

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO SECUENCIAL CON TERIPARATIDE Y DENOSUMAB EN LA OSTEOPOROSIS DE ALTO RIESGO: NUESTRA EXPERIENCIA ASISTENCIAL

Marcelo Sarli, Paula Gabriela Rey

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas, Dr. Zanchetta (IDIM). Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Resumen

El tratamiento de las formas graves de osteoporosis representa un desafío en la práctica asistencial. Reportamos tres pacientes con formas graves de osteoporosis tratadas en el Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas con un esquema secuencial de teriparatide 20 µg/día durante 18 meses, seguidos de 12 meses de denosumab 60 mg semestral. Luego de 18 meses de tratamiento con teriparatide la densidad mineral ósea en columna aumentó $5,86 \pm 1,01\%$ y en cuello femoral $1,92 \pm 3,10\%$; al finalizar los doce meses de tratamiento con denosumab se constató un aumento total en columna de $10,45 \pm 1,70\%$ y en cuello femoral $9,28 \pm 3,86\%$. El tratamiento con teriparatide se acompañó de un aumento en los niveles plasmáticos de telopeptidos del colágeno óseo (CTX) y en el período de tratamiento con denosumab dichos valores disminuyeron de manera significativa, mostrando el impacto de estos fármacos sobre el remodelado óseo. Concluimos que el tratamiento secuencial con teriparatide y denosumab en dosis convencionales resultó beneficioso en las tres pacientes tratadas. Sería de utilidad ampliar esta experiencia en un trabajo prospectivo.

Palabras clave: osteoporosis, tratamiento, denosumab, teriparatide.

Abstract

BENEFITS OF SEQUENTIAL TREATMENT OF HIGH RISK OSTEOPOROSIS WITH TERIPARTIDE AND DENOSUMAB: OUR EXPERIENCE.

High risk osteoporosis treatment is a challenge in daily medical practice. We report three patients that attended our institution with severe osteoporosis who received sequentially teriparatide (20 ug daily) for eighteen months followed by denosumab (60 mg every six months) for twelve months. After teriparatide treatment bone mineral density increased $5.86 \pm 1.01\%$ at lumbar spine and $1.92 \pm 3.10\%$ at femoral neck, while after denosumab it continued increasing to reach a total of $10.45 \pm 1.70\%$ at lumbar spine and $9.28 \pm 3.86\%$ at femoral neck. Teriparatide treatment increased bone resorption evidenced by high serum CTX while after denosumab it fell abruptly, showing the impact of these two drugs on bone turnover. We conclude that sequential treatment with teriparatide and denosumab in approved doses was beneficial for these three patients. Prospective studies are needed.

Key words: osteoporosis, treatment, denosumab, teriparatide.

* Correo electrónico: msarli@yahoo.com



Introducción

La teriparatide (TPTD) primero¹ y el denosumab (Dmab)² después demostraron ser potentes fármacos osteoactivos y están especialmente indicados en el tratamiento de la osteoporosis grave con alto riesgo de fracturas.

El uso de TPTD se limita de dieciocho a veinticuatro meses por cuestiones de bioseguridad y la ganancia que se obtiene en la masa ósea se pierde luego de la suspensión del tratamiento. Para mejorar los resultados obtenidos con este tratamiento se intentó asociarla con bifosfonatos³⁻⁷ y raloxifeno⁸ sin resultados alentadores. De todas maneras, se ha demostrado que la administración sucesiva de teriparatide y bifosfonatos permite mantener y aun aumentar la ganancia de la densidad mineral ósea (DMO) lograda por el efecto anabólico óseo de la teriparatide.

Con el advenimiento del Dmab, un potente inhibidor de la resorción ósea, nos planteamos la hipótesis de que la administración de este fármaco luego de completar un tratamiento con teriparatide podría ser beneficiosa para nuestros pacientes. Recientemente, algunos ensayos clínicos prospectivos, diseñados especialmente con el fin de evaluar los resultados obtenidos con el tratamiento secuencial y combinado de estas drogas, han demostrado la validez de nuestra hipótesis.⁹⁻¹¹

El objetivo de este trabajo es mostrar nuestra experiencia asistencial en tres pacientes tratadas con TPTD por 18 meses y luego por un año con Dmab.

Pacientes y métodos

Este es un trabajo retrospectivo abierto, en el que se incluyeron mujeres con osteoporosis posmenopáusica grave, que concurren para ser atendidas por los consultorios externos de un centro especializado en metabolismo óseo.

