

Hasta cuando tratar la osteoporosis (vacaciones terapéuticas)

SANTOS-RAMÍREZ C¹, ORTEGA-CASTRO R¹, SALAS-HEREDIA E², SENABRE-GALLEGO JM², SANTOS-SOLER G², BARBER X³, ROSAS J² Y EL GRUPO AIRE-MB*

Sección Reumatología ¹Hospital de Denia y ²Hospital de la Marina Baixa. ³CIO-Universidad Miguel Hernández. Alicante

Correspondencia: Dr. Carlos Santos Ramírez - Sección Reumatología - Hospital Marina Salud - Partida Beniadlà, s/n - 03700 Dénia (Alicante)

✉ carlossanra@yahoo.es

*Grupo AIRE-MB (Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa):

José Rosas Gómez de Salazar, José Miguel Senabre Gallego, Gregorio Santos Soler, Esteban Salas Heredia, Catalina Cano Pérez, Ana Pons Bas, Marisa Lorente Betoret (Sección reumatología. Hospital Marina Baixa, Villajoyosa. Alicante); Carlos Santos-Ramírez, Rafaela Ortega Castro (Sección Reumatología. Hospital Marina Salud Hospital, Denia. Alicante); Francisca Llinares-Tello, Juan Molina García (Servicio de Laboratorio. Hospital Marina Baixa, Villajoyosa. Alicante); Xavier Barber Vallés (CIO-Universidad Miguel Hernández, Elche. Alicante); Mabel Sánchez Barrioluengo (INGENIO [SIC-UPV], Universidad Politécnica de Valencia); Mario García Carrasco (Universidad Autónoma de Puebla. México)

Una cuestión relevante que se plantea en el tratamiento de pacientes con osteoporosis, es durante cuánto tiempo mantener el fármaco: ¿se debe mantener para siempre?, o por el contrario ¿debemos plantearnos pararlo en algún momento? La duración del tratamiento de la OP no está definida, con excepción de la teriparatida, que está limitada a dos años. Para los demás fármacos, se sabe que debe ser mayor, pero no se conoce con precisión los criterios que han de definirla. Aunque sí habrían de incluir factores como la persistencia de la indicación terapéutica y la aparición de efectos secundarios con el tiempo de uso del fármaco.

Los bifosfonatos son los fármacos más utilizados actualmente para el tratamiento de la OP¹. Presentan una alta afinidad al hueso, siendo el orden de mayor a menor afinidad: zoledronato>alendronato>ibandronato>risedronato² (Figura 1). Los lugares de unión al hueso de los bifosfonatos son prácticamente insaturables, por lo que una cantidad considerable se acumula, lo que lleva a un depósito que sigue siendo liberado durante meses o años después de suspender el tratamiento³. Cuando se

interrumpe el tratamiento, se produce una liberación continua del bifosfonato (y la posible re-unión con el hueso), que podría conducir a algún efecto antifractura persistente después de suspender el tratamiento.

Por otro lado, la aparición de efectos secundarios con el tratamiento prolongado con bifosfonatos como por ejemplo las fracturas atípicas o la osteonecrosis de mandíbula podrían ser reducidas en su incidencia al considerar una parada de la medicación. Esto se une a otros factores como los económicos (por menor gasto farmacéutico) e incluso la cumplimentación terapéutica, algún autor ha sugerido que el hecho de pactar con el paciente una duración determinada del tratamiento o hacer interrupciones programadas del mismo aumentaría el cumplimiento terapéutico⁴.

En este sentido, recientemente en el año 2013 se han publicado los resultados del Proyecto Estratos⁵. Se trata de un estudio para evaluar la opinión de los médicos que habitualmente tratan enfermos con osteoporosis y enfermedades del metabolismo óseo sobre el concepto vacaciones terapéuticas con bifosfonatos, y conocer la estrategia que siguen

en su práctica clínica. Para ello realizaron una encuesta de 19 preguntas, dirigida a los socios de SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral), sobre este concepto. Los resultados principales son los siguientes: los especialistas de hueso encuestados conocen el concepto vacaciones terapéuticas y lo aplican en su práctica clínica generalmente en pacientes que llevan 3-10 años de tratamiento con bisfosfonatos. El principal motivo para iniciar unas vacaciones terapéuticas es el efecto remanente del fármaco tras su retirada y el riesgo de complicaciones, especialmente de fracturas atípicas. El 90% consideró que deberían mantenerse durante 2 o más años, independientemente del tipo de bifosfonato. Los principales motivos para la reintroducción del tratamiento son la aparición de una nueva fractura o la pérdida significativa de DMO.

