El papel evolutivo de las terapias anabólicas para la osteoporosis

Categoría: Opinión experta
Publicado: Martes, 03 Septiembre 2019 19:46
Escrito por: Equipo
Visitas: 9230

Dra. Felicia Cosman, Universidad de Columbia, New York

The evolving role of anabolic therapy in the treatment of osteoporosis. Cosman F. Curr Opin Rheumatol. 2019 Jul;31(4):376-380. doi: 10.1097/BOR.0000000000000616.

Este artículo está protegido por derechos de autor.

Current Opinion in Rheumatology

Introducción

Existe gran evidencia que confirma que la fractura previa es el determinante más importante en el riesgo de futuras fracturas, pero este riesgo no es lineal.

El riesgo de fractura inminente es muy alto después de la primera fractura incidental, como lo muestra un trabajo reciente de Balasubramanian A y col. en el que se evaluó una cohorte retrospectiva con 377.561 mujeres posmenopáusicas seguidas hasta 5 años después de una primer fractura por fragilidad en la edad adulta: el 10% tuvieron otra fractura en el primer año posterior y el 18% en los siguientes 2 años.

Para una evaluación integral del riesgo, es importante descartar la presencia de fracturas vertebrales (FV) ya sea por radiografía o por densitometría (vertebral fracture assessment, VFA), ya que la gran mayoría de estas fracturas ocurren son asintomáticas y se encuentran en alrededor del 5 al 10% de los individuos entre los 60 y 70 años, y en el 20% de los mayores de 80 años.

El alto riesgo inminente de FV, cuando se diagnostica una FV en forma reciente, es análogo al alto riesgo inminente observado después de una fractura clínica. El riesgo absoluto de fracturas vertebrales adicionales es del 5% en aquellos con una FV prevalente de tiempo desconocido, pero del 20% durante el próximo año en aquellos con una FV incidental en el año anterior. En pacientes que han tenido fracturas múltiples, aun sin ser tan recientes, el riesgo de fractura posterior también es muy alto.

Phoca PDF

Si bien la reducción del riesgo de FV se observa dentro del primer año de tratamiento con agentes antirresortivos (bifosfonatos y denosumab), la de fractura no vertebral (FNV) no se observa hasta los 3 años de tratamiento. Además, la magnitud en la reducción del riesgo de FNV es solo del 20–25% con las terapias más potentes, denosumab y ácido zoledrónico.

Por lo tanto: en pacientes con fracturas recientes, que presentan un riesgo inminente elevado, se requiere una reducción pronta y sustancial del riesgo de FV y FNV con un agente potente que actúe en forma rápida y eficaz.

Datos de ensayos pivotales con drogas anabólicas

Las drogas anabólicas, teriparatida, abaloparatida y romosozumab, producen reducción rápida en el riesgo de FV y FNV, dentro de los 12 a 19 meses, y la magnitud de la reducción del riesgo de FNV es aproximadamente el doble de lo observado con antirresortivos. Para FV también es mayor con los agentes anabólicos, en particular teriparatida y abaloparatida.

Teriparatida, el fragmento aminoterminal 1–34 de la PTH, en el estudio pivotal (Fracture Prevention Trial) realizado en 1637 mujeres con osteoporosis severa (todas con FV prevalente al ingreso), redujo el riesgo de FV un 65% y el de FNV un 53%, dentro de un tiempo medio de tratamiento de 19 meses.

Abaloparatida, un análogo sintético de la proteína relacionada a la PTH, aprobado por la Food And Drug Administration en abril de 2017, se estudió en el ensayo ACTIVE, donde las pacientes fueron randomizadas a recibir abaloparatida vs teriparatida vs placebo, por 18 meses. Las participantes tenían un amplio rango de severidad de osteoporosis: aproximadamente el 25% tenía FV prevalentes, el 30% tenía una FNV previa en los últimos 5 años y el 37% no tenía fracturas, cumpliendo criterios de inclusión basados en edad y densidad mineral ósea (DMO). Durante 18 meses con abaloparatida, el riesgo de FV se redujo en un 86% y el riesgo de FNV en un 43%. La teriparatida fue similarmente efectiva contra la FV (80% de reducción vs placebo), pero la reducción del 28% en FNV (con teriparatida vs placebo) no alcanzó significancia estadística (P=0.22). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre abaloparatida y teriparatida para FNV.

Las diferencias en la eficacia observada para teriparatida contra FNV entre el estudio ACTIVE y el Fracture prevention Trial, probablemente se deban a la menor severidad de la osteoporosis que presentaban las

Phoca PDF

mujeres en ACTIVE, donde menos del 25% de las pacientes tenían FV prevalentes. Y por otro lado, las diferencias aparentes en el riesgo de FNV entre teriparatida y abaloparatida en este último estudio podrían estar relacionadas con una distinta interacción de estas drogas con el receptor PTH1.

El receptor PTH tiene al menos dos formas conformacionales estables. La conformación RG, asociada con una señalización de AMP cíclico más pulsátil, y la R0, asociada con una señalización de AMP cíclico más sostenida.

