

# Manejo Farmacológico de la Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas: Actualización de la guía de la sociedad de endocrinología.

Shoback, D., Rosen, C., Black, D., Cheung, A., Murad, M. and Eastell, R., 2020. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, vol 104, issues, May 2019 pages 1595-1622

Resumen elaborado por Agustina Ruiz, IAR HI, Buenos Aires, Argentina.

El paper tiene como objetivo actualizar la guía de 2019 del manejo farmacológico de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas de la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos. La guía se publica en respuesta a la reciente aprobación de Romosozumab por la FDA (United States Food and Drug Administration), la Agencia de Medicamentos Europea, Agencia de Salud de Canadá y otras agencias. El **Romosozumab** es un nuevo tipo de agente anabólico para el tratamiento de la osteoporosis, difiere con el teriparatide y el abaloparatide con respecto a su mecanismo de acción. A diferencia de estas últimas, que actúan directamente mediante el receptor tipo 1 de la hormona paratiroidea (PTH), Romosozumab actúa bloqueando la acción de esclerostina, un inhibidor de la formación ósea que se une al receptor relacionado de proteína de la lipoproteína de baja densidad (LRP). Esta nueva droga brinda una opción terapéutica adicional, particularmente para pacientes con múltiples fracturas vertebrales y baja densidad mineral ósea (DMO). En este paper se discuten la eficacia y seguridad de esta droga, basándose en una revisión sistemática de los trials clínicos realizados para Romosozumab La recomendación es del tipo A1 para mujeres postmenopáusicas con osteoporosis con riesgo muy elevado de fractura, como por ejemplo aquellas con osteoporosis ( bajo T-Score < -2,5 y fracturas) o con múltiples fracturas previas. Se recomienda tratamiento con romosozumab por un año para la reducción de fracturas, vertebrales, de cadera y no-vertebrales. Especificaciones técnicas:

- La dosis recomendada es de 210 mg mensuales, administración subcutánea por doce meses.
- Las mujeres con alto riesgo cardiovascular o accidente cardiovascular (ACV) no deberían ser consideradas para el tratamiento con Romosozumab, ya que aún faltan estudios en cuanto al riesgo cardiovascular relacionado a este tratamiento. El alto riesgo incluye infarto o ACV previo. La recomendación es de tipo A2 para mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que hayan completado el tratamiento con romosozumab, de continuar el tratamiento con terapias anti resortivas para osteoporosis, con el objetivo de mantener el aumento de la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de fractura. El Romosozumab también debería ser considerado en individuos en quienes los tratamientos antiresortivos hayan fallado.

Con respecto a la clasificación de las evidencias, se debe tener en cuenta que el grado de recomendación A significa que existe adecuada evidencia científica para recomendar la adopción del tratamiento. El número, hace referencia al nivel de calidad de evidencia para dicha recomendación. El nivel 1 corresponde con evidencia obtenida al menos de un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma adecuada. El Nivel 2 corresponde a Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por más de un grupo de investigación.

**Evidencia:** Se realizaron dos trials de fase 3 para probar la eficacia de romosozumab en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. El primero de ellos se llamó FRAME (Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis). Incluyó a 7180 mujeres postmenopáusicas que fueron tratadas durante un año con Romosozumab o placebo. El segundo fue ARCH (Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk), incluyó a 4093 mujeres postmenopáusicas, comparando el tratamiento de 1 año con romosozumab seguido de 1 año de alendronato con el tratamiento de 2 años con alendronato.

### **Efectos Adversos**

En ambos trials se reportaron efectos adversos similares. En particular solo en ARCH se encontraron desequilibrios en el número de eventos adversos cardiovasculares mayores. Aunque el número de eventos cardiovasculares graves fue bajo, se incluye como advertencia en la caja del medicamento comercializado en USA y Canadá, la precaución que se debe tener con pacientes con riesgo de infarto de miocardio, ACV y muerte cardiovascular. En ambos estudios se reportó una baja incidencia de osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas de hueso, teniendo en cuenta que dichos efectos adversos han sido asociados con drogas que reducen la resorción ósea. Reacciones en el sitio de inyección fueron observadas en un 3% de las mujeres que recibieron el tratamiento-placebo y en un 5% de aquellas que recibieron el tratamiento con romosozumab en FRAME. Porcentajes similares de estas reacciones fueron observadas en el trial ARCH. En general, en ambos trials, no se observó que romosozumab promoviera el surgimiento de nuevos tumores.

