

THERAPEUTIC HOLIDAYS IN OSTEOPOROSIS: LONG-TERM STRATEGY OF TREATMENT WITH BISPHOSPHONATES

María Jesús Moro Álvarez, José Luis Neyro y Santos Castañeras. Med Clin (Barc). 2015

La osteoporosis es una enfermedad crónica que, al igual que otras enfermedades, va a requerir de un tratamiento indeterminado. Lo cual no significa que la administración de un fármaco deba ser necesariamente permanente y, por supuesto, siempre estará justificado interrumpir el tratamiento cuando la relación beneficio/riesgo se haga desfavorable. Esto se plantea en diferentes escenarios: objetivos terapéuticos alcanzados, pérdida de eficacia, efectos secundarios.

Los objetivos alcanzados tienden a desaparecer rápidamente tras la suspensión del tratamiento. Sin embargo, los bifosfonatos (BF) son la excepción a la regla. La afinidad que tiene al hueso hace que cuando se interrumpe su administración sigan ofreciendo un efecto persistente osteoprotector sobre la DMO. Además de su alta eficacia, los BF tienen un excelente perfil de seguridad. Sin embargo, su uso prolongado puede asociarse a efectos adversos que no habían sido descritos en los ensayos principales de aprobación del fármaco. Se han publicado casos de **osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur**.

Definición de "VACACIONES TERAPÉUTICAS": Interrupción temporal del tratamiento de la osteoporosis con un BF con la intención de que perdure su probable efecto persistente antiresortivo, dada la fijación que estos fármacos tienen sobre el tejido óseo, con el objetivo de minimizar 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. Otro motivo de vacaciones terapéuticas es la baja adherencia de los pacientes y el alto costo del tratamiento indefinido.

Dentro de las complicaciones descritas con los BF, ha sido la progresiva aparición de casos de fracturas atípicas de fémur la que ha puesto en alerta y cuestionado el tratamiento a largo plazo. Se estima que esto se debe a que el uso prolongado 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 microfracturas.

El estudio más importante publicado donde se evalúan las consecuencias sobre la DMO y las fracturas del tratamiento a largo plazo con alendronato (ALN) es el estudio FLEX. Con un n de 1099 mujeres postmenopáusicas con un promedio de 73 años, con bajo DMO en cuello de fémur (T-Score menor de -2.2) y un 34% de fracturas vertebrales. Se comparó un grupo de mujeres que recibieron alendronato 10 mg/día durante 10 años; y otro que había recibido el fármaco durante 5 años y luego 5 años de placebo.

El grupo que recibió ALN durante 10 años consiguió aumentar la DMO en columna lumbar y mantuvo estable la DMO en cadera durante el tiempo del estudio. Por el contrario, el grupo que suspendió a los 5 años presentó un descenso progresivo de la DMO pero sin alcanzar los niveles previos al inicio del tratamiento. Los marcadores de remodelado óseo se mantuvieron bajos y estables en las pacientes con tratamiento prolongado, mientras que en el otro grupo se produjo

un aumento gradual de los mismos sin alcanzar los valores basales. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales entre las mujeres de ambos grupos. Sin embargo, si se evidenció una reducción del 45% de fracturas vertebrales clínicas en el grupo que recibió 10 años de ALN.

La *American Society for Bone and Mineral Research*, tras la revisión de los posibles efectos secundarios de los BF, hace las siguientes recomendaciones:

- No se conoce la duración óptima del tratamiento con BF hasta el momento
- Los pacientes con osteoporosis tratados con BF se beneficiarán de su efecto antiresortivo con un tratamiento de al menos 5 años.
- El tratamiento con BF más allá de los 5 años debería evaluarse anualmente, investigando factores de riesgo y estando alerta de posibles efectos adversos.

En base a esto se postuló un algoritmo a aplicar en pacientes con tratamiento durante 5 años o más.

