

Osteoporosis. Tratamiento.

**Casos clínicos concretos del
PPP y EA**

Dos son las preguntas, tres las situaciones y cuatro las decisiones

- **Preguntas:**

- ¿Administramos T. medicamentosa?
- ¿Cuál es la mejor opción terapéutica?

- **Situaciones:**

- Disminución de la DMO sin fractura
- Fractura previa con disminución de la DMO
- Disminución de la DMO grave (T-escor < 3,5)

- **Respuestas:**

- Terapéutica no indicada
- Terapéutica no obligada
- Terapéutica obligada
- Terapéutica obligada y consideración de PTH

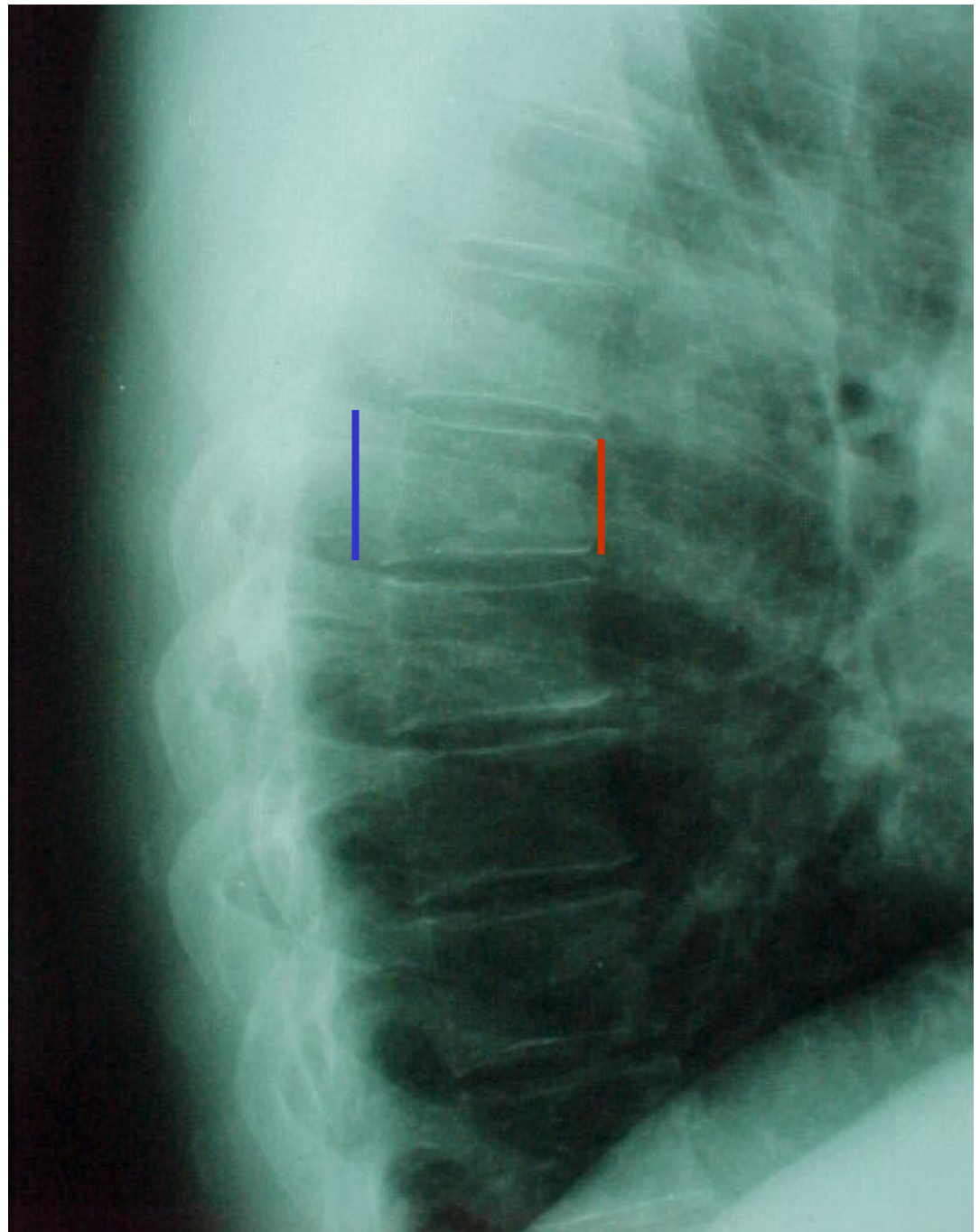
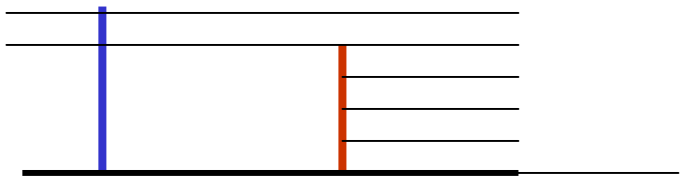
Historia clínica

- **Hombre de 81 años con antecedentes de:**
 - DM – II en tratamiento con insulina
 - HTA sistólica bien controlada
 - CI tipo IAM
 - ICC con FE de 50%, en FA controlada y anticoagulado
 - **CA de próstata** en tratamiento con IGrH
 - Tratamiento habitual: adiro, plavix, enconcor, digoxina, zocor, omeprazol, norvas, uniket y sintrom
- En consulta refiere **dolor costal derecho y lumbar** de características mecánicas, sin irradiaciones, fiebre ni síntomas generales.
- La exploración general no evidencia signos nuevos.

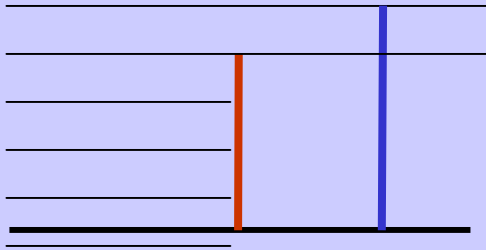
Rx lateral de columna

dosolumbar:

Método semicuantitativo de Gennat.- diferencia de altura $> 20\%$: no fractura

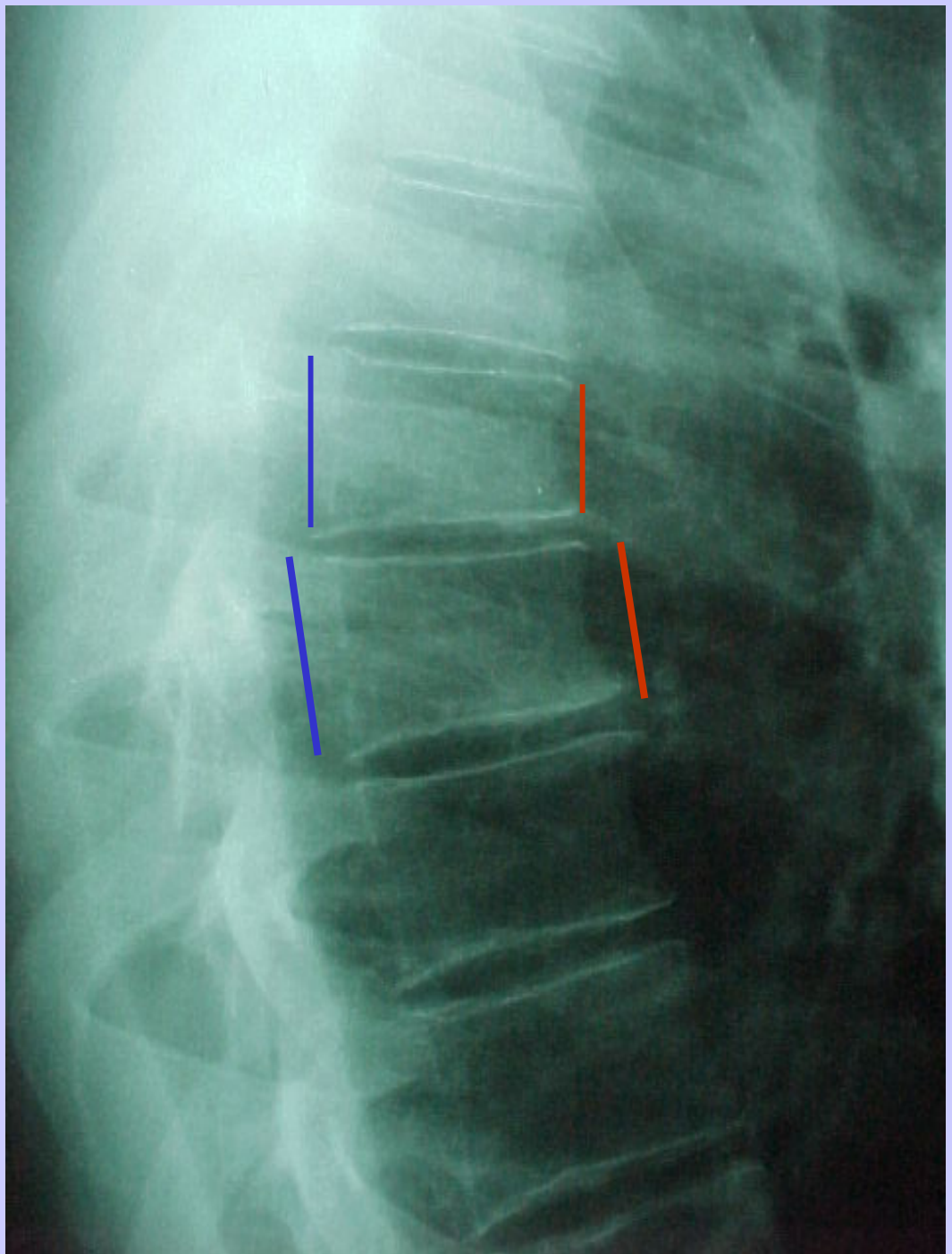


Rx de columna dorsal magnificada.- la disminución de altura anterior se ve más clara y puede afectar otra vertebra.



