



# TRATAMIENTO SECUENCIAL DE LA OSTEOPOROSIS

INMACULADA ROS-VILAMAJÓ Y ANTONIO J. MAS

*Unidad de Reumatología. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. Illes Balears. España*

## RESUMEN

El tratamiento actual de la osteoporosis se puede realizar, de forma simplificada, con fármacos inhibidores de la resorción ósea y con fármacos que estimulen la formación.

La terapia combinada con fármacos antirresortivos no ha demostrado una mayor capacidad para reducir el riesgo de fracturas que su administración aislada y, junto a un coste económico superior al de la monoterapia y un incremento de los efectos adversos, además de una posible reducción de la adherencia al tratamiento, hacen que actualmente no se pueda recomendar esta estrategia terapéutica.

El uso en combinación o de forma secuencial de los fármacos antirresortivos con los que estimulan la formación ósea ha sido escasamente evaluado, pero se están realizando numerosos ensayos terapéuticos para poder analizar de forma rigurosa su eficacia.

Describimos los trabajos publicados al respecto.

**Palabras clave:** Hormona paratiroidea. Osteoporosis. Bisfosfonatos. Tratamiento secuencial.

## ABSTRACT

Osteoporosis is treated with drugs that either stimulate bone resorption or bone formation. Combination therapy between antiresorptives drugs have not shown greatest capacity to reduce the risk of fracture than monotherapy, furthermore the economic cost, the increase of adverse events and the influence in decreasing the adherence of treatment have lead to unrecommend this therapy.

Combination or sequential therapy with antiresorptives drugs and others drugs that stimulate bone formation have been scantily evaluated. Nowadays several therapy trials are carrying out to analyse in a rigorous way their efficacy. Herein is included a comprehensive review of sequential therapy.

**Key words:** Parathyroid hormone. Osteoporosis. Bisphosphonates. Sequential therapy.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento secuencial de la osteoporosis no es un concepto nuevo, hace unas décadas se le denominó terapia ADFR, porque inicialmente se daba un fármaco activador, como fósforo, hormona paratiroidea (PTH) o 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D (fase A). Luego se administraba un fármaco depresor de los osteoclastos (calcitonina, estrógenos o bisfosfonatos) (fase D) y posteriormente se dejaba un período libre para que actuaran los osteoblastos (fase F, del inglés *free*). Finalmente, se repetía el ciclo (fase R).

Se basaba en la consideración de que, al atravesar las unidades básicas multicelulares (UBM) de forma asincrónica por fases de osteoclasia, osteoblastia y reposo, si sólo se administraba un inhibidor

de la osteoclasia se estaría actuando únicamente sobre las unidades que en ese momento estuvieran en ese estado<sup>1</sup>.

Se trataba de activar en lo posible el mayor número de UBM para situarlas en fase osteoclástica y luego inhibirlas con bisfosfonatos o calcitonina, obteniendo así una respuesta de mayor eficacia.

Hace 20 años Riggs et<sup>2</sup> al mostraron que la asociación de un fármaco estimulador de la formación ósea, el fluoruro sódico, con estrógenos y calcio reducía la incidencia de fracturas vertebrales de forma más eficaz que cualquiera de estos fármacos administrados aisladamente.

A pesar de que esta terapia secuencial, también llamada en ese momento coherente, estaba diseñada

sobre una plausibilidad teórica, no demostró resultados significativos.

La posible mayor eficacia del tratamiento secuencial de teriparatida (rhPTH<sup>1-34</sup> o PTH) y calcitonina frente a la calcitonina sola no se evidenció de manera convincente tras 2 años de estudio<sup>3</sup>.

Actualmente se está reconsiderando de forma parcial tras la aparición de PTH y su uso asociado con inhibidores de la osteoclasia (antirresortivos). Se trataría de lograr la formación de hueso usando teriparatida y evitar su pérdida con el uso combinado o secuencial de antirresortivos<sup>4</sup>.

Recientemente se están desarrollando ensayos terapéuticos que asocian la administración combinada o secuencial de PTH con el tratamiento hormonal sustitutivo (THS), alendronato o raloxifeno.

Los primeros trabajos se han realizado con estrógenos. Su asociación con el tratamiento con PTH ha demostrado un notable aumento de la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y el fémur proximal, con una reducción significativa de la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas cuando se compara con la administración de estrógenos en monoterapia<sup>5,6</sup>.