### **Observaciones**

La DMO aumentó significativamente durante el tratamiento con romosozumab en comparación con el grupo control en ambos trials. En FRAME a los 12 meses, la diferencia en **la DMO entre Romosozumab y placebo fue 13.3% (Columna), 6,9 % (cadera) y 5,2 % cuello femoral.** Siendo los cambios en el placebo de 0% y -0,7%. (3) En ARCH a los 12 meses, la DMO aumentó significativamente con romosozumab 13,7% (Columna), 6,2 % cadera y 4,9 % (Cuello femoral ) comparados con los aumentos de la DMO con alendronato de 5% (Columna), 2,8% (Cadera) y 1,7% (Cuello femoral). En una comparación igual a igual de teriparatide y romosozumab administrados a su dosis aprobada para mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, durante 12 meses la DMO aumentó significativamente en el grupo tratado con romosozumab 11.3% (columna vertebral), 4.1% (cadera total) y 3.7% (cuello femoral), en comparación con aumentos de DMO con teriparatida de 7.1% (columna vertebral), 1.3% (cadera total) y 1.1% (cuello femoral). A su vez la hipercalcemia ocurre más frecuentemente con el grupo de teriparatide (10%) a diferencia con el grupo de romosozumab (<1%). En el

anexo 1 se puede observar el algoritmo presentado como guía clínica para elegir la terapia más efectiva, para la toma de decisiones compartidas con el paciente con respecto al tratamiento.

## ANEXOS

### Anexo 1

LISTADO DE RECOMENDACIONES	
RECOMENDACIONES	GRADO
<p><b>1. A quién tratar</b></p> <p>1.1 Recomendamos tratar a mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas, especialmente aquellas que han experimentado una fractura reciente, con terapias farmacológicas, como los beneficios superan los riesgos.</p>	(1  <sup>⊕⊕⊕</sup> )
<p><b>2. Bifosfonatos</b></p> <p>2.1 En mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas, recomendamos el tratamiento inicial con bifosfonatos (alendronato, risedronato, ácido zoledrónico e ibandronato) para reducir riesgo de fractura. <b>Comentario técnico:</b> no se recomienda el ibandronato para reducir la fractura no vertebral o de cadera riesgo.</p> <p>2.2 En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que están tomando bifosfonatos, nosotros recomendamos que el riesgo de fractura se reevalúe después de 3 a 5 años, las mujeres que continúan en alto riesgo de fracturas deben continuar la terapia, mientras que las que tienen un riesgo de fractura de bajo a moderado deben considerarse para "vacaciones de bifosfonatos".</p> <p>(1 <sup>⊕⊕⊕⊕</sup>)</p> <p><b>Comentario técnico:</b> Vacaciones de bifosfonatos se definen operacionalmente como discontinuación temporal de bifosfonatos por hasta 5 años. Este período puede ser más largo dependiendo la densidad mineral ósea y las circunstancias clínicas del paciente individual. La evidencia es más fuerte para la retención de beneficios durante unas vacaciones de alendronato y ácido zoledrónico donde hay ensayos de extensión aleatorios. Un período de reevaluación más corto de 3 años es más apropiado para el ácido zoledrónico intravenoso anual (5 mg) según la evidencia de los ensayos de control de investigación que muestran efectos residuales después de 3 años de uso anual. Una vez que inicia vacaciones de bifosfonatos, vuelva a evaluar el riesgo de fractura a intervalos de 2 a 4 años y considere reiniciar la terapia de osteoporosis antes del máximo sugerido de 5 años si hay una disminución significativa en la densidad mineral ósea, una fractura interpuesta u otros factores que alterar el estado de riesgo clínico.</p>	<p>(1 <sup>⊕⊕⊕⊕</sup>)</p> <p>(1 <sup>⊕⊕⊕⊕</sup>)</p>

