

**ARTICULO ORIGINAL**

***Efectos del D-003 sobre la calidad de vida en mujeres postmenopáusicas con riesgo de osteoporosis de moderado a alto***

***Effects of D-003 on quality of life in postmenopausal women at moderate to high risk of osteoporosis***

***Alfredo Ceballos Mesa,<sup>I</sup> Julio César Fernández-Travieso,<sup>II</sup> Sarahí Mendoza-Castaño,<sup>III</sup> Rosa Más-Ferreiro,<sup>IV</sup> Rafael Gámez-Menéndez,<sup>V</sup> Meilis Mesa-Angarica.<sup>VI</sup>***

- I Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología, Doctor en Ciencias, Académico Titular de la Academia de Ciencias de Cuba, Profesor Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- II Licenciado en Biología, Doctor en Ciencias Biológicas. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana, Cuba.
- III Licenciada en Farmacia, Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana, Cuba.
- IV Licenciada en Farmacia, Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana, Cuba.
- V Licenciado en Biología, Doctor en Ciencias Biológicas. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana, Cuba.
- VI Licenciada en Bioquímica. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

**RESUMEN**

Introducción. La osteoporosis, enfermedad caracterizada por reducción de la densidad mineral ósea y alteración de la microarquitectura ósea, que aumenta la fragilidad y el riesgo de fracturas, afecta la calidad de vida de quienes la padecen. En el tratamiento de la osteoporosis se utilizan medicamentos que reducen la resorción ósea y/o estimulan la síntesis ósea. El D-003 es una mezcla de ácidos grasos de muy alto peso molecular purificada de la cera de caña con efectos antiresortivos demostrados en estudios experimentales y clínicos. Métodos. El presente estudio aleatorizado, a doble ciegas, controlado, con placebo investigó los efectos del D-003 sobre la calidad de vida en mujeres postmenopáusicas con riesgo moderado a alto de osteoporosis. Se incluyeron 40 pacientes que recibieron aleatoriamente placebo o D-003 (10 mg/d) durante tres meses. Las reducciones

significativas del puntaje total de la encuesta para osteoporosis Qualeffo y de las cifras séricas de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) se consideraron como variables primaria y secundaria de eficacia, respectivamente. La evaluación de la seguridad y la tolerabilidad incluyó el análisis de los efectos sobre indicadores físicos y sanguíneos, y las experiencias adversas. Los datos se analizaron según el método de intención de tratar. Ambos grupos mostraron características basales similares. Resultados. Al concluir tres meses de tratamiento, el D-003 redujo significativamente el puntaje total de la escala Qualeffo ( $p < 0.0001$  vs valores basales,  $p < 0.05$  vs placebo), y las cifras de LDL-C (17.1%). El tratamiento resultó seguro y bien tolerado. Solo 1 paciente (tratado con D-003) abandonó el estudio por violación de protocolo. Cuatro pacientes, todos del grupo placebo, refirieron eventos adversos durante el estudio. Conclusiones. El D-003 (10 mg/d) administrado durante tres meses mejoró la calidad de vida de mujeres postmenopáusicas con riesgo de moderado a alto de osteoporosis, produciendo beneficios adicionales sobre las cifras séricas de LDL-C. Palabras clave: D-003, osteoporosis, mujeres postmenopáusicas, calidad de vida, escala Qualeffo.

## **ABSTRACT**

Introduction. Osteoporosis, a disease characterized by reduction of bone mineral density and alteration of bone microarchitecture that increases bone fragility and fracture risk, affects the quality of life of the sufferers. Pharmacological management of osteoporosis includes the use of drugs that reduce bone resorption and/or increase bone synthesis. D-003 is a mixture of high molecular weight aliphatic acids purified from sugar cane wax with antiresorptive effects demonstrated in experimental and clinical studies. Methods. This randomized, double-blinded, placebo-controlled study investigated the effects of D-003 on the quality of life of postmenopausal women at moderate to high risk of Osteoporosis. Forty postmenopausal women were randomized to receive placebo or D-003 (10 mg/d) for three months. Significant reductions on Qualeffo total score and serum low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) levels versus placebo group were considered as the primary and secondary efficacy variables, respectively. Evaluation of safety and tolerability included the analyses of the effects on physical and blood indicators, and

the adverse events reports, as well. Data were analyzed as per the intention-to-treat method. Both groups displayed similar baseline characteristics. Results. After complete three months on therapy, D-003 significantly decreased Qualeffo total scores ( $p < 0.0001$  vs baseline,  $p < 0.05$  vs placebo), as well as LDL-C values (17.1 %). The treatment was safe and well tolerated. Only one patient (D-003-treated) withdrew from the study, and it was due to protocol violation. Four patients, all from placebo group, reported some adverse event. Conclusions. D-003 (10 mg/d) administered during three months improved quality of life in postmenopausal women at moderate to high risk of OP and produced additional benefit on serum LDL-C values. Key words: D-003, osteoporosis, postmenopausal women, quality of life, Qualeffo scale.

