



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

COMENTARIOS DE TRABAJOS PRESENTADOS EN LA ASMBR 2014

En esta sección, expertos argentinos, comentan trabajos de interés presentados en la reunión anual de la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) llevada a cabo en Septiembre de 2014 en Houston, Texas, USA.

Holidays bisphosphonates and risk of fractures

Adams A, Gozansky W, Adams J, Kuntz J, McGlynn A, Vijayadeva V, Raebel M, Tang B.
Kaiser Permanente Center for Effectiveness and Safety Research, USA.

Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina

Síntesis del trabajo: el objetivo fue evaluar una población de mujeres que recibieron bifosfonatos por 3 o más años por osteoporosis. Se comparó el riesgo de fracturas por osteoporosis en quienes tomaron vacaciones de bifosfonatos (VB) por al menos 12 meses *versus* quienes continuaron su uso persistente (UP). El estudio fue retrospectivo e incluyó a mujeres de 45 y más años que iniciaron su tratamiento entre el 1/1/1998 y el 31/12/2009. Se definió VB como 0% de adherencia a bifosfonatos durante 12 o más meses y UP como mayor o igual al 50% de adherencia. De las historias clínicas electrónicas se identificaron variables como: raza/etnia, edad, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades, historia o nuevas fracturas por fragilidad, bajo *T-score*, riesgo de caídas, riesgo de fracturas en 10 años, medicación ósea previa y concomitante. La población fue seguida hasta una fractura, salida del plan de salud, muerte o hasta el 31/12/2012. Los grupos UP y VB se compararon por sus características clínicas

y demográficas. Fueron analizadas 28.620 de 111.997 mujeres; de ellas 17.497 correspondían al grupo UP (59,8%) y 11.497 al grupo VB (40,2%). El grupo VB presentó menos comorbilidades, mejor *T-score* basal y menos riesgo de fracturas y caídas. Se registraron 3571 fracturas por osteoporosis. UP: Riesgo Relativo (RR) 0,87 (95%, CI 0,81-0,94) para fracturas en general y de cadera RR 1,0 (95%, CI 0,9-1,2). No hubo diferencias entre ambos grupos en el riesgo de fractura ajustado por caídas, riesgo de fracturas basales, comorbilidades y uso de otras medicaciones activas óseas (*hazard ratio* [HR] 0,90, 95% CI 0,80-1,00). Tampoco en el riesgo de fracturas de cadera (HR 0,84, 95% CI 0,68-1,03) Conclusión: las mujeres con osteoporosis que realizaron tratamiento con bifosfonatos por al menos 3 años y tomaron vacaciones de la medicación no tuvieron mayor riesgo de fracturas por osteoporosis con respecto a las que continuaron recibiendo bifosfonatos.

Comentario del experto: este interrogante se presenta a diario en la práctica clínica. Las mujeres con osteoporosis que reciben por varios años bifosfonatos en las cuales se decide suspender el tratamiento ¿tienen mayor riesgo de fracturas en el futuro cercano?, ¿es necesario iniciar rápidamente otro tratamiento? Este trabajo muestra que perdura el efecto antifractura del bifosfonato durante los primeros años después de la suspensión del tratamiento.

PTH(1-84) treatment is safe and effective in hypoparathyroidism for six years

Rubin M, Cusano N, Anderson L, Irani D, Sliney J, Levy E, Fan WW, McMahon D, Bilezikian J. *Columbia University College of Physicians and Surgeons, USA.*

