

# Simposio Osteoporosis, una Enfermedad Silenciosa

## OSTEOPOROSIS SECUNDARIA AL USO DE FARMACOS

DRA. FABIANA SAYEGH

Se define como osteoporosis (OP) a la pérdida de densidad mineral ósea, con alteración de la microarquitectura y la consiguiente fragilidad ósea.

Osteoporosis primaria es aquella que se produce a partir de la menopausia, causada en un primer momento por el déficit estrogénico, y más avanzada la edad, por un conjunto de factores como el déficit de vitamina D, la menor absorción de calcio intestinal, el aumento de hormona paratiroidea, etc. En la menopausia inmediata, el nivel plasmático de estrogénos disminuye un 90%, siendo el principal responsable de la pérdida ósea. En un trabajo realizado en el hospital de Clínicas (Bagur; 2004) se ha demostrado que niveles bajos de estradiol protegen la masa ósea en mujeres menores de 65 años.

La osteoporosis secundaria es aquella en que se produce desmineralización ósea, causada por otras patologías, entre ellas el uso de fármacos.

Los tratamientos utilizados como adyuvancia en el cáncer de mama presentan efectos diferentes sobre la masa ósea. El tamoxifeno se ha estudiado por su acción de agonista parcial, mientras que los inhibidores de la aromatasa, tienen un fuerte impacto sobre la masa ósea.

En un estudio que comparó al tamoxifeno versus toremifeno (Matunen; 1998), se observó que la primera droga aumentaba la DMO al año de tratamiento (+ 2% en CLAP; + 1% en CF; + 5% en Wards), mientras que la segunda droga no presentaba cambios (-0,7% en CLAP; -0,3% en CF; -0,9% en Wards).

El exemestane es un inhibidor de la aromatasa que compite con la androstenediona por el sitio de unión. Al utilizarlo luego del uso de tamoxifeno, por dos años, pudo observarse incremento en el diagnóstico de osteoporosis ( $p=0,023$ ) en el grupo que recibió el inhibidor de la aromatasa, en comparación con tamoxifeno sólo (Coombes; 2004). Al utilizarlo como primera línea en el cáncer de mama, se observó que la disminución de la DMO a nivel lumbar y femoral, fue superior al grupo placebo (significativo sólo para el cuello femoral;  $P<0,05$ ) (Loning; 2005).

El anastrozole y el letrozole son inhibidores de la aromatasa no esteroideas que ocasionan una reducción marcada del estradiol plasmático en mujeres postmenopáusicas. Su uso se asocia con un incremento de la osteoporosis.

El estudio ATAC comparó el anastrozole y el tamoxifeno solos o combinados en 308 pacientes. A los 2 años la masa ósea descendió con anastrozole (CLAP -4,1% y CF -3,9%), mientras que se incrementó con tamoxifeno (CLAP +2,2% y CF 1,2%). Al año se observó un aumento de remodelación ósea con anastrozole (NTX, +15%; bone ALP, +20%) y disminución con TX (NTX, -52%; bone ALP, -16%).

La prevención de pérdida de masa ósea en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama es prioritaria.

Se ha demostrado que el uso de bifosfonatos disminuye el riesgo de fractura (Brufky; 2006).

Todas las mujeres con cáncer de mama deben ser asesoradas del riesgo de padecer osteoporosis y estudiadas/ tratadas cuando sea apropiado (Mackey, 2005).

## ADHERENCIA: EL OBJETIVO A ALCANZAR EN OSTEOPOROSIS

DRA. ZULEMA MAN

En una enfermedad cuyo tratamiento es a largo plazo se definen dos vertientes de igual jerarquía e importancia. Eficacia y Adherencia para lograr resultados terapéuticos óptimos.

En el caso de osteoporosis, la eficacia debe demostrarse con ensayos clínicos que lleven a la aprobación de una medicación por la FDA y por la EMEA (difieren ligeramente en sus exigencias) después del análisis exhaustivo de estudios adecuadamente randomizados y efectuados en un número adecuado generalmente muy elevado de pacientes. Para ello debe haber demostrado incremento de la Densidad Mineral Ósea siempre con calidad ósea normal y reducción adecuada de los marcadores de resorción ósea y/o incremento de los de formación. Debe haber evidenciado ser eficaz en reducir fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales, que esa eficacia sea temprana y permanente y que se trate de una droga segura y bien tolerada.

La otra vertiente es la adherencia al tratamiento. Si ya la droga ha demostrado su eficacia en el mundo ideal de la investigación clínica, habrá que valorar la adherencia que en el mundo real tienen las pacientes para realizar ese tratamiento a largo plazo.

Hay que definir entonces Adherencia: es la sumatoria del cumplimiento (*compliance*) y la persistencia (*persistence*). Cumplimiento: es la exactitud y regularidad con que se sigue un régimen terapéutico (es lo que en inglés se conoce como *compliance*; ambos vocablos derivan del latín *complere*, cumplir). Puede también denominarse Conformidad: que sería cuan bien sigue el paciente la dosificación de régimen de tratamiento / o de sus requisitos. Persistencia (*persistence*): Duración o tiempo en el que el paciente permanece o hace el tratamiento. Son casi sinónimos de persistencia porfía, insistencia, perseverancia.