En todos los casos se realizó una evaluación clínica detallada, poniendo especial atención en los antecedentes de fracturas osteoporóticas y en los factores de riesgo

para sufrirlas. Las pacientes dieron su consentimiento y el estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro centro IDIM.

Se realizó densitometría ósea, DXA de columna lumbar anteroposterior (AP) y de cadera (fémur total y cuello femoral) con un densitómetro Lunar DPX (GE Healthcare), que fue calibrado diariamente. Según los estudios de precisión llevados a cabo, los cambios mínimos significativos fueron 1,53% para columna lumbar AP y fémur total, 1,68% para cuello femoral, 1,34% para radio 33%, y 1,14% para cuerpo entero. Se calculó el porcentaje de variación de la DMO al final del tratamiento con cada fármaco, TPTD y Dmab, y el porcentaje de cambio al final de ambas drogas.

Se realizó una rutina bioquímica clínica general y una evaluación del metabolismo mineral; los parámetros bioquímicos estudiados se describen en la Tabla 1.

Se consideraron las fluctuaciones del CTX entre tres y seis meses de iniciado cada fármaco, TPTD y Dmab, y se analizaron estadísticamente las variaciones con respecto al período previo de tratamiento.

Se realizaron radiografías de columna dorsal y lumbar perfil para evaluar la existencia de deformaciones vertebrales compatibles con fracturas prevalentes.

Los resultados de las variables analizadas se expresan como media \pm DS. Las variaciones en la densitometría y en los parámetros bioquímicos se evaluaron estadísticamente con test de Student para muestras apareadas y se consideró significativa una $p < 0,05$ debido a lo pequeño de la muestra.

Resultados

Las características demográficas y densitométricas basales de las tres pacientes estudiadas se muestran en la Tabla 2. Los datos no tienen dispersiones significativas. Las pacientes no presentaron menopausia precoz ni temprana, tampoco bajo peso. El puntaje T de la densitometría ósea de columna lumbar inicial fue menor de -3,0.

Tabla 1. Variables bioquímicas estudiadas.

Variable	Método	VN
Calcemia	Electrodo de ion selectivo	8,5-10,5 mg/%
Calciuria	Electrodo de ion selectivo	mujeres 160- 220 mg/24 h
Fosfatemia	Cinético UV	2,7-4,5 mg/%
25 (OH) Vitamina D	Radioinmunoensayo	20-60 ng/ml
Fosfatasa alcalina total (FAL)	Colorimétrico	90-280 UI/l
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)	Quimioluminiscencia	11-22 UI/l
Osteocalcina (BGP)	Electro-quimioluminiscencia	mujeres: 11-43 ng/ml
β crosslaps (CTX)	Electro-quimioluminiscencia	mujeres posmenopáusicas: 556 \pm 226 pg/ml
Parathormona intacta (PTHi)	Radioinmunoensayo	20-65 pg/ml

Las variables bioquímicas al inicio del tratamiento se muestran en la Tabla 3. Solo una paciente tiene el estudio de la PTH basal. En realidad, las pacientes no presentaron alteraciones de ningún parámetro del metabolismo fosfocálcico que lo justificaran. La rutina y la función tiroidea fueron normales.

Dos de las pacientes presentaban fracturas vertebrales que constatamos en las radiografías: una de ellas, dos fracturas vertebrales (una antigua y otra reciente); la otra, una fractura vertebral reciente. Solo una paciente no tenía historia de fracturas previas. Cabe destacar que en ambos casos consideramos

Tabla 2. Valores promedio basales de las tres pacientes: datos clínicos y de densitometría ósea.

Edad (años)	67 \pm 3,61
Peso (kg)	63,83 \pm 4,96
Talla (cm)	154,77 \pm 4,96
Edad de menopausia (años)	49,0 \pm 2,6
DMO columna basal (g/cm ²)	0,792 \pm 0,05
T-score columna basal	-3,43 \pm 0,40
DMO cuello de fémur basal (g/cm ²)	0,781 \pm 0,03
T-score cuello de fémur basal	-1,53 \pm 0,4

Tabla 3. Valores promedios basales: datos bioquímicos de las pacientes.

