

Sosa Henríquez M

Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS) - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Las Palmas de Gran Canaria (España)

Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria (España)

Resumen del Congreso Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research* 2015. Una visión general subjetiva

Introducción

El pasado mes de octubre de 2015 se celebró en Seattle, Estados Unidos, el Congreso Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR).

Los asistentes observamos un hecho constante a lo largo de todas las sesiones del congreso: la investigación dirigida a la búsqueda de nuevas interrelaciones del metabolismo mineral óseo más allá del propio hueso, bien para un mejor conocimiento de la fisiopatología o con el fin de obtener nuevos recursos terapéuticos.

Desde la SEIOMM y la propia Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral consideramos interesante presentar a los lectores una visión general y comentada por un asistente, con un resumen de los temas que parecieron más relevantes y representativos de las actuales tendencias en la investigación del metabolismo óseo, y que expongo a continuación.

Conferencias magistrales**Bruce Spiegelman: Hueso, grasa y regulación del balance energético**

En esta conferencia el autor incidió en la existencia de varios tipos de adipocitos: adipocito blanco, marrón y beige, centrándose sobre todo en las diferentes funciones de los mismos, a menudo opuestas. Así, mientras el adipocito blanco almacena energía y es una célula "pro-obesidad", el marrón elimina la energía y sería un célula "anti-obesidad". Después de una revisión detallada de su fisiopatología, concluyó aventurando unas hipótesis sobre cómo podríamos movilizar la grasa desde

el adipocito blanco al marrón, y cómo podría manipularse la dieta en este sentido. Y, finalmente, si esto es posible en los humanos.

Mesas**Simposio conjunto ASBMR /ECTS: Consecuencias esqueléticas de la diabetes y obesidad**

Comenzó Serge Ferrari revisando la fisiopatología de la diabetes tipo 2 y su relación con la fragilidad ósea, destacando como factores reconocidos la existencia de un recambio óseo más bajo y la disminución de la PTH, junto con alteraciones microestructurales, que conllevan a que los pacientes diabéticos tengan más densidad mineral ósea pero también más fracturas, sobre todo aquellas relacionadas con el hueso cortical. Asimismo, reconoció que la pentosidina urinaria parece estar aumentada en aquellos pacientes diabéticos con mayor riesgo de fractura, así como los niveles de esclerostina, que se han relacionado con el riesgo de fractura vertebral. De esta manera, el uso de metformina y de sulfonilurea parece disminuir el riesgo de fractura, mientras que el tratamiento con rosiglitazona y otras tiazolidinedionas incrementa el riesgo de fractura. Algunos estudios han descrito, incluso, que el tratamiento con insulina aumenta el riesgo de fractura no vertebral, lo cual debe confirmarse.

LA CONSTANTE A LO LARGO DEL CONGRESO HA SIDO LA INVESTIGACIÓN DIRIGIDA A LA BÚSQUEDA DE NUEVAS INTERRELACIONES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO MÁS ALLÁ DEL PROPIO HUESO, BIEN PARA UN MEJOR CONOCIMIENTO DE LA FISIOPATOLOGÍA O CON EL FIN DE OBTENER NUEVOS RECURSOS TERAPÉUTICOS

A continuación, Juliet Compston habló sobre la obesidad y la salud ósea, indicando que con el aumento del peso se produce un descenso del riesgo de fractura, pero que si este riesgo se ajusta por el propio IMC los obesos mórbidos y obesos extremos tienen más riesgo de fractura. Indicó que el 80% de las mujeres obesas con fracturas tienen una densidad mineral ósea normal, y que las obesas con fracturas no vertebrales tienen menos densidad mineral ósea en 3 sitios clave: columna, cadera y antebrazo.

Por último, William Leslie habló sobre la diabetes, la obesidad y el riesgo de fractura, comentando los datos paradójicos y los progresos habidos en los últimos años. Resumió indicando que las fracturas en las obesas son importantes, que el IMC tiene en las fracturas un efecto sitio-específico, y que la obesidad y la diabetes ejercen un efecto perjudicial tanto sobre el tejido óseo como en el adiposo y el músculo, concluyendo con la necesidad de desarrollar estrategias para el tratamiento conjunto de estos problemas.