Método semicuantitativo
: > 15%: si fractura

Tenia osteoartrosis
en la columna
lumbar



Gammagrafía ósea: aplastamiento vertebral reciente en D6. Resto de estructuras óseas normales



Densitometría: osteopenia

Región columna	BMD gr/cm ²	T-score	Z-score
L1	0,776	-2,1	-1
L2	0,867	-2,1	-0,8
L3	0,889	-1,9	-0,7
L4	0,893	-2,3	-1
Total	0,862	-2,1	-0,9

La DMO puede estar aumentada por la osteoartrosis

Diagnóstico:

- **Fractura de fragilidad**
- **Osteopenia secundaria a:**
 - **Pluripatología y Ca de próstata** que disminuyen la DMO por mecanismos poco conocidos.
 - **Tratamiento con IGrH** que produce disminución de la DMO
 - **¿Otras causas?**

**Comentarios y discusión:
aparte de las dos preguntas
obligadas:**

**¿Prescribiría medicación
antiosteoporótica?**

¿Sobre que bases la elegiría?

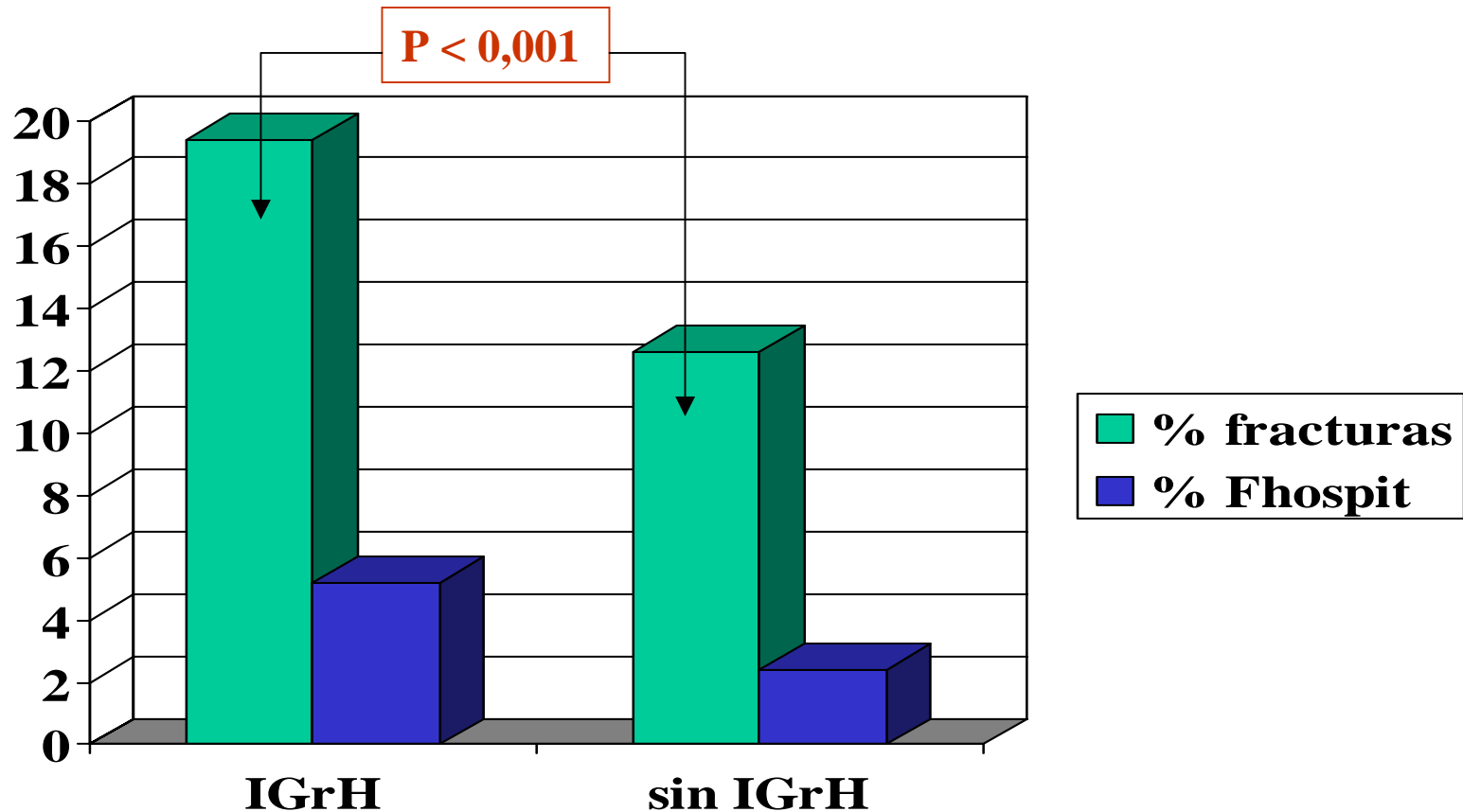
¿Existe algún aspecto controvertido?

Toma IGrH producen **disminución de la DMO por:**

- **Disminución de estrógenos:**
 - Se correlacionan con la pérdida de masa en hombres más estrechamente que los andrógenos
 - Causa: disminución de andrógenos (aromatasa)
- **Disminución de andrógenos:**
 - Efecto directo:
 - Se relacionan con el remodelado
 - Estimulan la formación de hueso perióstico
- **Cumple la terapéutica:**
 - Testosterona 32 ng (280-800)
 - FSH 1.4 (1,5 – 12,4); LH < 0,100 (1,7-8,6)

Los IGrH también aumentan el riesgo de fracturas

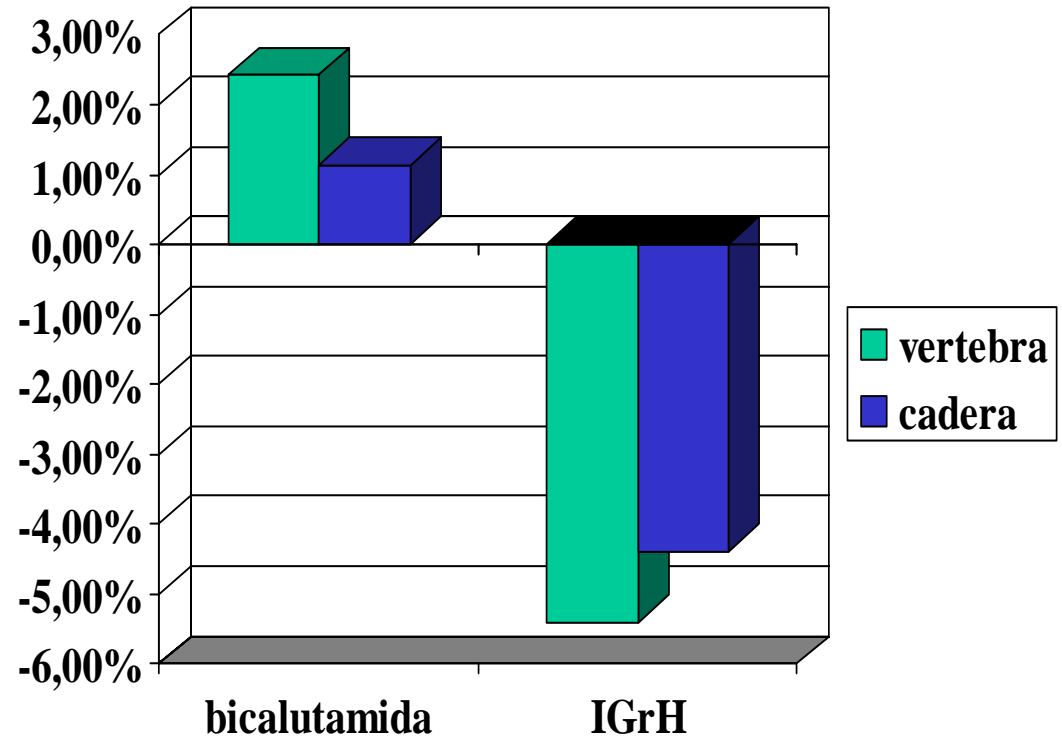
Shahiniam. N Eng J Med 2005; 352: 154-64. El riesgo se relaciono con el numero de dosis y fue mayor en los que recibieron al menos 9 en los primeros 12 meses.



La pregunta es: ¿deben continuarse?

No existen metástasis.

- **La monoterapia con bicalutamida, puede ser una alternativa:**
 - Ofrece tasas de supervivencia similares a la castración médica
 - Aumenta los niveles de andrógenos y estrógenos.
 - Aumenta la DMO de vértebras dorsales en comparación a la castración médica.



Sieber PR, Keiller DL, Kahmoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 171; 2272-2276

¿Tiene otras causas de osteopenia?

