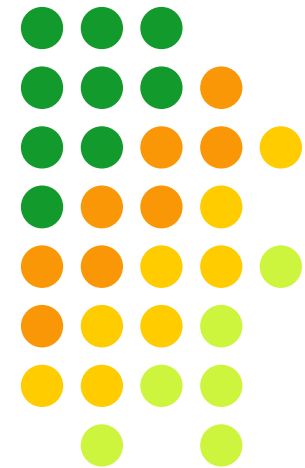


# Maneig de l'osteoporosi a AP



Dra. Victòria Sabaté  
Grup Osteoporosi de la CAMFIC



# CALCI I VITAMINAD

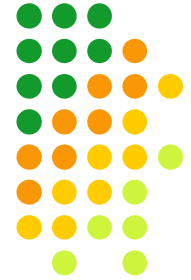


INSTITUTE OF MEDICINE  
OF THE NATIONAL ACADEMIES



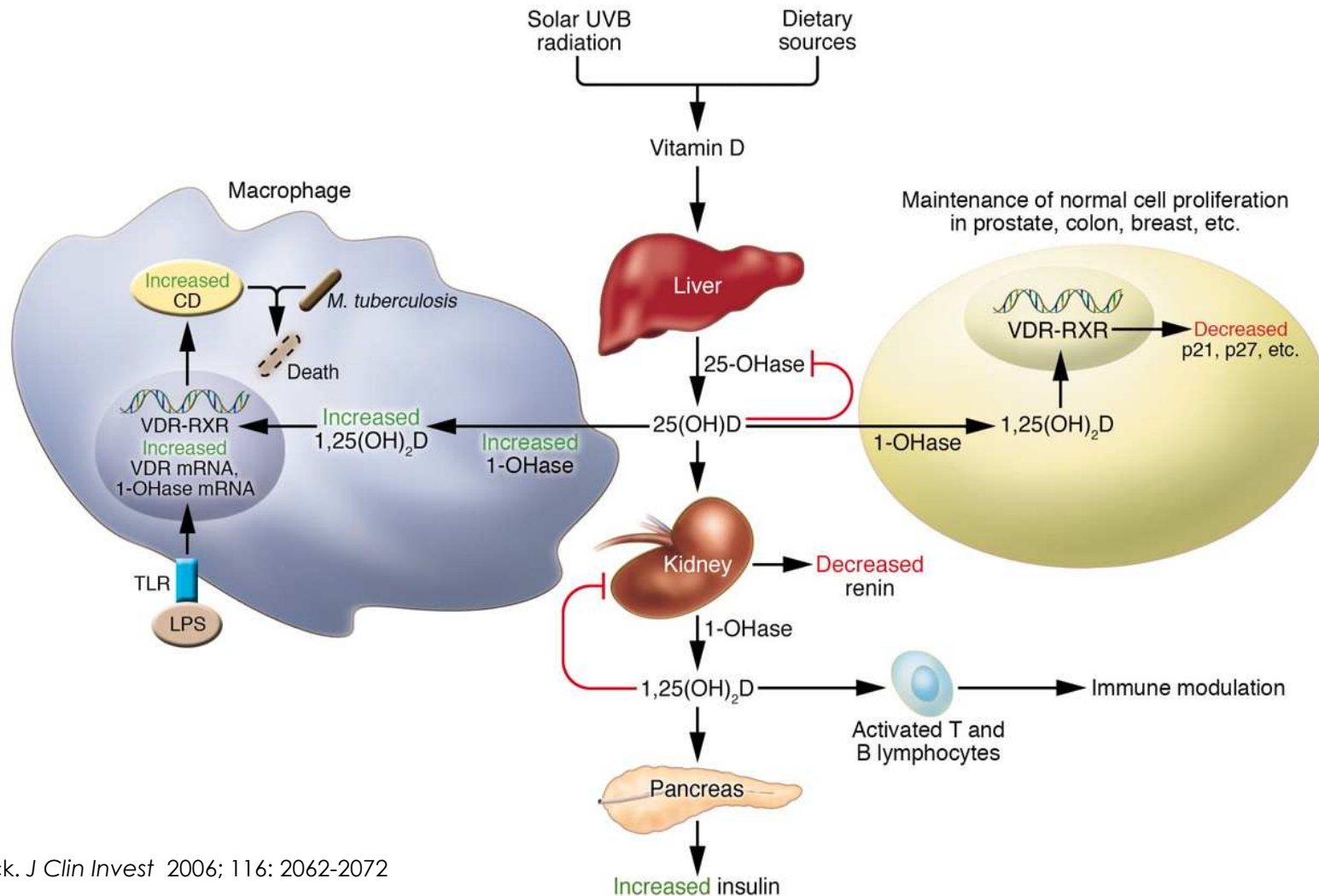
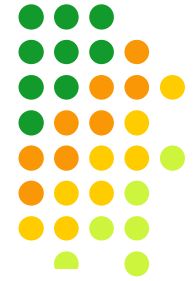
Life Stage Group	Calcium			Vitamin D		
	Estimated Average Requirement (mg/day)	Recommended Dietary Allowance (mg/day)	Upper Level Intake (mg/day)	Estimated Average Requirement (IU/day)	Recommended Dietary Allowance (IU/day)	Upper Level Intake (IU/day)
Infants 0 to 6 months	*	*	1,000	**	**	1,000
Infants 6 to 12 months	*	*	1,500	**	**	1,500
1-3 years old	500	700	2,500	400	600	2,500
4-8 years	800	1,000	2,500	400	600	3,000
9-13 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
14-18 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	
19-30 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
31-50 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
51-70 year old males	800	1,000	2,000	400	600	4,000
51-70 year old females	1,000	1,200	2,000	400	600	4,000
>70 years old	1,000	1,200	2,000	400	800	4,000
14-18 years old, pregnant/lactating	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
19-50 years old, pregnant/lactating	800	1,000	2,500	400	600	4,000

