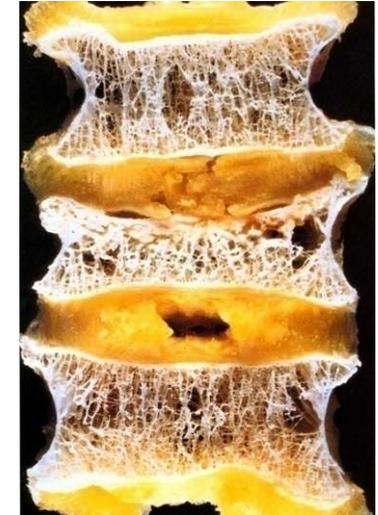


Tratamiento de la Osteoporosis

M Manubens

Osteoporosis posmenopáusica

- ✓ Enfermedad infradiagnosticada e infratratada
- ✓ La mayoría de pacientes con mayor riesgo de fractura, como aquellas con una fractura previa, no reciben medicación.
- ✓ Diferentes causas: médica y de la propia paciente
- ✓ Las fracturas de cadera suponen una importante carga económica ⁽¹⁾
- ✓ ↑ prevalencia de la OP: 9 millones fracturas/año
>70% :muñeca, antebrazo, tobillo y pie ⁽¹⁾



Enorme impacto en la Calidad de Vida

(1) Kanis JA, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. Osteoporos Int 2017 Jul; 28(7):2023-3034

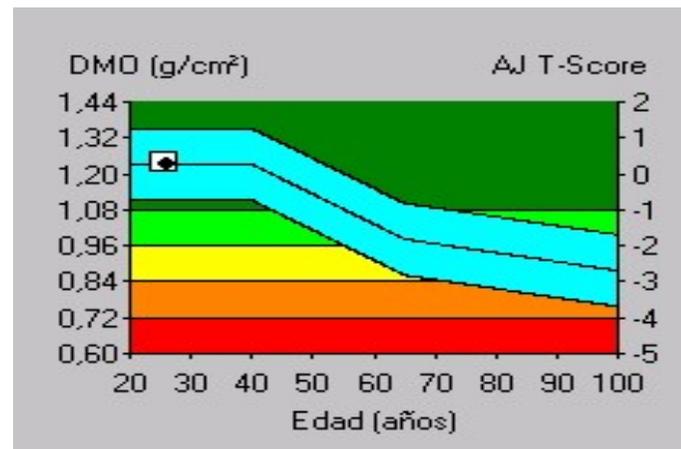
Densidad mineral ósea:

La DMO en los adultos esta determinada por:

- el pico de masa ósea
- la tasa de perdida ósea.

La prevención de la OP o de baja DMO está dirigida a:

- maximizar el pico de masa ósea
- reducir al mínimo la tasa de pérdida ósea



Objetivo: mantener la resistencia ósea y prevenir las fracturas.

Estrategias de prevención:

1.- Intervención no farmacológica:

- ✓ Dieta equilibrada con un aporte de proteínas de 1-1'5 g/kg
- ✓ Exposición solar (suelen precisarse suplementos)
- ✓ Ejercicio físico de forma regular y al menos 30 minutos /día (resistencia y soporte de peso adecuados e individualizados). Ejercicios para mejorar la estabilidad y posturales.

2.- Otros factores del estilo de vida:

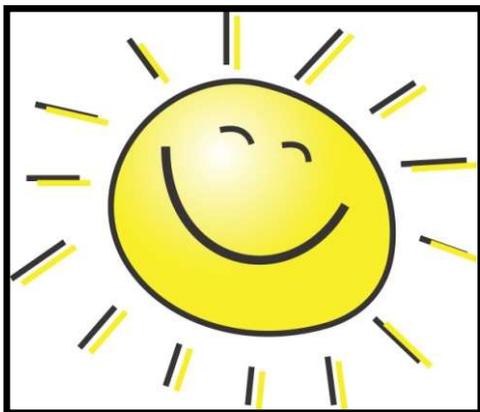


2.- Calcio y vitamina D:

Se recomienda una ingesta diaria de **calcio** de entre 1000 a 1200 mg mediante la dieta y se indicará suplementación farmacológica si esta ingesta resulta menor de 700 mg/día.

Si existen antecedentes de litiasis se puede recomendar citrato de calcio.

