacients que reben glucocorticoides a dosis altes i/o que tenen altres factors de risc de fractura pot evitar una futura "epidèmia" de fractures per fragilitat.

PROTOCOL

1. PREVENCIÓ D'OSTEOPOROSI I FRACTURES EN EL PACIENT INGRESSAT AMB CRITERIS DE GRAVETAT

En aquests pacients es tindrà en compte l'edat i la funció renal.



*En pacients que tolerin la ingesta: Calci 500 mg/dia si prenen dieta, o 1.000 mg/dia (repartit en 2 preses) si estan amb dieta famis. El calci s'administra preferentment després o durant els àpats.

Alternativa a colecalciferol: calcifediol 16.000 UI/setmana durant 4 setmanes. Aquesta pauta de vitamina D ha de seguir-se amb una pauta de manteniment: 50.000 UI de colecalciferol o 16.000 UI de calcifediol cada mes.

**Contraindicat en insuficiència renal greu (FG <35 ml/min) i en casos d'hipocalcèmia. S'administra diluït en 250 cc de SF en infusió continua durant un mínim de 15 minuts. Alguns pacients poden experimentar una síndrome pseudogripal hores després de l'administració, motiu pel qual es recomanable administrar 1g Paracetamol oral o ev després de la infusió d'àcid zoledrònic.

2. PREVENCIÓ D'OSTEOPOROSI I FRATURES EN EL PACIENT INGRESSAT ESTABLE O CONVALESCENT

El maneig d'aquests pacients es farà en 3 passos:

| | DOCUMENT | CODI | DATA | REV | - 4 - |
|--|--|-----------|------------|-----|-------------|
|  | protocol de prevenció i tractament de l'osteoporosi i fractures en pacients amb covid + que reben glucocorticoides | xx-xx-000 | 09/06/2020 | | Pàg. 4 de 9 |
| | Propera revisió: mes 20xx | | | | |

1. **Identificar** els pacients que han rebut o rebran glucocorticoids
2. **Avaluar** els factors de risc de fractura (es recomana l'eina FRAX, que expliquem més endavant)
3. **Tractar** en funció de l'edat, la funció renal i el risc de fractura

Avaluació del risc de fractura segons FRAX

L'eina FRAX està disponible de forma gratuïta en internet i permet calcular el **risc absolut de fractura a 10 anys** en pacients majors de 40 anys a diferents països.

FRAX proporciona el **risc absolut de fractura major**, que inclou vèrtebra, húmer, radi distal i maluc; i el **risc de fractura de maluc a 10 anys**.

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: **España**
Nombre/ID:
Sobre los Factores de riesgo

Cuestionario:

| | |
|--|--|
| <p>1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento Edad: <input type="text"/> Fecha de Nacimiento: A: <input type="text"/> M: <input type="text"/> D: <input type="text"/></p> <p>2. Sexo <input type="radio"/> Hombre <input type="radio"/> Mujer</p> <p>3. Peso (kg) <input style="width: 80px;" type="text"/></p> <p>4. Estatura (cm) <input style="width: 80px;" type="text"/></p> <p>5. Fractura previa <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí</p> <p>6. Padres con Fractura de Cadera <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí</p> <p>7. Fumador Activo <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí</p> <p>8. Glucocorticoides <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí</p> <p>9. Artritis Reumatoide <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí</p> | <p>10. Osteoporosis secundaria <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí</p> <p>11. Alcohol, 3 o más dosis por día <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí</p> <p>12. DMO de Cuello Femoral <input type="text"/> Seleccione BMD <input type="text"/></p> <p style="text-align: right;"><input type="button" value="Clear"/> <input type="button" value="Calculate"/></p> |
|--|--|

Es recomana calcular el FRAX en tots els pacients majors de 50 anys que hagin de rebre tractament amb glucocorticoides. Normalment el càlcul es pot fer en menys d'un minut.