# VITAMINA-D: Accions

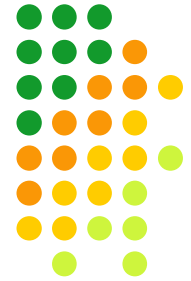


- Paper sobre metabolisme ossi:
  - ↑ absorció Ca i P
  - ↓ PTH
  - Estimula l'osteoblast
- Disminueix risc caigudes: millora la funció muscular i l'equilibri
- Regula la funció immune
- Regula proliferació i diferenciació cel·lular
- Estudis epidemiològics demostren que nivells baixos de vitamina D s'associen a major risc de DM2

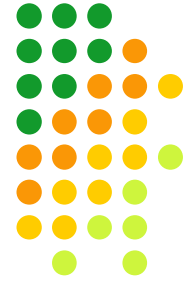
# VITAMINA-D: Accions NO calcemiant



# VITAMINA-D: Tractament



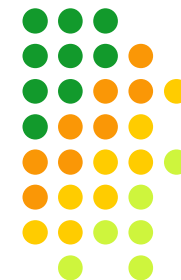
- 16.000 U de calcidiol oral (Hidroferol amp®) a la setmana durant 4 setmanes normalitza en un mes la vitamina D en el 96% dels pacients.
  - Seguir amb 1 ampolla/15 días o al mes.
- 800 U/día de vit D3 necessitarem més d'un any en normalitzar els nivells.
- En casos especials calcitriol (Rocaltrol 0.25® 1/d) y monitoritzar



# CALCI: Accions

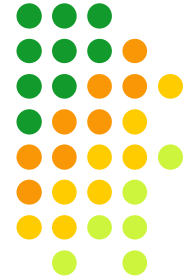
- L'absorció del calci intestinal depèn del ph gàstric (millor en ph àcid) i de la presència d'aliments.
- Absorbim un 20-30 % del calci de la dieta. Aquest tant per cent disminueix a partir dels 50-60 anys.
- El calci participa en processos com la coagulació, conducció nerviosa, a nivell cardiovascular, múscul i esquelet.
- A aquest últim nivell, el dèficit s'associa a un augment compensador de la PTH que provoca un augment de la resorció òssia
- Per tant el calci té un paper antiresortiu

# CALCI: Tractament



- Presentacions més freqüents de calci :
  - Carbonat càlcic (40% de calci) Dues dosis de 500 mg / d
  - Fosfat càlcic
  - Citrat càlcic (30% de calci).Dosi única diària de 1000 mg / d
  - Gluconat càlcic (9% de calci)
  - Pidolat càlcic
- Les mes utilitzades son carbonat (s'ha de prendre durant els menjars principals) i el citrat (es pot prendre en dejú)

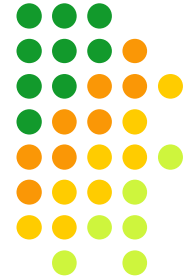
# TRACTAMENTS OP



- BIFOSFONATS
- SERMS
- RANELAT ESTRONCI
- PTH
- DENOSUMAB

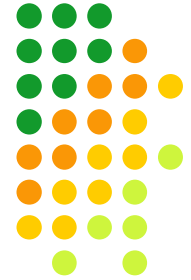


# BIFOSFONATS:



- Inhibeix l'activitat osteoclàstica evitant així la reabsorció òssia.
- L'absorció per via oral és baixa (<10%) i disminueix amb els aliments.
- A dosis altes inhibeixen la mineralització de l'os i el cartílag.

# BIFOSFONATS:



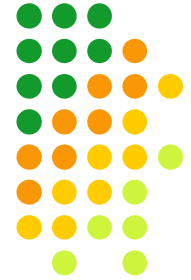
- **Contraindicacions**

- Estenosi o acalàsia esofàgica
- Hipocalcèmia
- Insuficiència renal severa (Cl Creatinina < 30ml/min)
- No poder estar en posició erecta almenys 30 minuts

- **Formes comercialitzades:**

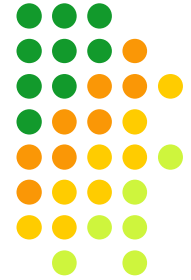
- Alendronat
- Etidronat
- Risedronat
- Ibandronat
- Àcid zoledrònic