Pacientes de Alto Riesgo: fracturas múltiples previas o si presentó fracturas durante el tratamiento. **Cambio de terapia, no vacaciones**

Pacientes de Bajo Riesgo: no fracturas y DMO cuello femoral mayor a -2.5. **Vacaciones terapéuticas y reevaluación clínica, marcadores de resorción ósea y DMO anualmente.**

Pacientes de Riesgo Intermedio: sin fracturas múltiples ni durante el tratamiento pero con baja DMO o factores de riesgo. **Continuar con BF y reevaluar.**

Reiniciar tratamiento en caso de descenso de DMO mayor al 3-5% o bien un aumento de los marcadores de resorción ósea superior al 25-30%.

Dra. Jesica Fernandez. Residente de Tocoginecología del Htal. José M. Penna.

Dra. María Alejandra Belardo. Jefa de sección de Endocrinología. Servicio de Ginecología del Htal Italiano.

PRESENTATION AND MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS PRESENTING IN ASSOCIATION WITH PREGNANCY OR LACTATION

C.S. Kovacs, S.H. Ralston. *Osteoporosis int.* March 2015

Las fracturas por fragilidad ósea son raras en mujeres jóvenes durante el embarazo o la lactancia pero han sido descriptas. Se desconoce su causa pero se sospecha de un déficit previo de densidad ósea que se ve acentuada durante dicho período, resultando en fracturas patológicas.

Durante el embarazo. El esqueleto fetal tiene 30 gr de calcio y el 80% se obtiene durante el último trimestre del embarazo. Las mujeres deben proveer 100-150mg/kg/día de calcio durante este período. Esta demanda de calcio se suple aumentando al doble la capacidad absoluta de calcio a nivel intestinal, que comienza alrededor de la semana 12 de gestación. Algo similar ocurre a nivel óseo donde aumenta la resorción. Se estima que existe una reducción del 5% de la DMO en columna y cadera, pero no existe la evidencia suficiente que lo sustente. Algunos estudios postulan la existencia de una proteína similar PTH (PTHrP) secretada por la glándula mamaria y la placenta que estimula el turnover óseo.

Durante la lactancia. Diariamente la mujer pierde 210 mg de calcio a través de la leche, y puede aumentar en caso de embarazos múltiples. Si el bebé toma solamente pecho materno por 6 meses los requerimientos de calcio de la mujer son cuatro veces mayores que durante los 9 meses de gestación. A pesar que el aumento de la absorción intestinal de calcio durante el embarazo es el mejor mecanismo de adaptación, no es el que predomina durante la lactancia ya que la absorción se vuelve a sus niveles basales luego del parto. Por lo tanto, el calcio necesario para la lactancia se obtiene de la masa ósea materna. Existe un aumento de la prolactina que estimula la síntesis láctea y niveles indetectables de estradiol. Esto estimula el número y la función de los osteoclastos y disminuye la síntesis de osteoprotegina. Además, la glándula mamaria produce PTHrP que estimula la resorción ósea. Los bajos niveles de estradiol y la acción de la PTHrP actúan en forma sinérgica aumentando exponencialmente la resorción ósea. Esto explica por qué la lactancia produce una pérdida ósea más rápida que la que ocurre durante la menopausia o la deficiencia estrogénica. A los 6 meses de edad los bebés comienzan a ingerir comida sólida reduciendo el requerimiento de leche materna. En consecuencia, las madres que dan de mamar por un año o más no sufren mayor deterioro óseo. Se estima que la DMO se reduce entre un 5 y 10% durante la lactancia.

Después de la lactancia. El hueso sufre remodelación y remineralización para recuperar el contenido mineral y la fuerza perdida temporalmente durante la lactancia.

Tratamiento. La evidencia sobre tratamiento de la osteoporosis durante el embarazo-lactancia es limitada ya que no existen estudios al respecto. Se estima que existe una recuperación espontánea de la masa ósea incluso en mujeres que sufrieron fracturas o requirieron tratamiento farmacológico o quirúrgico. Se aconseja dilatar el uso de fármacos por lo menos 12-18 meses, aunque no existe evidencia científica que respalde esta práctica.

Dra. Jesica Fernandez. Residente de Tocoginecología del Htal. José M. Penna.

Dra. María Alejandra Belardo. Jefa de sección de Endocrinología Ginecológica. Servicio de Ginecología del Hospital Italiano.