

CASCADA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTE OSTEOPORÓTICA AL AÑO DE SUSPENDER DENOSUMAB

ARIEL SÁNCHEZ,^{1*} JUAN CARLOS RAGGIO,² EMILIANO VALTORTA³

1) Centro de Endocrinología, Rosario; 2) Servicio de Reumatología, Sanatorio Británico; 3) Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Británico, Rosario.

Resumen

Una paciente con osteoporosis había sido tratada por 4 años con ibandronato oral, luego por 1 año con ranelato de estroncio, y finalmente por 4 años con denosumab. En vista de la buena respuesta densitométrica este fármaco fue suspendido a fines de 2015. A los 14 meses la enferma tuvo lumbalgia aguda y se detectó hundimiento del platillo superior de L1, a lo que siguieron en rápida sucesión iguales lesiones en L2 y L3, y acuñamiento de D11 y D12. Se descartaron causas de osteoporosis secundaria. El plan terapéutico incluye corsé ortopédico, analgésicos, y teriparátida. En los dos últimos años se han publicado varios casos de este síndrome.

Palabras clave: osteoporosis; tratamiento; denosumab; interrupción; fracturas vertebrales

CASCADE OF VERTEBRAL FRACTURES IN AN OSTEOPOROTIC WOMAN ONE YEAR AFTER DISCONTINUATION OF DENOSUMAB

Summary

A patient with osteoporosis had been treated for 4 years with oral ibandronate, then for 1 year with strontium ranelate, and finally for 4 years with denosumab. In view of the good densitometric response to the latter, the drug was discontinued in December 2015. Fourteen months later the patient had acute low back pain; crushing of the upper plate of L1 was detected, followed by similar lesions in L2 and L3, and wedging of D11 and D12. Causes of secondary osteoporosis were ruled out. The therapeutic strategy includes a corset, analgesics, and teriparatide. In the last two years several cases of this syndrome have been reported.

Key words: osteoporosis; treatment; denosumab; discontinuation; vertebral fractures

* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF, Argentina.
Correo electrónico: asanchez@circulomedicorosario.org

Introducción

El denosumab (Dmab) es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado, que inhibe al ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL), uniéndose al mismo con muy alta afinidad y especificidad.¹ Es un potente inhibidor de la actividad de los osteoclastos, y su acción antirresortiva lo coloca en la lista de medicamentos que se pueden indicar para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y senil.² Está autorizado en la Argentina desde 2011. Aumenta la densidad mineral ósea (DMO) ya al año de su aplicación, tanto en columna como en cadera, y dicho efecto se da tanto en pacientes previamente tratados con bifosfonatos como en los vírgenes de tratamiento previo.³ La marcada reducción del recambio óseo que induce se puede documentar con la determinación periódica de los marcadores bioquímicos *ad hoc*.³ La administración del Dmab es subcutánea a la dosis de 60 mg cada 6 meses. Pasado ese período, ya no se detecta la droga en circulación y no se acumula en ningún tejido corporal; muy pronto los marcadores del recambio se elevan y retoman los niveles previos al tratamiento o los superan. La DMO disminuye progresivamente si no se interviene mediante la reanudación del Dmab o con otro medicamento.⁴

Recientemente se han publicado casos de pacientes tratadas crónicamente con Dmab que, luego de su interrupción –generalmente dentro del año–, han tenido varias fracturas vertebrales en rápida secuencia, con el consiguiente deterioro de la salud general.^{5,6}

Presentamos acá un caso que ilustra esta situación, seguramente poco frecuente en la clínica, pero que debe ser conocida para sus apropiados manejo y prevención.