La buena adherencia conduce a la disminución del riesgo de fractura y a la disminución del riesgo de hospitalización del paciente. Esto fue ampliamente estudiado en los pacientes que utilizaron bisfosfonatos. Aquellos que persisten con el régimen de bisfosfonatos durante un año presentaron una reducción del riesgo de fractura del 30%, lo que se expresó en un 20–30% de reducción del riesgo de hospitalización por fractura (Goettsch WG, et al. J Bone Miner Res, 2005).

Mientras que la adherencia subóptima con bisfosfonatos determina peores resultados finales (pobre descenso de los marcadores de resorción, bajo incremento de la masa ósea y mayor riesgo de fractura) y esto determina un continuo incremento del costo de la osteoporosis (Siris E, et al. Mayo Clin Proc. 2006) : 1.5 millones de fracturas osteoporóticas en USA en 2002 costaron \$17.5 mil millones (NOF, 2002).

Es decir que aún habiendo demostrado eficacia una droga, sino se tiene en cuenta la adherencia podemos decir que no habrá un resultado óptimo del tratamiento. Es por ello que se fueron buscando alternativas para lograr una mejor adherencia. En caso de las drogas anticatabólicas (la mayoría de las disponibles en el mercado son bisfosfonatos) se pasó de la dosis oral diaria (alendronato, risedronato e ibandronato) a la dosis semanal (alendronato y risedronato), luego a la dosis quincenal (dos días seguidos del risedronato), a la dosis mensual (ibandronato), a la trimestral (ibandronato inyectable intravenoso), a la semestral (en el caso del denosumab inyectable subcutáneo) y finalmente a la anual (zoledronato inyectable intravenoso). No se han aprobado aún esquemas “mas amigables” (solo se utilizan las dosis diarias) en el caso de las drogas anabólicas, con la salvedad que su indicación, en el caso de la PTH es por plazos mas cortos.

---

## NUEVAS FRONTERAS TERAPEUTICAS EN OSTEOPOROSIS TIPO I

DR. WELLINGTON AGUIRRE S.

El sistema RANK/RANKL/OPG juega un papel fundamental en el control del remodelamiento óseo. El conocimiento de este mecanismo íntimo brinda la oportunidad para que a través de la manipulación bioquímica de sus elementos, se obtengan beneficios terapéuticos sobre la osteoporosis y otras enfermedades óseas. Al respecto en un estudio clínico de fase I se investigo el efecto de OPG recombinante en osteoporosis post

menopáusica. Administrada por vía SC en diferentes dosis, demostró un efecto inhibitorio en la resorción, disminuyendo en el 80% algunos marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo, por lo que se consideró viable su investigación como antiresortivo. Sin embargo en otro estudio clínico de fase I en pacientes con mieloma múltiple o metástasis óseas y pese a su seguridad biológica, no demostró ser superior al pamidronato. Adicionalmente y dado su carácter proteico, permite la formación de anticuerpos que neutralizan su actividad, por estos hallazgos y el apareamiento de otros agentes con mejores expectativas, se ha detenido su investigación.

Se ha obtenido y se investiga un anticuerpo monoclonal con actividad antagonista sobre el RANKL (AMG162 o DENOSUMAB™[DS]). Este agente, conduce a la inhibición de todas las etapas del desarrollo y actividad del osteoclasto, limita su sobrevida, determinando finalmente inhibición de la resorción ósea, como se demuestra en varios estudios fase I y II. En estudios de fase III realizados en mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas que recibieron previamente quimioterapia y bisfosfonatos, la administración SC de este anticuerpo en forma mensual o trimestral determino la disminución entre el 63 al 82% de N-telopéptido, sin inducir anticuerpos contra DS. Un reciente estudio clínico comparativo realizado en mujeres postmenopáusicas con DMO baja, determina al finalizar el seguimiento de 12 meses, que la administración de DS en diferentes dosis cada 3 o 6 meses conduce a un mayor ganancia de DMO en columna, cadera o antebrazo, que con alendronato en dosis estándar, adicionalmente se aprecia disminución de telopéptido C desde el tercer día de su administración, lo que reafirma su actividad antiresortiva. Los efectos adversos, la mayoría de origen digestivo, no fueron graves y aparentemente están en relación con la dosis administrada. Actualmente existen al menos 10 estudios clínicos con DS en osteoporosis postmenopáusica que investigan su efecto en el riesgo de fracturas y sobre la DMO comparativamente con alendronato.

Como terapias anabólicas se investigan agentes que inhiben el sclerostatin, proteína que se expresa exclusivamente en los osteocitos de superficie durante el remodelamiento óseo y actúa regulando la expresión del RANKL y OP en osteoblastos y tendría potenciales efectos anabólicos. También se ha iniciado la investigación y manipulación bioquímica de la familia de factores de crecimiento conocida como *Wnt*, los que han demostrado incrementar la diferenciación osteoblástica y la formación ósea. Sin duda en los próximos años contaremos con nuevos y novedosos agentes anabólicos, de mas fácil administración y liberación, lo que permitirá una verdadera individualización en el tratamiento de la osteoporosis.