Lindsay et al<sup>5</sup> demostraron, en un ensayo controlado de 3 años de duración, que las mujeres tratadas con PTH y estrógenos tenían incrementos de la masa ósea muy superiores a las tratadas sólo con estrógenos, así como menos fracturas vertebrales. Otro grupo de investigadores confirmó estos resultados y mostró también la persistencia del efecto positivo de la PTH al cabo de un año de su supresión<sup>6</sup>.

En un ensayo abierto se administró PTH o placebo durante 1 año a 66 mujeres con osteoporosis y alendronato adicional durante el segundo año. La secuencia PTH-alendronato produjo un aumento cercano al doble de masa ósea frente a la secuencia placebo-alendronato<sup>4</sup>. Además, los marcadores de recambio óseo aumentaron durante el tratamiento con PTH y disminuyeron por debajo de los valores basales tras el tratamiento con alendronato. Esto hizo pensar que la respuesta ante estos dos fármacos podía ser aditiva, pero los datos publicados posteriormente, tanto en mujeres<sup>7</sup> como en varones<sup>8</sup>, indicaron lo contrario: la terapia combinada es probablemente mejor que la terapia con alen-

dronato solo, pero la terapia exclusiva con PTH es mejor que la terapia combinada. Es decir, la administración previa de alendronato reduce el efecto anabólico de la PTH.

En esta revisión analizaremos de forma detallada las publicaciones de terapia secuencial de los fármacos antirresortivos y estimulantes de la formación ósea (básicamente con PTH), valorando los cambios en la DMO, los marcadores bioquímicos del recambio óseo y su incidencia en la reducción de fracturas. Para ello, los trabajos se han dividido en 3 grupos en función de si el tratamiento antirresortivo se administraba previamente, durante o después del tratamiento con PTH.

## ESTUDIOS CLÍNICOS DE COMBINACIÓN O TRATAMIENTO SECUENCIAL DE LA PTH CON ANTIRRESORTIVOS

### Administración previa de antirresortivos

Los primeros estudios realizados utilizaron como tratamiento antirresortivo el THS. En mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides, tratadas previamente con estrógenos, la asociación de PTH durante 1 año promovió un aumento de la DMO lumbar mayor que en las que no asociaron esta sustancia, sin cambios en la DMO de la cadera y el antebrazo<sup>9</sup>. El efecto favorable sobre la DMO lumbar se mantuvo 1 año después de suspender la PTH. Los marcadores bioquímicos de recambio óseo aumentaron un 150% durante el tratamiento con PTH y se redujeron a los valores basales a los 6 meses de su retirada<sup>10</sup>.

Para evaluar si el tratamiento previo con bisfosfonatos podía inhibir o retrasar la respuesta a la PTH se analizaron los marcadores bioquímicos del recambio óseo en 10 mujeres con osteoporosis posmenopáusica que recibieron alendronato o alendronato y PTH durante 6 semanas. Todos los marcadores de formación ósea aumentaron en las pacientes tratadas con PTH y volvieron a los valores basales a las 5 semanas de retirar el tratamiento. Los marcadores de resorción ósea no se modificaron. En el grupo tratado sólo con alendronato no hubo modificaciones<sup>11</sup>. Se sugirió que el tratamiento antirresortivo previo con un bisfosfonato potente, como el alendronato, no inhibía la respuesta anabolizante de la PTH.

En un estudio reciente, realizado en 59 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, que habían recibido previamente tratamiento con raloxifeno o alendronato durante 18-36 meses, se les aplicó durante 18 meses un tratamiento con PTH y se evaluaron los cambios en la DMO y los marcadores de recambio óseo. Las mujeres que previamente habían recibido tratamiento con alendronato tuvieron un aumento de los marcadores de recambio óseo más tardío y con valores un tercio inferiores a las pacientes que habían recibido previamente raloxifeno. Durante los primeros 6 meses hubo diferencias significativas en el aumento de la DMO en la columna lumbar y la cadera; así, las mujeres previamente tratadas con raloxifeno tuvieron un aumento mayor de la DMO en las dos localizaciones. A los 18 meses de tratamiento, en la columna lumbar persistieron diferencias significativas a favor del tratamiento previo con raloxifeno, pero en la cadera las diferencias no fueron significativas.

De esta forma se demuestra que el tratamiento con PTH aumenta el remodelado óseo en las pacientes previamente tratadas con raloxifeno o alendronato, pero el tratamiento previo con raloxifeno produce un aumento de los marcadores de resorción y de la DMO mayor y más precoz que el tratamiento previo con alendronato, y éste puede bloquear durante los primeros meses la respuesta al tratamiento con PTH<sup>12</sup>.