Caso clínico

Una paciente de 81 años consultó en octubre de 2017 por una serie de fracturas vertebrales ocurridas en los 8 meses previos a su visita. Conocía escoliosis, artrosis en manos, caderas, rodilla y columna vertebral; había recibido glucosamina y condroitín sulfato en varias oportunidades. Tomaba 75 μ g diarios de levotiroxina por hipotiroidismo primario. Tenía antecedentes de osteoporosis, y había sido tratada por 4 años con ibandronato oral mensual, más suplementos de calcio y vitamina D. Debido a que la densitometría no mejoraba se le indicó ranelato de estroncio en 2011; los controles al año no mostraron respuesta densitométrica (*T-score* en cuello femoral -2,1) y un marcador de resorción ósea estaba elevado. En 2012 comenzó tratamiento con Dmab

semestral, y lo continuó durante 4 años (8 dosis). La última dosis había sido aplicada en diciembre de 2015. Las únicas interurrencias durante ese período fueron la remoción de un timoma benigno por vía toracoscópica, una infección urinaria tratada con antibióticos, y una leve hipertensión arterial tratada con nebivolol. La densitometría de cadera hecha a fines de 2015 daba un valor de 0,984 g/cm² en cuello femoral (*T-score*: 0,5); la densidad mineral en cadera total mostró un incremento de 8% en 4 años. El primer aplastamiento vertebral lumbar ocurrió en febrero de 2017; la radiografía mostró deformación de L2. Se realizó consulta con un neurocirujano para evaluar la posibilidad de hacer una vertebroplastia, pero el especialista desaconsejó el procedimiento. La enferma usaba un corsé ortopédico, y comenzó tratamiento antidolor (pregabalina 75 mg/día vía oral, y parches semanales de buprenorfina). Hacía un suplemento oral mensual de vitamina D (100.000 UI); además tomaba un comprimido diario de citrato de calcio. La resonancia magnética nuclear de la columna a fines de mayo mostraba hundimiento de los platillos superiores de L1, L2 y L5; había edema en los cuerpos vertebrales, revelando su carácter reciente (Figura 1, panel A). El mismo procedimiento realizado a fines de junio mostró acuñaamiento de D11 y D12 (Figura 1, panel B). El laboratorio encontró calcemia, fosfatemia, uremia y fosfatemia alcalina normales; también eran normales el ionograma, el cortisol y la TSH séricos. Se descartó mieloma múltiple. En julio de 2017 inició tratamiento con teriparatida subcutánea, 20 μ g/día.

Discusión

En la extensión del estudio FREEDOM, se acumuló experiencia sobre el uso continuado de Dmab durante 10 años en más de 2.600 mujeres.⁷ La tasa de fracturas vertebrales se mantuvo baja; los efectos colaterales fueron leves y semejantes a los observados en los 3 primeros años de dicho estudio. Hubo aumento continuado de la DMO en columna y cadera, sin amesetamiento de los valores.⁷

Como la osteoporosis es una enfermedad crónica, los expertos hace ya tiempo plantearon la seguridad y la eficacia de tratamientos a largo plazo. Debido a que los bifosfonatos se incorporan a la hidroxiapatita y tienen un tiempo largo de residencia ósea, actualmente se acepta que luego de 4-5 años de administración continua es conveniente hacer una “vacación medicamentosa” de 2-3 años, en que el recambio se mantiene bajo y se



Figura 1. Resonancias magnéticas nucleares de la columna vertebral en perfil.

sostiene la DMO.⁸ Pero se plantea una incógnita con respecto al uso crónico de estrógenos o Dmab luego de su interrupción, ya que el recambio óseo se acelera y la DMO se pierde con relativa rapidez.⁹ En 256 pacientes con osteoporosis postmenopáusica y de 56 años de edad promedio, tratadas durante 2 años con Dmab, el seguimiento postinterrupción mostró la reversión de la ganancia en DMO y la activación de la tasa de recambio óseo a los 3-6 meses; en ese período de observación no hubo fracturas.⁴ Los autores del estudio FREEDOM evaluaron recientemente la tasa de fracturas en pacientes que cesaron el uso de Dmab, y confirmaron un aumento en comparación con el grupo control (60,7 vs. 38,7%).¹⁰ La probabilidad de tener fracturas vertebrales en el período post-Dmab era casi 4 veces mayor en pacientes que ya habían sufrido una fractura; y en las que sufrieron fracturas vertebrales incidentes se observaron eventos múltiples.¹⁰ En la Argentina se evaluó el comportamiento densitométrico en 38 mujeres que habían participado en el FREEDOM y que interrumpieron Dmab sin recibir luego bifosfonatos. Al año y medio de suspender el Dmab, la pérdida de DMO fue significativa (8% en columna, 6% en cuello femoral); una de las pacientes sufrió fractura de muñeca y otras cuatro tuvieron fracturas vertebrales en ese lapso.¹¹

