

Persistencia de los efectos benéficos luego de la suspensión del tratamiento para la osteoporosis: **Ácido zoledrónico y denosumab**

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética muy frecuente, que predispone a fracturas, debido a la pérdida de masa mineral ósea (evaluada como la densidad mineral ósea, DMO), y al deterioro de la fortaleza y la calidad del hueso.¹

Las terapias actuales para la enfermedad han demostrado aumentar la DMO y reducir el riesgo de fracturas, entre ellas se incluyen los bifosfonatos, que disminuyen la actividad de los osteoclastos, inhibiendo la Farnesil Pirofosfato Sintetasa de estas células. Estos medicamentos se incorporan a la matriz ósea y tienen vidas medias prolongadas. El ácido zoledrónico es un bifosfonato con alta afinidad por el hueso mineralizado, que se administra por vía intravenosa y que se acumula, preferencialmente, en sitios de alto recambio óseo, en donde ejerce su acción por tiempo prolongado, lo que le permite ser administrado cada año.² Más recientemente, se han desarrollado medicamentos como denosumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea el ligando de RANK (Receptor Activador del Factor Nuclear- κ b), un mediador clave en la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, que también ha demostrado incrementar la DMO y reducir el riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis.¹

Debido a la capacidad de fijarse y permanecer en el hueso, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, por sus iniciales en inglés), recomienda la suspensión temporal de los bifosfonatos en pacientes que han sido tratados, tienen riesgo moderado de fractura y tienen DMO estable.³ Específicamente para el ácido zoledrónico recomiendan considerar unas vacaciones de medicamento o *Drug Holiday*, después de tres dosis anuales del medicamento en pacientes con riesgo moderado y, después de seis años de tratamiento, en pacientes con alto riesgo.³

Por el contrario, las guías de la AACE no recomiendan el *Drug Holiday* para medicamentos como el denosumab. Esto puede obedecer, en parte, a que se ha descrito un **efecto de rebote**, que es más prominente a medida que es mayor la duración del tratamiento y que aumenta el riesgo de fracturas vertebrales en los pacientes en los que se suspende el tratamiento con denosumab.⁴

Se ha descrito un efecto de rebote, que es más prominente a medida que es mayor la duración del tratamiento y que aumenta el riesgo de fracturas vertebrales en los pacientes en los que se suspende el tratamiento con denosumab.⁴

Para analizar el posible **efecto de rebote** de denosumab, es necesario estudiar lo que sucede con la DMO, los marcadores bioquímicos de recambio óseo y con el riesgo de fracturas asociadas a osteoporosis, luego de la suspensión del medicamento.

REDUCCIÓN DE LA DMO LUEGO DE SUSPENDER DENOSUMAB¹

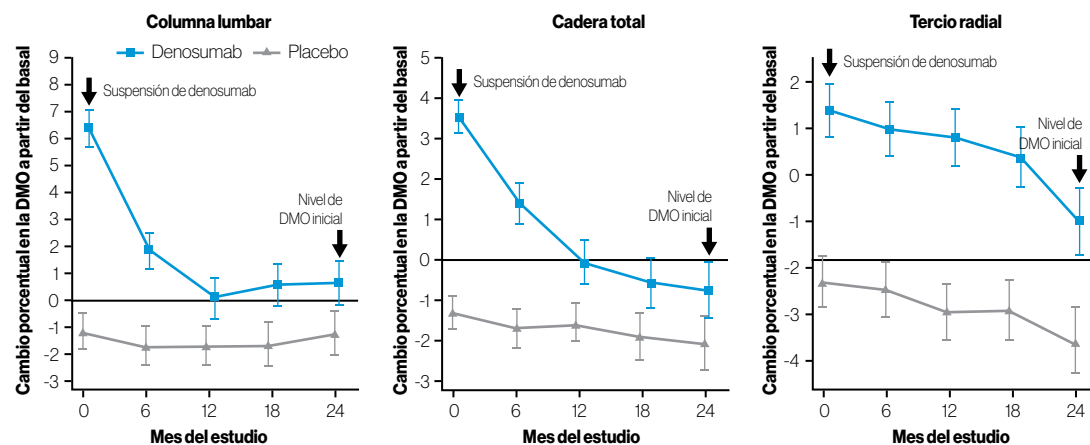
En un estudio llevado a cabo por McClung y su grupo, en el que se evaluaron 52 pacientes con osteoporosis, que recibieron tratamiento con denosumab durante 8 años y luego suspendieron el medicamento, se demostró una reducción significativa de la DMO en la columna lumbar y en la cadera, al permanecer sin tratamiento. Al año de suspendido el denosumab, la reducción de la DMO en la columna lumbar fue de 6,7%, mientras que en la cadera total llegó a 6,6%, alcanzando un nivel de DMO inferior al que presentaban las pacientes al ingreso al estudio, en promedio nueve años antes.⁴