# BIOFOSFONATS: Alendronat



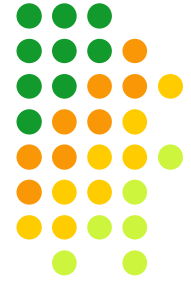
- Augment de la DMO en columna lumbar i femoral a l'any de tractament en homes i dones
- **Disminueix el risc de FV**
- **Disminueix el risc de FNV (inclòs maluc)**
- Eficaç en OP induïda per corticoides
  
- Formes de presentació: Fosamax, Fosavance, Bifoal, Calbion, Semandrol, Lefosan, EFG
- Preu
  - 22€/mes

# BIFOSFONATS: Etidronat



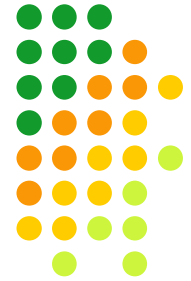
- Augment de la DMO en columna lumbar i manté femoral
- **Disminueix el risc de FV**
- **No demostrada la reducció del risc a FNV**
  
- Formes de presentació: Difosfen, Osteum
- Preu
  - 5€/mes

# BIFOSFONATS: Risedronat



- Augment de la DMO en columna lumbar i femoral
- **Disminueix el risc de FV**
- **Disminueix el risc de FNV (inclòs maluc)**
  
- Formes de presentació: Acrel, Actonel, Miosen, EFG
- Preu
  - 35€/mes

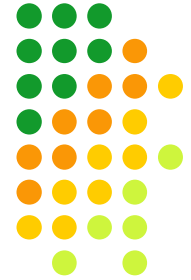
# BIFOSFONATS: Ibandronat



- Augment de la DMO en columna lumbar i femoral
- **Disminueix el risc de FV**
- **No demostrada la reducció del risc a FNV**
- **Estudi pot hoc \*:** dones amb alt risc disminuïa el risc de **fx no vertebral**
  
- Formes de presentació: Bondenza, Bonviva, EFG
- Preu
  - 35€/mes

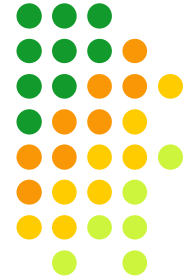
\*Vestrgaard P. Int J Womens Health August 2010

# BIFOSFONATS: Zoledrònic



- Augment de la DMO en columna lumbar i femoral
- **Disminueix el risc de FV**
- **Disminueix el risc de FNV (inclòs maluc)**
  
- Administració ev
- Formes de presentació: Aclasta, Zometa
- Preu
  - 34€/mes

# **BIFOSFONATS: Controversies. Efec. Adversos**



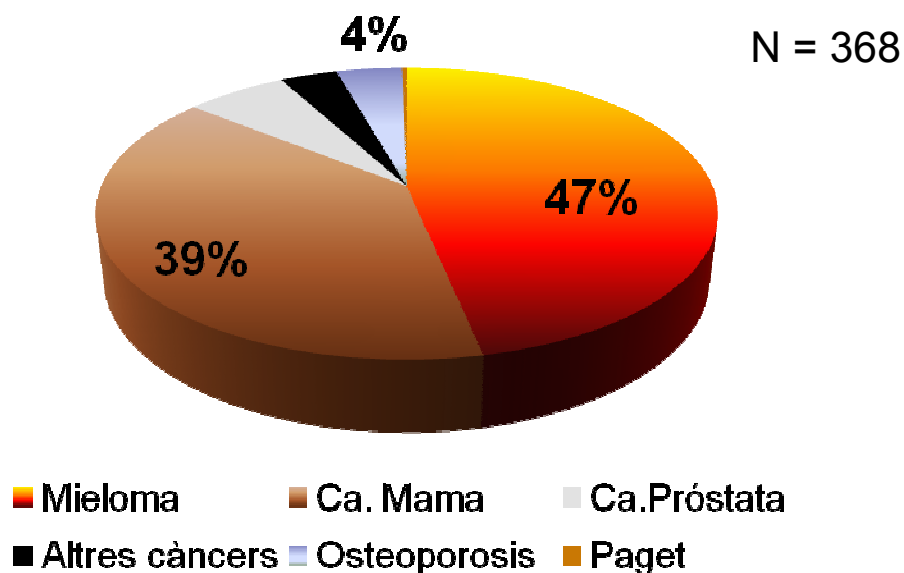
- Osteonecrosi de maxil.lar
- Fractures atípiques
- Fibril.lació Auricular
- Càncer digestiu