## **INTRODUCCIÓN**

La osteoporosis (OP), enfermedad caracterizada por una baja densidad mineral ósea (DMO) y una alteración de la microarquitectura ósea, aumenta la fragilidad ósea y el riesgo de fracturas.<sup>1</sup> En el esqueleto adulto ocurre un remodelado óseo mediante el cual los osteoclastos (OC) destruyen el hueso dañado mediante el proceso de resorción ósea, y los osteoblastos (OB) producen hueso nuevo en los sitios destruidos, existiendo un equilibrio entre resorción y formación ósea para mantener la integridad del esqueleto, cuya ruptura conduce al desarrollo de la OP.<sup>1-3</sup>

La mayoría de los medicamentos utilizados en el manejo de la OP inhiben la resorción y estabilizan la masa ósea mediante la inhibición de la actividad de los OC. No obstante, también se recomiendan agentes que estimulan la formación ósea mediada por los OB.<sup>4-6</sup>

Los bifosfonatos nitrogenados (BFN), medicamentos antiresortivos ampliamente utilizados para tratar la OP, previenen la resorción ósea por un mecanismo que conlleva a la apoptosis de los OC, como consecuencia de la inhibición de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa en la vía biosintética del mevalonato al colesterol, lo que disminuye la disponibilidad celular de isoprenoides requeridos para la prenilación de proteínas dependientes de GTP, indispensables para la actividad de los OC. Los principales efectos adversos (EA) de los BFN son gastrointestinales,

especialmente la irritación intestinal y esofágica, razón por la cual se justifica la búsqueda de nuevos medicamentos.<sup>7-10</sup>

Por otra parte, las estatinas, medicamentos reductores de colesterol que inhiben competitivamente la HMG-CoA reductasa, (Hidroximetil glutaril Co-A reductasa) enzima clave en la síntesis de colesterol, muestran efectos antiresortivos porque al inhibir la síntesis de mevalonato, también inhiben la prenilación de proteínas unidas a GTP y la resorción osteoclástica.<sup>11-13</sup>

Sin embargo, mientras los efectos clínicos de los BFN en aumentar la DMO y reducir el riesgo de fracturas están bien sustentados, los efectos clínicos de las estatinas en el manejo de la OP son controvertidos, lo cual se relaciona en gran medida con su pobre afinidad por el tejido óseo.<sup>14-20</sup>

Además, algunas sustancias antioxidantes han mostrado efectos beneficiosos en modelos de osteoporosis, resultado coherente con la hipótesis de que los lípidos oxidados propician la osteoporosis al inhibir la diferenciación y activación de OB y aumentar los OC como consecuencia de aumentar la migración de monolitos hacia los sitios de remodelado.<sup>21</sup>

La OP constituye un problema de salud, ya que provoca dolor, deformidad, pérdida de funciones y aumenta el riesgo de fracturas en los pacientes afectados, lo que afecta sustancialmente su calidad de vida.<sup>22,23</sup> Por ello, las encuestas sobre calidad de vida basadas en escalas validadas son herramientas útiles en el manejo de la OP.<sup>24-26</sup>

El D-003, mezcla de ácidos grasos de muy alto peso molecular purificada de la cera de caña<sup>27</sup> inhibe la síntesis de colesterol en un paso anterior a la producción del mevalonato mediante la regulación indirecta de la HMG-CoA reductasa,<sup>28</sup> mostrando efectos hipolipemiantes<sup>29-35</sup> en estudios experimentales y clínicos.

Además, el D-003 previene la pérdida ósea y el aumento de la resorción ósea en ratas con OP, produciendo un aumento de la apoptosis de OC que sustenta su acción antiresortiva.<sup>36,37</sup>

En mujeres postmenopáusicas con DMO reducida, el tratamiento con D-003 (10 mg/d) durante 6 meses redujo la excreción urinaria de desoxipiridolina

(DPD/creatinina), marcador de resorción, con respecto al placebo,<sup>38</sup> y administrado a largo plazo (3 años) produjo un aumento progresivo de la DMO lumbar y una mejoría de indicadores de calidad de vida evaluados a través de la Escala Qualeffo, con respecto al grupo placebo.<sup>39</sup>

El objetivo del presente estudio consistió en investigar los efectos del D-003 (10 mg/d) administrado por un plazo más corto (3 meses) sobre la percepción subjetiva de la calidad de vida en mujeres postmenopáusicas con riesgo de moderado a alto de OP.

## **MÉTODOS**

Este estudio aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo se desarrolló en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) y su protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de dicha institución.

La conducción del estudio se realizó de acuerdo a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y a las regulaciones cubanas de Buenas Prácticas Clínicas. Todas las pacientes otorgaron su consentimiento escrito tras informarles acerca de los objetivos y características de la investigación.

### **Población de estudio**

Se reclutaron mujeres con postmenopausia natural o quirúrgica. La postmenopausia natural se definió como amenorrea mantenida por un término mínimo de 1 año.

Se incluyeron mujeres que cumplieron los criterios de reclutamiento y que además en la encuesta de riesgo de OP presentaron riesgo moderado a alto ( $\geq 10$  puntos).<sup>40</sup>

Del presente estudio se excluyeron mujeres con neoplasias malignas diagnosticadas, enfermedad renal activa, disfunción tiroidea conocida, hipertensión no controlada (presión diastólica  $\geq 90$  mm Hg), diabetes descompensada (glucosa en ayunas  $> 7$  mmol/L), creatinina  $> 130$   $\mu$ mol/L, cifras de alanino aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)  $> 55$  U/L, así como aquéllas con antecedentes de infarto agudo del miocardio (IMA), revascularización quirúrgica o ictus en los seis meses previos, y uso de corticoides, terapia de reemplazo hormonal, BFN, esteroides anabólicos, calcitonina ó fluoruro de sodio en los seis meses previos a la inclusión.