- No tomaba alcohol ni otras medicaciones osteopenizantes y llevaba vida activa
- Hemograma, orina, Bioquímica y EEF normales
- PFT normales
- PTH intacta = 58.30 (15-60)
- **Vitamina D = 14,25**
- **PSA 0,09**
- **Hipogonadismo más déficit de vitamian D**

El paciente presenta déficit de vitamina D

- **Es una situación muy frecuente en esta edad**
- **Suele acompañarse de PTH elevada; una respuesta que requiere magnesio**
 - **el paciente no tiene elevación de la PTH, por tanto:**
 - **Investigaría el déficit de magnesio**
 - **¿o simplemente repondría magnesio?**
- **Trataría el déficit de vitamina D**
 - **2000-3000 UI de vitamina D3/día**
 - **50.000 UI parenterales cada 2-4 semanas**
 - **Recuerden que el colecalciferol (D3) es 3-4 veces más eficaz que el ergocalciferol (D2)**

Preguntas obligadas:

**¿Indicaría terapéutica
antiosteoporótica?**

¿Sobre que bases la elegiría?

¿Prescribiría terapéutica medicamentosa?

- **La única recomendación terapéutica en pacientes en tratamiento con IGrH es:**
 - **Comenzar terapia con bifosfonatos cuando:**
 - **Desarrollen osteoporosis**
 - **Ocurra una fractura**
 - **(Diamon TH y col. Cancer 2004; 100: 892-99)**
- **Sobre dicha base iniciaría:**
 - **Terapéutica antiospeoporótica con bifosfonatos**

¿En que debe basarse la elección del tratamiento antiosteoporótico?

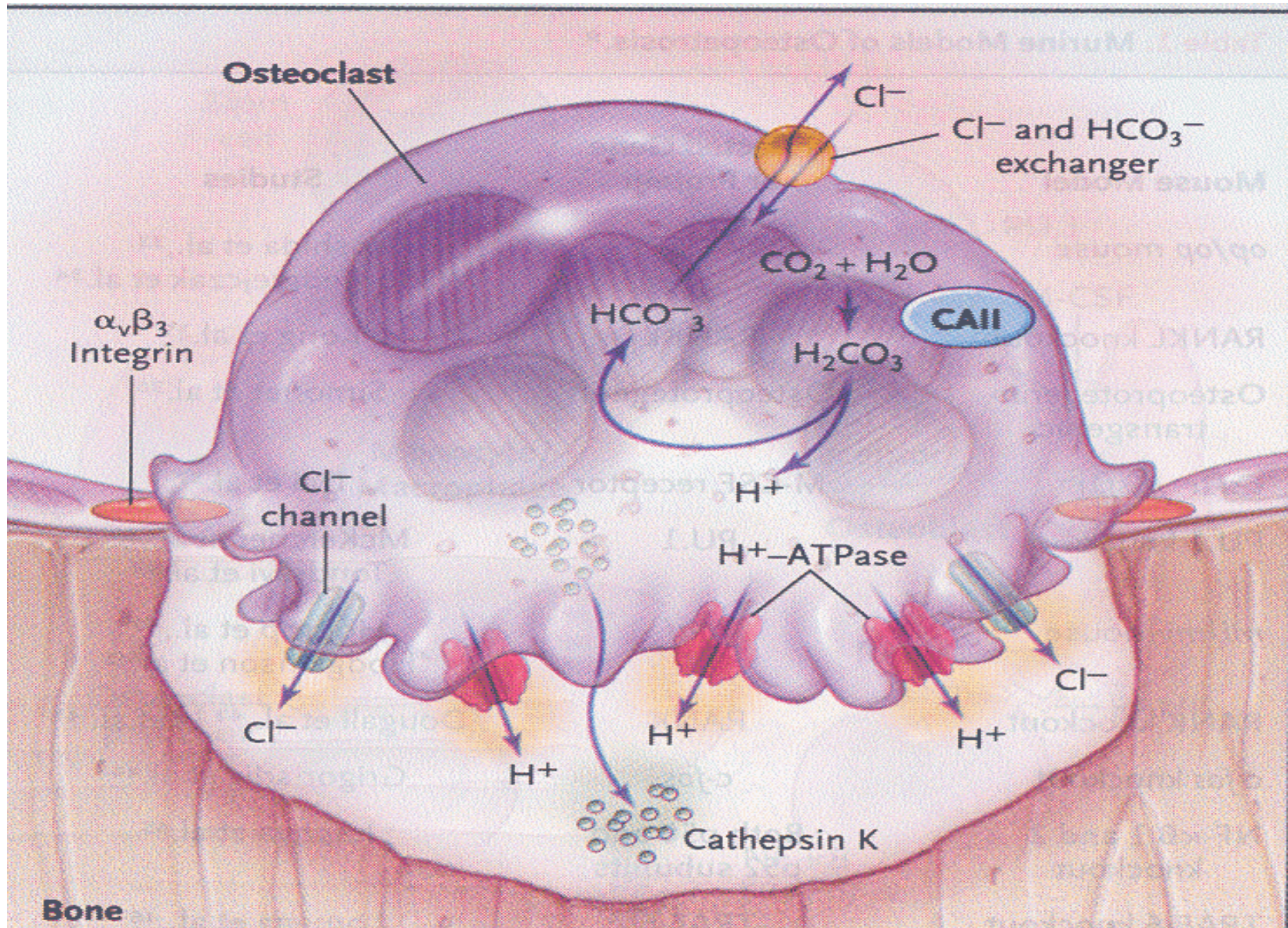
- **1.- Mecanismo patogénico:**
 - **Reabsorción ósea aumentada**
 - **Terapéutica antireabsortiva**
 - **Formación ósea disminuida.**
 - **Terapéutica osteoformadora o anabólica**
- **2.- La evidencia medica en pacientes similares al nuestro:**
 - **Varón pluripatológico de 81 años, tomador de IGrH con osteopenia y probable fractura**
 - **Estudios escasos**
- **3.- En las guías terapéuticas: inexistentes**

Mecanismo patogénico del paciente:

- **Reabsorción ósea:**
 - **Desoxipiridinolina 8,9** (normal de 2,3 a 7)
- **Formación ósea:**
 - **Osteocalcina 2,97** (normal de 4 a 12)
 - **Fosfatasa alcalina ósea 11,14** (normal de 7,50 a 17)
- **Mixto:**
 - **Reabsorción ósea aumentada secundaria a hipoandrogenismo y quizás déficit de vitamian D**
 - **Formación ósea disminuida de mecanismo complejo.**