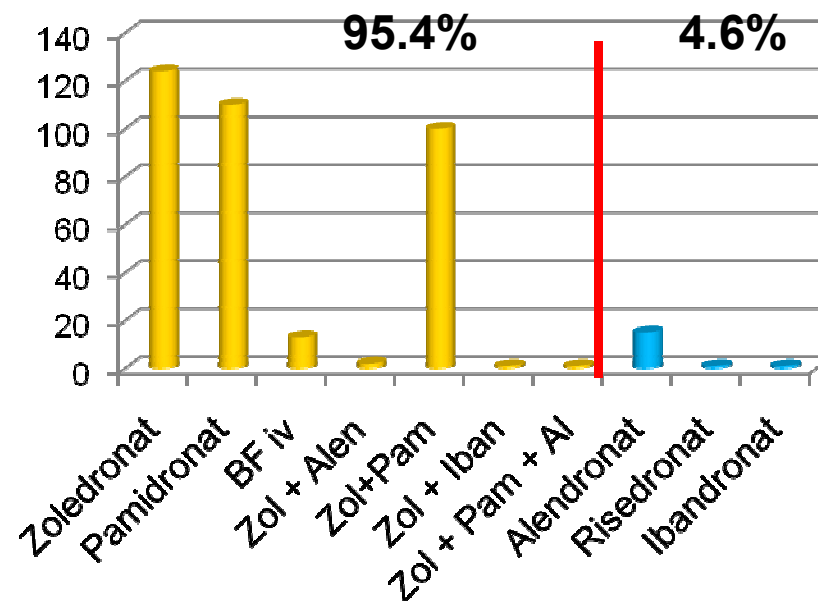
# ONM i Bifosfonats



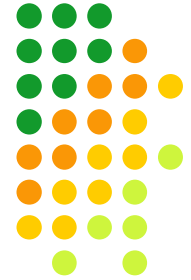
## Diagnòstic primari



## Ús de bifosfonats



# Fractures atípiques i Bifosfonats



- A favor associació:
  - ↓ remodelat ossi per  $\Theta$  osteoclasts <sup>1</sup>
  - Tractament amb ALEN s'associa ↑ d'osteoclasts (gegants, polinuclears)  $\Rightarrow$  apoptosi perllongada <sup>2</sup>
  - ↑ mineralització cortical (diàfisi, subtrocantèric)
- En contra associació:
  - Pacients amb OP  $\Rightarrow$  major risc tot tipus fractura <sup>3</sup>
  - Factors confusió:
    - Cortis
    - IBP. OR fractura maluc 1.44 (1.30-1.59) <sup>4</sup>

<sup>1</sup> J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1294-31

<sup>2</sup> N Engl J Med 2009;360:53-62

<sup>3</sup> J Bone Miner Res 2008; doi:10.1359/jbmr.081247

<sup>4</sup> JAMA 2006;296:2947-53

## Bifosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur

- ✿ El benefici dels BF en el tractament de malalties òssies continua essent superior als seus potencials riscos.
- ✿ Examinar ambdues extremitats en pacients que presentin fractura atípica
- ✿ Valorar suspendre el tractament si es presenta una fractura atípica
- ✿ Informar al pacient que consulti si apareix dolor cuixa, maluc o zona engonal
- ✿ Reevaluar periòdicament la necessitat de tractament amb BF de forma individual, en especial més enllà dels 5 anys
- ✿ Afegir a la fitxa tècnica de tots els BF una alerta sobre el possible risc de fractures atípiques

# ACxFA i Bifosfonats



## ACA

- HORIZON (Zol 1.3% placebo 0,5% p<0,0001) ✓
- FIT (Alen 1.5% placebo 1% p=0.07) ✗

## Observacionals

- Heckbert. Casos-control OR=1.86 (1.09-3.15) ✓
- Sørensen. Casos-control RR=0.95 (0.84-1.07) ✗
- Abrahamsen. Cohorts RR=1.29 (1.17-1.41) ✓
- Grosso. Sèrie de casos IRR=1.07 (0.94-1.21) ✗

## Metanàlisis

- Loke. (4 ACA i 2 CC) OR=1.14 (0.96-1.36) ✗
- Bhuriva. (4 ACA, 2 CC i 1 C) RR= 1.52 (1.16-1.99) ✓
- Mak. (3 ACA, 2 CC i 1 C) OR=1.18 (0.83-1.65) ✗
- Kim. (3 CC i 3 C) OR=1.04 (0.92-1.16) ✗

# Use of bisphosphonate and risk of atrial fibrillation in older women with osteoporosis.

Rhee et al. Osteoporos Int 2011 DOI 10.1007/s00198-011-1608-z

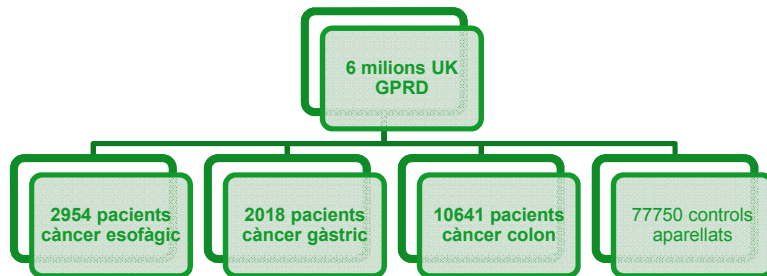
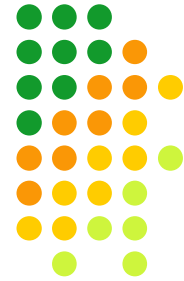