Por tanto existen factores de peso que parecen aconsejar la valoración de una interrupción del tratamiento después de un periodo continuado o lo que se ha denominado vacaciones terapéuticas. Las preguntas clave son a qué pacientes, cuándo y durante cuánto tiempo.

A continuación veremos los estudios que existen al respecto que nos permitan contestar a estos interrogantes. Antes de comenzar con este apartado, recordar 2 aspectos que pueden lastrar nuestra toma de conclusiones para el tema que nos ocupa. En primer lugar la escasa evidencia científica disponible a este respecto, con escasas publicaciones; y prácticamente todos ellos dirigidos al planteamiento de las vacaciones terapéuticas en el tratamiento con bifosfonatos. Por otro lado los bifosfonatos difieren en su capacidad de fijación al hueso como hemos comentado previamente, pero también para inhibir la farnesil pirofosfato sintetasa y con ello su potencial antirresortivo: zoledronato > risedronato > ibandronato > alendronato² (Figura 1). Por tanto, hay que tener en cuenta que las conclusiones sobre estudios de interrupción no van a ser totalmente extrapolables entre los diferentes fármacos.

El estudio de extensión del “Fracture Intervention Trial” de tratamiento con alendronato⁶, el llamado estudio FLEX⁷, incluyó a los pacientes que habían realizado aproximadamente 5 años de tratamiento con alendronato, donde los sujetos fueron asignados aleatoriamente a continuar alendronato o iniciar placebo durante otros 5 años más. Se compararon al finalizar el estudio los cambios en DMO, marcadores de remodelado e incidencia de fracturas. La DMO aumentó en columna lumbar y se mantuvo estable en cadera en el grupo de continuación, mientras que en el grupo placebo se mantuvo estable en columna lumbar y disminuyó moderadamente en cadera.

La interrupción del alendronato se asoció con aumentos graduales de los marcadores de remodelado óseo, aunque al final de los 5 años después de suspender el alendronato, los niveles se mantuvieron ligeramente por debajo de los niveles previos al tratamiento hace 10 años. En cuanto a las fracturas, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de nuevas fracturas (ni vertebrales morfométricas ni no vertebrales) entre los dos grupos, solamente hubo diferencias en las fracturas vertebrales clínicas: menos fracturas

FIGURA 1

DIFERENCIAS ENTRE BIFOSFONATOS

Mayor  Menor	Afinidad al hueso	Inhibición de farnesil pirofosfato sintetasa
	Zoledronato	Zoledronato
	Alendronato	Risedronato
	Ibandronato	Ibandronato
	Risedronato	Alendronato

vertebrales clínicas en el grupo tratado a largo plazo (55% de reducción) comparado con el grupo de placebo. Un análisis post hoc de los datos del estudio FLEX⁸ indicó que la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales se observó también en el subgrupo de pacientes sin fracturas vertebrales previas y con DMO con puntuaciones T igual o inferiores a -2.5 DE en cuello femoral.

Existe otro estudio similar con alendronato mantenido durante 10 años frente a alendronato interrumpido después de 5 años. La población del estudio eran mujeres postmenopáusicas con OP. Se observó en el grupo de 86 mujeres que continuaron el tratamiento, un aumento de la DMO en columna lumbar y cuello femoral. En el grupo de interrupción la DMO se mantuvo estable en columna lumbar con un descenso del 2.4% en cuello femoral. Sin embargo no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas registradas⁹.