Variable	X \pm SD	n
Calcemia (mg/ml)	9,56 \pm 0,35	3
Fosfatemia (mg/ml)	3,83 \pm 0,4	3
Calciuria (mg/24 h)	154 \pm 21,92	2
25 (OH) Vitamina D (ng/ml)	24,13 \pm 6,75	3
FAL (UI/l)	189 \pm 50	3
FAo (UI/l)	12,6 \pm 4,8	2
BGP (ng/ml)	34	1
CTX (pg/ml)	312 \pm 99,68	3
PTH intacta (pg/ml)	40	1



fractura vertebral reciente por haberse producido dentro de los dos meses anteriores a la consulta. Esa fractura vertebral aguda motivó el cambio de tratamiento de bifosfonatos a TPTD en el caso de las pacientes fracturadas, mientras que la muy baja densidad ósea con factores de riesgo para fracturas de la paciente sin fracturas motivó la indicación del cambio de su terapéutica.

Todas habían recibido fármacos osteoactivos antes de iniciar el tratamiento con TPTD, dos con alendronato, durante seis y diez años, respectivamente; la tercera, con raloxifeno por un año.

Ambas drogas fueron bien toleradas por las pacientes y no se registraron efectos adversos.

Las variaciones densitométricas promedio a lo largo del tratamiento se muestran en la Tabla 4. En columna lumbar, la densidad mineral ósea se incrementó significativamente al terminar el tratamiento con TPTD, y continuó aumentando en el período con Dmab hasta alcanzar, a los 30 meses, un incremento promedio de $10,45 \pm 1,70\%$. La respuesta al tratamiento en cadera fue distinta: en dos de las pacientes solo se registraron cambios significativos durante el tratamiento con Dmab. En la otra paciente, la mejoría se produjo en el primer período de tratamiento con TPTD, manteniendo lo logrado en la segunda etapa con Dmab; la ganancia total obtenida en las tres pacientes fue de $9,28 \pm 3,86\%$ (Figura 1 y 2).

Los cambios del CTX a lo largo del tratamiento se muestran en la Figura 3. En los restantes parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico no se produjeron modificaciones significativas. La fosfatasa alcalina iso-

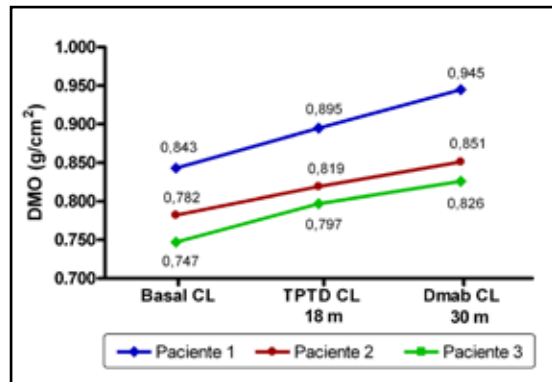


Figura 1. Ganancia densitométrica en columna lumbar desglosada por paciente.

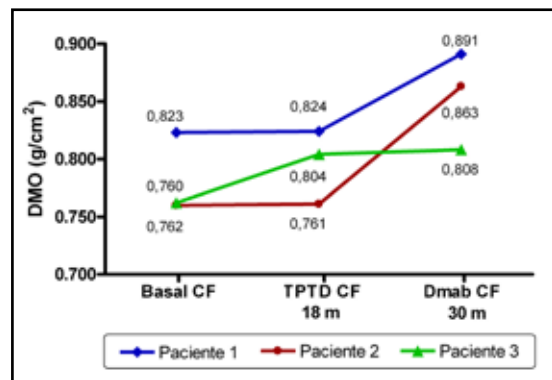


Figura 2. Ganancia densitométrica en cuello femoral desglosada por paciente.

Tabla 4. Variaciones promedio de la densidad mineral ósea pos-TPTD (18 meses) y al año pos-Dmab (30 meses) de las tres pacientes.

	DMO 18 m	T-score	Δ DMO %	p	DMO 30 m	T-score	Δ DMO %	p
Columna lumbar	0,837±0,05	-2,73±0,41	5,86±1,01	0,01	0,873±0,06	-2,36±0,60	10,45±1,70	0,03
Cuello fémur	0,796±0,03	-1,53±0,46	1,92±3,10	0,39	0,855±0,03	-1,20±1,30	9,28±3,86	0,04

zima ósea registró la misma curva que el CTX. Su valor basal promedio fue de $12,6 \pm 4,8$ UI/l, se elevó durante el tratamiento de estimulación osteoblástica a $18,86 \pm 5,14$ UI/l y descendió luego del tratamiento antirresortivo a $7,3 \pm 0,6$ UI/l; esta última etapa registra cambio en el límite significativo, $p=0,05$. No tenemos datos suficientes de los niveles de parathormona.