Terapéutica antirreabsortiva

El osteoclasto tiene la maquinaria necesaria para reabsorber hueso

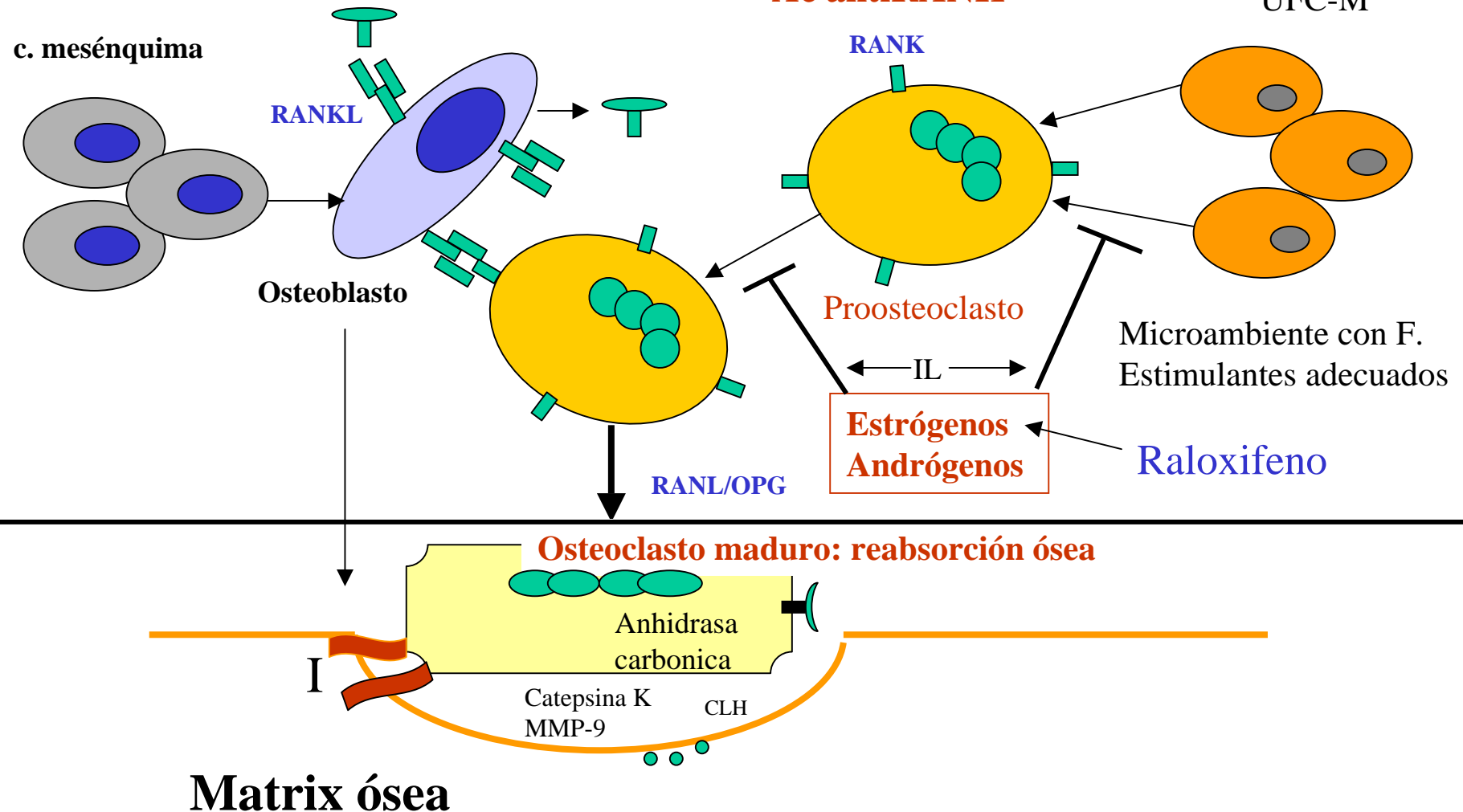


Terapéutica antireabsortiva: impide la maduración del OCL

Osteoprotegerina

Ac antiRANK

UFC-M



Terapéutica antireabsortiva: impiden la reabsorción por OCT

Osteoprotegerina

Ac antiRANK

UFC-M

c. mesénquima

RANKL

RANK

Osteoblasto

Proosteoclasto

IL

Osteoclasto maduro: reabsorción ósea

Anhidrasa carbonica

Calcitonina

Aplana borde rugoso abandona lugares de reabsorción

Catepsina K
MMP-9

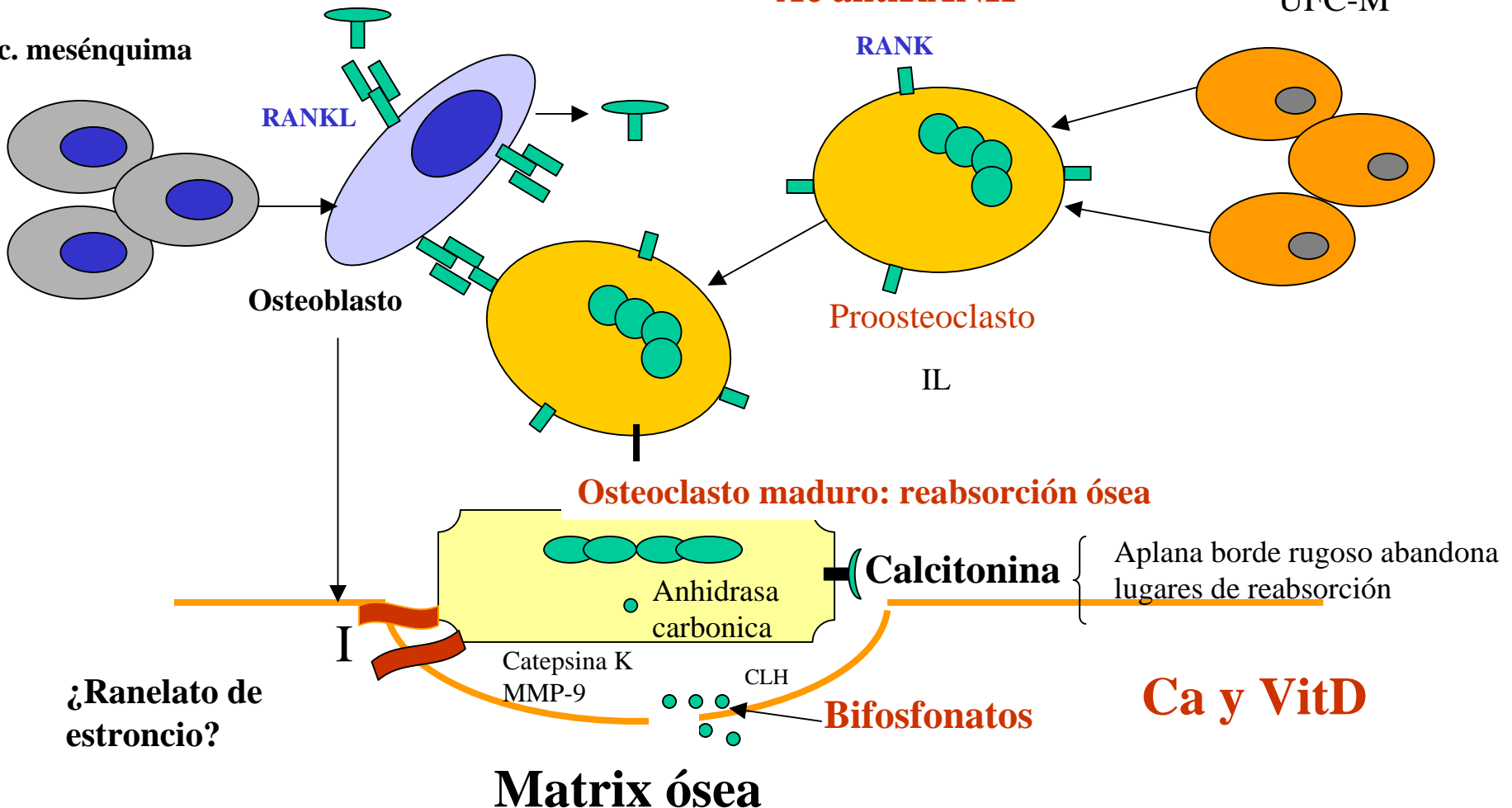
CLH

Bifosfonatos

Ca y VitD

¿Ranelato de estroncio?

