

Tratamiento secuencial: mucho camino recorrido... y mucho camino por recorrer

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000300001>

González Macías J

Catedrático de Medicina

Profesor emérito de la Universidad de Cantabria

Las innovaciones en la conducta terapéutica frente a una determinada enfermedad tienen, en general, la finalidad de mejorar su eficacia. Pero en algunas ocasiones pueden tener otros motivos; por ejemplo, evitar efectos secundarios, abaratar el coste o conseguir que la forma de administración de un fármaco sea más cómoda. La terapia secuencial supone una innovación terapéutica en el campo de la osteoporosis.

La primera forma de terapia secuencial utilizada en la osteoporosis fue probablemente la denominada ADFR (*A = activate remodelling, D = depress resorption, F = free formation, and R = repeat*) o “terapia de coherencia”, inicialmente propuesta por Frost alrededor de 1980¹. El planteamiento teórico en que se basaba esta estrategia era sincronizar las unidades de remodelación, situándolas en fase resortiva, mediante la administración de un fármaco estimulador de los osteoclastos, para a continuación inhibirlos. Después se dejaba un tiempo libre de 2-3 meses, durante el cual se suponía que los osteoclastos, activados por el acoplamiento puesto en marcha con el estímulo inicial de los osteoclastos, desarrollaban el efecto osteoformador. La pauta ADFR fue una innovación terapéutica que pretendía mejorar la eficacia del tratamiento de la osteoporosis, pero que resultó un intento fallido.

La siguiente forma de tratamiento secuencial que se planteó en la osteoporosis lo hizo mucho más tarde, unos 20-25 años después. Y, a diferencia de la pauta ADFR, no se estableció como consecuencia de un razonamiento teórico, sino que surgió como una necesidad cuando se comprobó que la suspensión de la administración de teriparatida se seguía de una pérdida de los efectos conseguidos con ella, a menos que se administrara un fármaco antirresortivo². Se trataba por tanto de una pauta de las que antes calificábamos como destinada a mejorar la eficacia terapéutica.

También puede aplicarse la terapia secuencial en el campo de la osteoporosis para evitar efectos secundarios. De hecho, el conocimiento de que el tratamiento prolongado con antirresortivos potentes (bisfosfonatos, denosumab) puede conducir a complicaciones graves, como la fractura atípica de fémur (FAF) y la osteonecrosis de los maxilares, ha propiciado al menos dos formas de terapia secuencial en el manejo de la enfermedad. Una de ellas, sólo aplicable a mujeres relativamente jóvenes (50-60 años) con una osteoporosis leve-moderada que no entraña riesgo de fractura de cadera, consiste en administrar durante los primeros 6-8 años (según la edad de la paciente) un SERM, de forma que los bisfosfonatos o el denosumab puedan introducirse más tarde, y la enferma pueda retrasar su exposición al riesgo de las complicaciones referidas³. La otra afecta a aquellos enfermos que ya se encuentran en tratamiento con estos fármacos, y lo hacen desde al menos cinco años antes. En ellos cabe

plantearse la posibilidad de suspender el fármaco (concretamente en el caso de los bisfosfonatos), ya que se sabe que con ello el riesgo de la FAF disminuye rápidamente. Antes debe valorarse la relación riesgo-beneficio. Si se suspende el bisfosfonato, disminuye el riesgo de FAF, pero aumenta el de fractura osteoporótica. Cuando éste es pequeño, el riesgo puede asumirse. La retirada del fármaco sitúa entonces al paciente en lo que denominamos “vacaciones terapéuticas”⁴. Tras ellas deberá reintroducirse el fármaco, para volver, tal vez, en el futuro a un nuevo periodo de vacaciones (ciclos bisfosfonato-vacaciones-bisfosfonato-vacaciones, etc, con los que el paciente podría mantenerse adecuadamente tratado el resto de su vida). Si el riesgo de fractura osteoporótica es grande, lo que cabe hacer, en vez de suspender el tratamiento, es administrar un fármaco que no comporte el riesgo de las complicaciones referidas: concretamente, la teriparatida (lo que Nelson Watts en algunos *webinars* de la ASBMR ha denominado muy gráficamente “periodo sabático”, estableciendo una analogía con las vacaciones terapéuticas). Tanto la secuencia bisfosfonatos-vacaciones-bisfosfonatos, etc, como la secuencia bisfosfonatos-teriparatida-bisfosfonatos, son dos buenos ejemplos de tratamientos secuenciales orientados a evitar complicaciones. Discutir hasta qué punto el concepto de vacaciones terapéuticas podría aplicarse al denosumab y el de periodo sabático al romosozumab, exige unos comentarios que están más allá del propósito de este editorial.

Hay otra razón que puede motivar un cambio de tratamiento en la osteoporosis: la percepción, al valorar la evolución de un paciente, de que la respuesta es inadecuada y procede realizar un cambio (puede ser discutible que un cambio de fármaco por esta razón encaje en el concepto de “terapia secuencial” –en otros campos de la patología no se consideraría así–; no obstante, a los efectos de lo que hoy estamos comentando, podemos aceptarlo). Se ha dicho⁵ que, en tal caso, la actitud podría consistir en una de estas tres posibilidades: a) cambio del fármaco considerado insuficientemente eficaz por otro del mismo tipo que se estima más potente; b) cambio de un fármaco oral por uno inyectable; c) cambio de un antirresortivo por un osteoformador. Tal vez hoy podríamos añadir, para determinadas ocasiones, una cuarta posibilidad: la combinación de dos fármacos, en general un osteoformador y un antirresortivo (imagínemos, por ejemplo, un fracaso terapéutico del denosumab en una situación en que, por falta de disponibilidad o por estar contraindicado, no puede utilizarse el romosozumab; ya que la administración de teriparatida después del denosumab está desaconsejada, podría pasarse a una asociación de teriparatida con zoledronato o incluso con el propio denosumab). La combinación, por tanto, puede constituir un eslabón más en la cadena terapéutica del tratamiento secuencial.