	Pacients	Incidència FA	HR no ajustada	HR ajustada*
Qualsevol bifosfonat	120319	626	0.78(0.60-1.00)	0.52 (0.29-0.91)
MPR	≤ 3	33021	175	0.99 (0.74-1.31)
	3-7	15513	87	1.04 (0.76-1.44)
	>7	71785	364	0.69 (0.53-0.9)
Alendronat	85172	393	0.71 (0.54-0.92)	0.74 (0.57-0.96)

\* Ajustat per edat, DM, cardiopatia isquèmica, AVC i patologia tiroides

**ALENDRONAT MOSTRA UN EFECTE PROTECTOR ENFRONT ACxFA ESTADÍSTICAMENT SIGNIFICATIU**

# Càncer digestiu i Bifosfonats



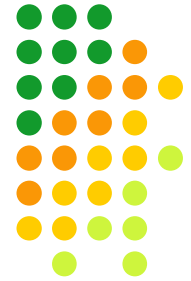
**El risc no varia si ajustem per edat, sexe, tabaquisme, consum d'alcohol o IMC**

RR segons càncer		
Esofàgic	Gàstric	Colon
RR=1.3 (1.02-1.66)	RR=0.87 (0.64-1.19)	RR=0.87 (0.77-1)

RR amb 10 dosis BF orals		
Esofàgic	Gàstric	Colon
RR=1.93 (1.37-2.7)	RR=0.91 (0.57-1.47)	RR=0.82 (0.67-1)

RR amb $\geq 3$ anys de tractament		
Esofàgic	Gàstric	Colon
RR=2.24 (1.47-3.43)	RR=0.54 (0.24-1.18)	RR=0.88 (0.67-1.15)

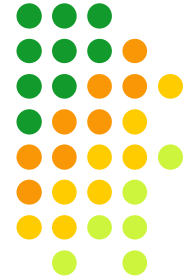
Green et al. BMJ 2010;341:c4444



## Ongoing safety review of bisphosphonates and potential increased risk of esophageal cancer

- ✿ El benefici dels BF en el tractament de malalties òssies continua essent superior als seus potencials riscos,
- ✿ Els pacients tractats amb BF no tenen un risc augmentat de càncer esofàgic.
- ✿ El càncer d'esòfag és poc freqüent i menys en les dones
- ✿ No es pot recomanar FGS en pacients asimptomàtics
- ✿ Esofagitis o altres trastorns esofàgics s'han descrit i en particular en pacients que no han seguit les recomanacions. Cal donar instruccions als pacients

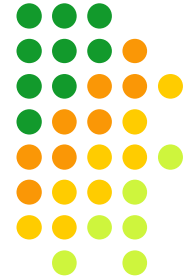
# SERMS



<b>RALOXIFÈ</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Evista ®</li><li>■ Optruma ®</li></ul>
<b>BAZEDOXIFÈ</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Combriza 20 mg ®</li></ul>
<b>LASOFOXIFÈ</b> <b>ARZOXIFÈ</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ No comercialitzats</li></ul>

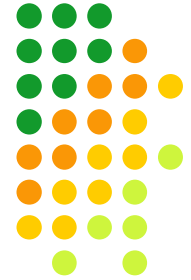


# SERMS: Raloxifè



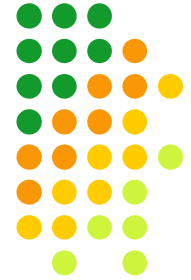
- **Modulador selectiu del receptor estrogènic**
  - Agonista estrogènic a nivell ossi i cardiovascular
  - Antagonista estrogènic a nivell mamari i uterí
- Redueix la resorció òssia i incrementa la densitat mineral òssia
- **Disminueix el risc de FV**
- **No demostrada la reducció del risc a FNV**
- Preu
  - 23€/mes

# SERMS: Raloxifè



- **Posologia:**
  - 60mg/dia amb menjar
- **Interfereix:**
  - Anticoagulants (disminueix l'efecte de l'anticoagulant)
  - Colestiramina (↓ l'absorció de raloxifè un 60%)
- **Efectes Secundaris:**
  - Augment de rampes, risc TVP
  - Fogots, augment incidència pòlips endomedrials benignes
- **Contraindicacions:**
  - Embaràs, m. tromboembòlica, m. Hepàtica o renal
  - Sagnat uterí, premenopausa
  - Càncer de mama i càncer d'endometri.

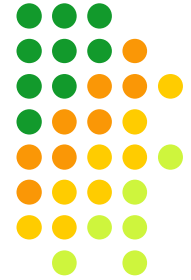
# SERMS: Bazedoxifè



- **Modulador selectiu del receptor estrogènic**
  - Agonista estrogènic a nivell ossi i cardiovascular
  - Antagonista estrogènic a nivell mamari i uterí
- **Disminueix el risc de FV**
- **No demostrada la reducció del risc a FNV**
- **Estudi pot hoc \*:** dones amb alt risc disminuïa el ris de **fx no vertebral**
- **Preu**
  - **37€/mes**

\*Vestrgaard P. Int J Womens Health August 2010)