Abaloparatida tiene una afinidad mucho mayor por RG en comparación con R0 (afinidad 1600 veces mayor), en comparación con teriparatida que tiene una diferencia de afinidad de 12 veces entre las dos conformaciones. Esto parece producir una mayor ganancia en la formación de hueso con abaloparatida, en relación al estímulo sobre la resorción ósea, que podría ser particularmente importante en sitios con un alto contenido de hueso cortical, y así explicar una reducción mayor y más temprana en la incidencia de FNV.

Romosozumab, un anticuerpo monoclonal antiesclerostina, estimula la formación de hueso y reduce la resorción ósea. Debido al efecto antirresortivo intrínseco, la formación ósea se logra en gran medida a través del modelado, con la activación de las células de revestimiento (lining cells) en superficies previamente inactivas, una mayor formación de osteoblastos a partir de sus precursores, y una mayor actividad de los osteoblastos existentes. Romosozumab se estudió en el ensayo FRAME, en mujeres con osteoporosis, de las cuales el 19% tenía una FV confirmada (la mayoría eran leves), y menos del 22% tenían antecedentes de FNV. El estudio incluyó a una gran proporción de participantes de América Latina (40% de Colombia). En 1 solo año de tratamiento, el riesgo de FV se redujo un 73% ($P<0.001$), el riesgo de fractura clínica un 36% ($P<0.008$), y el riesgo de FNV un 25% ($P=0.096$). Los resultados para FNV, mostraron una diferencia significativa por región geográfica. Se observó para la cohorte de Colombia, muy bajas tasas de incidencia de FNV, por lo que en un análisis post hoc, se la excluyó, y se observó que romosozumab redujo el riesgo de FNV un 42% en 12 meses ($P=0.01$).

La comparación de los resultados obtenidos con los distintos medicamentos en los ensayos clínicos, es decir sin comparación de las drogas cabeza a cabeza, tiene muchas limitaciones. Fueron realizados en poblaciones sin similitud, con riesgo de fractura basal desiguales, y utilizando protocolos, tiempos de tratamiento, objetivos y pruebas estadísticas diferentes.

Los estudios VERO y ARCH compararon cabeza a cabeza, teriparatida con

Phoca PDF

antirresortivos, con objetivo primario en fracturas, confirmando la superioridad de los agentes anabólicos.

En el estudio VERO se investigó teriparatida vs risedronato en 1360 mujeres con FV prevalente (severa o moderadamente severa) durante 2 años, y se observó que teriparatida redujo las FV en aproximadamente un 50% vs risedronato (P=0.012). Debido a que algunos de los pacientes en el grupo de risedronato tenían fracturas múltiples, cuando se comparó el número de FNV entre los grupos, teriparatida redujo las FNV en un 44% (P <0.02).

El estudio ARCH comparó romosozumab vs alendronato el primer año, seguido de alendronato para ambas ramas de tratamiento (es decir romosozumab-alendronato vs alendronato-alendronato), durante un período medio total de 33 meses, en 4093 pacientes con osteoporosis y fractura prevalente (96% FV y 9% fractura de cadera reciente). A los 12 meses de tratamiento con romosozumab, la reducción de la incidencia de nuevas FV fue del 37%, para las fracturas clínicas del 28%, y para FNV del 26%. Luego de un período de tratamiento medio de 33 meses, para el grupo que recibió romosozumab-alendronato se observó una disminución del 48% de riesgo de nuevas FV (P<0,001), de un 27% para las fracturas clínicas (P<0.001), del 19% para FNV (P<0.04), y del 38% en el riesgo de fractura de cadera (P<0.02), en comparación con el grupo alendronato-alendronato.

Tomados en conjunto, los ensayos pivotales y los que compararon cabeza a cabeza distintas drogas, muestran definitivamente que los medicamentos anabólicos tienen una eficacia anti-fractura más rápida y más significativa que los antirresortivos, justificando el uso de agentes anabólicos como terapia inicial en pacientes con alto e inminente riesgo de fractura.

Mantenimiento del efecto anti-fractura después del tratamiento anabólico

En pacientes originalmente randomizados a recibir terapia anabólica seguida de un tratamiento antirresortivo posterior, se observó protección continua contra fracturas durante el período de tratamietno con antirresortivos (en el que todos los pacientes reciben terapia activa).

Por ejemplo, en la extensión del estudio ACTIVE, los pacientes asignados al azar a abaloparatida o placebo durante 18 meses luego pasaron a alendronato por 2 años posteriores. La incidencia acumulada de FV y FNV permaneció más baja en el grupo tratado originalmente con

Phoca PDF

abaloparatida después de 2 años de tratamiento con alendronato. Del mismo modo, en pacientes asignados al azar al tratamiento con romosozumab en comparación con placebo durante 1 año, seguido de 2 años de tratamiento con denosumab, las reducciones del riesgo de fractura durante los 3 años completos de tratamiento se mantuvieron en el grupo que originalmente recibió romosozumab.