Las pautas secuenciales posibles para el tratamiento de la osteoporosis son muy numerosas. Afortunadamente, casi todas ellas han sido estudiadas y, en consecuencia, disponemos de bastante información sobre las mismas. Pero precisamente lo elevado de su número y la existencia ocasional de discrepancias en sus resultados, exigen, para facilitar su conocimiento, llevar a cabo una tarea de sistematización y análisis necesariamente laboriosa. Y esta es exactamente la tarea realizada por los Drs. Casado y Neyro en el artículo que publican en este número de la Revista⁶, gracias a la cual nos será más fácil desenvolvemos en un campo tan complejo.

Las secuencias terapéuticas consideradas en dicho artículo constituyen una buena base sobre la que decidir que pautas concretas de tratamiento son convenientes. En algunos casos será suficiente con la información de que ya disponemos. Pero otras veces se necesitarán nuevos estudios que completen los existentes hasta ahora. Esto último ocurrirá, por ejemplo, cuando los datos actuales procedan de estudios cuyas variables de resultado no sean las fracturas, sino otras de carácter subrogado (en general, la densidad mineral ósea [DMO]). O cuando sea preciso incluir aspectos no considerados previamente en la pauta de que se trate, como los económicos o los relacionados con la comodidad de la administración del fármaco. Hay múltiples ejemplos. La administración de denosumab después de un bisfosfonato aumenta más la DMO, pero carecemos de datos respecto al efecto que ello tiene en la reducción de fracturas (esta idea de alcanzar un determinado valor de DMO –más concretamente del índice T– responde a un concepto muy atractivo –el del “treat-to-target”–, que posiblemente llegue a jugar un papel interesante en el futuro, pero que hoy por hoy no está suficientemente maduro). A este respecto, algunos autores^{7,8} han insistido recientemente en la similitud de la eficacia del zoledronato y

el denosumab en la reducción del riesgo de fracturas pese al mayor efecto del segundo sobre la DMO. Los osteoformadores se han mostrado más eficaces que los antirresortivos orales, pero no sabemos qué ocurriría si se les comparara con el denosumab o el zoledronato. Comenzar un tratamiento con un osteoformador para seguir con un antirresortivo puede ser más eficaz que comenzar con el antirresortivo directamente cuando el riesgo de fractura es muy alto, pero no se ha comprobado que ocurra lo mismo cuando el riesgo no es tan elevado. Llama, por cierto, la atención, que autores que defienden que esta pauta se utilice de forma prácticamente generalizada, indican explícitamente en sus publicaciones que esta propuesta se hace sin tener en cuenta aspectos económicos y de comodidad de uso del osteoformador^{9,10}. Se ha planteado también la administración de ciclos de un fármaco osteoformador separados por la de un antirresortivo como una forma particularmente eficaz de tratar la osteoporosis. Se ha sugerido incluso la administración de dos osteoformadores de forma sucesiva, uno a continuación del otro. De nuevo, son ejemplos de planteamientos teóricos sugestivos pendientes de evaluar en la práctica tanto desde el punto de vista de su eficacia como de su viabilidad (coste, aceptación por el enfermo).

En definitiva, el tratamiento secuencial, con sus diversas modalidades, representa un claro avance en el manejo de la osteoporosis. Las posibilidades son múltiples, pero quedan aspectos por dilucidar. La experiencia con la pauta ADFR nos enseña a ser prudentes con la aceptación de innovaciones terapéuticas. Revisiones como la publicada por los Drs. Casado y Neyro son de gran ayuda para que podamos manejarnos en un campo que empieza a hacerse muy complejo, y en el que es necesario que sepamos distinguir lo que ya está comprobado de lo que no pasa de ser meramente especulativo.

Bibliografía

1. Frost HM. Treatment of osteoporosis by manipulation of coherent bone cell populations. *Clin Orthop*. 1979;143:227-244.
2. Lindsay WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster J-Y, Stepan JJ, Myers L, Mitlak BH, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004;164:2024-2030.
3. Cosman F. Long-term treatment strategies for postmenopausal osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:420-426.
4. Bauer DC, Abrahamsen B. Bisphosphonate Drug Holidays in Primary Care: When and What to Do Next? *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19:182-188.
5. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzalez-Macias J, Liberman UA, Wahl DA, Seeman E, Kanis JA, Cooper C; IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012 Dec;23(12):2769-74.
6. Casado E, Neyro JL. Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021;13(4):107-116.
7. Reid IR. No more fracture trials in osteoporosis? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:650-651.
8. Reid IA, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Bolland MJ, Bastin S, Gamble GD. Predictors of fracture in older women with osteopenic hip bone mineral density treated with zoledronate. *J Bone Mineral Res*. 2021;36:61-66.
9. Cosman F. Anabolic therapy and optimal treatment sequences for patients with osteoporosis at high risk for fracture. *Endocr Pract*. 2020;26:777-786.
10. Cosman F, Dempster DW. Anabolic agents for postmenopausal osteoporosis: how do you choose? *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19:189-205.