# RANELAT ESTRONCI



- **Fàrmac d'acció dual (↓ resorció i ↑ formació)**
- **Mecanismes implicats**
  - Activació del receptor sensor de Ca → ↑OPG i ↓RANKL
  - Altres receptors catiónics
- **Disminueix el risc de FV**
- **Disminueix el risc de FNV**
- **Estudi pot hoc \*:** dones amb alt risc disminuïa el risc de **fractura de maluc**

\*Vestrgaard P. Int J Womens Health August 2010)

# RANELAT ESTRONCI

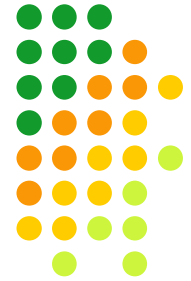


- Efectes adversos:
  - Nàusees, diarrees
  - Cefalea
  - Dermatitis, eczema
  - TVP

Preu: 54€/mes

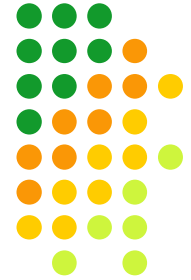
- ☀ Ranelat de estronci està contraindicat en pacients amb TEV actual o previ (TVP o TEP) i pacients amb immobilització temporal o permanent
- ☀ Valorar necessitat de continuar el tractament amb majors de 80 anys amb risc de TEV
- ☀ Informar al pacient a l'inici del tractament sobre la possible aparició de reaccions dermatològiques greus.
- ☀ En cas de sde hipersensibilitat suspendre el tractament i no reiniciar.

# PARATHORMONA:



- PTH de forma intermitent estimula la formació òssia.
- PTH de forma continua té un efecte catabòlic
- **Disminueix el risc de FV**
- **Disminueix el risc de FNV (no inclou maluc)**
- Efecte reversible: Una vegada suspès el tractament s'ha de continuar amb un bifosfonat.

# PARATHORMONA:



- **Indicacions:**

- Dones amb OP establerta
- Dones amb risc molt alt de fractura
- Dones i homes amb corticoteràpia i alt risc de fractura

- **Contraindicacions:**

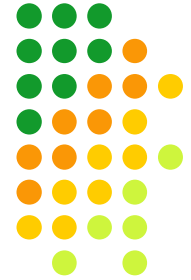
- Hipercalcèmia
- Hiperparatiroidisme
- Radioteràpia òssia
- Malaltia de Paget
- Augment de les fosfatases alcalines
- Insuficiència renal greu

# PARATHORMONA:



- Formes de comercialització:
  - Preotact
  - Forsteo: Teriparatida (polipèptid recombinat idèntic a la regió activa de la PTH)
- Temps màxim de tractament: 24 mesos
- Valorar calcèmia sèrica i urinària als 1,3 i 6 mesos.
  
- Preu
  - 400€/mes

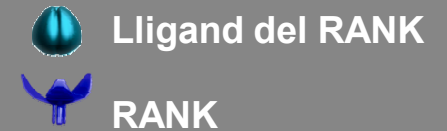




# DENOSUMAB:

- **Lligand RANKL** 🟦
  - Proteïna de senyalització expressada als osteoblasts.
  - Es fitxa al RANK i estimula la formació, funció i supervivència dels osteoclasts.
- **RANK** 🟩
  - S'expressa als osteoclasts i els seus precursors.
  - S'activa a través de la seva fitxació al RANKL
- **Osteoprotegerina (OPG)** 🟨
  - Proteïna secretada pels osteoblasts
  - Inhibidor natural del RANKL
  - Bloqueja la senyalització de RANKL-RANK per equilibrar el remodelat òssi

# La via RANKL/RANK/OPG



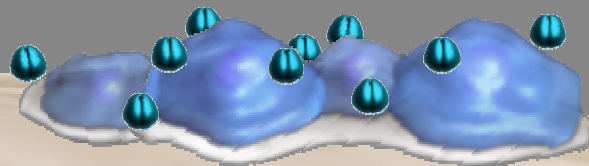
**Precursors  
d'osteoclasts**

RANK Osteoclast  
diferenciat

RANK



**El lligand del RANK és un mediador  
crucial en la resorció òssia**



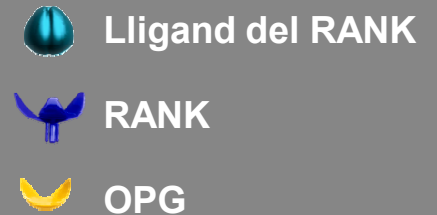
Osteoblasts



Osteoblasts

Osteoclast activat

# L'OPG és el inhibidor endogen natural del lligand del RANK



**Precursors  
d'osteoclasts**

RANK

Osteoclast  
diferenciat

**La formació i resorció òssia estan en equilibri en les dones premenopàusiques**

RANK

Estrogen

L'estrogen limita l'expressió del lligand del RANK

L'OPG es fixa al lligand del RANK

OPG

Lligand del RANK



Osteoblasts

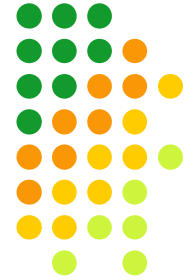
Osteoblasts

Osteoclast activat

OPG: osteoprotegerina

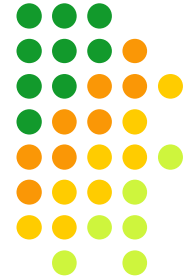
Boyle WJ, et al. *Nature* 2003;423:337-342. Kostenuik PJ, et al. *Curr Pharm Des* 2001;7:613-635.