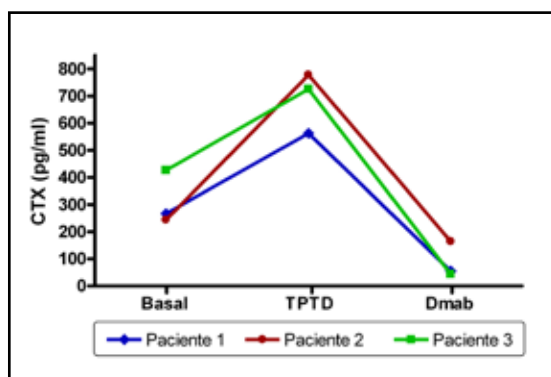


Figura 3. Variaciones del CTX. Nótese el aumento significativo durante el tratamiento con TPTD y su descenso bajo el tratamiento con Dmab.

Discusión

El tratamiento de los pacientes con formas graves de osteoporosis y alto riesgo de fractura representa un desafío en la práctica del consultorio. La presencia de fracturas vertebrales o la densidad mineral ósea en columna muy deteriorada asociada a factores de riesgo para fracturas sugiere, como primera indicación, la TPTD como anabólico óseo. Luego de cumplir el tratamiento de 18 a 24 meses, para evitar perder la acción lograda se debería continuar con una medicación antirresortiva. Son complejos los efectos sobre el hueso del tratamiento con bifosfonatos y TPTD: por un lado, el tratamiento previo con bifosfonatos, algo habitual en la práctica clínica, disminuiría los efectos anabólicos de la TPTD.¹² Al respecto, los resultados del EUROFORs demostraron solo un

moderado retraso en la respuesta del hueso al tratamiento con TPTD.¹³

Por otro lado, el uso concomitante de bifosfonatos y TPTD en pacientes osteoporóticos tendría efectos diferentes dependiendo del tipo de bifosfonato y la vía de administración. Black y cols. hallaron que la administración conjunta de alendronato y TPTD no tuvo efectos sinérgicos sino, contrariamente, la ganancia de la densidad mineral ósea volumétrica en columna fue mayor entre los tratados solamente con TPTD.⁴ Cosman investigó el efecto de combinar 5 mg de ácido zoledrónico intravenoso con TPTD 20 μ g/día subcutáneo durante 52 semanas en un grupo de 412 mujeres con osteoporosis posmenopáusia y halló una ganancia densitométrica superior en columna lumbar y cuello de fémur entre las tratadas con ambos fármacos.⁵

La literatura en general concluye que la administración de bifosfonatos luego de terminados los 18 meses de tratamiento con TPTD tiene un efecto beneficioso, ya que permite mantener la ganancia en la densidad mineral ósea lograda y aun obtener una ganancia superior.¹⁴

Tanto TPTD como Dmab son drogas útiles en pacientes con osteoporosis grave y han demostrado su eficacia en la reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales. La primera tiene un efecto anabólico puro y permite obtener cambios rápidos en el hueso trabecular; solo en forma tardía mejora el hueso cortical al aumentar la porosidad endocortical y fomentar la aposición subperióstica logrando con ello el aumento del radio del hueso tubular que cambia su geometría mejorando su resistencia. El Dmab, en cambio, ejerce su efecto antirresortivo potente en el intersticio celular permitiendo modificar significativa y rápidamente tanto el tejido cortical como el trabecular mejorando la densidad mineral ósea de la cadera como también la de la columna.



Cuando el Dmab estuvo disponible como tratamiento antirresortivo nos planteamos la posibilidad de utilizarlo en reemplazo de los bifosfonatos, para mantener y mejorar los cambios logrados con TPTD. Comparado con los bifosfonatos, el Dmab tiene una vía de aplicación más práctica, no presenta cuadro similar al gripal como efecto adverso y, en general, sus efectos secundarios a corto plazo son despreciables; su acción antiosteoclástica es reversible y corta (6-8 meses), por lo que carece de efecto residual a largo plazo; por esto último, la ganancia densitométrica se pierde si no se continúa su aplicación.