<p><b>3. Denosumab</b></p> <p>3.1 En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que tienen un alto riesgo de fracturas osteoporóticas, recomendamos utilizar denosumab como tratamiento inicial alternativo.</p> <p><b>Comentario técnico:</b> la dosis recomendada es de 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses.</p> <p>Los efectos del denosumab sobre la remodelación ósea, reflejados en los marcadores de recambio óseo, se revierten después de 6 meses si el medicamento no se toma a tiempo. Por lo tanto, no se recomienda la interrupción del tratamiento o las vacaciones con este agente.</p> <p>3.2 En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que están tomando denosumab, sugerimos que el riesgo de fractura se reevalúe después de 5 a 10 años y que las mujeres que permanecen en alto riesgo de fracturas deben continuar con denosumab o ser tratadas con otras terapias para osteoporosis.</p> <p>3.3 En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que toman denosumab, la administración de el denosumab no se debe retrasar o detener sin administrar posteriormente un antirresortivo. (p. ej., bifosfonatos, terapia hormonal o modulador selectivo del receptor de estrógenos) u otra terapia administrada para evitar un rebote en el recambio óseo y disminuir el riesgo de una rápida disminución de la DMO y un mayor riesgo de fractura.</p>	<p>(1 ⊕⊕⊕⊕)</p> <p>(2 ⊕○○○)</p> <p>(Sin calificar, declaración de buena práctica)</p>
<p><b>4. Teriparatida y abaloparatida (hormona paratiroidea y Análogos de proteínas relacionados con la hormona paratiroidea)</b></p> <p>4.1 En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con muy alto riesgo de fractura, como aquellas con fracturas vertebrales graves o múltiples, recomendamos el tratamiento con teriparatida o abaloparatida hasta 2 años para la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales.</p> <p>4.2 En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que hayan completado un ciclo de teriparatide or abaloparatide, se recomienda tratamiento con terapias anti resortivas para mantener lo ganado en densidad mineral.</p> <p><b>ACTUALIZACIÓN A (2020). Romosozumab</b></p> <p>A.1 En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con riesgo muy alto de fractura, como aquellas con osteoporosis severa (es decir, bajo puntaje T menor e igual a 2.5 y fracturas) o fracturas vertebrales múltiples, nosotros recomendamos el tratamiento con romosozumab por hasta 1 año para la reducción del riesgo de fractura vertebral, cadera y fracturas no vertebrales.</p> <p><b>Comentario técnico:</b> la dosis recomendada es de 210 mg mensuales por inyección subcutánea por 12 meses. Las mujeres con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular no deben ser consideradas para romosozumab, estamos en espera de más estudios sobre el riesgo cardiovascular asociado con este tratamiento. Alto riesgo cardiovascular incluye infarto de miocardio o accidente cerebrovascular previo.</p>	<p>(1 ⊕⊕⊕○)</p> <p>(1 ⊕⊕○○)</p> <p>(1 ⊕⊕⊕○)</p>



<p>abaloparatida o teriparatida o para quienes estas terapias no se consideran apropiadas.</p>	
<p><b>8. Calcio y Vitamina D</b>        8.1 En mujeres posmenopáusicas con baja DMO y con alto riesgo de fracturas, con osteoporosis, sugerimos que el calcio y la vitamina D se utilicen como complemento de las terapias contra la osteoporosis.        8.2 En mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura con osteoporosis que no pueden tolerar bifosfonatos, estrógenos, moduladores selectivos de la respuesta al estrógeno, denosumab, tibolona, teriparatida y abaloparatida, recomendamos suplementos diarios de calcio y vitamina D para prevenir fracturas de cadera.</p>	<p>(2<sup>⊕⊕</sup>OO)  (1<sup> ⊕⊕⊕</sup>O)</p>
<p><b>11. Monitoreo</b>        11.1 En mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea y con alto riesgo de fracturas que están siendo tratado por osteoporosis, sugerimos monitorear la densidad mineral ósea mediante energía dual Absorciometría de rayos X en la columna vertebral y la cadera cada 1 a 3 años para evaluar la respuesta al tratamiento.        Observación técnica: Monitoreo de marcadores de recambio óseo (telopéptido de reticulación C-terminal sérico para terapia antirresortiva o procolágeno tipo N-terminal propéptido para terapia anabólica ósea) es una forma alternativa de identificar la respuesta deficiente o la falta de adherencia a la terapia.</p>	<p>(2<sup> ⊕</sup>OOO)</p>