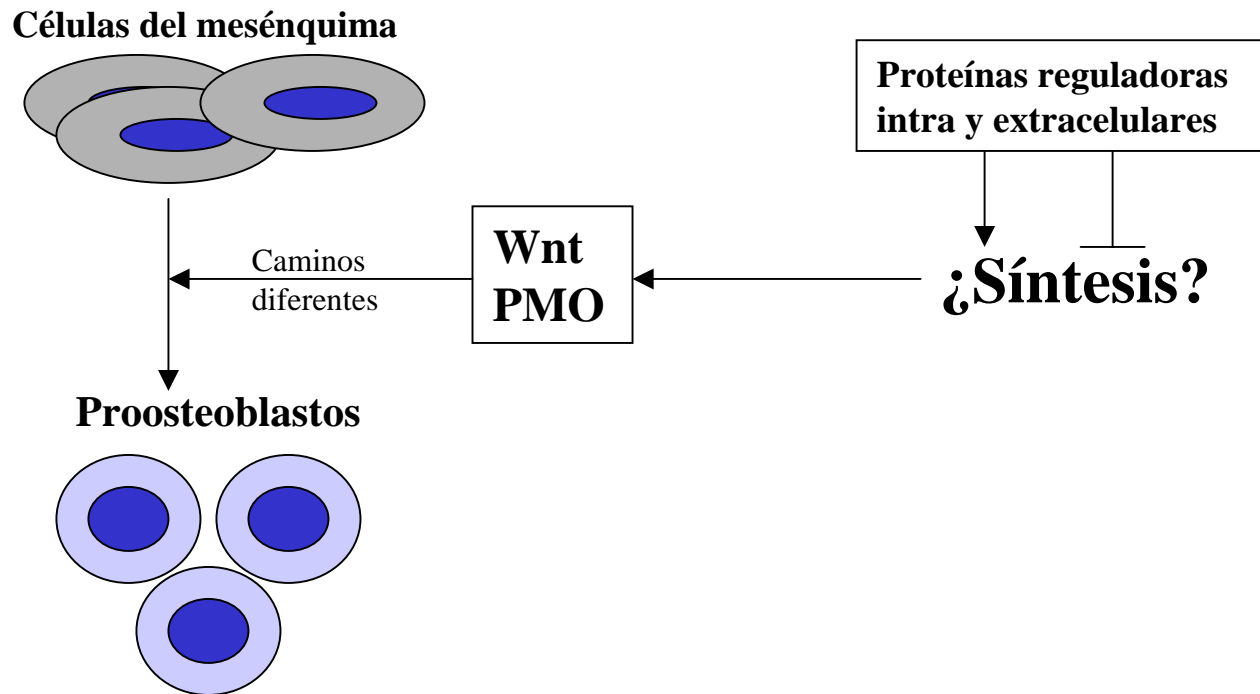
Matrix ósea



Terapéutica anabólica u osteoformadora

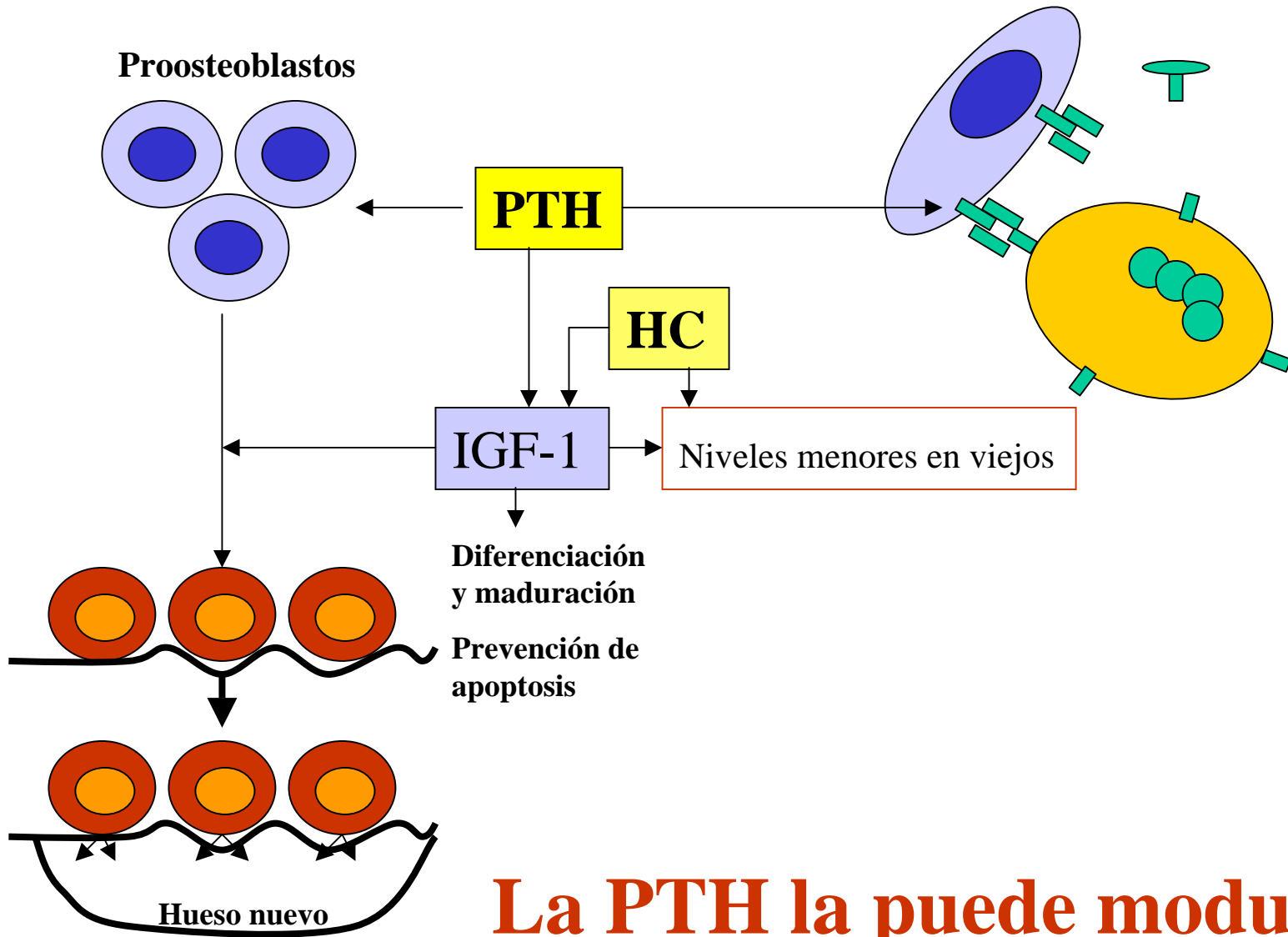
Formación ósea peor conocida.

Podemos distinguir una 1ª etapa



Aún no disponemos de terapéuticas en esta etapa

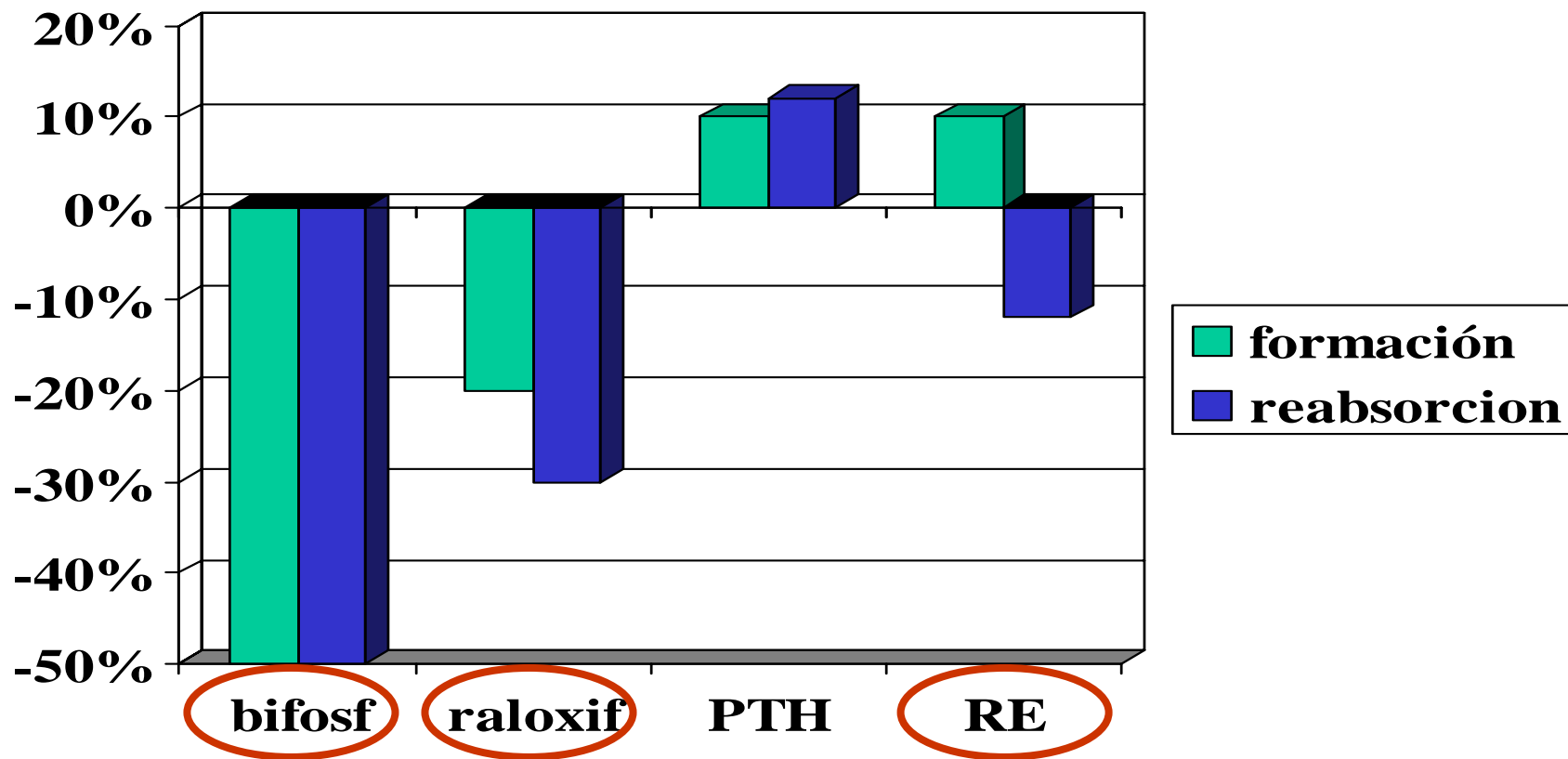
Y una segunda etapa: maduración de los proosteoblastos



La PTH la puede modular

Formación y reabsorción ósea

Efecto de las distintas alternativas:



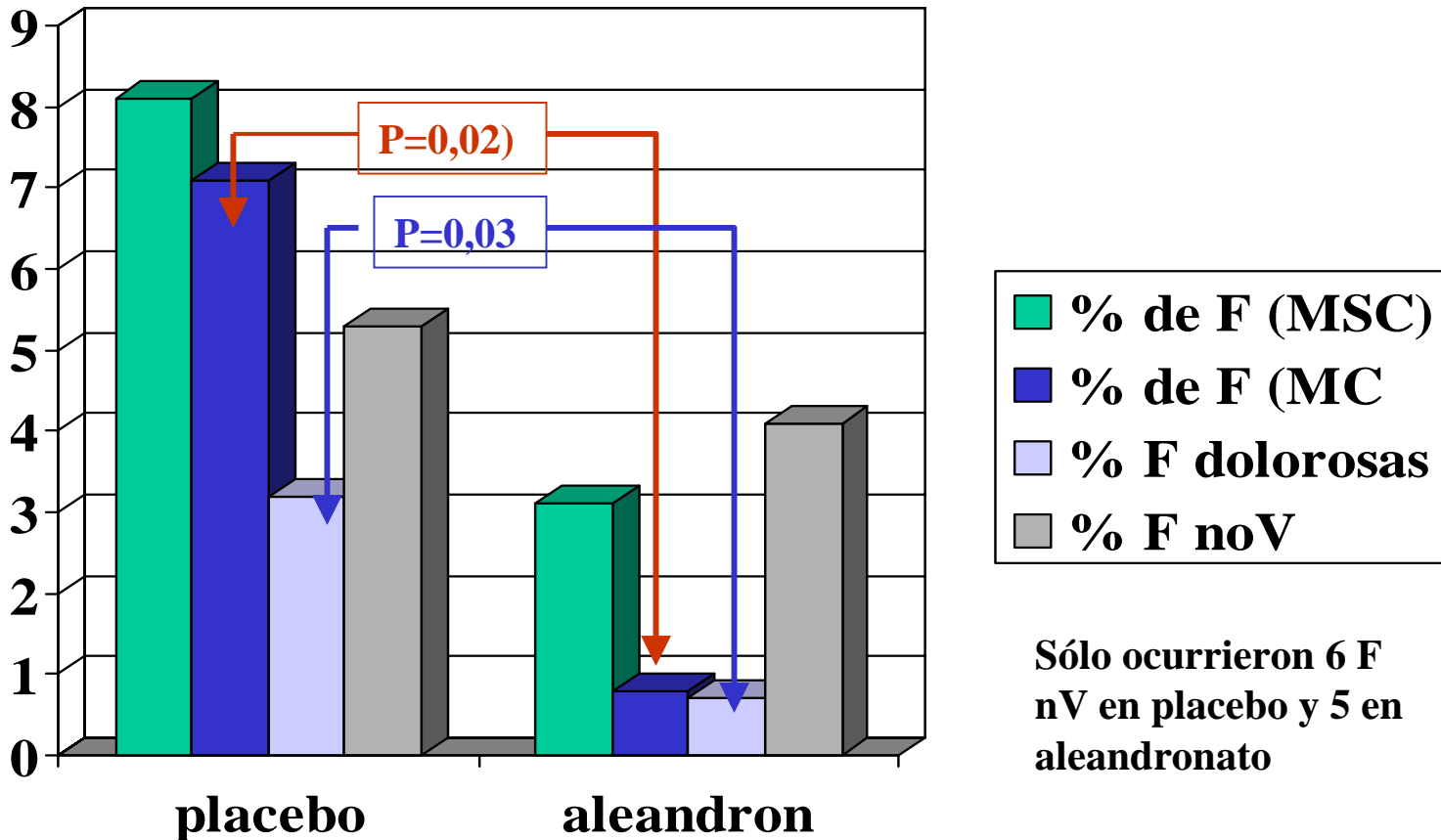
Evidencia médica terapéutica:

Hombres de 81 años

Es escasa:

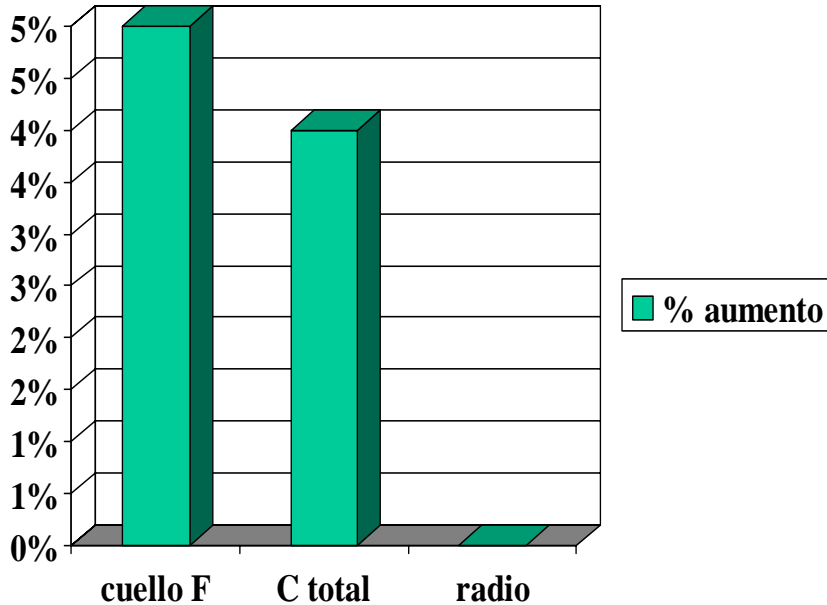
Sólo ensayados bifosfonatos y PTH

Aleandronato versus placebo en hombres de 31 a 87 años



Sólo ocurrieron 6 F nV en placebo y 5 en aleandronato

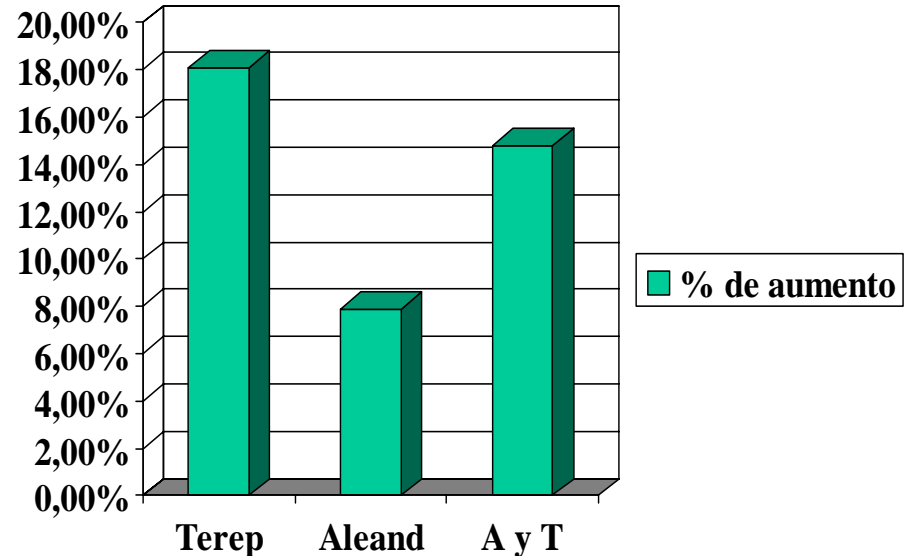
Tereparatide o placebo en hombres: DMO



Los marcadores de recambio óseo aumentaron rápidamente en el grupo tereparatide (12%) y se estabilizaron a los 18 meses

Kurland ES and col, J Clin Endocrinol Metab 85: 3069-3076

Tereparatide, aleandronato o ambos en 83 hombres osteoporóticos

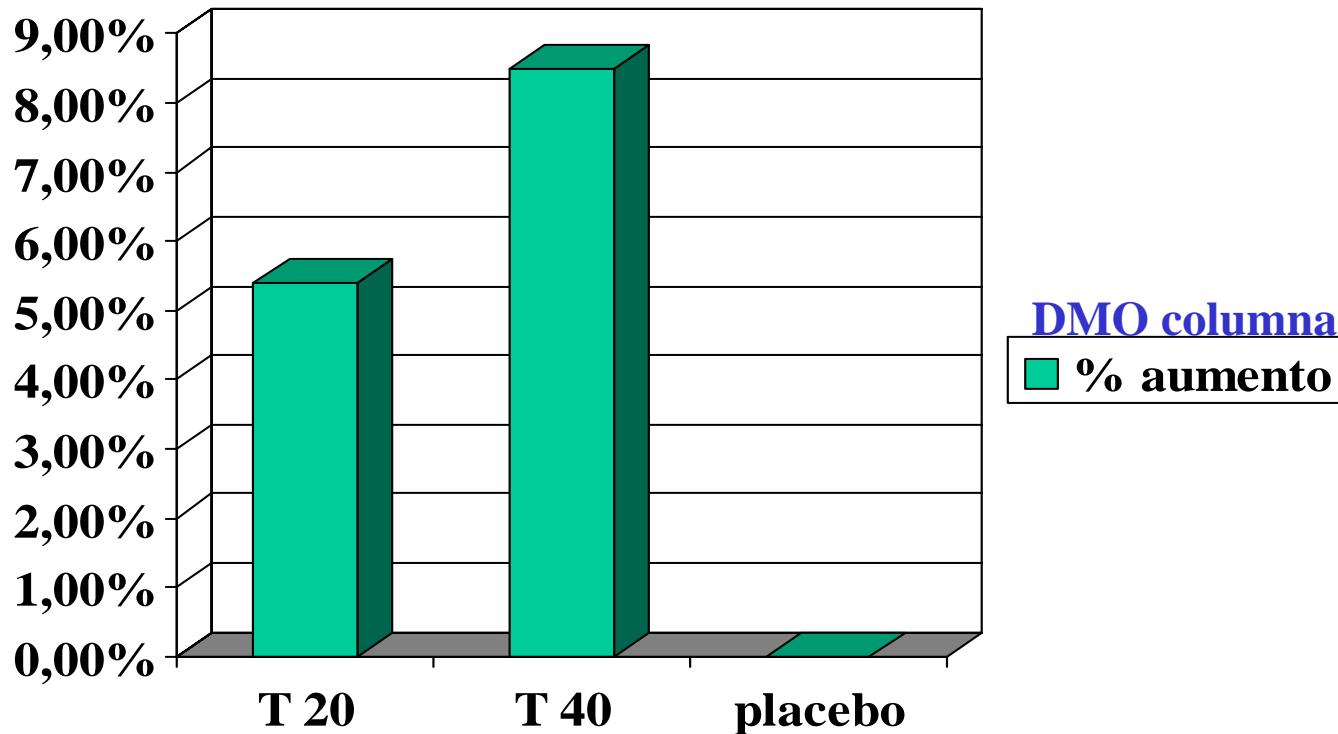


La DMO trabecular en la MMO aumento 48%, 3% y 17% respectivamente

Finkelstein JS et al.; 2003; N Engl J Med 349: 1216-1226.