Debates

Debate clínico. ¿Debería cambiarse el diagnóstico de la osteoporosis para incluir pacientes con alto riesgo de fractura más que basarse en el T-score?

A favor de la moción: Nelson Watts. En contra de la misma: John Kanis

Este era uno de los temas *a priori* más interesantes del congreso y que había levantado una gran expectativa, la que, al menos en mi opinión, mereció (propiciado, en gran parte, por los múltiples fallos técnicos que tuvieron lugar).

Watts defendió la necesidad de cambiar la definición de osteoporosis e incluir el riesgo de fractura en ella. Su propuesta fue definir la osteoporosis como “una enfermedad que tiene un alto riesgo de fractura debido en parte a un aumento de la fragilidad ósea”. Para ello, se apoyó en el documento de posición para el diagnóstico clínico de osteoporosis “*The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group*”, firmado por Ethel Siris, otros autores y el mismo Watts.

Kanis defendió la postura del T-score inferior a -2,5, argumentando que “lo mejor era enemigo de lo bueno”, frase de Voltaire que utilizó para indicar que el diagnóstico de osteoporosis basado en este criterio era adecuado, completando el mismo con otros criterios como la existencia de una fractura por fragilidad o la combinación del T-score con valores de riesgo de fractura a 10 años superiores al 20% para cualquier fractura o del 3% para la fractura de cadera, calculados por medio de la escala FRAX®.

En mi opinión, el debate lo ganó “por puntos” Watts. Sus argumentos fueron más clínicos y quizá convincentes, favorecido por el hecho de

“jugar en casa”. Es de lamentar todos los imponderables tecnológicos que sin duda deslucieron la argumentación.

Reuniones con el experto

Michael Lewicki: Comunicación de beneficios y riesgos del tratamiento de la osteoporosis

Lewicki realizó una exposición de los posibles riesgos relacionados con el tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos. Los clasificó en efectos secundarios a corto plazo, como molestias gastrointestinales, hipocalcemia, reacción “febril” aguda (más frecuentes por la vía parenteral), y a largo plazo, como la osteonecrosis de los maxilares y las fracturas diafisarias. Revisó también los efectos secundarios cuestionables, como la fibrilación auricular, el cáncer de esófago o la alteración en la reparación de las fracturas, para terminar enumerando los posibles efectos beneficiosos, como la reducción del riesgo de cáncer (mama, colorrectal, gástrico), de accidentes cerebrovasculares, de diabetes *mellitus* y la reducción de la mortalidad. Posteriormente coordinó un debate acerca de la pertinencia o no de las “vacaciones terapéuticas”.

Robert Josse: Vacaciones terapéuticas. ¿Cuándo y cómo?

En esta reunión el autor valientemente manifestó su punto de vista discrepante con las vacaciones terapéuticas. Consideró que la osteoporosis es una enfermedad crónica, cuyo tratamiento no la cura y que cuando se suspende el tratamiento por lo general se pierde el efecto beneficioso, más o menos rápidamente. Indicó que las vacaciones terapéuticas no son realmente vacaciones sino interrupción del tratamiento, se preguntó si la “retención de bifosfonatos” que se produce en el hueso es suficiente para garantizar una reducción del riesgo de fractura; también se cuestionó si es procedente perder los efectos secundarios beneficiosos, como la reducción de la mortalidad, interrumpiendo un tratamiento que no está siendo perjudicial.

Expuso que la incidencia de efectos secundarios como la fractura diafisaria es muy baja, del orden de 1,7 casos por cada 100.000 tratamientos al año en los dos primeros años, y de 113 casos por cada 100.000 tratamientos/año a partir de los 8-9 años de tratamiento. Finalizó diciendo que la osteoporosis era la única enfermedad en la que se suspendía el tratamiento antes de que aparezca la complicación.

