

“Vacaciones farmacológicas” en mujeres tratadas por osteoporosis posmenopáusica

MICHAEL R. McCLUNG, MD*

Resumen

La terapia a largo plazo de la osteoporosis posmenopáusica es necesaria para proporcionar una reducción persistente en el riesgo de fractura.

La atenuación gradual de la protección contra la fractura por fragilidad junto con la posibilidad de una disminución del riesgo de fracturas con características atípicas al interrumpir el tratamiento con bifosfonatos ofrece la posibilidad de interrumpir temporalmente esa terapia después de 3 a 5 años en pacientes que ya no tienen un alto riesgo de fractura.

Para pacientes que permanecen en alto riesgo de fractura después de 3 a 5 años de terapia con bifosfonatos el cambio a denosumab es una opción atractiva, aunque no hay evidencia sobre el efecto de la interrupción en riesgo de fractura.

No hay límite de tiempo para la duración del tratamiento con denosumab y no hay justificación para interrupción de esa terapia.

Si se suspende la terapia con denosumab, el tratamiento con otro agente antirresortivo debe ser considerado para prevenir la pérdida rápida de protección contra fracturas.

En este artículo se revisará la experiencia con el tratamiento a largo plazo de la osteoporosis con bifosfonatos y denosumab, así como los efectos de la interrupción de la terapia, proporcionando la plataforma para recomendaciones sobre «vacaciones con medicamentos» para estos fármacos.

La osteoporosis posmenopáusica es una afección crónica que requiere tratamiento a largo plazo. Los bifosfonatos y el denosumab, un inhibidor del activador del receptor del factor nuclear kappa (RANK), son los medicamentos considerados para la terapia a largo plazo, pero existe incertidumbre sobre la duración adecuada de estas terapias.^{1,2}

Eficacia de la terapia a largo plazo. Los bifosfonatos aumentan la densidad mineral ósea (DMO) en el fémur proximal en un 5 a 6% durante los primeros 3 a 5 años de tratamiento. Los valores luego hacen una meseta con terapia continuada hasta 9 a 10 años. En contraste, la DMO total de la cadera aumenta progresivamente a lo largo de 10 años de tratamiento con denosumab, con un aumento promedio desde el inicio del 9,2%.³ En estudios controlados con placebo que duraron de 3 a 5 años en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, bifosfonatos y denosumab redujeron la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y de cadera en un 30 a 70% y de 20 a 50%, respectivamente.¹ Con ambos,

* Centro de osteoporosis de Oregon, Portland, OR; Instituto de Salud y Envejecimiento, Australian Catholic University, Melbourne, VIC, Australia.

bifosfonatos y denosumab, el efecto total de la reducción del riesgo de fractura vertebral se observa durante el primer año de tratamiento y persiste con un tratamiento continuo que dura 7 a 10 años. En el estudio Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis, cada 6 meses (FREEDOM), ensayo de extensión con denosumab, el riesgo de fractura no vertebral disminuyó progresivamente con el tratamiento a largo plazo.³ No ha habido evidencia de resistencia a la terapia con bifosfonato o denosumab.

Seguridad de la terapia a largo plazo. La terapia a largo plazo con bifosfonatos se asocia con un riesgo de fracturas subtrocantéreas y del eje del fémur con características radiográficas atípicas, que aumentan a aproximadamente 1 de cada 1.000 pacientes después de 8 a 10 años de terapia.¹ En un estudio de cohorte nacional sueco, se presenta evidencia débil de que después de la retirada del fármaco, el riesgo de fractura femoral atípica disminuyó en un 70% por cada año sin tratamiento.

En el estudio de extensión FREEDOM, no se observó progresión en la incidencia de eventos adversos con el tratamiento continuado hasta 10 años o en el grupo que cambió de placebo a denosumab². Se encontraron lesiones consistentes con osteonecrosis de la mandíbula en 13 pacientes (5,2%, 10.000 participantes-año). En los 12 casos con seguimiento, la resolución de las lesiones orales se produjo con un tratamiento conservador, incluso en pacientes que continuaron con el tratamiento con denosumab. Dos fracturas del eje femoral cumplen con los criterios para tener características radiográficas atípicas. Muy pocos casos de cualquier evento adverso ocurrieron para determinar si hubo una relación con la duración de la terapia con denosumab.

Efectos de la interrupción de la terapia. Debido a la unión de los bifosfonatos al mineral óseo, la DMO disminuye lentamente, y los marcadores bioquímicos del recambio óseo aumentan gradualmente hacia valores basales cuando se detiene el tratamiento. La protección contra fracturas vertebrales y probablemente no vertebrales se pierde gradualmente, pero no completamente, en 3 a 5 años.¹ En extensiones

de 3 y 5 años de estudios controlados con placebo con ácido zoledrónico y alendronato, el riesgo radiológico o clínico de fractura vertebral fue 50% mayor en las pacientes que suspendieron el tratamiento versus las que permanecieron en terapia.

En un análisis *post hoc* de pacientes con valores de puntuación T de DMO en el cuello femoral de -2,5 el riesgo de fractura no vertebral fue 50% menor en el grupo de pacientes que continuaron el tratamiento con alendronato durante 5 años en comparación con aquellos que habían interrumpido el tratamiento.