La posible explicación a este bloqueo de la actividad de la PTH en pacientes previamente tratados con un bisfosfonato potente, como el alendronato, no es sólo la inhibición de la resorción, sino el descenso más notorio de todo el remodelado óseo que aumenta la mineralización secundaria, de forma que se encuentran menos osteoblastos activos y se retrasa la formación ósea que se induciría con la PTH. Esto también explicaría que la administración previa de otros antirresortivos menos potentes, como los estrógenos, la calcitonina y el raloxifeno, al no reducir de forma tan acentuada el remodelado óseo, no retrasarían el efecto osteoformador de la PTH.

### **Administración conjunta de antirresortivos y PTH**

En el tratamiento combinado de fármacos anabólicos y antirresortivos también se realizaron los

primeros trabajos con THS como fármaco antirresortivo.

Lindsay et al<sup>5</sup> observaron, al administrar durante 3 años estrógenos más PTH a 17 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, un aumento de la DMO en la columna, la cadera y la totalidad del cuerpo mayor que en las mujeres que únicamente recibieron estrógenos. Además, la PTH parecía ejercer un efecto favorable sobre la incidencia de fracturas vertebrales, hecho corroborado posteriormente por Cosman et al<sup>6</sup> en el seguimiento durante 3 años de 59 mujeres en tratamiento combinado con THS y PTH. Estos autores también encontraron un incremento mayor de la DMO y una reducción del 75-100% de las fracturas vertebrales con la terapia combinada, comparada con THS en monoterapia.

Black et al<sup>7</sup> han estudiado, en 238 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, el efecto de la administración simultánea de PTH (1-84) y alendronato durante 1 año de seguimiento. La DMO aumentó un 6,3% en la columna lumbar con PTH, un 4,3% con alendronato y un 6,1% con la combinación de ambos tratamientos. Los marcadores bioquímicos de formación ósea aumentaron en el grupo de PTH pero no en el grupo de tratamiento combinado, y los de resorción aumentaron en el grupo tratado con alendronato y en el de tratamiento combinado, lo que sugiere que el uso de alendronato y PTH puede reducir el efecto anabolizante de la PTH, sin evidenciarse un sinergismo entre ambos tratamientos. Es decir, la adición de alendronato no mejora el efecto de la PTH, e incluso puede ser perjudicial en términos de densidad volumétrica trabecular.

En un estudio de Filkenstein et al<sup>8</sup>, realizado en 83 varones con osteoporosis con un seguimiento de 30 meses, tampoco se halló que la asociación de alendronato y PTH tenga efectos beneficiosos, e incluso puede ser perjudicial. La DMO aumentó en la columna lumbar un 7,9% con alendronato, un 18,2% con PTH y un 14,8% con la combinación de ambos tratamientos, y en la cadera un 3,2, un 9,7 y un 6,2%, respectivamente. Así, en la columna lumbar la DMO aumentó más con PTH sola que con la terapia combinada, y con ésta aumentó más que con alendronato solo. La DMO en el cuello del fémur aumentó más con PTH que con alendronato o con terapia combinada, y no hubo diferencias significativas entre el alendronato y el tratamiento combinado. Los autores concluyen

que el alendronato disminuye la capacidad de la PTH de incrementar la DMO tanto en la columna como en el cuello del fémur en los varones con osteoporosis, efecto que podría atribuirse a una atenuación por parte del alendronato de la capacidad de la PTH para inducir la estimulación de la formación ósea. El mismo grupo de investigadores ha comunicado resultados preliminares similares en mujeres<sup>13</sup>.

Hesch et al<sup>14</sup> sugirieron que la asociación cíclica de calcitonina con un tratamiento de base con PTH durante 14 meses era eficaz en la columna (hueso trabecular) pero no en el radio (hueso cortical). Posteriormente, Hodsman et al<sup>3</sup>, en un ensayo realizado con 30 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, aleatorizadas para realizar un tratamiento con ciclos cortos de PTH o PTH con calcitonina cada 3 meses, observaron que ambos tratamientos producían un aumento de la DMO en la columna y ésta no se modificaba en el hueso cortical del cuello del fémur. Durante los 2 años de tratamiento disminuyó el número de fracturas vertebrales de forma similar en los 2 grupos. Posiblemente, el escaso poder antirresortivo de la calcitonina es el responsable de que el tratamiento secuencial con PTH no aporte mayores beneficios que el tratamiento con PTH en monoterapia.