Comunicaciones orales y tipo póster

De las numerosas comunicaciones clínicas presentadas, he seleccionado estas diez, consideradas como las más interesantes desde mi punto de vista personal:

WATTS DEFENDIÓ LA NECESIDAD DE CAMBIAR LA DEFINICIÓN DE OSTEOPOROSIS E INCLUIR EL RIESGO DE FRACTURA EN ELLA. SU PROPUESTA FUE DEFINIR LA OSTEOPOROSIS COMO “UNA ENFERMEDAD QUE TIENE UN ALTO RIESGO DE FRACTURA DEBIDO EN PARTE A UN AUMENTO DE LA FRAGILIDAD ÓSEA”

1. Referencia MO1142. *Eighteen months of treatment with abaloparatide followed by six months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis – Results of the ACTIVEExtend Trial.* Felicia Cosman, et al.

En este trabajo, denominado con el acrónimo ACTIVE por sus autores, se presentan los resultados de la fase 3 del estudio doble ciego y aleatorizado de abaloparatide frente a teriparatide, en el que 2.463 pacientes (todas mujeres con osteoporosis postmenopáusia) recibieron durante 18 meses 80 µg de abaloparatide vía s.c., o teriparatide 20 µg vía s.c., o placebo. Todas recibieron calcio y vitamina D. En la rama de extensión se prolongó el tratamiento hasta 24 meses, continuando con alendronato. Los dos grupos tratados con abaloparatide y teriparatide mostraron un incremento en la DMO y una reducción del riesgo de fractura comparado con el grupo control, pero en la columna vertebral (L2-L4) el incremento obtenido con abaloparatide fue superior al de teriparatide.

2. Referencia 1092. *The effects of a longer-term, low-protein diet on calcium absorption and kinetic measures of bone turnover in young women.* Jessica Bibuntak, et al.

Este estudio fue realizado en 11 mujeres premenopáusicas a las que se les indicó una dieta pobre en proteínas (<0,7 g/kg/día) durante 6,5 semanas, efectuándoles un estudio de la absorción del calcio (radiactivo) junto con los marcadores de remodelado óseo y la PTH. Los autores concluyen que una ingesta baja en proteínas, definida como de menos de 0,8 g/kg, produce malabsorción gástrica, un aumento de la PTH y una mayor pérdida de excreción urinaria de calcio en mujeres jóvenes.

3. Referencia 1153. *Reduced mortality and subsequent fracture risk with oral bisphosphonate treatment in secondary fracture prevention: an observational 8-year follow-up study.* Tineke van Geel, et al.

Los autores analizaron el efecto del tratamiento con bifosfonatos orales sobre el riesgo de nuevas fracturas por fragilidad y la mortalidad después de 8 años de seguimiento. Se revisaron 9.439 pacientes de ambos sexos de más de 50 años que habían sufrido al menos una fractura, y después de 8 años de seguimiento la mortalidad disminuyó del 15% al 9% y se observó también una reducción del riesgo de nuevas fracturas después de efectuar los oportunos ajustes.

4. Referencia 1115. *Sarcopenia predicts fracture risk in 65-year old healthy community dwellers.* Andrea Trombetti, et al.

En esta comunicación los autores estudiaron a 930 pacientes de ambos sexos en un estudio prospectivo con una duración de 3,4 años de media, encontrando una asociación entre la existencia de sarcopenia y el riesgo de fractura por fragilidad en los

pacientes mayores de 65 años, y de manera independiente al riesgo calculado por el FRAX®.

5. Referencia 1144. *Efficacy of odanacatib in postmenopausal women with osteoporosis: subgroup analyses of data from the phase 3 Long-term Odanacatib Fracture Trial (LOFT).* Kenneth G. Saag, et al.

