



Revisión

Vacaciones terapéuticas en osteoporosis: estrategia en el tratamiento a largo plazo con bifosfonatos



María Jesús Moro Álvarez^{a,*}, José Luis Neyro^b y Santos Castañeda^c

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^b Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de marzo de 2015

Aceptado el 21 de marzo de 2015

On-line el 3 de junio de 2015

Palabras clave:

Osteoporosis

Bifosfonatos

Tratamiento antiresortivo

Vacaciones terapéuticas

R E S U M E N

Los bifosfonatos (BF) orales son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis y se sitúan como primera línea de tratamiento para la osteoporosis en la mayoría de las guías clínicas. Son fármacos eficaces que reducen la aparición de fracturas e incluso disminuyen la mortalidad. Debido a su gran afinidad por el tejido óseo, los BF han demostrado que, incluso cuando se interrumpe su administración, siguen ofreciendo un efecto protector sobre la densidad mineral ósea e incluso sobre la aparición de nuevas fracturas.

Sin embargo, su uso prolongado durante años se ha relacionado con la aparición de algunas complicaciones, como la osteonecrosis mandibular o las fracturas atípicas de fémur, que han cuestionado la duración del tratamiento con estos fármacos y abierto la posibilidad de realizar interrupciones, definitivas o temporales, reconocidas como «vacaciones terapéuticas».

Así, en pacientes tratados con BF durante un período de 3 a 5 años con riesgo bajo de fractura, se aconseja retirar el fármaco y reiniciarlo cuando vuelva a presentar indicación de tratamiento. En cambio, en pacientes con riesgo moderado, se aconseja realizar vacaciones terapéuticas y reevaluar a los 2-3 años para reiniciar el tratamiento. Por el contrario, en aquellos pacientes con riesgo elevado de fractura no debería retirarse el tratamiento.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Therapeutic holidays in osteoporosis: Long-term strategy of treatment with bisphosphonates

A B S T R A C T

Oral bisphosphonates (BF) are drugs widely used in the treatment of osteoporosis and placed as first-line treatment for osteoporosis in most clinical guidelines. BF are effective drugs that reduce the incidence of fractures and even reduce mortality. Because of their great affinity for bone, BF have shown that even when they are discontinued still offer a latent protective effect on bone mineral density, maintaining their anti-fracture effect.

However, prolonged use for years has been linked to the gradual emergence of complications such as osteonecrosis of the jaw or atypical femur fractures, which have raised questions as when to hold and when to make a final or temporary break, recognized as periods of rest or “therapeutic holidays” of these drugs.

Thus, in patients treated with BF for a period of 3-5 years with a low risk of fracture, the drug should be discontinued and restarted when there is an indication for treatment. In contrast, in patients with moderate risk, therapeutic holidays are advised, while reassessing after 2-3 years for restarting purposes. Finally, in patients with high risk of fracture, treatment with BF should not be withdrawn.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Osteoporosis

Bisphosphonates

Antiresorptive treatment

Therapeutic holidays

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariajesus.moro@salud.madrid.org (M.J. Moro Álvarez).

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad crónica, que al igual que otras enfermedades como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus, va a requerir de un tratamiento indefinido. Esto no significa que la administración de fármacos deba ser necesariamente permanente ni que el fármaco administrado deba ser siempre el mismo, y, por supuesto, siempre estará justificado interrumpir el tratamiento cuando la relación beneficio/riesgo se haga desfavorable.

Este escenario se plantea en las siguientes situaciones: cuando se alcanzan los objetivos terapéuticos, existe pérdida de eficacia o aumenta el riesgo de desarrollar efectos secundarios.

Los objetivos a alcanzar en el tratamiento de la osteoporosis no están bien definidos y hay que individualizarlos dependiendo sobre todo del riesgo de fractura del paciente en cada momento de la evaluación. En general, podemos diferenciar 3 escenarios distintos:

1) No existe fractura previa: el objetivo terapéutico puede establecerse en $-2,5T$ -score en cuello de fémur, de forma que, alcanzado este valor, el tratamiento podría retirarse.

2) Existe fractura previa desarrollada con anterioridad a los 3-5 últimos años (probablemente, de hecho, antes de empezar el tratamiento): el objetivo densitométrico debería ser un poco más exigente: $-2,0T$ -score. Alcanzado este valor, el tratamiento podría suspenderse temporalmente.

3) Si existe una fractura previa desarrollada en los últimos 3-5 años (cuando el paciente probablemente ya estaba en tratamiento), el paciente debería continuar con tratamiento independientemente del valor de la densidad mineral ósea (DMO).

Los objetivos alcanzados tienden a desaparecer rápidamente tras la suspensión del tratamiento (reanudación de la pérdida ósea), por lo que difícilmente se justifica una retirada definitiva del tratamiento. Así, con los tratamientos osteoformadores (teriparatida), antirresortivos (raloxifeno, bazedoxifeno, denosumab) y los fármacos de mecanismo dual (anelato de estroncio) la suspensión del tratamiento hace que se pierda paulatinamente el efecto beneficioso conseguido y aparezca una pérdida progresiva de la DMO. Los bifosfonatos (BF) son la única excepción a este hecho.