El estudio de extensión del estudio VERT-NA¹⁰, de tratamiento con risedronato durante 3 años comparado con placebo, evaluó el efecto de la interrupción del tratamiento durante 1 año en DMO, marcadores de remodelado y riesgo de fractura. Así se objetivó que la interrupción del risedronato tras 3 años de tratamiento se asoció a una bajada de la DMO en cuello femoral y a un incremento de los marcadores de remodelado óseo, pero manteniéndose el efecto anti-fractura, ya que el riesgo de nuevas fracturas vertebrales se redujo en un 46% en

el grupo tratado durante 3 años con un año de interrupción en comparación con el grupo control.

De manera similar, un estudio reciente que analiza el efecto de la supresión de risedronato durante 1 año después de 2-7 años de tratamiento también mostró una disminución de la DMO cadera total y en cuello femoral así como el aumento de marcadores de remodelado óseo¹¹.

En la extensión de 3 años del ensayo pivotal de zoledronato (HORIZON), los pacientes que recibieron tres dosis de zoledronato en el estudio controlado con placebo fueron asignados aleatoriamente entre dos grupos: uno de continuación de tratamiento con zoledronato que recibió 6 años de tratamiento y otro de interrupción (placebo). Hubo pequeñas diferencias en la DMO y en los marcadores de recambio óseo entre ambos grupos, lo que sugiere un efecto residual del zoledronato mantenido en el tiempo. Sin embargo, hubo significativamente menos fracturas vertebrales morfométricas en el grupo que siguió tratamiento en comparación con el grupo placebo (14 frente a 30, odds ratio [OR] 0,51, 95% intervalo de confianza [IC] 0,26-0,95, p = 0,035), lo que sugiere que pacientes con riesgo elevado de fractura pueden beneficiarse de un tratamiento continuado, dado que la mayoría de los sujetos en el ensayo de registro HORIZON tenía fracturas vertebrales prevalentes (es decir, una población de estudio con alto riesgo de fractura)¹².

Así pues con estas evidencias, se puede concluir que existe un efecto residual en cuanto a reducción de fracturas

TABLA 1	
ESQUEMA DE ACTUACIÓN PROPUESTO POR DIAB Y WATTS ¹³	
Riesgo bajo	Parar tratamiento
Riesgo medio	Vacaciones terapéuticas Hasta que ocurra una pérdida significativa de la DMO o una fractura por fragilidad
Riesgo moderado	Mantener tratamiento con bifosfonatos durante 5-10 años Después se pueden plantear vacaciones terapéuticas de 3-5 años o bien hasta que haya una pérdida significativa de la DMO o el paciente tenga una fractura por fragilidad
Riesgo alto	Mantener tratamiento con bifosfonatos durante 10 años + periodo de vacaciones terapéuticas de 1-2 años/tratamiento con un fármaco diferente (raloxifeno o teriparatida)

durante un periodo posterior al tratamiento con bifosfonatos de aproximadamente 3-5 años lo cual hace que el balance riesgo/beneficio en los pacientes con bajo riesgo de fractura haga que se deba considerar un periodo de vacaciones terapéuticas. Sin embargo, la continuación del tratamiento parece ser lo más indicado en los pacientes con mayor riesgo.

En base a esto ha habido autores que han planteado diferentes situaciones clínicas¹³:

1. Riesgo de fractura bajo: el tratamiento no es necesario. Se puede parar el tratamiento con bifosfonatos y no reintroducirlo hasta que el paciente vuelva a cumplir criterio de tratamiento.

2. Riesgo de fractura medio: tratamiento con bifosfonatos durante 3-5 años, tras el cual se puede interrumpir. Las vacaciones terapéuticas pueden continuar hasta que ocurra una pérdida significativa de la DMO (mayor al mínimo cambio significativo) o una fractura por fragilidad.

3. Riesgo de fractura moderado: tratamiento con bifosfonatos durante 5-10 años, se pueden ofrecer vacaciones terapéuticas de 3-5 años o bien hasta que haya una pérdida significativa de la DMO o el paciente tenga una fractura por fragilidad.