Per calcular el FRAX a la nostra població s'ha d'accedir a aquest enllaç: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>

No cal introduir la data de naixement. Només cal respondre les següents preguntes:

1. Edat
2. Sexe
3. Pes (en Kg)
4. Alçada (en cm)

|  | DOCUMENT | CODI | DATA | REV | - 5 - |
|--|---|-----------|------------|-----|-------------|
| | protocol de prevenció i tractament de l'osteoporosi i fractures en pacients amb covid + que reben glucocorticoides Propera revisió: mes 20xx | xx-xx-000 | 09/06/2020 | | Pàg. 5 de 9 |

5. Si ha patit o no una fractura prèvia per fragilitat (no traumàtica) en la vida adulta
6. Si el seu pare o mare han patit una fractura de maluc
7. Si és fumador actiu
8. Si ha rebut o rebrà glucocorticoides. Aquí sempre marcarem SÍ.
9. Si té una Artritis Reumatoide
10. Si té una altra causa d'osteoporosi secundària. En aquest cas es marcarà sempre que si doncs la immobilització es una causa d'osteoporosi secundària. Marcar aquesta casella si el pacient és diabètic, té una hepatopatia crònica, una insuficiència renal crònica, una menopausa precoç o una malabsorció crònica (Crohn, Colitis Ulcerosa, celiàquia...)
11. Si pren habitualment 3 o més dosis diàries d'alcohol
12. La pregunta sobre la DMO és opcional i per tant la podem deixar en blanc

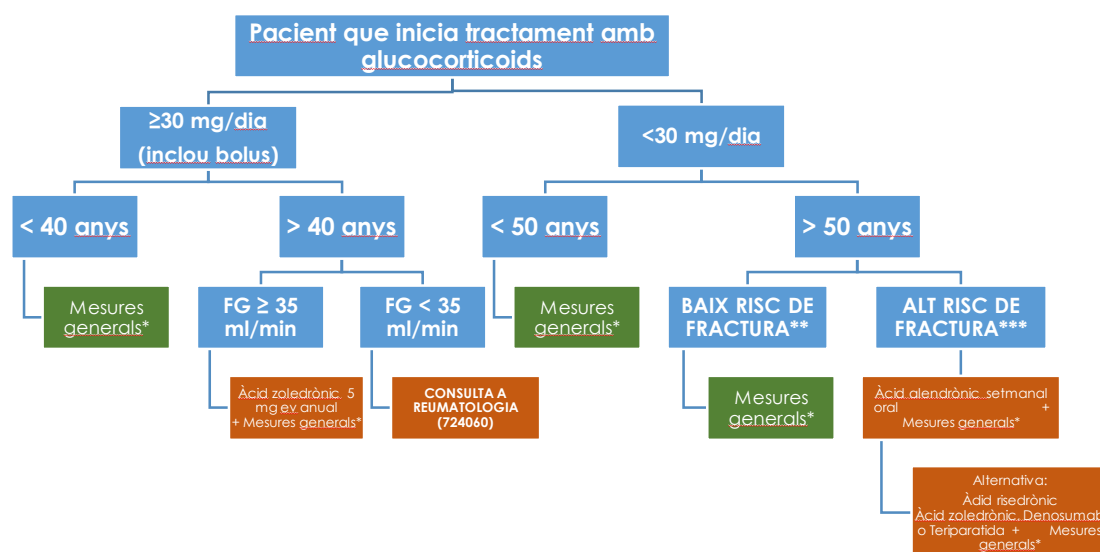
Clicarem a **"CALCULAR"** i l'eina ens proporcionarà 2 valors:

- Risc de **fractura major** osteoporòtica a 10 anys (vèrtebra, radi, húmer i maluc)
- Risc de **fractura de maluc** a 10 anys

Classificarem els pacients en:

- **ALT RISC DE FRACTURA:** Si FRAX fractura major $\geq 10\%$ o FRAX fractura maluc $\geq 3\%$
- **BAIX RISC DE FRACTURA:** Si FRAX fractura major $< 10\%$ i FRAX fractura maluc $< 3\%$

Algorisme de tractament



*Mesures generals: Calci (500 mg/dia) + Vitamina D (50.000 UI colecalciferol o 16.000 UI calcidiol mensual) + Recomanar hàbits de vida saludables

| | DOCUMENT | CODI | DATA | REV | - 6 - |
|--|--|-----------|------------|-----|-------------|
|  | protocol de prevenció i tractament de l'osteoporosi i fractures en pacients amb covid + que reben glucocorticoides | xx-xx-000 | 09/06/2020 | | Pàg. 6 de 9 |
| | Propera revisió: mes 20xx | | | | |

****BAIX RISC DE FRACTURA:** Si el pacient no té fractures prèvies, ni diagnòstic d'osteoporosi ni alt risc de fractura segons FRAX (FRAX maluc <3% i FRAX major <10%).