Los 2 artículos que hicieron sonar la alarma sobre la posibilidad de tener un “efecto rebote” luego de la interrupción del Dmab, con una o más fracturas vertebrales a

los pocos meses,^{5,6} fueron seguidos por otro,¹² describiendo 50 aplastamientos vertebrales no traumáticos en 9 mujeres a los pocos meses de la interrupción del medicamento. No había factores de riesgo aparentes, y el tratamiento de los aplastamientos con vertebroplastia aumentó el número de nuevas fracturas en vértebras adyacentes. Los autores atribuyen a la brusca elevación de la tasa de recambio óseo una posiblemente pobre reparación de microfracturas.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires tuvieron dos casos similares, que fueron comunicados al Primer Congreso Argentino de Osteoporosis.¹³

Anastasilakis y col. revisaron 13 informes casuísticos y calcularon en 4,7 el número de fracturas por paciente; las vértebras más afectadas fueron la última dorsal y la primera lumbar. Las pacientes con menos de 2 años de tratamiento continuo con Dmab tuvieron menos fracturas que las tratadas por más tiempo. En 5 enfermas se usó vertebroplastia y este procedimiento originó nuevas fracturas en todas ellas. El tratamiento médico más utilizado fue la teriparatida (sola o en combinación con Dmab) o la reiniciación del Dmab.¹⁴

Tiende a afirmarse el concepto de que la terapia con Dmab se puede prolongar con seguridad por varios años, pero que al interrumpirla los pacientes deberían pasar a un agente antirresortivo (estrógenos, raloxifeno o bifosfonatos).¹⁵ La Sociedad Europea de Tejidos Calcificados (ESCT) acaba de publicar una recomendación en este sentido.¹⁶

Referencias

1. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. *Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes*. Int J Clin Pract 66: 1139-46, 2012.
2. Schurman L, Galich AM, González C, y col. *Guías Argentinas para el Diagnóstico, la Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis 2015*. Medicina (B Aires) 77: 46-60, 2017.
3. Sánchez A, Brun LR, Salerni H, y col. *Effect of denosumab on bone mineral density and markers of bone turnover among postmenopausal women with osteoporosis*. J Osteoporos 8738959, 2016.
4. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. *Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass*. J Clin Endocrinol Metab 96: 972-80, 2011.
5. Anastasilakis AD, Makras P. *Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation*. Osteoporos Int 27: 1929-30, 2016.
6. Aubry-Rozier B, González-Rodríguez E, Stoll D, Lamy O. *Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports*. Osteoporos Int 27: 1923-5, 2016.
7. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, y col. *10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension*. Lancet Diabetes Endocrinol 5: 513-23, 2017.
8. Sánchez A. *Bifosfonatos ¿por cuánto tiempo?* Actual Osteol 2: 86-8, 2006.
9. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, y col. *Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk—a perspective*. J Bone Miner Res 27: 963-74, 2012.
10. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, y col. *Vertebral fractures following discontinuation of denosumab: a post-hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension*. J Bone Miner Res 33: 190-8, 2018.
11. Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR. *Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: a post FREEDOM study*. Osteoporos Int 29: 41-7, 2018.
12. Lamy O, González-Rodríguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. *Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: 9 clinical cases report*. J Clin Endocrinol Metab 102: 354-8, 2017.
13. Buttazzoni M, Galich AM. *Fracturas vertebrales múltiples post suspensión de denosumab (resumen)*. Actual Osteol 12(Supl 1): 46-7, 2016.
14. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. *Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases*. J Bone Miner Res 32: 1291-6, 2017.
15. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. *Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy*. Osteoporos Int 28: 1723-32, 2017.
16. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, y col. *Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS*. Bone 105: 11-7, 2017.