La afinidad que los BF tienen por el hueso hace que cuando se interrumpe su administración sigan ofreciendo un «efecto persistente» osteoprotector sobre la DMO e incluso sobre la aparición de antifracturas, como quedó demostrado en el estudio *Fracture intervention trial Long-term Extension* (FLEX)¹.

Tan importante como su eficacia es su seguridad. Los BF, además de ser fármacos eficaces en el tratamiento de la osteoporosis, tienen un excelente perfil de seguridad²⁻⁵. La reducción del riesgo de fractura con BF oscila entre el 40 y el 70% para la fractura vertebral y del 40 al 50% para la fractura de fémur. Pero, además, los BF han demostrado una reducción de la mortalidad. Sin embargo, su uso prolongado puede asociarse a efectos adversos que no habían sido descritos en los ensayos principales de aprobación del fármaco. Según los últimos datos publicados, el riesgo de osteonecrosis mandibular con BF orales es: OR 2,32 (IC 95% 1,38-3,91)^{6,7}. Por otra parte, el riesgo absoluto de fracturas atípicas de fémur (FAF) en pacientes en tratamiento con BF es de 3,2 a 50 casos por 100.000 personas tratadas-año, y aumenta con la exposición prolongada⁸⁻¹⁰.

Concepto de vacaciones terapéuticas

Estrictamente, denominamos «vacaciones terapéuticas» a la interrupción temporal del tratamiento de la osteoporosis con un BF (alendronato [ALN], risedronato [RSN], ibandronato [IBN]

o zoledronato [ZLN]) con la intención de que perdure su probable «efecto persistente» antirresortivo, dada la fijación que estos fármacos tienen sobre el tejido óseo, al tiempo que se minimiza la posible aparición de alguna de las complicaciones asociadas a su uso, que se han demostrado más frecuentes cuantos más años se prolonga el tratamiento. El término de «vacaciones» implica que en algún momento posterior se vuelve a introducir de nuevo el mismo fármaco.

El principal objetivo por el que se plantean vacaciones terapéuticas con BF es mantener un adecuado equilibrio o balance entre el beneficio (eficacia o efectividad para prevenir la aparición de fracturas osteoporóticas) y la seguridad que presenta el empleo de un determinado BF a largo plazo, durante más de 3-5 años de uso.

De entre todas las complicaciones descritas con los BF, ha sido la progresiva aparición de casos de FAF la que ha puesto en alerta y cuestionado el tratamiento a largo plazo con estos fármacos. Desde el punto de vista fisiopatológico, parece que el tratamiento con BF a largo plazo conlleva una supresión excesiva del remodelado óseo, situación en la que existiría mayor mineralización, una acumulación de hueso envejecido sin remodelar y, por lo tanto, un mayor riesgo en la aparición de microfracturas¹¹. En humanos, sin embargo, esto no ha sido totalmente demostrado en estudios histológicos con series de pacientes^{12,13}.

Otro motivo a tener también en cuenta para realizar «vacaciones terapéuticas» es, sin duda, la baja adherencia de los pacientes por un tratamiento indefinido, aunque está por demostrar que estas interrupciones programadas del mismo aumenten el cumplimiento terapéutico y, por otro lado, tampoco podemos olvidar el gasto farmacéutico.

Sin embargo, esta estrategia es solo aceptable para el tratamiento con BF, pero no para otros fármacos que se utilizan en la osteoporosis, como denosumab, moduladores de receptores estrogénicos, teriparatida o ranelato de estroncio.

Farmacocinética de los bifosfonatos

Los BF, especialmente los aminados como ALN, RSN, IBN o ZLN, son antirresortivos potentes, por lo que frenan de forma intensa y mantenida, incluso después de varios años, los marcadores de resorción¹⁴⁻¹⁶, a la vez que aumentan de forma significativa la DMO¹⁷.

Los estudios preclínicos y experimentales han demostrado que, tras su absorción, los BF son depositados en el hueso o eliminados rápidamente por la orina, con mínima acumulación en tejidos no calcificados. En el caso de ALN, el 50% del fármaco va a quedar, tras una única dosis, retenido en el esqueleto en la primera semana de tratamiento, mientras que el otro 50% va a ser excretado por la orina. Posteriormente, la retención es mucho más lenta y progresiva, de manera que en el sexto mes se alcanza una retención esquelética del 67%. Simultáneamente, la eliminación renal también es lenta y progresiva, de manera que después de varios años, aún se elimina el fármaco, estimándose una vida media terminal de más de 10 años¹⁸.

Después de su fijación en la hidroxiapatita del hueso y de efectuar su efecto antirresortivo, y como consecuencia de la osteoformación acoplada, el ALN queda «incrustado» en la matriz ósea y permanece allí durante un tiempo, probablemente inactivo¹⁹. Posteriormente, y a consecuencia de una nueva activación en las unidades de remodelado, parte del ALN incrustado en el hueso con alto recambio vuelve a liberarse para volver a ser activo y continuar su efecto antirresortivo. De hecho, en la propia ficha técnica de ALN se remarca que si el tratamiento se suspende después de 10 años (a una dosis de 70 mg/sem), la liberación esquelética estimada a la circulación sería aproximadamente la misma que se produciría por una administración oral a dosis de 2,5 mg/día²⁰.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798019>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798019>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)