Se consideraron como criterios de baja: no deseos de continuar; aparición de EA que lo requiriesen y/o violaciones del protocolo de estudio como falta de adhesión al tratamiento y consumo de medicamentos y/o suplementos con acción anti-osteoporótica o inhibidores de la síntesis de colesterol diferente al tratamiento de estudio.

### **Tratamiento**

Las pacientes incluidas se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos que consumieron, de modo aleatorio y a doble ciegas, dos tabletas de placebo o D-003 (5 mg), una vez al día con la cena durante tres meses.

El presente ensayo fue controlado con placebo para minimizar el sesgo proveniente de factores sistemáticos que pudieran influir en las variables de estudio y evaluar si los efectos observados eran atribuibles al tratamiento. Se utilizó el diseño a doble ciegas por ser el estándar de oro para demostrar si los efectos evaluados son atribuibles a la intervención que se investiga.

Los grupos de tratamiento se aleatorizaron de acuerdo a un código generado en computadora, utilizando bloques balanceados de 8, según tabla de números aleatorios generada a través de un vector, con relación 1/1. A su vez, los tratamientos se entregaron progresivamente de acuerdo al orden de llegada de pacientes en la consulta de inclusión.

El ensayo constó de 5 consultas: reclutamiento, inclusión y controles al concluir 1, 2 y 3 meses de tratamiento. En todas las consultas se realizó examen físico a las pacientes. La adhesión al tratamiento y la aparición de eventos adversos se controlaron desde la consulta 3 hasta la 5, y los exámenes de laboratorio se realizaron antes de comenzar el tratamiento (condiciones basales) y a los 3 meses de terapia.

Durante el estudio no se permitió el consumo de medicamentos antiresortivos, formadores de hueso o inhibidores de la síntesis de colesterol que fuesen diferentes del tratamiento de estudio.

### **Evaluación de respuestas**

Como variable primaria de respuesta se consideró la reducción significativa del

puntaje total de la Encuesta Qualeffo, la cual refleja la evaluación de la calidad de vida de las pacientes con OP. Esta encuesta es un cuestionario de 41 preguntas diseñado por la Fundación Europea de Osteoporosis para evaluar la calidad de vida en pacientes con la enfermedad, que incluye dominios relacionados con el dolor, actividad física diaria, actividades sociales, percepción general de salud y funciones mentales.<sup>25</sup>

La variable primaria de eficacia fue la reducción significativa del puntaje total de la Escala Qualeffo con respecto a los valores basales y del grupo placebo.

La reducción significativa de las cifras séricas del colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) versus los valores basales y del placebo se consideró una variable secundaria de eficacia.

### **Análisis de laboratorio**

Los análisis se realizaron en muestras de sangre venosa en condiciones de 12-16 h de ayuno. Los niveles séricos de colesterol total (CT) y triglicéridos se cuantificaron mediante ensayos enzimáticos. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) se determinaron según el método de Seigler y Wu<sup>41</sup> y las LDL-C se calcularon utilizando la ecuación de Friedewald.<sup>42</sup>

El resto de las variables de bioquímica sanguínea se determinaron por métodos convencionales. Todas las determinaciones se realizaron utilizando juegos de reactivos de firmas reconocidas en el equipo automatizado Hitachi 719, ubicado en el Laboratorio Clínico del CIMEQ. Durante el ensayo se realizaron controles de calidad externo y los coeficientes de variación se mantuvieron dentro de los límites establecidos.

### **Evaluación de la seguridad y la tolerabilidad**

Se analizaron los efectos sobre indicadores de seguridad físicos (peso, pulso y presión arterial); y de laboratorio (ALT, AST, glucosa, creatinina), así como el reporte de EA.

Como EA se definió cualquier evento no deseable o la exacerbación de cualquier condición patológica habitual que refiriera un paciente durante su participación en el ensayo, se considerara relacionado o no con la medicación de estudio.

De acuerdo a su intensidad los EA se clasificaron en *leves* (los que no requirieron suspensión del tratamiento investigado ni tratamiento del EA); *moderados* (los que requirieron suspensión del tratamiento investigado y/o tratamiento del EA); y *severos (EAS)* (los que pudieran poner en peligro la vida de la paciente, conllevando a su hospitalización y/o muerte). Además, de acuerdo a su posible relación con el tratamiento, los EA se clasificaron según la clasificación de Naranjo.<sup>43</sup>

### **Tamaño de la muestra y análisis estadístico**

Para el cálculo del tamaño de la muestra se planificó detectar una diferencia del 25% entre el grupo tratado y el placebo con relación a la variable principal de eficacia, con un poder  $\beta=0,80$  y  $\alpha=0,05$ ; por lo que se estimó una muestra de 40 pacientes (20/grupo) (MedCalc, 2000; SAS/STAT). Asumiendo una tasa de abandono del 10 % se hizo necesario reclutar 45 pacientes

Se analizaron los datos según el método de Intención de Tratar. Los cambios de las variables continuas dentro de cada grupo se analizaron mediante el Test de Wilcoxon para muestras pareadas, y las comparaciones entre grupos con el Test de la U de Mann Whitney para muestras independientes. Las variables categóricas fueron analizadas por el Test de la Probabilidad Exacta de Fisher, los tests utilizados fueron de dos colas y a *priori* se estableció un  $\alpha=0,05$  para la significación estadística. Para los análisis estadísticos se utilizó el sistema estadístico Stat para Windows.