Dieta normal sin lácteos → 300mg
Vaso leche → 240 mg
150 gr queso fresco → 600mg



En mujeres posmenopáusicas con riesgo incrementado de fractura se aconsejan dosis diaria de **vitamina D** de al menos 800-1200 UI/ día, ya que se han asociado a una disminución del riesgo de fractura, especialmente en población de > 65 años, institucionalizada y/o con déficit de esta vitamina

Tratamiento farmacológico de la OP

Todos los tratamientos que se utilizan para la OP reducen el riesgo de fractura vertebral y algunos también el de fractura no vertebral.

Debemos considerar el balance riesgo/beneficio en función de las características clínicas de cada paciente, por lo que el tratamiento debe **individualizarse** (decisiones compartidas: médico y paciente)

Existen 2 grupos fundamentales para el tratamiento de la OP:

- osteoformadores
- antirresortivos o anticatabólicos



Tratamiento farmacológico de la OP

A la hora de considerar el tratamiento habría que tener en cuenta:

- **Respecto a la paciente:**

- el riesgo individual de fractura
 - la presencia de comorbilidades
 - las preferencias personales.

- **Respecto al fármaco:**

- eficacia
 - seguridad
 - coste/efectividad.

Todo ello nos va a permitir sopesar correctamente los beneficios y riesgos potenciales de los tratamientos para la osteoporosis.

Tratamiento hormonal de la menopausia (THM):

- Previene la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas (efectos \neq según dosis)
Reduce 34% riesgo de fractura vertebral , 29% no vertebral y 21% la de cadera.
- El efecto antirresortivo de los estrógenos es dosis dependiente:
estandar: (EEC 0'625 mg+ AMP), **bajas** (0'3 mg de EEC , 1 mg E2 micronizado, 25 mcg transdérmico) , **ultrabajas** (0'5 mg)
- Los beneficios óseos de la THM desaparecen cuando se interrumpe. Lo que obliga a continuar con otro tipo tratamiento, si pretendemos mantener su eficacia en hueso.
- Se considera de elección para el tratamiento de la sintomatología asociada a la menopausia (estrógenos solos, asociados a gestágenos o bazedoxifeno)
- IOP y menopausia temprana se aconseja hasta los 50 años

**Barrionuevo P et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women.:A network meta-analysis, J clin Endocrinol Metab,2019; 104(5): 1623-30*

**Osteoporosis 16 World Congress on Menopause Vancouver 2018*

**Osteoporosis Menogüia AEEM 2020*

Tissue Selective Estrogen Complex (TSEC):

EEC (0'45 mg) + bazedoxifeno(20 mg)↑ DMO en CL y cadera frente a placebo y RLX

Tibolona:

Esteroides sintético con propiedades estrogénicas, gestagénicas y androgénicas. No tiene indicación para tratar o prevenir la OP, pero mejora la DMO y reduce riesgo de fractura vertebral y no vertebrales

**Guía de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2021) SEIOMM*

**Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van Os S, Nijland EA. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008, Aug; 19(8):1153-60. 43.*

Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McCl

**Osteoporosis Menogüia AEEM 2020*

Moduladores Selectivos de Receptores Estrogénicos (SERMs):

Reducen riesgo de fractura vertebral un 40% pero no influyen en las no vertebrales.

RLX: Tratamiento y prevención de la OP postmenopáusica. Reduce la fractura vertebral entre 36% (60 mg) / 43% (120mg) Reduce el riesgo de cáncer de mama invasivo

BZD: Efecto antagonista estrogénico endometrial. Ha demostrado una eficacia similar al RLX en las fracturas vertebrales, así como eficacia en subgrupo de pacientes de alto riesgo de fractura.

TMX: En posmenopáusicas (+) y en premenopáusicas (-)

Para mujeres posmenopáusicas recientes sin síntomas vasomotores, sin riesgo de enfermedad tromboembólica y candidatas a tratamiento para la osteoporosis

Tratamiento no hormonal

Bisfosfonatos (BPs):

- ✓ Inhiben la destrucción ósea mediante la inhibición de la acción de los osteoclastos
- ✓ Interfieren en la activación y diferenciación de células precursoras osteoclasticas en osteoclastos maduros, disminuyendo su capacidad de adherencia a la superficie del hueso.

- Su administración puede ser: oral o EV
- La pauta: diaria, semanal, mensual y anual
- Absorción: muy baja (1%) a nivel de la mucosa gástrica
- Tomar en ayunas con un vaso de agua sin gas
- Precaución en la mujer joven (pueden permanecer en el hueso durante años y ser liberados en el proceso de resorción ósea)
- Se aconseja discontinuación temporal del tratamiento “ vacaciones terapéuticas” (3-5 años) para minimizar el desarrollo de osteonecrosis mandibular(ONM) y de fractura atípica de fémur(FAF).