### Administración de antirresortivos después de la PTH

Posiblemente éste sea el tratamiento secuencial que queda por explorar de forma más detallada, y los trabajos publicados al respecto aportan datos positivos en cuanto a la DMO, tanto en mujeres<sup>4</sup> como en varones<sup>15</sup>.

Rittmaster et al<sup>4</sup> han observado que la administración de alendronato después de la PTH no sólo mantiene los efectos producidos por ésta, sino que continúa aumentando la masa ósea, tanto en la columna como en la cadera. El estudio se realizó en 66 mujeres con osteoporosis posmenopáusica que recibieron tratamiento durante 1 año con distintas dosis de PTH (50-75 y 100 g) o placebo y durante el segundo año con 10 mg/día de alendronato. Durante el primer año la DMO aumentó un  $7,1 \pm 5,6\%$  en la columna, un  $0,3 \pm 6,2\%$  en el cuello del fémur y un  $-2,3 \pm 3,3\%$  en la totalidad del cuerpo. Duran-

te el segundo año tras el tratamiento con alendronato la DMO aumentó un  $13,4 \pm 6,4\%$  (columna), un  $4,4 \pm 7,2\%$  (cuello femoral) y un  $2,6 \pm 3,1\%$  (totalidad del cuerpo) (fig. 1). Todos los marcadores del recambio óseo aumentaron durante el tratamiento con PTH y descendieron por debajo de los valores basales tras 1 año de tratamiento con alendronato (fig. 2).

Estos datos revelan que el tratamiento con un bisfosfonato potente, como el alendronato, tras la PTH no sólo mantiene sino que aumenta la DMO en todas las localizaciones, probablemente porque ésta produce un aumento de la masa ósea y de hueso nuevo poco mineralizado, y el efecto posterior del bisfosfonato produce un incremento de la DMO a expensas de aumentar la mineralización secundaria.

En los varones tratados durante 2 años con PTH, y a continuación durante otros 2 años con bisfosfonatos, se ha observado un incremento de la DMO en la columna lumbar superior al 20%. En el estudio realizado por Kurland et al<sup>15</sup>, a 21 varones que habían recibido durante 2 años tratamiento con PTH se les dio la posibilidad de continuar el tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos. Doce de ellos, tras 2 años de tratamiento con bisfosfonatos, presentaron un incremento de la DMO en la columna lumbar del  $8,9 \pm 1,5\%$  desde el abandono de la PTH y el  $23,6 \pm 2,9\%$  respecto a los valores basales de la DMO, es decir, tras los 4 años del tratamiento. Los 6 varones que tomaron bisfosfonatos el cuarto año del estudio, y no los tomaron durante el tercer año, tuvieron incrementos de la DMO lumbar del  $11,1 \pm 3,4\%$ . Finalmente, los 3 varones que no tomaron bisfosfonatos, al cuarto año presentaban un aumento de la DMO lumbar del  $5,5 \pm 3,7\%$  respecto a los valores basales. Estos autores comprobaron que en los varones con osteoporosis se puede optimizar el incremento de la DMO en la columna lumbar, producida con el tratamiento con PTH, iniciando de forma inmediata a su retirada un tratamiento con un bisfosfonatos.

La población del estudio de Neer et al<sup>16</sup> ha sido seguida durante 1 año tras la finalización de la administración de PTH. Aproximadamente la mitad recibió antirresortivos. Al cabo de 1 año se mantuvieron los efectos beneficiosos sobre la prevención de las fracturas.