*****ALT RISC DE FRACTURA:** Si fractura prèvia per fragilitat, diagnòstic previ d'osteoporosi o alt risc de fractura segons FRAX (FRAX maluc ≥3% o FRAX major ≥10%).

Mesures generals

En tots els pacients es recomanen unes mesures generals que en el seu conjunt disminueixen el risc de fractura, amb o sense tractaments farmacològics per l'osteoporosi.

Aquestes mesures inclouen:

- **Evitar la ingesta d'alcohol**
 - **Deixar de fumar**
 - **Fer exercici** de càrrega, com caminar cada dia 30-60 minuts
 - **Evitar fer esforços**, com agafar pesos del terra amb els braços
 - **Prendre el sol** cada dia de 15-30 minuts entre els mesos de Març i Octubre, evitant a l'estiu les hores de màxima irradiació.
 - **Suplementació amb calci.** Es recomana la ingesta de 1.000-1.200 mg/dia de calci, incloent dieta i suplementos.
- En pacients que prenen dieta pot ser suficient la suplementació de 500 mg/dia de calci. En pacients que estan amb dieta famis però toleren tractaments orals es pot administrar 500 mg/12 hores.
- En pacients en els que no és possible administrar calci via oral per que no toleren la ingesta es recomana iniciar la suplementació tan aviat com sigui possible.
- Els suplementos de calci s'administraran durant o després dels àpats.
- **Suplementació amb vitamina D.** Es recomana l'administració de vitamina suficient com per mantenir nivells de 25-hidroxivitamina D >30 ng/ml^{8,9}.

Si no tenim determinació de 25-hidroxivitamina D:

- o 50.000 UI colecalciferol o 16.000 UI calcifediol cada setmana durant 4 setmanes. Després dosi de manteniment.

Si tenim determinació de 25-hidroxivitamina D:

- o <10 ng/ml: Calcifediol 180.000 UI en una única dosi o 16.000 UI/3 dies a la setmana durant 4 setmanes. Després dosi de manteniment.

| | DOCUMENT | CODI | DATA | REV | - 7 - |
|--|---|-----------|------------|-----|-------------|
|  | protocol de prevenció i tractament de l'osteoporosi i fractures en pacients amb covid + que reben glucocorticoides Propera revisió: mes 20xx | xx-xx-000 | 09/06/2020 | | Pàg. 7 de 9 |

- 10-30 ng/ml: 50.000 UI de colecalciferol cada setmana durant 6 setmanes o 16.000 UI de calcifediol cada setmana durant 4 setmanes. Després dosi de manteniment.
- > 30 ng/ml: Dosi de manteniment.

Dosi de manteniment: 50.000 UI de colecalciferol o 16.000 UI de calcifediol cada mes

Tractament farmacològic

En pacients amb més alt risc de fractura (veure algoritme) s'administrarà un tractament per l'osteoporosi induïda per glucocorticoides, amb eficàcia per reduir el risc de fractura i que se ajusti a la situació d'ingrés hospitalari en contingència COVID.

- Àcid zoledrònic

Bisfosfonat potent amb efecte antiresortiu, que a dosi de 5 mg per via intravenosa un cop a l'any ha demostrat eficàcia en la reducció del risc de fractura. La biodisponibilitat és del 100%.

Està contraindicat en insuficiència renal amb FG <35 ml/min i en casos d'hipocalcèmia.

S'administra diluït en 250 cc de SF en infusió continua durant un mínim de 15 minuts.

Alguns pacients poden experimentar una síndrome pseudogripal hores després de l'administració, motiu pel qual es recomanable administrar 1g Paracetamol oral o ev immediatament després de la infusió.