Ana María Galich

Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

Síntesis del trabajo: en este trabajo, los autores describieron 27 pacientes con hipoparatiroidismo, la mayoría de los cuales fueron posquirúrgicos (16), 10 autoinmunes y 1 con síndrome de DiGeorge. Los pacientes eran jóvenes, $47,7 \pm 2$ años, con predominio de mujeres (20) y estaban tratados con importantes dosis de calcio: 2858 ± 450 mg/día, calcitriol: $0,66 \pm 0,1$ µg/día, vitamina D: 13.389 ± 3247 IU/día y tiazidas: 9 ± 3 mg/día para mantener las calcemias en límite inferior normal $8,5 \pm 1$ mg/dl. Estos pacientes fueron tratados posteriormente con parathormona 1-84 administrada, al inicio, en dosis de 100 µg/día y luego del 2°-3° año algunos (n=15) disminuyeron a 50 µg/día, en tanto que otros se mantuvieron entre 25-100 µg/día. Como consecuencia de este tratamiento, los pacientes necesitaron menos dosis de calcio (1250 ± 267 mg/día; $p < 0,001$), de calcitriol ($0,27 \pm 0,1$ µg/día; $p < 0,001$) y de vitamina D (2045 ± 3633 p=0,04); sin variaciones en la dosis de tiazidas. Las densitometrías óseas mejoraron en raquis y cadera, en tanto descendió en radio medio. Presentaron muy pocas complicaciones: 6% de hipercalcemias y un paciente con litiasis renal. No se describió ningún caso de neoplasia asociada a la medicación. Concluyeron que el tratamiento con parathormona 1-84 durante 6 años fue seguro, mejoró el metabolismo del calcio, corrigió la hipocalcemia, la hiperfosfatemia, la hipercalcinuria y disminuyó los requerimientos de suplementos minerales y vitamínicos. Es una buena opción para los pacientes con hipoparatiroidismo.

Comentario del experto: es un trabajo muy importante porque demuestra que el tratamiento sustitutivo de este déficit hormonal es seguro y muy beneficioso. El hipoparatiroidismo es la única deficiencia hormonal clásica que, hasta la actualidad, no tenía reemplazo hormonal como terapéutica aprobada. Varios trabajos se han realizado al respecto evaluando la respuesta de las parathormonas disponibles, tanto 1-84 como 1-34. La diferencia entre ambas radica en la vida media más larga de PTH 1-84, lo cual permite una única aplicación diaria manteniendo su actividad.

La parathormona fue aprobada para el tratamiento de la osteoporosis por un lapso limitado de tiempo, solo 24 meses, basándose en la aparición de sarcomas óseos en ratones que recibieron tratamiento con muy altas dosis. El hipoparatiroidismo, por ser una deficiencia crónica, necesita tratamiento hormonal por largo tiempo. De allí la necesidad de evaluar su seguridad. La dosis de PTH también debe ser establecida, porque como se ha verificado en este trabajo, algunos pacientes se mantuvieron estables con muy bajas dosis.

Por lo tanto, es necesaria la evaluación adecuada de cada paciente en forma individual, tratando de usar la menor dosis efectiva posible.

Increasing 25-hydroxyvitamin D levels over time: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)

Mitchell D, Lee H, Greendale G, Cauley J, Burnett-Bowie SA, Finkelstein J. *Massachusetts General Hospital, University of California and University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, USA.*

Beatriz Oliveri

Servicio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas/INIGEM, UBA-CONICET, Hospital de Clínicas, y MAUTALEN, Salud e Investigación



Síntesis del trabajo: con el objetivo de evaluar la tendencia en los niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) en la última década y sus predictores, se estudió una cohorte de mujeres de estudio SWAN. Este es multicéntrico, de seguimiento longitudinal, de mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas a través de su transición a la menopausia. Se midieron los niveles de 25OHD (por espectrofotometría de masa) en las muestras de 1998-2000 (edad: 48 ± 3 años) y en las de 2011 (60 ± 3 años), en 1582 mujeres de diferentes etnias y razas. En ese intervalo de 11 años se observó en el grupo total un aumento de los niveles de 25OHD promedio de 6,5 ng/ml: de $21,5 \pm 9,8$ a $28 \pm 11,5$ ng/ml ($p < 0,001$ ajustado por edad, IMC, estado menopáusico y estación del año). En la visita de 2009-2011, el 49% de las mujeres comunicaron que recibían multivitamínicos o suplementos de vitamina D. Este subgrupo mostró un aumento de 25OHD (comparado con los niveles basales) de 10,1 ng/ml vs. 3,2 ng/ml en aquellas que no los recibían ($p < 0,001$). El porcentaje con 25OHD < 20 ng/ml (deficientes, según IOM) disminuyó del 35 al 6% en el grupo suplementado y de 51 a 39% en el no suplementado. En el grupo sin suplementación, los niveles < 20 ng/ml variaban por raza/etnia de 60% en afronorteamericanas, 40% en hispánicas y japonesas y 25% en caucásicas y chinas. En cambio, en las suplementadas, los niveles deficientes fueron: 18% en afronorteamericanas y entre 5-8 % en el resto. El mayor determinante de estos cambios de 25OHD fue la suplementación con vitamina D.