## **RESULTADOS**

### **Características basales y homogeneidad de los grupos**

Se reclutaron 45 mujeres postmenopáusicas, de los cuales se incluyeron 40 en la fase de tratamiento activo. Las causas de no inclusión fueron: valores de glucosa > 7 mmol/L (1 caso), valores de ALT > 55 U/L (1 caso), valores de creatinina > 130  $\mu$ mol/L (1 caso), valores de PAD > 90 mm Hg (1 caso) y riesgo leve de acuerdo a la encuesta inicial de riesgo de osteoporosis (9 puntos) (1 caso).

Las características basales de la población de estudio se muestran en la Tabla 1. Ambos grupos fueron estadísticamente homogéneos en todas las comparaciones realizadas.

**Tabla 1. Características basales de la población de estudio**

|                                   | D-003      |          | Placebo    |          | Total      |          |
|-----------------------------------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|
|                                   | (n=20)     |          | (n=20)     |          | (n=40)     |          |
| Edad (X ± DE)                     | 56 ± 7     |          | 56 ± 9     |          | 56 ± 8     |          |
| Riesgo de Osteoporosis            | 12.0 ± 1.3 |          | 12.7 ± 1.2 |          | 12.4 ± 1.3 |          |
| Índice kg/m <sup>2</sup> (X ± DE) | 27.2 ± 4.4 |          | 27.2 ± 4.5 |          | 27.2 ± 4.4 |          |
| <b>Antecedentes Personales</b>    | <b>n</b>   | <b>%</b> | <b>n</b>   | <b>%</b> | <b>n</b>   | <b>%</b> |
| Consumo de calcio                 | 18         | 90.0     | 20         | 100.0    | 36         | 90.0     |
| Fracturas previas                 | 15         | 75.0     | 19         | 95.0     | 34         | 85.0     |
| Fracturas familiares              | 15         | 75.0     | 13         | 65.0     | 28         | 70.0     |
| Hipercolesterolemia               | 10         | 50.0     | 9          | 45.0     | 19         | 47.5     |
| Hipertensión arterial             | 8          | 20.0     | 8          | 20.0     | 16         | 40.0     |
| Tabaquismo                        | 6          | 30.0     | 6          | 30.0     | 12         | 30.0     |
| Infarto del miocardio             | 1          | 5.0      | 0          | 0.0      | 1          | 2.5      |
| <b>Medicaciones concomitantes</b> |            |          |            |          |            |          |
| Diuréticos                        | 4          | 20.0     | 6          | 30.0     | 10         | 25.0     |
| Hipolipemiantes                   | 5          | 25.0     | 5          | 25.0     | 10         | 25.0     |
| IECA                              | 4          | 20.0     | 5          | 25.0     | 9          | 22.5     |
| Suplementos                       | 2          | 10.0     | 3          | 15.0     | 5          | 12.5     |
| Vitaminas                         | 4          | 20.0     | 1          | 5        | 5          | 12.5     |

(X ± DE) X media, DE desviación estándar,

IECA (inhibidores enzima convertidora de angiotensina)

Las comparaciones fueron no significativas (Test de la U de Mann Whitney para variables continuas y Test de la Probabilidad Exacta de Fisher para variables categóricas)

La frecuencia de factores de riesgo de OP reveló que, además de la postmenopausia, predominaban el bajo consumo de calcio (90 %), las fracturas previas (85 %) e historia de fracturas familiares (70 %). Además, las pacientes incluidas presentaron una frecuencia relativamente alta de factores de riesgo coronario, como hipercolesterolemia (47.5 %), hipertensión arterial (40 %) y tabaquismo (30 %).

## **Evaluación de respuestas**

La adhesión al tratamiento fue excelente, ya que, 39 (97.5 %) de las 40 pacientes incluidas consumieron la medicación, lo que sobrepasa el criterio de adhesión satisfactoria (> 90 %).

La Tabla 2 muestra los cambios en el puntaje de la encuesta sobre calidad de vida. El D-003 mejoró significativamente el puntaje total de la escala ( $p < 0.0001$  vs valores basales,  $p < 0.05$  vs el grupo placebo), mientras en el grupo placebo se produjo un discreto pero significativo aumento del puntaje. Además, el tratamiento con D-003 mejoró los dominios de percepción de dolor, actividad física, esparcimiento, y la percepción general de salud.

La Tabla 3 muestra los efectos sobre el perfil lipídico. Los valores de las variables se mantuvieron sin cambios significativos en el grupo placebo. Al culminar el tratamiento el D-003 redujo significativamente las cifras de LDL-C (17.1 %), CT (8.2 %) y triglicéridos (4.7 %), y aumentó significativamente las HDL-C (16.9 %).