En el estudio de extensión sin tratamiento, fase 3, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos, llevado a cabo por Bone y su grupo, se incluyeron 256 mujeres posmenopáusicas con edad promedio de 59 años y DMO T -6,61 en la columna lumbar, quienes recibieron denosumab 60 mg cada seis meses durante 24 meses, seguidos de 24 meses sin tratamiento.¹

De acuerdo con lo reportado por los autores, la DMO en la columna lumbar, en la cadera total y en el tercio radial bajó de forma significativa a los seis meses de suspendido el denosumab y, en la cadera total y el tercio radial, la DMO llegó a ser menor que el valor basal, luego de 24 meses de suspendido el denosumab (**figura 1**).

En la cadera total y el tercio radial, la DMO llegó a ser menor que el valor basal, luego de 24 meses de suspendido el denosumab.

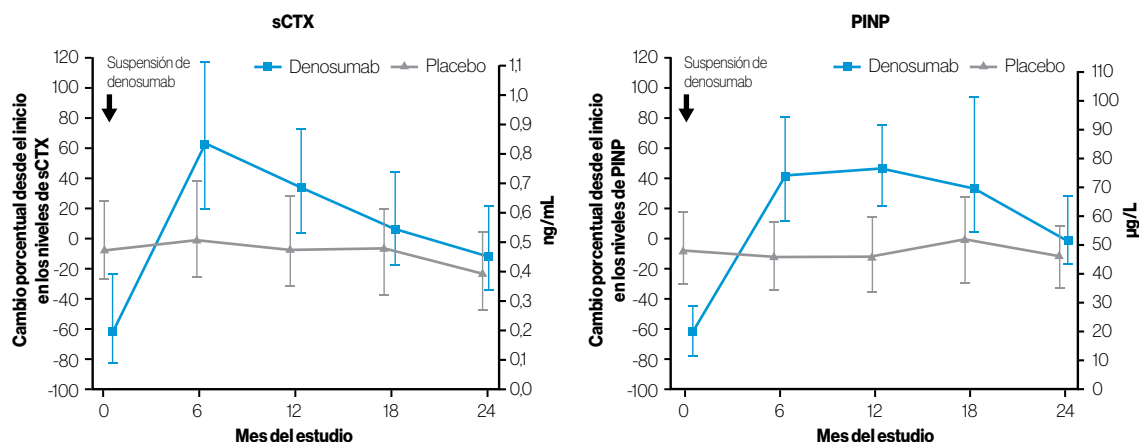
Figura 1. Cambio porcentual en la densidad mineral ósea en la columna lumbar, la cadera total y el tercio radial, luego de la suspensión del tratamiento con denosumab en mujeres posmenopáusicas. Resultados de un estudio de extensión sin tratamiento, controlado, doble ciego. Adaptado de 1.



CAMBIOS EN LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMODELACIÓN ÓSEA AL SUSPENDER DENOSUMAB

En el mismo estudio de extensión sin tratamiento, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, llevado a cabo por Bone y su grupo, se demostró un incremento de los marcadores de recambio óseo (telopéptido C terminal del colágeno 1 y propéptido N terminal del procolágeno tipo 1, PINP), que fueron significativos a partir del tercer mes de suspensión de denosumab y que llegaron a ser similares a los niveles pretratamiento, luego de 24 meses de la suspensión (**figura 2**).