Bisfosfonatos (BPs):

Alendronato:

- El de mayor experiencia clínica y el más empleado
- Administración oral: diaria (10 mg) semanal (70 mg)
- Incrementa la DMO y disminuye riesgo fractura en columna (45%), no vertebral (25-30%) y cadera(45-55%)
- Datos de seguimiento: 10 años

Risedronato:

- Administración oral: diaria (5 mg) semanal (35 mg) mensual(75mg/ 24h dos días consecutivos).Existe formulación semanal retardada que no precisa ayuno.
- Preserva microarquitectura ósea. Eficacia antifractura: vertebral (40-50%) no vertebral (30-35%) cadera (40%)
- Datos de seguimiento: 7 años

Ibandronato:

- Administración oral: mensual (150 mg)
- Disminuye riesgo fractura vertebral (49%) (SEIOMM: 60%)
- Datos seguimiento: 5 años

Bisfosfonatos (BPs):

Zoledronato:

- Administración: IV 5 mg / año
- Disminuye : fracturas vertebral (70%) no vertebral (25%) y cadera (40%) ^(1,3)
- Seguimiento: 10 años
- Las pacientes que tras 3 años de tratamiento, lo continúan otros 3 años, experimentan una reducción adicional del riesgo de fractura vertebral del 50% en comparación con las que lo interrumpen.
- En un ensayo clínico que incluyó mujeres con osteopenia > 65 años se observó que la administración cada 18 meses reducía el riesgo fractura vertebral y no vertebral ⁽¹⁾

Eficacia en la prevención de fracturas en pacientes con fractura previa y especialmente indicado en pacientes con mala adherencia y/o intolerancia o contraindicación al tratamiento por vía oral ^{(2) (1)}

(1) Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al Fracture prevention with Zoledronato in Older Women with Oste: 2407-16openia N Engl J Med 2018; 379(25)

(2) Osteoporosis Menoguía AEEM 2020

(3) Guía de practica clínica en la OP postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (SEIOMM 2021

Bisfosfonatos (BPs):

Seguridad:

- Evitar en pacientes con filtrado glomerular <30 ml/min. Si se administran IV esta debe ser lenta, evitar uso simultaneo de agentes potencialmente nefrotóxicos (AINES, diuréticos) y en pacientes deshidratados
- Fibrilación auricular (resultados discordantes)
- Hipocalcemia, cuando se administran a pacientes con FG disminuido, déficit de vita D y aporte de calcio insuficiente o recambio óseo muy alto.
- Osteonecrosis maxilar (ONM) Riesgo muy bajo oscila (0-90/100.000 pacientes/año)
- Fracturas atípicas fémur (FAF) muy bajo : 1'7/100.000 pero varia con tiempo exposición. Se estima que por cada FAF que pudiera aparecer a los 3 años de tto, se previene unas 270 fracturas clínicas por fragilidad, incluyendo 70 fracturas de cadera
- Oculares: reacciones inflamatorias (queratitis, uveitis, epiescleritis) Obligan a suspender el tratamiento.

Bisfosfonatos (BPs):

Seguridad:

- Tracto digestivo superior: (esofagitis, úlceras esofágicas..) Se evitan muchos si se ingiere de forma adecuada. Evitar en pacientes con dificultad para deglutir o esófago de Barret.
- Reacción de fase aguda o cuadro pseudogripal.
- Dolor osteoarticular y muscular difuso.

Los bisfosfonatos orales no deben administrarse en pacientes con antecedentes de reflujo gastroesofágico y están **contraindicados** en pacientes con esófago de Barret o con insuficiencia renal severa.