**Tabla 2. Efectos sobre el puntaje de la Escala Qualeffo (X ± EEM)**

|                                    | Basal      | 1 mes                    | 2 meses                   | 3 meses                    | Cambio (%) |
|------------------------------------|------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|------------|
| <b>Dolor</b>                       |            |                          |                           |                            |            |
| D-003                              | 44.2 ± 5.3 | 25.0 ± 3.3 <sup>++</sup> | 19.5 ± 2.4 <sup>+++</sup> | 14.5 ± 2.6 <sup>++++</sup> | -67.2      |
| Placebo                            | 47.8 ± 5.6 | 48.8 ± 5.4               | 51.0 ± 5.0                | 53.5 ± 4.6 <sup>**</sup>   | +1.1       |
| <b>Actividad Física</b>            |            |                          |                           |                            |            |
| D-003                              | 21.9 ± 2.6 | 21.7 ± 2.3               | 12.8 ± 1.6 <sup>+++</sup> | 11.9 ± 1.5 <sup>++++</sup> | -45.6      |
| Placebo                            | 19.9 ± 2.9 | 22.0 ± 3.2               | 20.9 ± 2.8                | 21.4 ± 2.8                 | +7.5       |
| <b>Actividades de recreación</b>   |            |                          |                           |                            |            |
| D-003                              | 39.4 ± 3.3 | 36.5 ± 3.1               | 35.0 ± 2.8 <sup>*</sup>   | 35.3 ± 2.9 <sup>*</sup>    | -10.4      |
| Placebo                            | 40.3 ± 4.6 | 38.3 ± 4.8 <sup>*</sup>  | 39.4 ± 4.3                | 39.2 ± 4.2                 | -2.7       |
| <b>Percepción general de salud</b> |            |                          |                           |                            |            |
| D-003                              | 49.6 ± 5.3 | 43.3 ± 4.3 <sup>**</sup> | 41.7 ± 3.9 <sup>**</sup>  | 40.8 ± 3.8 <sup>**</sup>   | -17.7      |
| Placebo                            | 45.8 ± 5.3 | 45.4 ± 5.0               | 51.3 ± 4.9 <sup>*</sup>   | 53.8 ± 4.7 <sup>**</sup>   | +17.5      |
| <b>Estado mental</b>               |            |                          |                           |                            |            |
| D-003                              | 34.9 ± 3.7 | 33.9 ± 3.6               | 33.8 ± 3.6                | 33.6 ± 3.6                 | -3.7       |
| Placebo                            | 26.8 ± 2.8 | 26.8 ± 2.8               | 26.9 ± 2.7                | 26.5 ± 2.9                 | -1.1       |
| <b>Puntaje Total</b>               |            |                          |                           |                            |            |
| D-003                              | 32.5 ± 2.6 | 28.1 ± 2.0 <sup>**</sup> | 24.1 ± 1.9 <sup>+++</sup> | 23.0 ± 1.9 <sup>++++</sup> | -29.2      |
| Placebo                            | 30.1 ± 3.0 | 28.9 ± 2.2               | 31.2 ± 2.8                | 31.7 ± 2.8 <sup>*</sup>    | +5.3       |

X media, EEM error estándar de la media,

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$  Comparación vs nivel basal  
(Test de Wilcoxon)

<sup>+</sup> $p < 0.05$ , <sup>++</sup> $p < 0.01$ , <sup>+++</sup> $p < 0.001$ , <sup>++++</sup> $p < 0.0001$ , <sup>+++++</sup> $p < 0.00001$

Comparación vs placebo

(Test de la U de Mann Whitney)

**Tabla 3. Efectos sobre el perfil lipídico**

|                                  | Basal       | 3 meses                      | Cambio (%)            |
|----------------------------------|-------------|------------------------------|-----------------------|
| <b>LDL-C (mmol/L)</b>            |             |                              |                       |
| D-003                            | 3.56 ± 0.75 | 2.95 ± 0.49 <sup>****</sup>  | -17.1 <sup>++</sup>   |
| Placebo                          | 3.68 ± 0.81 | 3.67 ± 0.68                  | +0.3                  |
| <b>Colesterol total (mmol/L)</b> |             |                              |                       |
| D-003                            | 5.49 ± 0.77 | 5.04 ± 0.61*                 | -8.2 <sup>+++</sup>   |
| Placebo                          | 5.45 ± 0.87 | 5.54 ± 0.83                  | +1.7                  |
| <b>HDL-C (mmol/L)</b>            |             |                              |                       |
| D-003                            | 1.36 ± 0.37 | 1.59 ± 0.29 <sup>*****</sup> | +16.9 <sup>****</sup> |
| Placebo                          | 1.30 ± 0.26 | 1.25 ± 0.20                  | -3.8                  |
| <b>Triglicéridos (mmol/L)</b>    |             |                              |                       |
| D-003                            | 1.48 ± 0.56 | 1.41 ± 0.42                  | -4.7 <sup>+</sup>     |
| Placebo                          | 1.51 ± 0.66 | 1.62 ± 0.58                  | +7.3                  |

\* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.001$ . Comparación vs nivel basal (Test de Wilcoxon)

<sup>+</sup> $p < 0.05$ , <sup>++</sup> $p < 0.01$ , <sup>+++</sup> $p < 0.001$ , <sup>\*\*\*\*</sup> $p < 0.0001$  Comparación vs placebo (Test de la U de Mann Whitney)

### **Análisis de la seguridad y tolerabilidad**

Los datos de los indicadores de seguridad evaluados se resumen en las Tablas 4 y 5. El D-003 resultó seguro y bien tolerado. No se produjeron cambios significativos en los indicadores físicos y de bioquímica sanguínea durante el ensayo, y todos los valores individuales de las variables evaluadas se mantuvieron dentro del rango normal.

Un paciente del grupo D-003 abandonó el estudio por violación del protocolo (falta de adhesión al tratamiento), mientras que cuatro pacientes, todos del grupo placebo, reportaron algún EA durante el estudio (acidez, estreñimiento, dolor de cabeza y aumento de la presión) que fueron clasificadas como moderadas y posiblemente relacionadas con el tratamiento.