4. Riesgo de fractura alto (fracturas

previas, tratamiento con corticoides, DMO muy baja): tratamiento con bifosfonatos durante 10 años, seguido de un periodo de vacaciones terapéuticas de 1-2 años, o bien si ocurriese antes una pérdida significativa de la DMO o el paciente tenga una fractura por fragilidad. Se propone durante el periodo libre de tratamiento con bifosfonatos la opción de realizar tratamiento con un fármaco diferente (los autores proponen raloxifeno o teriparatida).

Si se recomiendan unas vacaciones terapéuticas, la reevaluación del riesgo debería ser más temprana para los fármacos con menor afinidad al hueso; se ha sugerido reevaluar en 1 año a los pacientes en tratamiento con risedronato, 1-2 años en el caso del alendronato y 2-3 años en el del zoledronato¹⁴.

En una línea similar la Sociedad Española de Reumatología, a través del consenso SER¹⁵, ofrece la recomendación de realizar tratamiento durante un periodo medio de 5 años, a partir del cual se debe evaluar la continuación, la suspensión temporal o definitiva del tratamiento o sustitución por otro fármaco, teniendo en cuenta el riesgo residual de fractura estimado en ese momento.

A este mismo respecto, la American Society for Bone and Mineral Research recomienda evaluar anualmente la idoneidad de tratamientos con bifosfonatos

más allá de 5 años, valorando factores como la DMO, historia de fractura y enfermedades o fármacos osteopenizantes. En esta línea, propone un algoritmo a aplicar en pacientes que hayan realizado 5 o más años de tratamiento con bifosfonatos¹⁶ (Figura 2).

La SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Óseo), también ha manifestado su posicionamiento a este respecto en un documento publicado en el 2013 con las recomendaciones sobre la duración del tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos¹⁷. Aconseja que los pacientes tratados con bifosfonatos durante 3 (zoledronato) o 5 años (alendronato, risedronato) sean evaluados al cabo de este tiempo para determinar la necesidad de continuar o no con el tratamiento. Tras esta evaluación, aconseja mantener el tratamiento en los pacientes que presenten riesgo elevado de fractura. En cambio, en aquellos con una DMO superior a -2.5 DE del índice T en cuello femoral y sin antecedentes de fracturas, aconseja valorar individualmente la instauración de vacaciones terapéuticas. Plantea la duración de este periodo entre uno y tres años, dependiendo de la situación del paciente y del tipo de bifosfonato recibido. Al final de este periodo de descanso, los pacientes deben ser evaluados nuevamente considerando, si fuera preciso, la reintroducción del tratamiento. Si por alguna razón, se desea retirar el tratamiento con bifosfonatos a un paciente que presenta riesgo alto de fractura, la actitud que recomienda es la de sustituirlo por otro agente terapéutico que actúe de forma diferente.