Los autores presentaron los resultados de una parte del estudio en fase 3 con odanacatib, el denominado estudio LOFT, que incluye a 16.713 mujeres de más de 65 años de edad sin fracturas vertebrales y con una T-score entre -2,5 y -4,0, o con una fractura vertebral y una T-score de entre -1,5 y -4,0. Fueron aleatorizadas y clasificadas en 2 grupos, uno con las tratadas con odanacatib (50 mg/semana) y otro con aquéllas que recibieron placebo. A todas se les administró calcio y vitamina D. Las pacientes que recibieron odanacatib mostraron una reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales, vertebrales morfométricas y de cadera. Entre los resultados, los autores indicaron que estudiando todos los eventos cardiovasculares existía un mayor número de accidentes cerebrovasculares en las pacientes que recibían odanacatib.

6. Referencia SA 0328. *Longitudinal cohort study of once weekly teriparatide in glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese patients.* Ikuko Tanaka, et al.

En esta comunicación los autores presentan los resultados obtenidos al utilizar teriparatide administrada semanalmente a pacientes con osteoporosis esteroidea. El 87% de las pacientes fueron tratadas con bifosfonatos y el 13% con teriparatide semanal y fueron controladas durante 1 año. Se observó un descenso estadísticamente significativo en la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales, que fue del 16% en las pacientes que recibieron bifosfonatos y del 10% en aquéllas con teriparatide semanal. Lo que no quedó claro en la presentación y no pude preguntar al autor por no coincidir con él en el póster, es si la teriparatide fue la misma que se utiliza habitualmente o si se trata de una formulación gelénica diferente.

7. Referencia SA 337. *Bone mineral density response rates with teriparatide, denosumab, or both: a responder analysis of the DATA Study.* Paul Wallace, et al.

En mi opinión, uno de los trabajos más interesantes del congreso. Los autores estudiaron a 94 mujeres con alto riesgo de fractura, aleatorizándolas en 3 grupos de tratamiento: sólo teriparatide, sólo denosumab, o ambos fármacos combinados. Realizaron un seguimiento durante 24 meses. Los resultados mostraron que las pacien-

SOBRE LAS VACACIONES TERAPÉUTICAS ROBERT JOSSE CONSIDERÓ QUE LA OSTEOPOROSIS ES UNA ENFERMEDAD CRÓNICA, CUYO TRATAMIENTO NO LA CURA Y QUE CUANDO SE SUSPENDE EL TRATAMIENTO POR LO GENERAL SE PIERDE EL EFECTO BENEFICIOSO, MÁS O MENOS RÁPIDAMENTE

tes que recibieron la terapia combinada tuvieron un incremento estadísticamente significativo de la densidad mineral ósea y superior a los otros 2 grupos en todas las localizaciones anatómicas en las que se determinó: columna lumbar, cuello femoral y total de cadera. El tamaño muestral no permitió obtener resultados sobre la reducción del riesgo de fractura, pero aún así, merece la pena continuar con este tipo de estudios que parecen muy prometedores para el tratamiento de las pacientes afectas de osteoporosis severa.

8. Referencia 1143. *Romozumab improves strength at the lumbar spine and hip in postmenopausal women with low bone mass compared with teriparatide.* TM Keaveny, et al.

Trabajo efectuado en un número pequeño de pacientes, pero con unos resultados muy interesantes. En un grupo (n=28) recibieron teriparatide 20 µg/día, en otro (n=24) romozumab, 210 mg/mes (ambos subcutáneo), y en el tercer grupo (n=27) recibieron placebo. Se evaluó la eficacia sobre la resistencia del hueso en columna y cadera utilizaron un análisis finito de los elementos realizado sobre los escaneos obtenidos. El incremento observado con romozumab en la resistencia de la columna fue del 27,3% al año, mientras que con teriparatide el aumento fue del 18,5%; en el grupo placebo se observó un descenso del 3,9%. En el fémur, sólo romozumab mostró un aumento, que fue del 3,6%. Al aumentar la resistencia en los compartimentos cortical y trabecular, la resistencia global del hueso aumentó notablemente, y ello permite augurar unos excelentes resultados de romozumab en la reducción a largo plazo del riesgo de fractura.