Figura 2. Cambio en los marcadores de recambio óseo luego de la suspensión del tratamiento con denosumab en mujeres posmenopáusicas. Resultados de un estudio de extensión sin tratamiento, controlado, doble ciego. Adaptado de 1.



AUMENTO EN EL RIESGO DE FRACTURAS “EFECTO DE REBOTE” LUEGO DE SUSPENDER DENOSUMAB

La suspensión de denosumab se ha relacionado con incremento en la fragilidad de la columna lumbar en un porcentaje bajo de pacientes y su mecanismo no es completamente claro.⁵ Se ha propuesto que el aumento marcado del recambio óseo (como se evidencia por el incremento en los marcadores bioquímicos) sería una de las razones.⁵ También se ha sugerido que el **efecto de rebote** es más prominente a medida que las dosis de denosumab se incrementan, y que, por lo tanto, el riesgo sería mayor en pacientes que han recibido terapia con denosumab durante más de dos años.⁵ Una revisión sistemática reciente reportó 24 mujeres posmenopáusicas que sufrieron un total de 112 fracturas vertebrales (4,7 fracturas en promedio por paciente), luego de la suspensión de denosumab.⁵ El 92% de las pacientes tuvieron más de una fractura vertebral y la vértebra más afectada fue T12.⁵

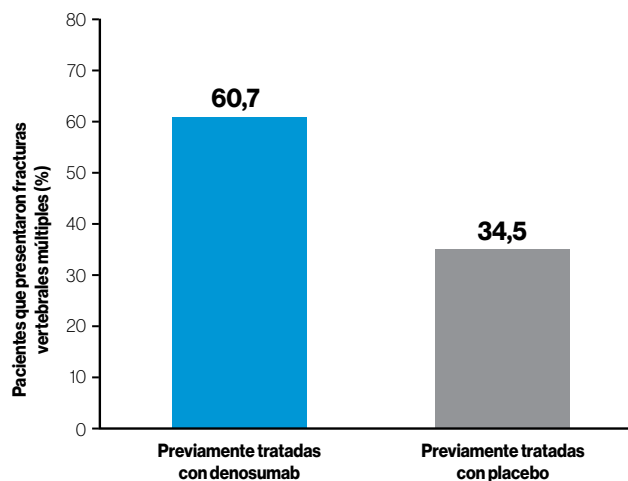
Una revisión sistemática reciente reportó 24 mujeres posmenopáusicas que sufrieron un total de 112 fracturas vertebrales (4,7 fracturas en promedio por paciente), luego de la suspensión de denosumab.⁵

En el estudio de McClung, se evidenció que la mayoría de las fracturas ocurrieron 9 a 10 meses después de recibir la última dosis de denosumab.⁴ La incidencia de las fracturas vertebrales clínicas en ese estudio fue de 8% en 12 meses, la cual es superior a la observada en el estudio de la

Iniciativa para la Salud de las Mujeres (WHI, por sus iniciales en inglés), en donde fue de <0,5% luego de suspender la terapia con estrógenos.⁴

Adicionalmente, a la mayor tasa de fracturas, de acuerdo con un análisis llevado cabo por Brown y sus colegas, las mujeres que recibieron por lo menos dos dosis de denosumab y que permanecieron en el estudio FREEDOM por lo menos siete meses después de la última dosis de denosumab (n=1.001) presentaron una tasa de fracturas vertebrales nuevas de 5,6% (similar a las de pacientes tratados con placebo). Sin embargo, la tasa de fracturas múltiples en las pacientes previamente tratadas con denosumab fue casi el doble de la observada con placebo (**figura 3**).⁶

Figura 3. Proporción de pacientes que presentaron fracturas vertebrales múltiples luego del tratamiento con denosumab o placebo. Adaptado de 6.