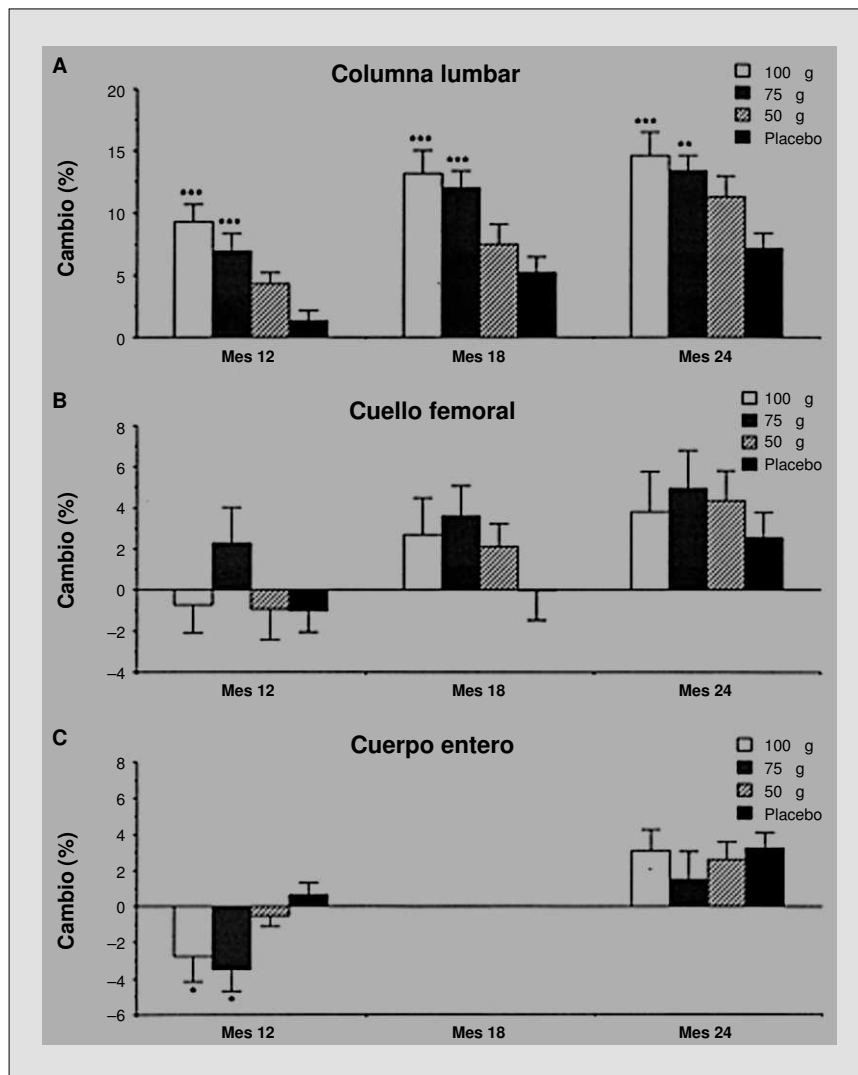


Figura 1&gt;

Densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas en tratamiento con 100, 75 o 50 g de hormona paratiroidea (PTH) o placebo durante el primer año, seguido de 10 mg/día de alendronato durante el segundo año. A los 12 meses se observan los cambios de la DMO tras 1 año de tratamiento con PTH y a los 18 y 24 meses tras el segundo año de tratamiento con alendronato.

## CONCLUSIÓN

La administración secuencial de antirresortivos (alendronato) después de la terapia con PTH parece ser beneficiosa en cuanto al mayor aumento de la DMO, pero aún no se ha demostrado si disminuye más la incidencia de fracturas que el tratamiento continuado de un solo fármaco. Su administración previa no tiene efectos contraproducentes (raloxifeno), aunque en algún caso (alendronato)

podría retrasar la respuesta a la hormona. La administración simultánea o previa puede ser útil en el caso de los antirresortivos hormonales, pero no en el de los bisfosfonatos, aunque los riesgos asociados al THS puestos de manifiesto en los últimos estudios desaconsejan esta combinación<sup>17</sup>.

Se necesitan más estudios para poder determinar con seguridad si la terapia secuencial es beneficiosa y, si es así, cuál es la mejor secuencia de tra-