Comentario del experto: en las últimas décadas tanto a nivel mundial como en nuestro país se ha documentado una alta prevalencia de hipovitaminosis D en diferentes grupos etarios. Esto condujo a una controversia, que aún persiste, para establecer cuáles serían los niveles adecuados y la suplementación requerida, y para profundizar sus consecuencias sobre las acciones clásicas y no clásicas

de la vitamina D. También ha influido en la mayor indicación y toma de suplementos de vitamina D. Los grupos más estudiados han sido los adultos mayores, seguidos de las mujeres menopáusicas. El estudio SWAN, en cambio, evalúa en forma observacional los diferentes tipos de cambios en mujeres en la transición menopáusica. En el presente resumen se documenta la mejoría de los niveles de 25OHD, fundamentalmente por la suplementación (aunque no especifica dosis) con disminución marcada de la deficiencia. Este mismo grupo presentó además otro *abstract* donde mostró la relación entre los niveles de 25OHD, la evolución de la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fracturas atraumáticas en el mismo período, aunque en un número menor (791 mujeres). Si bien no se encontró asociación con los cambios de DMO, se observó una disminución del riesgo de fracturas del 25% (luego de ajustar por IMC, DMO, etc.) por cada aumento de 10 ng/ml de 25OHD. Además, las mujeres con 25OHD > 20 ng/ml tenían un riesgo de fracturas 42% menor. Uniendo ambos resúmenes se acentúa la importancia de la suplementación con vitamina D en esta etapa de la vida, la cual podría influir en un menor riesgo de fractura.

Plenary orals: John H. Carstens Memorial Session on New Treatment Strategies

Odanacatib anti-fracture efficacy and safety in postmenopausal women with osteoporosis. Results from the phase III long-term odanacatib fracture trial (LOFT)

McClung M, Langdahl B, Papapoulos S, et al.

Paula Rey

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina

Síntesis del trabajo: el odanacatib es un antirresortivo que no se fija en el tejido óseo,

ni deteriora la comunicación osteoclasto-osteoblasto.

Este fármaco inhibe en forma altamente selectiva la catepsina K, proteasa lisosomal, que degrada colágeno óseo al ser liberada por el osteoclasto para resorber el tejido que se va a reparar. No impide la activación del osteoclasto, solo disminuye su actividad, es decir, su habilidad para la destrucción tisular, por lo cual se observa una reducción sérica en los productos de degradación del colágeno óseo y un aumento significativo de la densidad mineral ósea tanto a nivel de columna lumbar como de cadera. Luego de varios estudios en fase II, que incluyeron a mujeres posmenopáusicas y varones, con densitometrías cuyos puntajes T fueran entre -2,0 y -3,5, internacionales, multicéntricos, doble ciego, contra placebo, se presentaron los resultados de cinco años de seguimiento (fase III), con 16.000 pacientes, estudio LOFT, con una reducción significativa mayor del 40% del riesgo relativo de fracturas vertebrales y no vertebrales. La dosis es 50 mg, vía oral, en una toma semanal, sin requerimiento de ayuno en especial. Su metabolismo es local vía citocromo y podría ser indicado, si bien aún no hay estudios, en la insuficiencia renal. Hay datos en osteoporosis masculina con igual seguridad y eficacia. Los marcadores de resorción se mantienen bajos (-67%) respecto del valor basal, como también descienden los marcadores de formación, pero estos últimos con tendencia a alcanzar los valores basales a partir de los dos años de tratamiento. La fosfatasa ácida como representante de la actividad osteoclástica no cambia en el grupo tratado frente al placebo, asegurando la supervivencia del osteoclasto. Existen estudios a dos años con tomografía computarizada cuantitativa y su análisis con elementos finitos que registran mejoría del área y volumétrica tanto cortical como trabecular con beneficios en la resistencia ósea y con tomogra-

fía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución que aumenta la densidad volumétrica y el grosor cortical tanto de radio como de tibia, con beneficios también en la resistencia ósea.