Vacaciones terapéuticas: (en pacientes de bajo riesgo de fractura)

- Zoledronato: 3 años
- Alendronato: 2 años
- Risedronato: 1 año

Individualizada: factores de riesgo asociados, tipo de tratamiento previo (oral/IV)

Denosumab 60 mg:

- Ac monoclonal humano (IgG2) que se une con gran especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor RANK en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en osteoclastos
- Potente efecto antirresortivo → disminución riesgo fractura:
Vertebral (70%) no vertebral (20%) y cadera (40%). La de cadera más evidente en >75 años.
- Efecto beneficioso se mantiene más allá de 3 años (10 años)
- Al interrumpir el tratamiento con Denosumab, se debe seguir con BPs a los 6 meses de la última dosis (Evitar “efecto rebote”)
- Como los BPs el riesgo de NOM (1 /2.000) y FAF (1/10.000) es raro
- Puede utilizarse en paciente con diálisis, pero puede aparecer hipocalcemia en pacientes con IR avanzada por lo que se aconseja aporte de calcio adecuado y seguimiento estrecho
- Administración 2 veces al año (cada 6 meses)

**Osteoporosis. 16 World Congress on Menopausa Vancouver 2018*

**Osteoporosis Menopausa AEEM 2018 y 2020*

**Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2021)*

SEIOMM

Otros tratamientos:

PTH 1-34 (teriparatida): 20 µg/diarias

- Anabólico u osteoformador
- Reduce riesgo fractura vertebral (65%) y no vertebral (50%)
- Faltan estudios para la fractura de cadera
- Administración subcutánea diaria x 2 años
- Contraindicado: Enf Paget, Hiperparatiroidismo, Hipercalcemia, IR severa, RT previa; tumores o metástasis óseas

Terapias emergentes:

Abaloparatida : Péptido sintético de la familia de la PTH (PTHrp). Aprobado en EEUU. No disponible en Europa

Romozumab: AC neutralizante de la esclerostina (inh de la osteoblastogénesis).

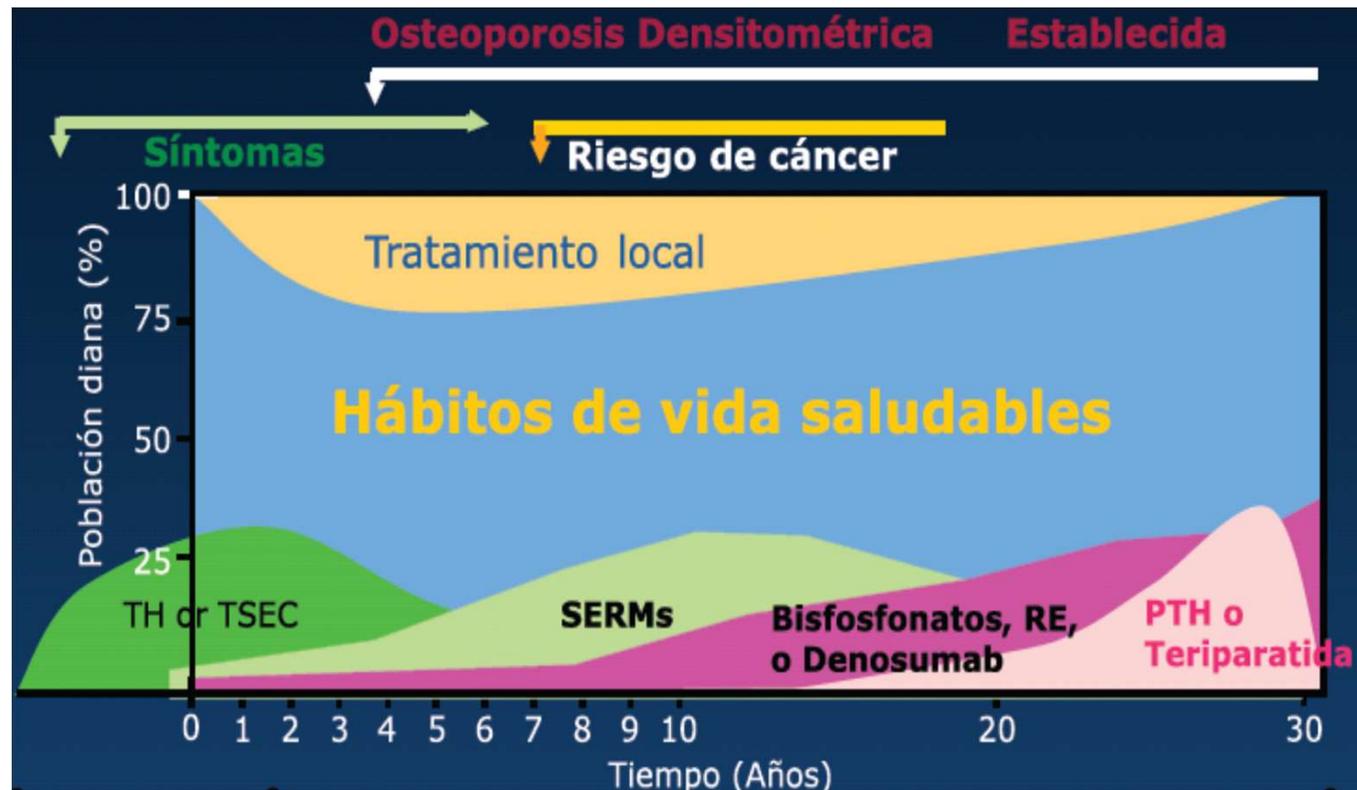
Tiene un efecto dual, estimula la actividad osteoblástica y inhibe la destrucción ósea (actúa indirectamente sobre el sistema RANKL-RANK)