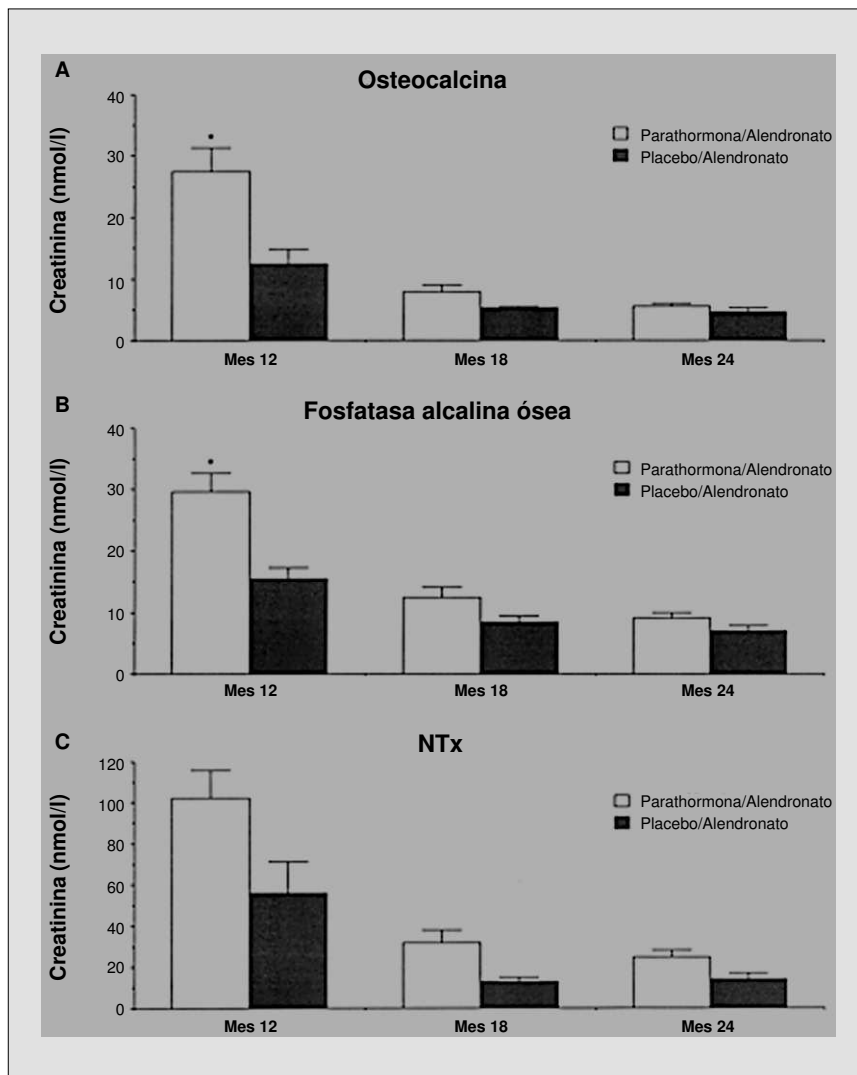


Figura 2&gt;

Marcadores del recambio óseo en las mujeres posmenopáusicas en tratamiento con 100, 75 o 50 g de parathormona o placebo durante el primer año, seguido de 10 mg/día de alendronato durante el segundo año.

tamiento, así como la duración y el número de ciclos de cada fármaco, no sólo para aumentar la DMO sino para reducir al máximo la incidencia de fracturas. También cabría determinar si es necesario establecer períodos de descanso del tratamiento.

Ante los datos publicados hasta el momento, parece que la mejor opción sería iniciar la secuencia con un fármaco osteoformador, como la PTH, se-

guido por un antirresortivo potente, como los bisfosfonatos<sup>18</sup>.

Finalmente, la posibilidad de que los tratamientos secuenciales aumenten de forma progresiva la masa ósea ha iniciado el camino hacia una nueva era en el tratamiento de la osteoporosis, y ofrece la esperanza de que muchos de nuestros pacientes lleguen a normalizar sus valores de masa ósea y probablemente reducir el riesgo de fracturas.

# Bibliografía

1. Geusens P, Dequeker J. Therapy ADFR. *Rev Clin Esp.* 1991; 188:72-4.
2. Riggs BL, Seeman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon WM. Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. Comparison with conventional therapy. *N Engl J Med.* 1982;306: 446-50.
3. Hodsmen AB, Fraher LJ, Watson PH, Ostbye T, Stitt LW, Adachi JD, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:620-8.
4. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsmen AB, Kendler DK, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85: 2129-34.
5. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomized controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet.* 1997;350:550-5.
6. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res.* 2001;16:925-31.
7. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1207-15.
8. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer R. The effects of parathyroid hormone, alendronate or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349: 1216-26.
9. Lane NE, Sánchez S, Modin GW, et al. Parathyroid-hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. *J Clin Invest.* 1998;102:1627-33.
10. Lane NE, Sánchez S, Modin GW, et al. Bone mass continue to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2000;15:944-51.
11. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Shen V, Lindsay R. Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1051-5.
12. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19:745-51.
13. Neer R, Hayes A, Rao A, et al. Effects of parathyroid hormone, alendronate or both on bone density in osteoporotic postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2002;17:S135.
14. Hesck RD, Busch U, Prokop M, et al. Increase of vertebral density by combination therapy with pulsatile 1-38hPTH and sequential addition of calcitonin nasal spray in osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int.* 1989;44:176-80.
15. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide (human parathyroid hormone 1-34). *Osteoporos Int.* 2004;15:992-7.
16. Neer RM, Arnaud CD, Zancheta JR. 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.
17. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
18. Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate: a combination that does not add up. *N Engl J Med.* 2003;349:1277-9.