**Tabla 4. Efectos sobre indicadores físicos de seguridad**

|  | Basal          | 1 mes         | 2 meses       | 3 meses        |
|--|----------------|---------------|---------------|----------------|
| <b>Peso (kg)</b>                           |                |               |               |                |
| D-003                                      | 68.97 ± 11.08  | 69.03 ± 10.92 | 69.35 ± 10.59 | 69.23 ± 10.78  |
| Placebo                                    | 69.35 ± 11.61  | 69.75 ± 11.35 | 69.88 ± 11.33 | 69.38 ± 11.25  |
| <b>Pulso (latidos/minuto)</b>              |                |               |               |                |
| D-003                                      | 69.90 ± 2.63   | 69.90 ± 1.02  | 69.90 ± 1.21  | 70.60 ± 1.47   |
| Placebo                                    | 70.60 ± 3.73   | 70.40 ± 2.21  | 70.10 ± 2.10  | 70.80 ± 1.64   |
| <b>Presión arterial diastólica (mm Hg)</b> |                |               |               |                |
| D-003                                      | 77.00 ± 5.48   | 76.50 ± 4.89  | 76.50 ± 4.89  | 76.25 ± 5.35   |
| Placebo                                    | 77.00 ± 5.48   | 76.50 ± 4.89  | 76.50 ± 4.89  | 78.50 ± 6.30   |
| <b>Presión arterial sistólica (mm Hg)</b>  |                |               |               |                |
| D-003                                      | 123.25 ± 11.03 | 122.50 ± 7.69 | 122.25 ± 8.35 | 122.50 ± 9.47  |
| Placebo                                    | 123.75 ± 11.57 | 123.75 ± 8.87 | 125.00 ± 7.78 | 125.25 ± 10.06 |

**Tabla 5. Efectos sobre indicadores de bioquímica sanguínea**

|                            | Basal         | 3 meses       |
|----------------------------|---------------|---------------|
| <b>ALT (U/L)</b>           |               |               |
| D-003                      | 16.70 ± 3.98  | 16.85 ± 3.30  |
| Placebo                    | 19.80 ± 5.84  | 19.60 ± 4.20  |
| <b>AST (U/L)</b>           |               |               |
| D-003                      | 18.45 ± 6.68  | 18.60 ± 5.18  |
| Placebo                    | 21.40 ± 6.95  | 21.60 ± 4.43  |
| <b>Glucosa (mmol/L)</b>    |               |               |
| D-003                      | 4.31 ± 0.43   | 4.24 ± 0.42   |
| Placebo                    | 4.16 ± 0.51   | 4.14 ± 0.46   |
| <b>Creatinina (µmol/L)</b> |               |               |
| D-003                      | 71.35 ± 11.75 | 71.80 ± 10.69 |
| Placebo                    | 71.70 ± 5.72  | 70.65 ± 7.36  |

## **DISCUSIÓN**

Este estudio demostró que el tratamiento oral con D-003 (10 mg/d) durante tres meses mejora la percepción de la calidad de vida de mujeres postmenopáusicas con riesgo moderado a alto de OP.

La población de estudio fue homogénea como lo demuestra la similitud de sus características basales, lo que indica que el proceso de aleatorización fue satisfactorio y que los efectos sobre las variables de eficacia aquí demostrados están relacionados con el tratamiento evaluado.

Las características basales revelan que además de los factores de riesgo de OP, las pacientes incluidas presentaron una frecuencia relativamente alta de factores de riesgo coronario, resultados que concuerdan con los reportes de coexistencia de OP con estos factores de riesgo en personas de edad media o avanzada que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad.<sup>44</sup>

Estudios previos habían demostrado que el tratamiento con D-003 (10 mg/d) durante seis meses en mujeres postmenopáusicas con DMO reducida, redujo el marcador de resorción ósea DPD/creatinina indicando un efecto de tipo antiresortivo,<sup>38</sup> mientras que un estudio de largo plazo (tres años) demostró que el D-003 (10 mg/d) mejora la DMO de columna y la percepción de calidad de vida en mujeres con OP u osteopenia.<sup>39</sup>

Los resultados de este estudio, consistentes con los datos previos, constituyen la primera evidencia del efecto a corto plazo (tres meses) del tratamiento con D-003 sobre la calidad de vida en mujeres con riesgo clínicamente relevante de padecer osteoporosis, indicador que refleja beneficios del tratamiento en un plazo menor que sus efectos sobre la excreción urinaria de DPD/creatinina (seis meses)<sup>38</sup> y sobre la DMO lumbar (tres años).<sup>39</sup>

La encuesta Qualeffo es utilizada para evaluar la eficacia del tratamiento en función de la mejoría de la calidad de vida en pacientes con osteoporosis.<sup>25</sup>

A diferencia del aumento ocurrido en el grupo placebo, el cual refleja un empeoramiento de la calidad de vida percibida por las pacientes, el D-003 mejoró el puntaje total de la escala, y en particular mejoró los dominios de dolor (el que

afecta más directamente la percepción de calidad de vida), y los de actividad física y esparcimiento, que son consecuencias de la mejoría del dolor, ya que el dominio de actividad mental no se afecta por el tratamiento. Así, la mayor reducción observada ocurre en el dominio dolor (67.2 %), seguido del de actividad física (45.6 %).