Tereparatide versus placebo:

437 hombres (50% con hipogonadismo)

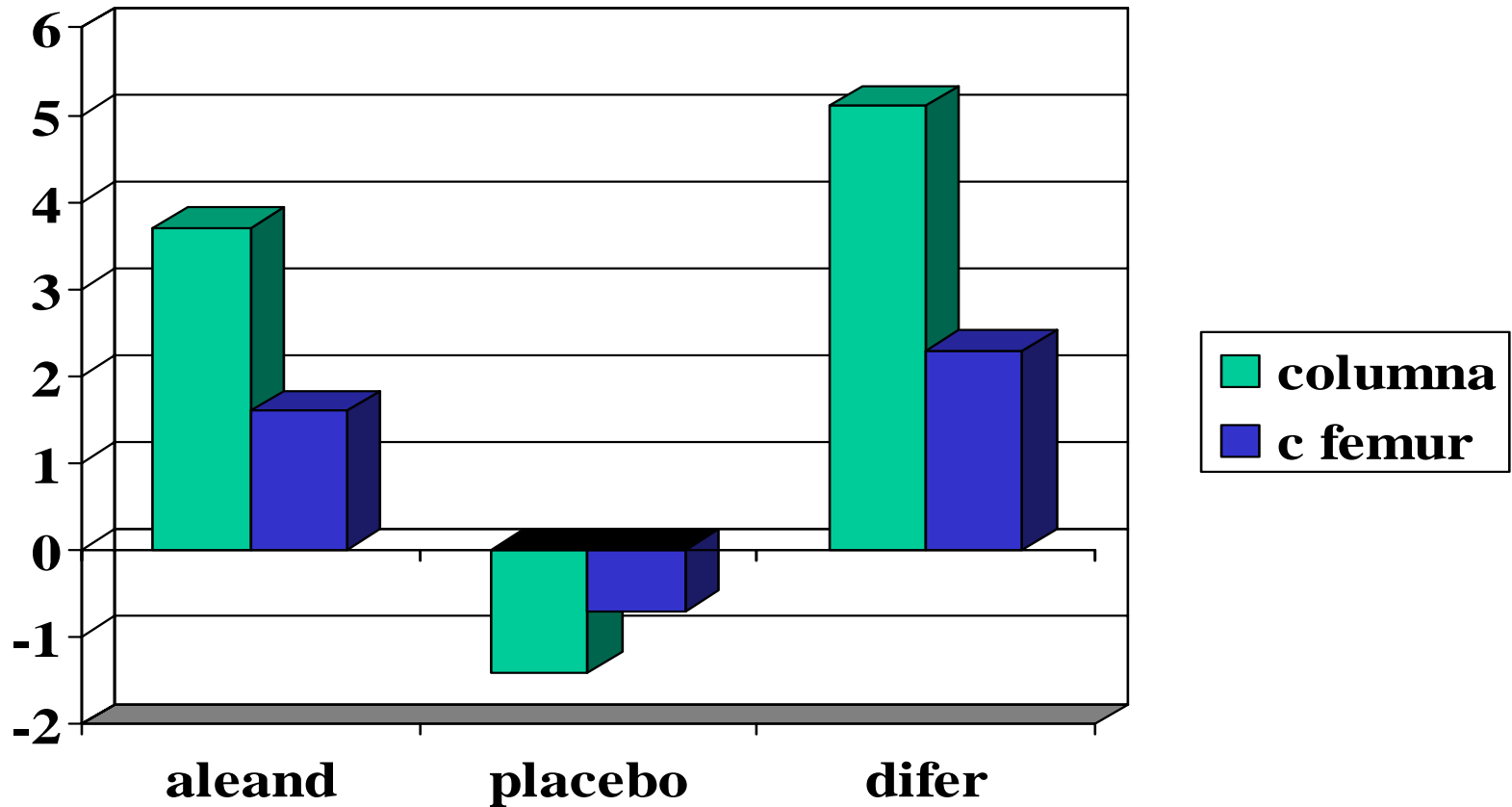


355 hombres (no aleatorizados) se siguieron 18 meses. Se observó 50% de descenso en la incidencia de fracturas en tereparatide (p=0,07)

La evidencia menor aún en pacientes con CA de próstata tratados con IGrH

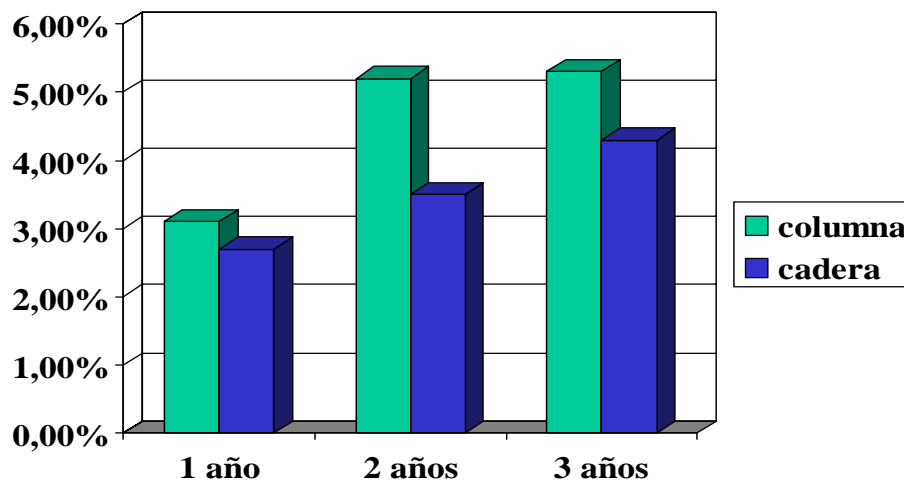
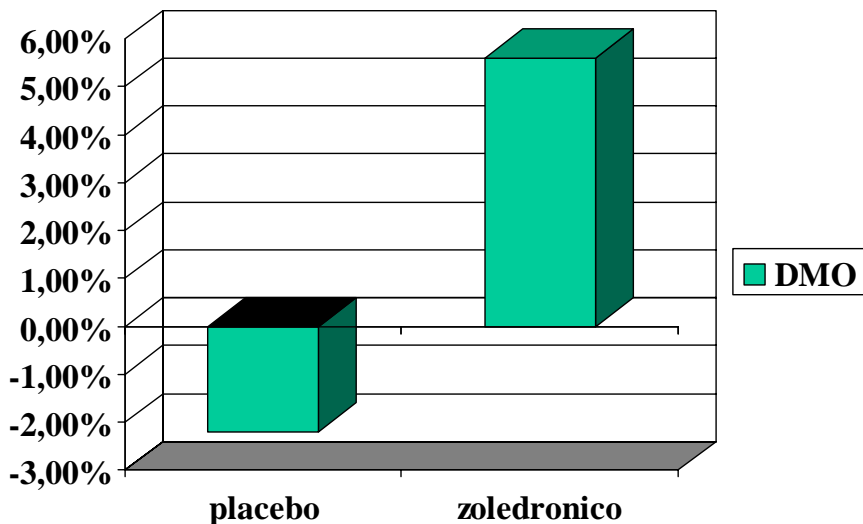
Los bifosfonatos y el raloxifeno han demostrado que aumentan la DMO y mejoran los marcadores de remodelado, pero no han logrado disminuir las fracturas

Aleandronato en CA de próstata tratados con IGrH versus placebo: BMD



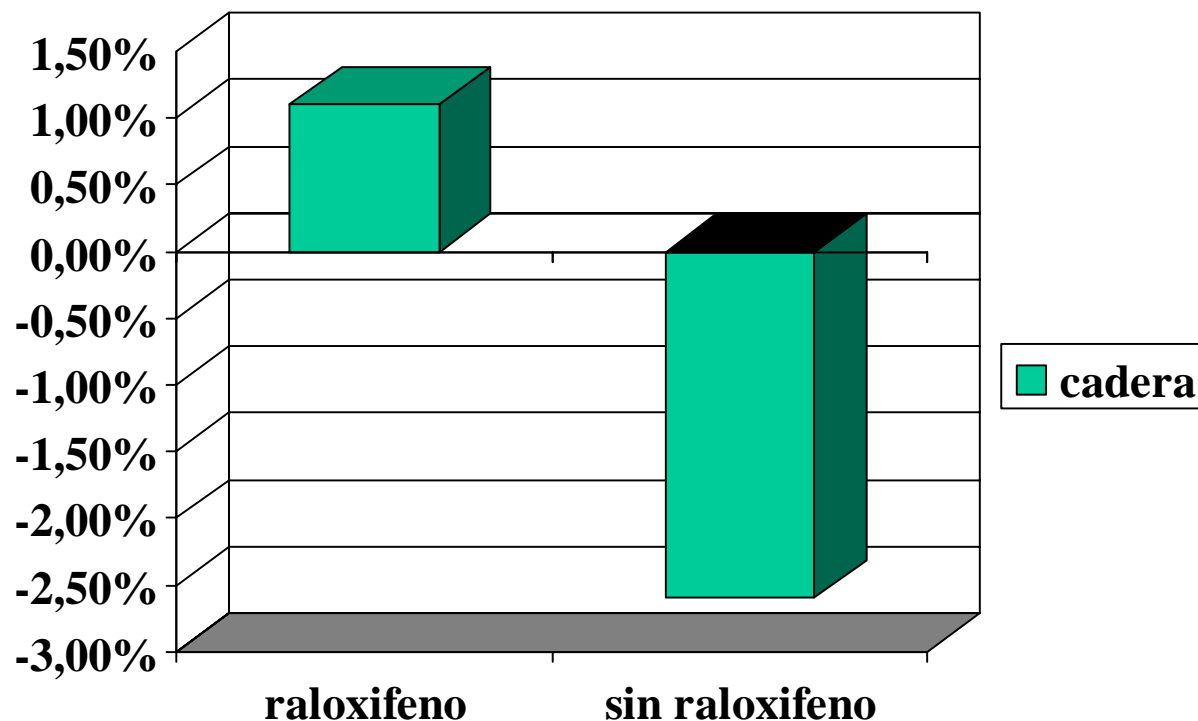
- Greenspan, S. L y col. *ANN INTERN MED* 146: 416-424.- encuentran disminución de los marcadores de remodelado y aumentan la BMD pero **no disminuyen las fracturas**