- Àcid alendrònic

Bisfosfonat oral amb efecte antiresortiu, que a dosi de 70 mg a la setmana ha demostrat eficàcia en la reducció del risc de fractura. Els bisfosfonats orals tenen una baixa biodisponibilitat i s'han d'administrar en dejú (mínim 30 minuts abans d'esmorzar).

Després de la seva administració el pacient ha d'estirar-se durant almenys 1 hora. En pacients que no tolerin el dejuni es pot administrar àcid risedrònic gastroresistent (Actonel gastroresistente) 35 mg a la setmana just després d'esmorzar.

En pacients que no tolerin la via oral es pot administrar àcid zoledrònic.

- Denosumab

| | DOCUMENT | CODI | DATA | REV | - 8 - |
|--|---|-----------|------------|-----|-------------|
|  | protocol de prevenció i tractament de l'osteoporosi i fractures en pacients amb covid + que reben glucocorticoides Propera revisió: mes 20xx | xx-xx-000 | 09/06/2020 | | Pàg. 8 de 9 |

Anticòs monoclonal anti-RANKL amb efecte antiresortiu molt potent. A dosi de 60 mg cada 6 mesos per via subcutània ha demostrat eficàcia en la reducció del risc de fractura. No s'elimina pel ronyó, motiu pel qual es pot administrar en pacients amb insuficiència renal. S'ha d'assegurar una suplementació de calci i vitamina D, per reduir el risc d'hipocalcèmia. Pot ser una alternativa en pacients amb contraindicació a bisfosfonats. Abans d'indicar denosumab poseu-vos en contacte amb Reumatologia.

- **Teriparatida**

PTH recombinant amb efecte osteoformador. A dosi de 20 mcg cada dia per via subcutània durant 2 anys ha demostrat eficàcia en la reducció del risc de fractura.

Està indicada en pacients que ja han patit fractures prèvies i tenen un alt risc de fractura.

Està contraindicada en pacients amb hipercalcèmia, hiperparatiroidisme primari, augment de les fosfatases alcalines de causa no clara, antecedent de radioteràpia o neoplàsia activa.

Abans d'indicar teriparatida poseu-vos en contacte amb Reumatologia.

Criteris de consulta a Reumatologia

Podeu contactar amb el servei de Reumatologia (Busca 724060) en les següents situacions:

1. Pacients tributaris de tractament antiresortiu i amb insuficiència renal avançada (FG<35 ml/min)
2. Pacients amb 2 o més fractures prèvies per fragilitat
3. Abans d'indicar denosumab o teriparatida
4. Qualsevol dubte de diagnòstic o tractament

Referències

1. Protocol de tractament farmacològic COVID.
<http://www.tauli.cat/blogsinterns/coronavirus/wp-content/uploads/sites/10/2020/04/Protocol-de-tracament-farmacològic-1.pdf>
2. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int.* 2004 Apr;15(4):323-8.
3. Eina FRAX. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>

| | DOCUMENT | CODI | DATA | REV | - 9 - |
|--|---|-----------|------------|-----|-------------|
|  | protocol de prevenció i tractament de l'osteoporosi i fractures en pacients amb covid + que reben glucocorticoides Propera revisió: mes 20xx | xx-xx-000 | 09/06/2020 | | Pàg. 9 de 9 |

4. Vico L, Collet P, Guignandon A, Lafage-Proust MH, Thomas T, Rehaillia M, Alexandre C. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1607-11.
5. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, Fiter Aresté J, Gifre L, Gómez Vaquero C, Candelas Rodríguez G, Francisco Hernández FM, Guañabens Gay N. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2019 Jul -Aug;15(4):188-210.
6. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018 Jul;61(1):7-16.
7. Fitxa tècnica àcid zoledrònic.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78126/FT_78126.html
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30.

Larrosa M, Gratacós J, Fernández ME, Berlanga E, Casado E, Gómez A, Real J. Administración de calcidiol y valores séricos de 25-OHD. ¿Qué pauta clínica utilizar?. *Rev Esp Reumatol*. 2003; 30 (10): 548-53.