9. Referencia 1067. *Vertebral fracture risk in diabetic elderly men: The MrOS Study.* Nicola Napoli, et al.

Un resultado más del estudio MrOS, realizado en varones desde hace algunos años. En éste, los autores estudiaron la posible asociación entre la diabetes *mellitus* tipo 2 y la incidencia de fractura vertebral en una población de 5.994 varones de más de 65 años, de los cuales eran diabéticos 875 y 80 utilizaban insulina para su tratamiento. Se determinó la densidad mineral ósea por DXA y QCT. Al cabo de un promedio de 4,6 años se efectuó una radiografía lateral de columna de control.

No se encontró una mayor incidencia de fracturas vertebrales entre los diabéticos, ni incidente ni prevalente. Por el contrario, si obtuvieron una asociación con aquellos pacientes que tenían una menor densidad mineral ósea.

10. Referencia 1073. *Change in fracture risk after bariatric surgery from a pattern associated with obesity to a pattern typical of osteoporosis: A study using healthcare administrative databases.* Catherine Rousseau, et al.

Los autores estudiaron a un total de 10.662 pacientes que recibieron una cirugía bariátrica entre 2001 y 2012, y compararon los resultados con otros 2 grupos: uno formado por 31.986 obesos que no fueron intervenidos y otro, un grupo de 31.986 no obesos apareados por edad. Se analizó el riesgo de fractura comparando los 3 grupos con un seguimiento medio de 4,2 años. Después de la cirugía el riesgo de sufrir una fractura en las extremidades inferiores disminuyó un 33% en el grupo intervenido quirúrgicamente, pero se incrementó por dos el riesgo de sufrir una fractura de extremidades superiores, y por 3 el riesgo de que esta fractura fuera de pelvis o cadera. En los otros 2 grupos (obesos no intervenidos y no obesos) el riesgo permaneció estable. Los autores concluyen que después de la cirugía bariátrica el patrón de riesgo de fractura cambia en estos pacientes, pasando al patrón típico de las mujeres postmenopáusicas.

Otros

La muy escasa cantidad de comunicaciones sobre odanacatib en este congreso en contraposición al ASBMR del año anterior en Houston, donde se presentó una multitud de trabajos, me hace sospechar que se va a abandonar la investigación y comercialización de este fármaco. El número de accidentes cerebrovasculares descritos el año anterior debe haber provocado un alarma y una reconsideración de la estrategia. No hay ninguna información oficial ni ningún otro tipo de datos. Es una suposición.

Por otra parte, llamó la atención una molécula de la PTH modificada por ingeniería genética, abaloparatide, y que, como hemos visto, mostró en varias comunicaciones, orales y póster, unos resultados excepcionalmente buenos, tanto en aumento de la densidad mineral ósea como en reducción del riesgo de fractura, lo cual permite suponer que los próximos fármacos en el panorama terapéutico de la osteoporosis serán romozumab y abaloparatide.

Muchas mesas, reuniones con el experto y diferentes comunicaciones estaban relacionadas con temas metabólicos, como la obesidad, la diabetes, la nutrición, etc., en un afán quizás, tal y como indiqué al principio, de abrir nuevas líneas fisiopatogénicas relacionadas con el hueso o también de buscar nuevas dianas terapéuticas posibles.

LLAMÓ LA ATENCIÓN UNA MOLÉCULA DE LA PTH MODIFICADA POR INGENIERÍA GENÉTICA, ABALOPARATIDE, Y QUE, COMO HEMOS VISTO, MOSTRÓ EN VARIAS COMUNICACIONES, ORALES Y PÓSTER, UNOS RESULTADOS EXCEPCIONALMENTE BUENOS, TANTO EN AUMENTO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA COMO EN REDUCCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA, LO CUAL PERMITE SUPONER QUE LOS PRÓXIMOS FÁRMACOS EN EL PANORAMA TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS SERÁN ROSOMOZUMAB Y ABALOPARATIDE