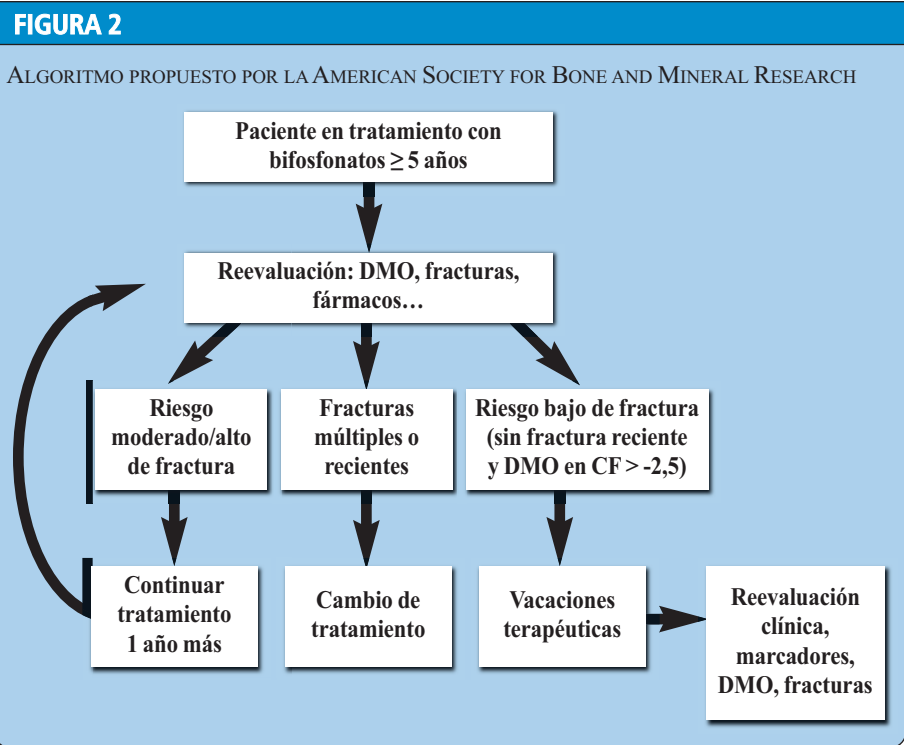
CONCLUSIONES

Existe un amplio abanico de tratamientos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis con eficacia demostrada antifractura y generalmente bien tolerados. Los bifosfonatos son los fármacos actualmente más empleados en el tratamiento de la OP y sobre los que, de momento, existe alguna evidencia científica sobre su interrupción tras un periodo de varios años, o lo que conocemos por vacaciones terapéuticas. A

pesar de que no disponemos de una fuerte evidencia que nos guíe en la toma de la decisión del tiempo en que mantene-mos el tratamiento en nuestros pacien-tes, parece que un tiempo de descanso del tratamiento podría beneficiar a un buen número de ellos. La duración del tratamiento y de las vacaciones terapéu-ticas debe ser individualizada según el riesgo/beneficio en cada paciente. Así, en líneas generales, en pacientes con riesgo bajo de fractura y tras un periodo de tratamiento de 3-5 años se pueden ofrecer unas vacaciones terapéuticas; en los pacientes de mayor riesgo el benefi-cio de la interrupción no parece superar el riesgo de una nueva fractura, lo que haría aconsejable la continuación del tratamiento con bifosfonatos o bien valorar un cambio de terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Siris ES, Pasquale MK, Wang Y, Watts NB. Estimating bisphosphonate use and fracture reduction among US women aged 45 years and older, 2001-2008. *J Bone Miner Res.*2011; 26:3-11.
 2.- Russell, R., Watts, N., Ebetino, F. and Rogers, M. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 19: 733-759.
 3.- Papapoulos, S. and Cremers, S. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 356:1075-1076.
 4.- Casado Burgos, E. Nuevos datos sobre el tratamiento con bisfosfonatos: ¿son aconsejables unas vacaciones terapéuticas? *Reumatol Clin.*2011;7:S28-S33.
 5.- Casado E, Salas E, Malouf J, Caamaño MM, Castañeda S, Sánchez-Bursón JM et al. Vacaciones terapéuticas con bisfosfonatos: resultados del proyecto ESTRATOS. *Rev Osteoporos Metab Miner.*2013;5,3.
 6.- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet.*1996;7;348:1535-41.



7.- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.*2006;27;296:2927-38.
 8.- Schwartz, A., Bauer, D., Cummings, S., Cauley, J., Ensrud, K., Palermo, L. et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 25:976-982.
 9.- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.*2004. 18;350:1189-99.
 10.- Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int.*2008;19:365-72.
 11.- Eastell, R., Walsh, J., Watts, N. and Siris, E. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone.*2011;49:82-8.
 12.- Black, D., Reid, I., Boonen, S., Bucci-Rechtweg, C., Cauley, J., Cosman, F. et al. The

effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial. *J Bone Miner Res.*2012;27:243-254.
 13.- Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Ther Adv Musculoskelet Dis.*2013;5:107-11.
 14.- Compston JE, Bilezikian JP. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: the long and short of it. *J Bone Miner Res.*2012;27:240-2.
 15.- Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P et al. 2011 Up-date of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2011;7:357-79
 16.- Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.*2010;25:2267-94.
 17.- Recomendaciones sobre la duración del tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos. Documentos SEIOMM. <http://seiomm.org/uploads/documento/ce6f9119ad02fa45b488f745c633a4dc348188a1.pdf>.