En contraste, los efectos esqueléticos del denosumab disminuyen rápidamente cuando se detiene el tratamiento,⁴ incluso después del tratamiento de hasta 8 años. La densidad mineral ósea cae rápidamente debido a un transitorio rebote en los marcadores de remodelación ósea que vuelven a los niveles de referencia después de 2 años. Se han reportado informes de casos de fracturas vertebrales múltiples o graves que ocurren dentro de los 2 a 10 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con denosumab.⁵

Un análisis de pacientes en LIBERTAD y su extensión comparó la incidencia de radiografías de fractura vertebral en pacientes que interrumpieron la terapia con denosumab con la de pacientes que suspendieron el tratamiento con placebo.⁶ Al interrumpir el tratamiento con denosumab, la incidencia de fractura vertebral aumentó, pero a un nivel similar al de los pacientes que habían suspendido el tratamiento con placebo. Aunque una proporción algo mayor de los pacientes que experimentan fracturas después de parar denosumab tuvo fracturas múltiples, el riesgo general de fractura vertebral después de detener el denosumab no fue mayor de lo que se habría visto si no se hubieran tratado. Estos resultados sugieren que el riesgo de fractura vertebral vuelve a los niveles de pretratamiento en los meses posteriores a la interrupción de la terapia con denosumab. Estos cambios en la DMO, el recambio óseo y la rápida pérdida de la protección contra fracturas vertebrales fueron muy similares a los que se observaron con la suspensión de estrógenos⁷.

Vacaciones de medicamentos. Según lo sugerido por la FDA en un editorial de 2012, las

pacientes con bajo riesgo de fractura pueden demostrar que son buenas candidatas para la interrupción de la terapia con bifosfonatos después de 3 a 5 años.⁸ Este llamado «día festivo de bifosfonato» es una oportunidad para interrumpir temporalmente la terapia, que puede considerarse (pero no es obligatorio) en pacientes que no están en alto riesgo después de varios años de terapia con bifosfonatos. Las vacaciones en pacientes seleccionados se justifican por la compensación gradual de protección contra la fractura por fragilidad, junto con la posibilidad de reducir el riesgo de fracturas con características atípicas en la interrupción del tratamiento.

Una Fuerza de Tareas de Investigación de la Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral proporcionó orientación clara sobre manejo del tratamiento con bifosfonatos a largo plazo.⁹

El tratamiento continuo de prevención de fracturas es recomendado después de 3 a 5 años de terapia con bifosfonatos en pacientes que permanecen con alto riesgo de fracturas, definido como aquellas con antecedentes de fractura de cadera o columna vertebral o de otras fracturas múltiples por fragilidad, antes o durante la terapia con bifosfonatos, y con valores de DMO de cadera que permanecen en rango de osteoporosis (puntuación T < 2,5) o que tienen un alto riesgo de fractura debido a otros factores de riesgo como edad avanzada o terapia con glucocorticoides. Esta recomendación sugiere esencialmente continuar el tratamiento en pacientes que aún cumplen con los criterios para tomar un medicamento para la osteoporosis. Después de 3 a 5 años de la terapia, continuar con un bifosfonato no se espera que promueva un mayor aumento en la DMO, mientras que el cambio a denosumab proporciona una ganancia adicional de DMO y posiblemente puede reducir el riesgo de fractura.¹⁰

Está claro que el concepto de «vacaciones de medicamentos» no se aplica a las pacientes que toman denosumab u otros medicamentos para la osteoporosis diferente a bisfosfonatos⁷. No hay límite de tiempo para la duración de terapia con denosumab. Si el tratamiento se suspende por cualquier motivo, debe considerar el cam-

biar a otro agente antirremodelante (por ejemplo, un bifosfonato). Según lo observado cuando las mujeres postmenopáusicas con estrógenos se cambiaron a alendronato, siguiendo el tratamiento con denosumab con alendronato se previene la rápida pérdida ósea que de lo contrario ocurriría.¹¹

Referencias

1. McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 2013;126:13-20.
2. Hanley DA, McClung MR, Davison KS, et al; Writing Group for the Western Osteoporosis Alliance. Western Osteoporosis Alliance Clinical Practice Series: evaluating the balance of benefits and risks of long-term osteoporosis therapies. *Am J Med.* 2017;130:862.e1-862.e7.
3. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513-23.
4. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, 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.* 2011;96:972-80.
5. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubrey-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32:1291-6.
6. Brown JP, Ferrari S, Gilchrist N, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from FREEDOM and its Extension [abstract]. *J Bone Miner Res.* 2016;31:www.asbmr.org/education/AbstractDetail?aid=03c2777e-2cd5-4b06-8ffe-0bef664a71ee. Accessed January 19, 2018. Abstract 1100.
7. McClung MR. Cancel the denosumab holiday. *Osteoporos Int.* 2016;27:1677-82.
8. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis - where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012;366:2048-51.

9. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31:16-35.
10. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3163-70.
11. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al; DAPS Investigators. 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.

Conflicto de intereses

El Dr. McClung reporta ser conferencista y consultor de Amgen y Radius Health.