## DENOSUMAB:

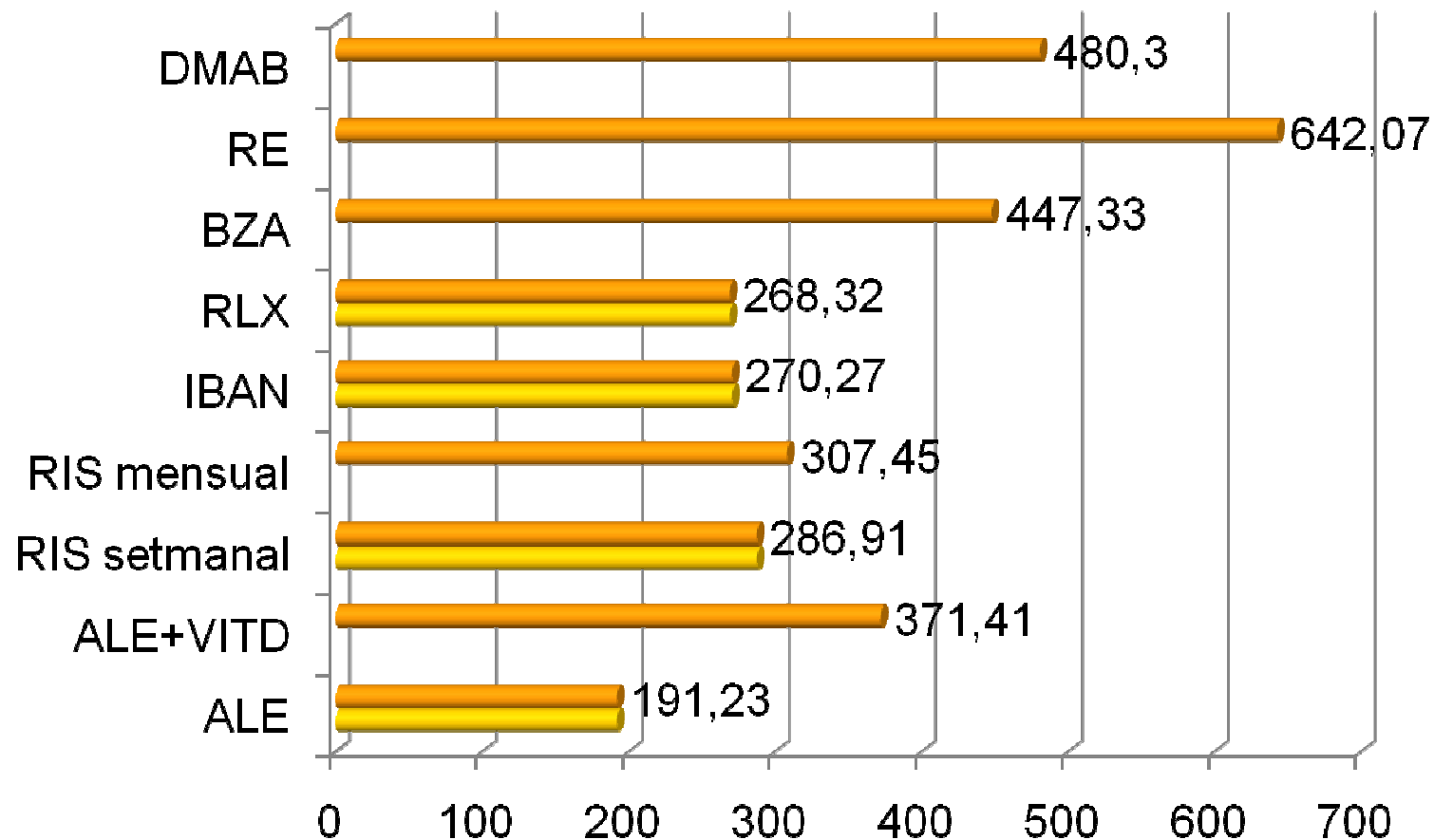
- AC monoclonal totalment humà IgG que s'uneix amb alta afinitat i especificitat al lligand RANKL
- “Imita a la OPG” com a inhibidor del RANKL bloquejant la producció i funció dels Osteoclasts abans que arribin a l'òs.
- Inici ràpid: redueix els marcadors de remodelat òssi detectable als 3 dies i augmenta la DMO durant el primer mes de tractament.
- **Disminueix el risc de FV**
- **Disminueix el risc de FNV (inclòs maluc)**