En este trabajo presentamos a tres pacientes con alto riesgo de fractura: una por densidad ósea baja y dos por presencia de fracturas vertebrales previas, en tratamiento secuencial primero con TPTD (18 meses) y luego Dmab (por un año). Con posterioridad a la decisión de tratar a nuestras pacientes se conocieron los resultados de los estudios DATA a 12 meses,⁹ su extensión a 24 meses¹⁰ y el DATA-Switch a 48 meses¹¹; en esos trabajos se evaluaron casi 100 mujeres posmenopáusicas en tratamientos simples o combinados. En el estudio DATA, la combinación TPTD-Dmab produjo a los doce meses mejores cambios densitométricos tanto en columna como en cadera que cada fármaco administrado en forma única durante ese tiempo; la extensión a 24 meses demostró también superioridad en el grupo tratado con ambas drogas combinadas pero a expensas de la respuesta durante el primer año, ya que la densidad ósea mejoró en el segundo año en todos los grupos sin diferencias significativas entre sí. En el DATA-Switch, estas mismas mujeres fueron seguidas durante dos años más: el grupo que había recibido por dos años TPTD pasó a Dmab (n=27), el que había recibido Dmab, a TPTD (n=27) y el grupo combinado es decir que por dos años recibió TPTD y Dmab pasó a Dmab solamente (n=23). La mayor

ganancia porcentual densitométrica en columna lumbar la obtuvo el grupo que pasó de TPTD a Dmab, luego el grupo combinado que pasó a Dmab y en tercer lugar el grupo de Dmab que luego recibió TPTD. No hubo diferencias significativas en la comparación entre los grupos. En cadera o fémur total, la mejor respuesta estuvo en el grupo combinado que pasó a Dmab, mientras que en el cuello femoral las respuestas fueron mejores y sin diferencias significativas entre sí en los grupos combinado a Dmab y TPTD a Dmab que Dmab a TPTD. Los mayores beneficios se obtienen cuando TPTD se usa previamente sola o combinada y luego es seguida por Dmab.

Recientemente, en el congreso de la Asociación Americana de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR), se presentaron los resultados obtenidos en la microarquitectura ósea, evaluados por HR-pQCT, de los pacientes que participaron del *DATA-Switch trial*.¹⁵ En este trabajo se vio que los mejores resultados en los parámetros de arquitectura del hueso cortical y trabecular en radio y tibia se lograron en los pacientes que recibieron tratamiento combinado con TPTD y Dmab. De todas maneras, al analizar las figuras, se ve que los resultados en el grupo que recibió tratamiento secuencial, primero con TPTD y luego Dmab, son similares.

El tratamiento con TPTD de nuestras tres pacientes nos permitió mejorar significativamente la densidad mineral ósea en columna lumbar y al pasar a Dmab siguió aumentando significativamente. La densidad mineral ósea en cadera solo superó el cambio mínimo significativo en una paciente durante el período de dieciocho meses de tratamiento con TPTD, pero al rotar a Dmab todos los cambios registrados superaron ese valor. Los cambios en los niveles de CTX mostraron el impacto de la TPTD sobre el aumento del recambio óseo y del Dmab sobre la inhibición de la actividad osteoclástica.

Concluimos que el tratamiento inicial con TPTD, seguido del tratamiento con Dmab, permite obtener una mejoría significativa del hueso trabecular y cortical evaluado por densitometría ósea, en los pacientes con formas graves de osteoporosis y alto riesgo de fractura. Pero es necesario realizar trabajos con mayor número de pacientes

para establecer la reducción de riesgo de fracturas.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: noviembre 2015.

Aceptado: febrero 2016.

Referencias

1. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.
2. Cummings SR, San Martin J, McClung M, et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
3. Compston J. The use of combination therapy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine* 2012; 41:11-8.
4. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1207-15.
5. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26:503-11.
6. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1216-26.
7. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1838-45.
8. Deal C, Omizo M, Schwartz EN, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1905-11.
9. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013; 382:50-6.
10. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Two Years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA extension study): A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1694-700.
11. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:1147-55.
12. Cosman F, Wermers RA, Recknor C, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate



- or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3772-80.
13. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. EUROFORS Investigators. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to 2 years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:852-60.
 14. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:555-65.
 15. Tsai JN, Uihlein AV, Burnet-Bowie S, Neer R, et al. Effects of denosumab and teriparatide transitions in peripheral bone mineral density and microarchitecture. The DATA-Switch HR-pQCT study. Abstract 1055 ASBMR meeting 2015. S18.