Los efectos adversos serios para comentar fueron 1) MORFEA símil, en 12 de 8043 pacientes del grupo tratado (0,1%), *versus* 3 de 8028 en placebo, y 5/10.000 pacientes/año, esclerodermia limitada a piel con placas eritematosas menos agresivas, de menor tiempo de evolución, 2) fracturas atípicas, 5 en el grupo tratado *versus* 0 en placebo, 2/10.000 pacientes/año, fracturas que, a diferencia de las características enunciadas para las fracturas atípicas, no tuvieron pródromos, no presentaron reacción perióstica ni evolucionaron a fracturas espontáneas; además se observaron en pacientes con osteoporosis severa de columna (T-score: -4), y cuello femoral (T-score: -3,2), sin encontrarse relación con la duración del tratamiento. No ocurrieron hasta ahora casos de osteonecrosis del maxilar. Las enfermedades cardiovasculares no fueron hechos significativos pero, como se presentaron eventos fatales en 19 pacientes de los tratados frente a 8 pacientes en placebo, así como también tendencia a más eventos fatales cerebrovasculares, se mantiene la evaluación de la seguridad vascular. La densidad mineral ósea responde con aumento sostenido, luego de 5 años +11,88% en columna lumbar, +9,81% en cuello femoral y +8,5% en cadera total. La conclusión general sugiere su uso para pacientes en los que la resorción ya ha sido muy inhibida, preservando la comunicación por citoquinas de osteoclasto-osteoblasto, sin depresión importante de la formación ósea.

Comentario del experto: fármaco antirresortivo de potencia intermedia que supone una inhibición no drástica del osteoclasto ni del osteoblasto, seguramente útil en pacientes con resorción ósea elevada y osteoporosis leve a moderada.



Plenary orals: John H Carstens Memorial Session on New Treatment Strategies

Effects of blosozumab on bone mineral density: 52 weeks follow-up of a phase 2 study of postmenopausal women with low bone mineral density

Benson C, Chiang A, Recker R, et al.

Paula Rey

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina

Síntesis del trabajo: los anticuerpos anti-esclerostina son estimuladores de la formación ósea distintos de los análogos de PTH.

La esclerostina es una glicoproteína que produce el gen SOST y que el osteocito envía al osteoblasto para regular la formación ósea. Aparentemente, la expresión del gen SOST estaría limitada al tejido esquelético. Su función es inhibir al sistema Wnt, es decir, impedir la formación ósea. Al disminuir la acción de la esclerostina, se libera Wnt vía metabólica que fomenta la formación ósea. Con ese objetivo se desarrollaron anticuerpos monoclonales humanizados que neutralizan la acción de la esclerostina y así promueven mayor actividad osteoblástica con mayor producción de tejido colágeno y capacidad de mineralización.

Blosozumab. En agosto de este año se aceptó la publicación en el JBMR de la experiencia en fase II de este otro anticuerpo monoclonal humanizado IgG 4 anti-esclerostina, en 120 mujeres posmenopáusicas cuyos valores de densitometría ósea como puntajes T oscilaban entre -2,0 y -3,5 en columna lumbar, cuello femoral y/o cadera total, luego de 13 meses de tratamiento. Se excluyeron también las mujeres con fracturas previas por fragilidad, las enfermedades que afectan el metabolismo fosfocálcico, la patología de los pares craneanos y patologías crónicas o neoplasias preexistentes. La densidad mineral ósea se incrementó con la mayor dosis (270 mg subcutáneo cada 2 semanas), un 17,7% en columna

lumbar, 6,7% en cadera total y 6,3% en cuello femoral. Los marcadores de formación se elevaron rápidamente y permanecieron durante 6 meses en niveles superiores a los basales, retornando, luego a los niveles iniciales; la fosfatasa alcalina se mantuvo elevada durante todo el estudio. Los marcadores de resorción disminuyeron en forma sostenida. Como eventos adversos serios se reportaron 4 cánceres de mama en el grupo tratado, todos ocurridos en mujeres japonesas, sin que se pudiera establecer una relación directa con la medicación. La calcemia disminuyó entre 0,04 y 0,20 mg en el primer mes con el consiguiente aumento de PTH, que se mantuvo con mayores niveles entre 24-36 semanas. Se elevaron también los niveles de 25(OH)vitamina D y 1,25(OH)₂-vitamina D sin efectos adversos relacionados. El 35% de los tratados desarrollaron anticuerpos pero solo 1 de los pacientes tuvo efectos neutralizantes sin respuesta en la densidad mineral ósea. Se evaluaron potenciales evocados auditivos en un subgrupo pero no se encontró patología que supusiera sobrecrecimiento óseo y deterioro de los pares craneanos como está descrito en la enfermedad homocigota sin SOST, es decir, sin esclerostina con liberación de la estimulación osteoblástica. No se encontró aumento desproporcionado del contenido mineral óseo en huesos del cráneo al medir el cuerpo entero. Conocida la estimulación de la esclerostina en el osteoblasto para la formación del ligando del RANK, RANKL, al reducirse la esclerostina disminuye la producción de este ligando activador del osteoclasto, mientras que el sistema Wnt desinhibido por la menor concentración de esclerostina aumenta la producción de osteoprotegerina. Vale decir que la proporción RANKL/OPG disminuye y hay menor activación osteoclástica con menor resorción. Esto explica la resorción baja permanente que muestra la población tratada. Parte del estímulo de la formación podría explicarse con el aumento de la PTH. En comparación con el romosozumab, este estudio consideró dosis mayores, logrando una mayor