RETENCIÓN DE LOS EFECTOS ESQUELÉTICOS LUEGO DE SUSPENDER ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

A diferencia de lo que se ha demostrado en los estudios llevados a cabo luego de suspender denosumab, una revisión de la literatura sobre los efectos esqueléticos luego de la suspensión de ácido zoledrónico, da cuenta de los más prolongados beneficios del bifosfonato.⁷

En la revisión, que incluyó seis artículos que cumplieron con las características para el análisis final, se indica que los efectos residuales de ácido zoledrónico pueden empezar a disminuir luego 12 a 18 meses de la suspensión del medicamento, como lo indica la reducción en la DMO. Sin embargo, otro estudio sugiere que los beneficios de ácido zoledrónico sobre la DMO y el recambio óseo empezarían a declinar después de 24 meses de la suspensión del fármaco.⁷ Otro autor indica que un *Drug Holiday* de tres o más años de ácido zoledrónico puede ser apropiado para mujeres con puntaje T en la cadera total, mayor a -2.5, que no hayan tenido fractura reciente y sin la persistencia de otros factores de riesgo.⁷

Finalmente, los dos estudios de extensión del HORIZON-PF reportaron mínimos efectos sobre la DMO y los marcadores de recambio óseo con la terapia prolongada con ácido zoledrónico y concluyeron que, para la mayoría de los casos, un *Drug Holiday* de hasta tres años sería apropiado en pacientes que hubieran sido tratados entre tres y seis años con ácido zoledrónico anual.⁷

Para terminar, después de verificar los resultados de los estudios clínicos fase 2 y 3 con denosumab, en los que se evidencia el rápido descenso de la DMO y el incremento de los marcadores de remodelación ósea, además de los reportes de casos clínicos de aumento del riesgo de fracturas múltiples, y teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas de denosumab (ya que es un anticuerpo monoclonal que no permanece unido al tejido óseo como los bifosfonatos), el grupo de trabajo de la *European Calcified Tissue Society* (ECTS), al igual que la AACE, no recomienda el *Drug Holiday* luego de suspender denosumab. Por el contrario, los pacientes con alto riesgo de fracturas, de acuerdo con el ECTS, deben ser cambiados a una terapia antiosteoporótica alterna y, en los pacientes de bajo riesgo, se debe considerar el uso de bifosfonatos para reducir o prevenir el efecto de rebote al suspender el denosumab.⁸

Referencias: 1. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. 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 Apr;96(4):972-80. 2. Dhillon S. Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A Review in Osteoporosis. *Drugs*. 2016 Nov;76(17):1683-1697. 3. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS, Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2016—Executive Summary. *Endocr Pract*. 2016 Sep;22(9):1111-8. 4. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporosis Int*. 2017; 28: 1723-1732. 5. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-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 Jun;32(6):1291-1296. 6. Brown JP, Ferrari S, Gilchrist N, Jensen JEB, Pannacciulli N, Recknor C, Roux C, Smith S, Törring O, Valter I, Wagman RB, Wang A, Cummings S. Discontinuation of Denosumab and Associated Vertebral Fracture Incidence: Analysis from a Phase 3 Placebo-Controlled Study of Denosumab and Its Open-Label Extension [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10). 7. Deas CM, Murphy P, Iranikhah M, Freeman MK. Retained Skeletal Effects of Zoledronic Acid Following Discontinuation of Treatment: A Review of the Literature. *Consult Pharm*. 2017 Mar 1;32(3):144-155. 8. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Fink Eriksen E, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105: 11-17.

A diferencia de lo que se ha demostrado en los estudios llevados a cabo luego de suspender denosumab, una revisión de la literatura sobre los efectos esqueléticos luego de la suspensión de ácido zoledrónico, da cuenta de los más prolongados beneficios del bifosfonato.⁷

Para mayor información favor dirigirse al área médica de Sandoz: consultas.medicas@sandoz.com. Para notificar eventos adversos favor dirigirse a chile.drugsafety@novartis.com

Material dirigido a profesionales de la salud con licencia para prescribir medicamentos.

Hecho en Bogotá D.C., Colombia, por Producciones Científicas Ltda.
© Producciones Científicas Ltda. 2019
"Información Médica Actualizada" ISSN 1657-5970

Septiembre 2019


Aclasta[®]
Ácido zoledrónico 5 mg/ 100 mL

SANDOZ A Novartis
Division