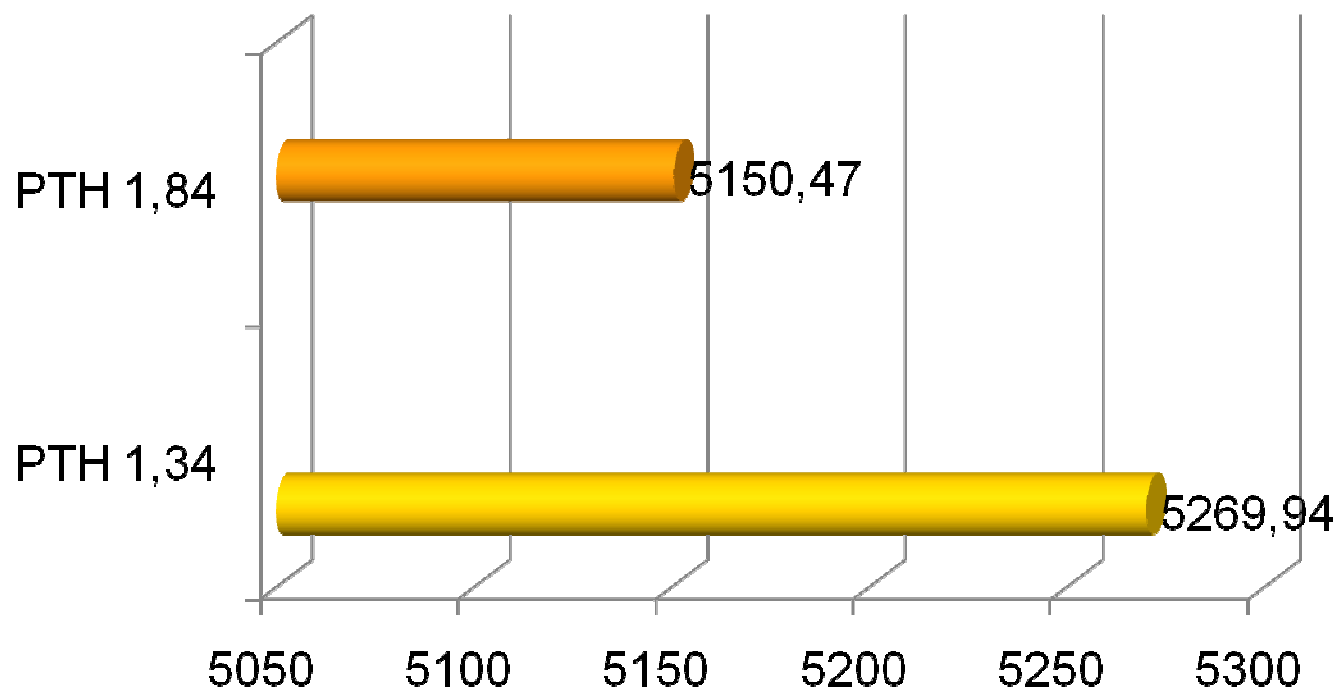
# DENOSUMAB:

- Posologia: injecció subcutània cada 6 mesos
- Farmacocinètica (SC): similar a altres AC monoclonals IgG<sub>2</sub>
  - Absorció ràpida i prolongada ( $C_{max} \approx 1-4$  setmanes postdosi)
  - vida mitja  $\approx 34$  dies
  - Distribució  $\approx$  volum intravascular
  - No eliminació / excreció renal
- Preu
  - 34€/mes

# Despesa (€) / any



# Despesa (€) / any





# Evidència dels tractaments



	FRACTURA VERTEBRAL	FRACTURA NO-VERTEBRAL	FRACTURA MALUC
BF. Alendronat	+	+	+
BF. Etidronat	+	No disponible	No disponible
BF. Risedronat	+	+	+
BF. Ibandronat	+	Post-hoc	No disponible
BF. Àcid zoledrònic	+	+	+
SERMS. Raloxifè	+	No disponible	No disponible
SERMS. Bazedoxifè	+	Post-hoc	No disponible
Ranelat estronci	+	+	Post-hoc
Teriparatida (PTH)	+	+	No disponible
Denosumab	+	+	+

■ +   
 ■ Post-hoc   
 ■ No disponible

# SEGUIMENT DEL TRACTAMENT



Risc de fractura	Característiques ALS 5 ANYS DE TRACTAMENT	Intervenció	Observacions
Baix	T-score > -2.5 o diagnòstic d'osteopènia i: ·Sense fractura prèvia per fragilitat i/o ·Sense tractament amb IA i/o GCS	Suspendre bifosfonat i no iniciar altre tractament substitutiu	<u>Pacients &lt; 65-70 anys</u> Reavaluació als 65-70 anys. A partir d'aquí, bianual. <u>Pacients ≥ 65-70 anys</u> Reavaluar cada 2 anys.
Moderat	T-score ≤ -2.5 o diagnòstic d'osteoporosi i: ·Sense fractura prèvia per fragilitat i/o ·Sense tractament amb IA i/o GCS	Suspendre bifosfonat i no iniciar altre tractament substitutiu	Reavaluar cada 2 anys.
Alt	·Amb fractura prèvia per fragilitat i/o ·Tractament amb IA + T-score < -2.0 i/o GCS*	Continuar	
	Presència fractura atípica ( <i>no hi ha codi ICD10</i> ) durant el tractament amb bifosfonats	Suspendre bifosfonat	Valorar altre tractament si el risc és alt