elevación de la densidad mineral ósea; en este estudio se tuvo en cuenta las mediciones del cuerpo entero y la evaluación de potenciales evocados auditivos. Luego de recibir blosomab por 52 semanas se suspendió el tratamiento y se constató al año una pérdida significativa de lo ganado quedando una ganancia del 7% en columna lumbar.

Comentario del experto: las drogas que estimulan la formación de tejido óseo son necesarias; quedará por probar si esta es útil en la reducción del riesgo de nuevas fracturas por fragilidad.

What generates porosity in cortical bone?

Lassen N, Andersen T, Thomsen J, Brüel A, Hauge E, Harving S, Eschen G, Delaisse JM. *Vejle Hospital, Lillebaelt Hospital, IRS, University of Southern Denmark, Aarhus University, Aarhus University Hospital, Department of Orthopaedic Surgery, Aalborg Hospital, Department of Plastic Surgery, Aarhus Hospital, Denmark.*

Lilian Plotkin

Department of Anatomy & Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, USA

Síntesis del trabajo: el compartimiento cortical contribuye en forma significativa a la fortaleza del hueso. El aumento de la remodelación ósea con la edad lleva a una mayor porosidad del hueso cortical y compromete la habilidad del hueso para resistir a las fracturas. El objetivo de este trabajo es identificar las actividades biológicas que llevan a un aumento en la porosidad ósea.

El estudio se realizó con cortes de hueso humano, hechos en la dirección de los canales haversianos, de tal manera que se pudieran seguir secuencialmente los pasos del remodelado óseo. Se realizaron tinciones inmunohistoquímicas para marcadores de osteoclastos

(TRAP y catepsina K) y osteoblastos (Runx2 y CD56), seguidas de la reconstrucción tridimensional de la distribución de osteoclastos y osteoblastos en la unidad de remodelación. Lo que encontraron es que, en la llamada fase de reversión, estaban presentes no solamente los precursores de osteoblastos (definidos como células positivas para Runx2 y CD56), sino también de los osteoclastos. Estas últimas células ejercerían resorción “secundaria” en las superficies laterales de los canales, ensanchándolos. Esto ocurre solo en las llamadas “superficies de reversión temprana”, cerca del cono de corte y no en las zonas tardías, donde solo encontraron osteoblastos y sus progenitores cubriendo el osteoide. En la presentación, los autores definen 3 etapas de la resorción ósea, una llamada primaria, caracterizada por la presencia de osteoclastos; la secundaria, en la cual los osteoclastos se intercalan con los osteoblastos y compiten por la misma superficie ósea, y la terciaria, a través de la cual se forman canales que se ramifican a partir de los canales haversianos, formando lo que llaman canales símil-Volkman.

Los autores concluyen que la fase de reversión de la remodelación del hueso cortical no representa simplemente la conversión de la resorción a la formación ósea. En cambio, aparece como una fase en la cual los osteoclastos y los osteoblastos compiten, determinando cuánto hueso se va a eliminar en los lados del canal de resorción y cuán rápido los osteoblastos van a reemplazar a los osteoclastos.

Comentario del experto: este es un trabajo interesante y provocativo. Hasta ahora, existía un consenso entre los “histomorfometristas”: los osteoblastos y los osteoclastos ocupan espacios separados y aparecen en forma secuencial en la unidad de resorción ósea. La presencia simultánea de los 2 tipos celulares crea la posibilidad de modular la formación y resorción interfiriendo o aumentando la comunicación entre osteoclastos y osteoblastos en la fase secundaria.