Es interesante destacar que otros tratamientos con efecto antiresortivo administrados por mediano plazo (26 semanas), como el alendronato (10-70 mg/d), bifosfonato de amplio uso clínico, no ha mostrado mejorar la calidad de vida de acuerdo a los resultados de la encuesta utilizada en este estudio, a diferencia de los resultados obtenidos con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como el naproxeno, lo que indirectamente demuestra la influencia del mejoramiento del dolor sobre el resto de los dominios de la escala.<sup>45-47</sup>

El D-003 redujo significativamente las cifras de colesterol total, LDL-C y aumentó las HDL-C, de modo consistente con resultados anteriores, a pesar de que en este estudio no se recomendó el seguimiento de una dieta baja en grasas y calorías.<sup>32,33,35</sup> Estos efectos representan una ventaja adicional teniendo en cuenta la coexistencia de factores de riesgo coronario, incluida la propia postmenopausia, en las mujeres estudiadas.

Aunque el presente estudio no intenta demostrar los efectos que contribuyen a los resultados obtenidos, es conocido que el D-003 además de su efecto antiresortivo,<sup>36,37</sup> también inhibe la peroxidación lipídica,<sup>34,35</sup> sin embargo, sustancias que clasifican en estos grupos no han demostrado producir efectos similares a los aquí observados, más consistentes con otras causas.

Estos efectos son coherentes, sin embargo, con el aumento de eficiencia en la bicicleta estática y en particular del volumen máximo de oxígeno, así como con la mejoría de la calidad de vida producida por el D-003 en sujetos de edad media y avanzada aquejados de síntomas similares a los que presentaban las mujeres de este estudio.<sup>48</sup>

## **CONCLUSIONES**

El D-003 (10 mg/d) administrado durante tres meses mejoró la percepción de la calidad de vida en mujeres postmenopáusicas con riesgo de moderado a alto de OP, produciendo beneficios adicionales sobre el perfil lipídico. Estos resultados sugieren que el D-003 puede ser útil en el manejo de mujeres postmenopáusicas con riesgo de padecer OP, por lo que estudios ulteriores deberán evaluar la relevancia clínica del D-003 en su manejo.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. *Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet 2006;367(9527):2010-18.*
2. *National Osteoporosis Foundation. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, D.C. National Osteoporosis Foundation; 2008. Available at: [http://www.nof.org/professionals/NOF\\_Clinicians\\_Guide.pdf](http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf). Accessed January 6; 2012.*
3. *Nochowitz B, Siegert S, Wasik M. An update on osteoporosis. Am J Ther 2009;16(5):437-445.*
4. *Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. Am Fam Physician 2009 79 (3):193-200.*
5. *Deal CL, Abelson AG, Carey JJ. Management of osteoporosis. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Editorial Elsevier Science Health Science Division 2007;1955-68.*
6. *Cole R. Postmenopausal Osteoporosis: another approach to management. J Fam Pract 2010;59(6):E1-E7.*
7. *Dunford JE. Molecular targets of the nitrogen containing bisphosphonates: the molecular pharmacology of prenyl synthase inhibition. Curr Pharm Des 2010;16(27):2961-9.*
8. *Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, Rogers MJ, Russell RG, Oppermann U. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. Proc Natl Acad Sci 2006;103(20):7829-34.*
9. *Russel RG, Dunford JE, Oppermann U, Kaawasi A, Hulley PA, Kavanagh KL, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. Ann NY Acad Sci 2007;1117:209-57.*
10. *Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Am J Med 2009;122 (2 ): S22-32.*
11. *Uzzan B, Cohen R., Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. Bone 2007;40(6):1581-87.*

12. Staal A, Frith JC, French Mh et al. *The Ability of Statins to Inhibit Bone Resorption Is Directly Related to Their Inhibitory Effect on HMG-CoA Reductase Activity.* *J Bone Miner Res* 2003;18(1):88-96.
13. Tang QO, Tran GT, Gamie Z, Graham S, Tsiologiannis E, Tsiridis E, Linder T, Tsiridis E. *Statins: under investigation for increasing bone mineral density and augmenting fracture healing.* *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(10):1435-63.
14. Garrett R, Mundy GR. *The role of statins as potential targets for bone formation.* *Arthritis Res* 2002;4 (4):237-40.
15. Garrett IR, Esparza J, Chen D et al. *Statins mediate their effects on osteoblasts by inhibition of HMG-CoA reductase and ultimately BMP2.* *J Bone Min Res* 2000;15:S225-S230.
16. Toh S, Hernández-Díaz S. *Statins and fracture risk. A systematic review.* *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(6):627-40.
17. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA et al. *Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials.* *Arch Intern Med* 2004;164(2):146-52.
18. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. *Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women.* *Lancet* 2000;355(9222):2218-19.
19. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ et al. *Geelong Osteoporosis Study. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study.* *Arch Intern Med* 2002; 162(5):537-40.
20. Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G et al. *Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women.* *Metabolism* 2004;53(6):744-8.
21. Soeta S, Higuchi M, Yoshimura I, Itoh R, Kimura N, Aamsaki H. *Effects of vitamin E on the osteoblast differentiation.* *J Vet Med Sci* 2010;72(7):951-57.
22. Kanis JA, for the World Health Organization Scientific Group. *Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. Sheffield, UK: University of Sheffield* 2008;100-31.
23. Bianchi ML, Orsini MR, Saraifoger S, Ortolani S, Radaelli G, Betti S. *Quality of life in postmenopausal osteoporosis.* *Health and Quality of Life Outcomes* 2005;3:78-80.
24. Silverman SL. *Quality-of-life issues in osteoporosis.* *Curr Rheumatol Rep* 2005;7(1):39-45.
25. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caullin F, Egger P, Johnell O, Kanis JA, Liberman U, Minne H, Reeve J, Reginster JY, de Vernejoul MC, Wiklund I. *Quality of life as outcome in the treatment of osteoporosis: the development of a questionnaire for quality of life by the European Foundation for Osteoporosis.* *Osteopor Int* 1997;7(1):36-8.
26. Lips P, van Schoor NM. *Quality of life in patients with osteoporosis.* *Osteopor Int* 2005; 16(5):447-55.