Justificación para el tratamiento secuencial con anabólicos primero para maximizar la DMO

Si bien los pacientes que presentan una DMO muy baja en ausencia de fractura previa pueden no tener un alto riesgo inminente de fractura, la probabilidad de fractura en un futuro es elevada. Aunque es posible que estos pacientes no requieran un "tratamiento de emergencia" para reducir el riesgo de fractura inmediato, podrían beneficiarse primero de un tratamiento anabólico, porque este proporciona el mayor efecto sobre la DMO, especialmente en la cadera.

A partir de múltiples estudios a largo plazo con alendronato, ácido zoledrónico y denosumab, no hay dudas en que la DMO de cadera alcanzada con el tratamiento, es un predictor de riesgo posterior de fractura. Esto también se ha demostrado en el estudio ARCH donde el T-score de cadera total al año después del tratamiento, ya sea con romosozumab o alendronato, fue muy predictivo del riesgo posterior de FV y FNV.

El tratamiento secuencial primero con anabólicos seguido de antirresortivos proporciona la mayor ganancia en la DMO y probablemente produciría la mayor protección contra el riesgo de fractura a largo plazo. Esto se observó en el estudios: DATA-Switch donde la DMO de cadera total aumentó en 6.6% con la secuencia de teriparatida por 2 años, seguida por denosumab otros 2 años; en la extensión del estudio ACTIVE con un 6.5% con una secuencia de 18 meses de abaloparatida seguida de 2 años de alendronato; y en la extensión del estudio FRAME con un 9.4% con romosozumab por 1 año seguido de denosumab durante 2 años.

Por el contrario, cambiar de un bisfosfonato o denosumab, a teriparatida dio como resultado una disminución de la DMO de cadera durante al menos el primer año, más destacado para las mujeres que hicieron la transición desde denosumab. En estas últimas pacientes, la DMO de cadera total permaneció por debajo de la línea basal post-denosumab durante 2 años con teriparatida (estudio DATA-Switch).

Por lo tanto, cuando sea posible, la terapia anabólica debe iniciarse

Phoca PDF

primero. No se sabe que tan recientemente se deben haber administrado los bisfosfonatos para observar la disminución de la DMO de la cadera al comenzar con teriparatida; sin embargo, es probable que el efecto desaparezca en unos pocos años. En el análisis de subgrupos del ensayo VERO, que comparó teriparatida con risedronato, no hubo una influencia negativa significativa del uso reciente de bisfosfonatos en la eficacia anti-fractura. Esto es tranquilizador; sin embargo, el uso reciente se definió liberalmente como un uso de 6 meses dentro de los 3 años anteriores. Por lo tanto, esto realmente no aborda el impacto de la transición del tratamiento actual de un bisfosfonato a teriparatida.

Para los pacientes que actualmente están tomando un bisfosfonato o denosumab que podrían beneficiarse de un agente formador de hueso, una estrategia es continuar con el antirresortivo (tal vez cambiar al denosumab más potente) y agregar abaloparatida o teriparatida. Aunque no hay datos específicos que evalúen la abaloparatida en este contexto, es probable que sea al menos tan efectiva como teriparatida.

Teriparatida añadida al alendronato en pacientes que ya lo reciben, mejoró la DMO y la fuerza de cadera, y el efecto superior observado en la DMO con la combinación teriparatida más denosumab inicial (estudio DATA), proporciona un respaldo subyacente para el concepto que agregar teriparatida al denosumab en curso también podría ser una estrategia eficaz.

Conclusión

- Estudios recientes que involucran las nuevas terapias anabólicas, y estudios comparativos entre agentes anabólicos y antirresortivos han contribuido a un avance en la comprensión del rol de la medicación anabólica en el tratamiento de la osteoporosis.
- **Los agentes anabólicos reducen el riesgo de fractura rápidamente y en mayor medida que los medicamentos antirresortivos, y proporcionan la masa ósea y la base arquitectónica necesaria para un mayor fortalecimiento del esqueleto a largo plazo.**
- **La evidencia muestra que los mejores efectos sobre la DMO, especialmente de la cadera, se logran cuando estos agentes se usan como tratamiento de primera línea, es decir antes que los agentes antirresortivos. La DMO de cadera durante o después del tratamiento, es muy predictiva del riesgo posterior de fractura.**

- **Por lo tanto, cuando sea posible, las terapias anabólicas deben**

Phoca PDF

usarse en primera línea para pacientes de alto riesgo, especialmente en aquellos con fractura vertebral clínica o radiográfica reciente, fracturas previas múltiples y en pacientes que comienzan con una DMO muy baja.

- **Los agentes anabólicos deben ser seguidos por denosumab, para una mayor ganancia continua de DMO y reducción del riesgo de fracturas, o bisfosfonatos para aquellos que parecen tener un riesgo mínimo después de un ciclo de tratamiento anabólico.**

Copyrigth2019 ENDOweb. Citar este artículo: El papel evolutivo de las terapias anabólicas para la osteoporosis – 3 de septiembre 2019

Phoca PDF