Aprobado por la FDA y la EMA (210 mg/ mensual, subcutánea) Indicado en mujeres con alto riesgo fractura. Su efecto anabólico disminuye tras 12 meses de tratamiento, por lo que se ha limitado la duración del tratamiento a 1 año.

Puede aumentar el riesgo CV por lo que **NO** se indicará en antecedentes de IM o ACV en el año anterior

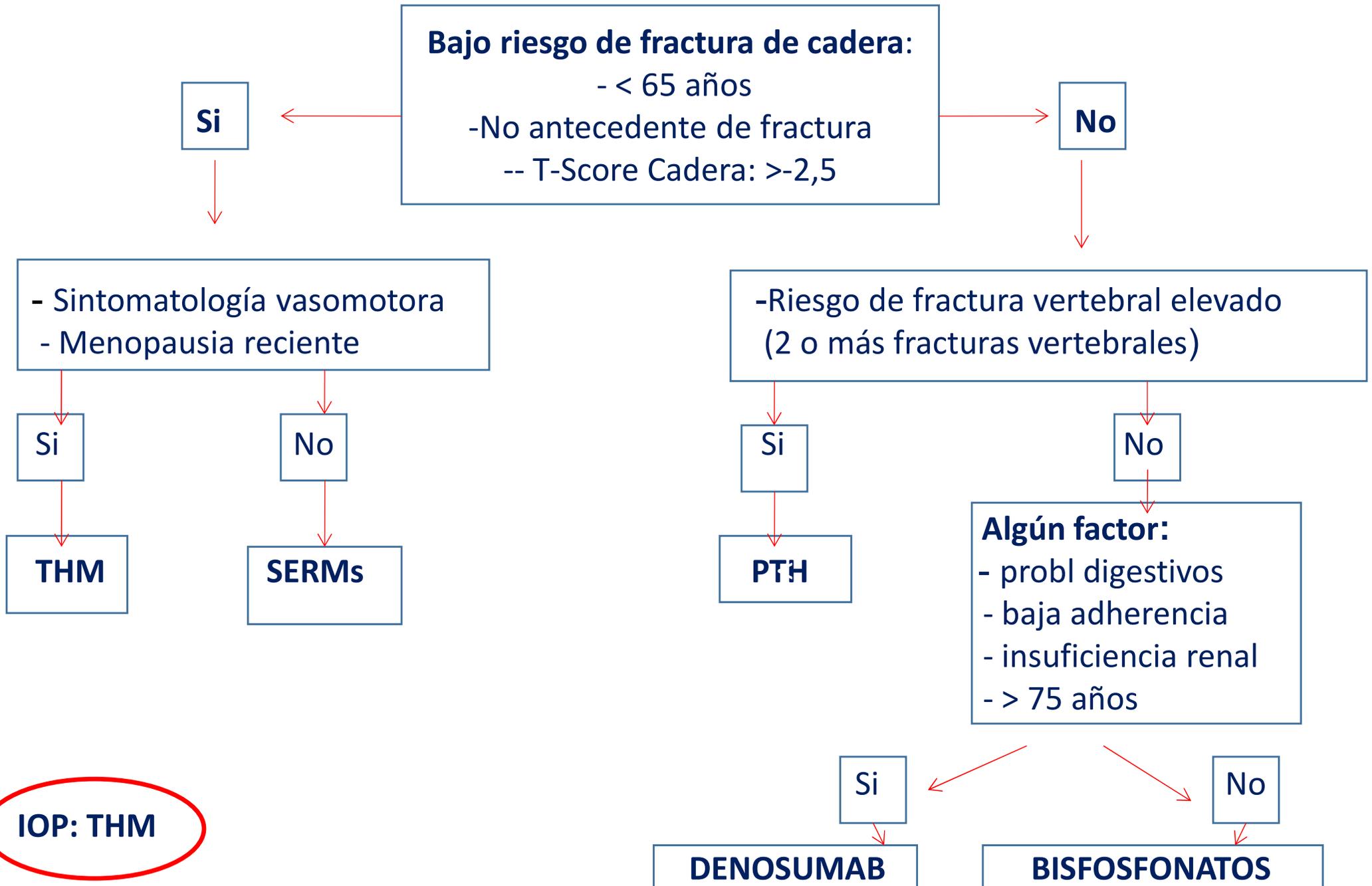
Terapia secuencial:

- Adaptado a las etapas evolutivas de la mujer
- Con un tratamiento que se mantenga el tiempo suficiente, con una secuencia óptima para conseguir el máximo beneficio con el mínimo riesgo y buena adherencia, para posteriormente poder pasar a otro que cumpla los mismos requisitos



Modificado Dr Calaf-Alsina J1999

Paciente con indicación de tratamiento para OP



Cáncer de mama:

- Las pacientes con cáncer de mama tienen tasas de fracturas por OP de 1'25 (IC del 95%: 1'23-1'28) y 1'18 (IC del 95%: 1'14-1'22).
- Los inhibidores de la aromatasa (IA) inducen un aumento de la resorción ósea, con una pérdida de masa ósea de 2 a 4 veces más en comparación con la pérdida fisiológica de DMO posmenopáusicas. (1 de cada 5 mujeres sufrirá una fractura relacionada con IA)
- Al finalizar el tratamiento con IA el recambio óseo se normaliza, la DMO y el riesgo de fractura pueden recuperarse parcialmente. Si el tratamiento se prolonga hasta 10 años, el riesgo de fractura aumenta un 2-3% / año.
- Estudios recientes apoyan los beneficios adicionales de los BPs en mujeres posmenopáusicas, con un 34% de reducción del riesgo relativo de metástasis en hueso y del 17% de mortalidad por cáncer de mama ⁽¹⁾

1.-Hadji P et al Management of Aromatasa Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL)In postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. J Bone Oncol 2017 mar 23; 7: 1-12

Cáncer de mama- tratamiento con IA:

Paciente con cáncer de mama en tratamiento con:
IA, GnRH, y TAM en mujeres premenopáusicas

T-score $> -2'0$ y
sin factores de riesgo
adicionales

Ejercicio físico
Calcio y vitamina D
si es necesario

Control del riesgo
y de la DMO con un
intervalo de 1-2 años

2 de cualquiera de los factores de riesgo:

- edad > 65 años
- T-score $< -1'5$
- fumador (actual o anteriormente)
- IMC < 20
- historial familiar de fractura cadera
- historial personal de fractura por fragilidad > 50 años
- Uso corticoides oral > 6 meses

T-score $> -2'0$

Ejercicio físico
Calcio y vitamina D
Denosumab o BPs

Control de la DMO
cada 2 años
Comprobar la adherencia
de la VO

Fármacos para la osteoporosis

Fármaco	Administración	Reducción fractura	Aprobado
THM:			
EEC	VO: 0'625 mg/día	Vertebral, no vertebral, cadera	Prevención
17-β E2	VO: 1 comp/día transdérmica (dosis estandar)	“ “ “	“
Tibolona	VO: 2'5 mg/día	Vertebral	“
SERMs + EEC			
Bazedoxifeno + EEC	VO 20 mg/día 0'45 mg/día	Vertebral	Tratamiento y Prevención
SERMs			
Raloxifeno	VO: 60 mg/día	Vertebral	Tratamiento y Prevención
Bazedoxifeno	VO. 20 mg/día	Vertebral y no vertebral	

Fármacos para la osteoporosis

Fármaco	Administración	Reducción fractura	
Bisfosfonatos:			
Alendronato	VO : 70 mg/sem	Vertebral, no vertebral,cadera	Tratamiento y Prevención
Risedronato	VO: 5mg/día 35mg/sem 75 mg/2dias seguidos al mes	“	“
Ibandronato	VO: 150mg/mes	Vertebral	“
Zoledronato	IV: 5mg/anual	Vertebral, no vertebral, cadera	“
Biológicos :			
Denosumab	Subcut: 60mg/6meses	Vertebral, no vertebral, cadera	Tratamiento
Anabólicos:			
Teriparatida	Subcut: 20 mg/día	Vertebral, no vertebral	“

women's
CarmonaDexeus



Muchas gracias por su atención

M. Manubens