27. Más R. D-003: A new substance with promising lipid modifying and pleiotropic effects for atherosclerosis management. *Drugs of the Future* 2004;29:773-86.
28. Menéndez R, Más R, Amor AM et al. Inhibition of cholesterol biosynthesis in cultured fibroblasts by D-003, a mixture of very long chain saturated fatty acids. *Pharmacol Res* 2001;44:300-03.
29. Gámez R, Mendoza S, Más R. et al. Dose-dependent cholesterol-lowering effects of D-003 on normocholesterolemic rabbits. *Curr Ther Res* 2000;61:8-16.
30. Mendoza S, Gámez R, Noa M et al. Comparison of the effects of D-003 and policosanol on the lipid profile and endothelial cells in normocholesterolemic rabbits: a head to head comparison. *Curr Ther Res* 2001;62:209-20.
31. Menéndez R; Más R; Pérez J et al. Oral administration of D-003, a mixture of very long chain saturated fatty acids, prevents casein-induced endogenous hypercholesterolemia in rabbits. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;82(1):22-9.
32. Castaño G, Más R, Fernández L et al. Assessment of the effects of D-003, a new hypocholesterolemic compound on healthy volunteers: a Phase I Clinical Study. *Drugs R&D* 2002;3(5):337-48.
33. Castaño G, Más R, Fernández L et al. Effects of D-003 (5 – 40 mg/day) on lipid profile of patients with Type II hypercholesterolemia: a Phase II clinical study. *Clin Drug Invest* 2003; 23(12):789-02.
34. Menéndez R, Más R, Pérez Y et al. Inhibition of rat lipoprotein lipid peroxidation by the oral administration of D-003, a mixture of very long chain saturated fatty acids. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80(1):13-21.
35. Castaño, G, Menéndez R, Más R et al. Effects of D-003 on lipid profile and lipid peroxidation in healthy volunteers. *Clin Drug Invest* 2003;23(3):193-03.
36. Noa M, Más R, Mendoza S, Gámez R, Mendoza N. Effects of D-003, a mixture of high molecular weight aliphatic acids from sugar cane wax, on bones from ovariectomized rats. *Drugs Exptl Clin Res* 2004;30(1):35-41.
37. Noa M, Mendoza S, Más R, Mendoza N, León F. Effect of D-003, a mixture of very high molecular weight aliphatic acids, on prednisolone-induced osteoporosis in Sprague Dawley rats. *Drugs R&D* 2004;5(5):281-90.
38. Ceballos A, Más R, Castaño G, Fernández L, Mendoza S, Menéndez R, González J, Illnait J, Gámez R, Mesa M, Fernández J. The effect of D-003 (10 mg/day) on biochemical paramaters of bone remodelling in postmenopausal women: a randomized double-blind study. *Int J Clin Pharm* 2005; 25(4):175-86.

39. Ceballos A, Castaño G, Mendoza S, González J, Más R, Fernández L, Illnait J, Mesa M, Gámez R, Fernández JC, Telles R, Marrero D, Gómez M, Ruiz D, Jardines Y. Effect of D-003 (10 mg/day) on the bone mineral density of the lumbar spine and femoral neck in postmenopausal women: a randomized, double-blinded study. *Korean Journal of Internal Medicine* 2010;26(2):168-78.
40. The IOF Osteoporosis Risk Test. The International Osteoporosis Foundation. Available at: <http://www.iof.org>. Accessed January 10;2011.
41. Seigler L, Wu WT. Separation of serum high-density lipoprotein for cholesterol determination: Ultracentrifugation vs precipitation with sodium phosphotungstate and magnesium chloride. *Clin Chem* 1981;27(6):838-41.
42. Friedewald WT, Levy IR, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge *Clin Chem* 1972;18(6):499-02.
43. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
44. Cooper C. Osteoporosis research thrives: IOF WO-ECCEO10. *Exper Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10(4):367-70.
45. Krockner D, Ullrich H, Buttgereit F, Perka C. Influence of adjuvant pain medication on quality of life in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Orthopade* 2008;37(5):435-39.
46. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1838-45.
47. Bahlous A, Bouzid K, Sahli H, Sallami S, Abdelmoula J. Effects of risedronate on bone turnover markers in osteoporotic postmenopausal women: comparison of two protocols of treatment. *Tunis Med* 2009;87(8):525-26.
48. Pérez P, Illnait J, Fernández L, Mesa M, Fernández JC, Gámez R, Más R, Gómez M, Jardines Y, Ruiz D. Effects of D-003 (sugarcane wax acids) on the physical exercise on the static bicycle test. *LAMP* 2009; 29: 263-270.

Recibido: 3 de septiembre del 2012

Aceptado: 31 de octubre del 2012

Alfredo Ceballos Mesa. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, 216 y 11 B, Siboney, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: alfredo.ceballos@infomed.sld.cu