Acido zoledronico en tratados con IGrH



Reabsorción ósea: El N telopeptido descendió 58% a las 6 semanas y el descenso se mantuvo: 42%, 33% y 31% en 1,2,3 años respectivamente

Raloxifeno y DMO en pacientes Tratados con IGrH



Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. 2004. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: A randomized controlled trial. *J. Clin Endocrinol Metab* 89; 3841-846

Farmacos anabólicos y osteoformadores

- **Ranelato de estroncio:**
 - Patogénicamente ideal:
 - Disminuye reabsorción
 - Aumenta formación

- **Sin embargo:**
 - **No ensayado en estos pacientes**

Recomendaría: bifosfonatos
(orales, semanales o mensuales)

Alternativa: raloxifeno

**En multitratados, malos cumplidores
o con intolerancia recomendamos
ibandronato mensual o ácido
zoledrónico anual. !ojo al control de
la FA!**

¿Sería ético no iniciar bifosfonatos?

¿Usaría otras alternativas?

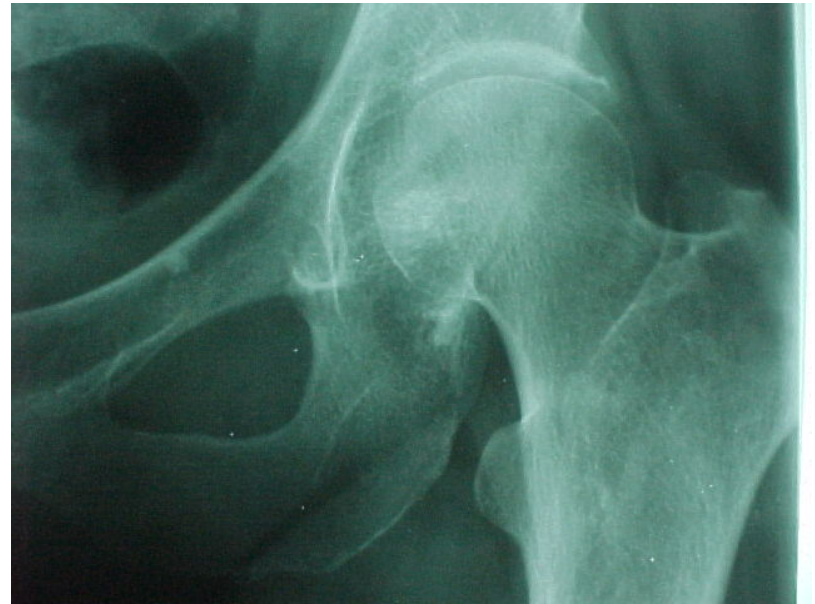
Caso clínico nº 2

Celedonia lozano cartas 557.532

H. clínica

- **Mujer de 77 años, sin hábitos tóxicos, con menopausia quirúrgica hace 30 años, HTA, E de parkinson e ICC diastólica.**
- **En la última visita programada cuenta molestias dorsales de tipo mecánico.**
 - **Reinterrogada admite haber encorvado y perdido altura, así como haber tenido una fractura traumática pertrocanterea hace 20 años.**
- **EF: normal excepto por reflujo HY y edemas bilaterales mínimos sin clara fóvea.**

Fractura subtrocantérea de cadera derecha traumática antigua

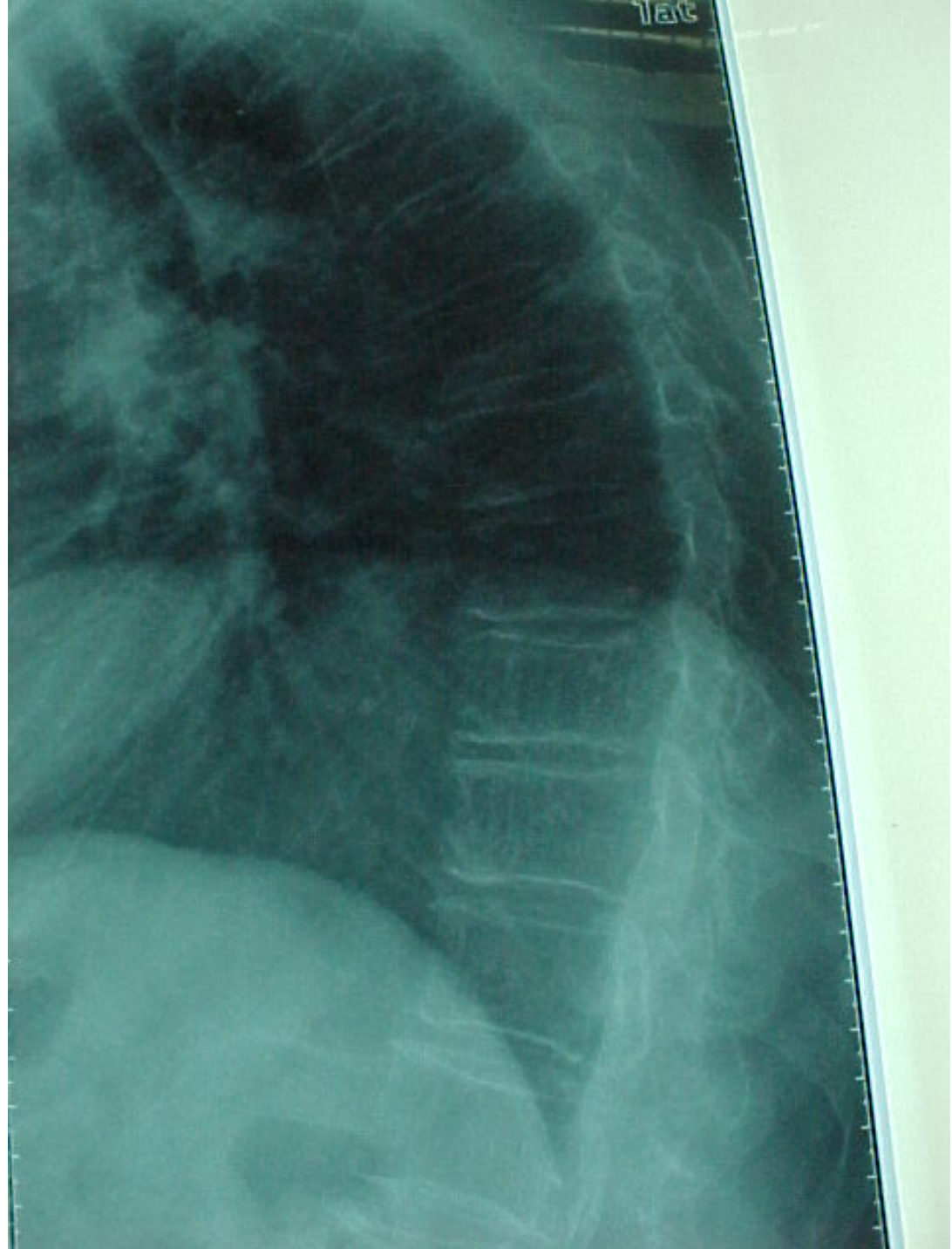


**Rx de columna
dorsal:
evidencia:**

Cierta cifosis dorsal

**Signos de osteopenia
(bordes marcados,
prominencia de
travéculas verticales y
espacios
intervertebrales
ensanchados)**

**Sin clara fractura
vertebral**



Densitometría: osteoporosis de columna grave y cadera

	BMC	T-escore
Cuello fémur	0,5626	- 2,56
Trocánter	0,4541	- 1,38
T Wards	0,3789	-1,06
L2	0,5646	- 3,96
L3	0,7481	- 2,62
L4	0,3546	- 1,75

Estudio etiológico:

- **Hemograma:** Hb 11.7 VCM 92; **VSG 67;** reticulocitos disminuidos
- **Bioquímica:** Cr, Ca, P y FA normales
- **Calciuría de 24 horas:** normal
- **PFT:** T4 total 8,7; T4 libre 0,8; TSH 2.0
- **Proteinograma:** ausencia de pico monoclonal
- **Estradiol < 5 ng/ml**
- **PTH intacta 22; Vitamina D 18,82**

Estudio del mecanismo patogénico

- **Reabsorción aumentada:**
 - **Desoxipiridinolina 16,4 (3-7,4)**
 - **Déficit estrogénico**
- **Formación ósea normal (no aumentada):**
 - **Osteocalcina 5,56 (2-12)**
 - **Fosfatasa alcalina ósea 15,07 (7,50-17)**
 - **por déficit de vitamina D**
 - **Edad y pluripatología**
 - **¿otros?**

Juicio clínico: osteoporosis grave no complicada

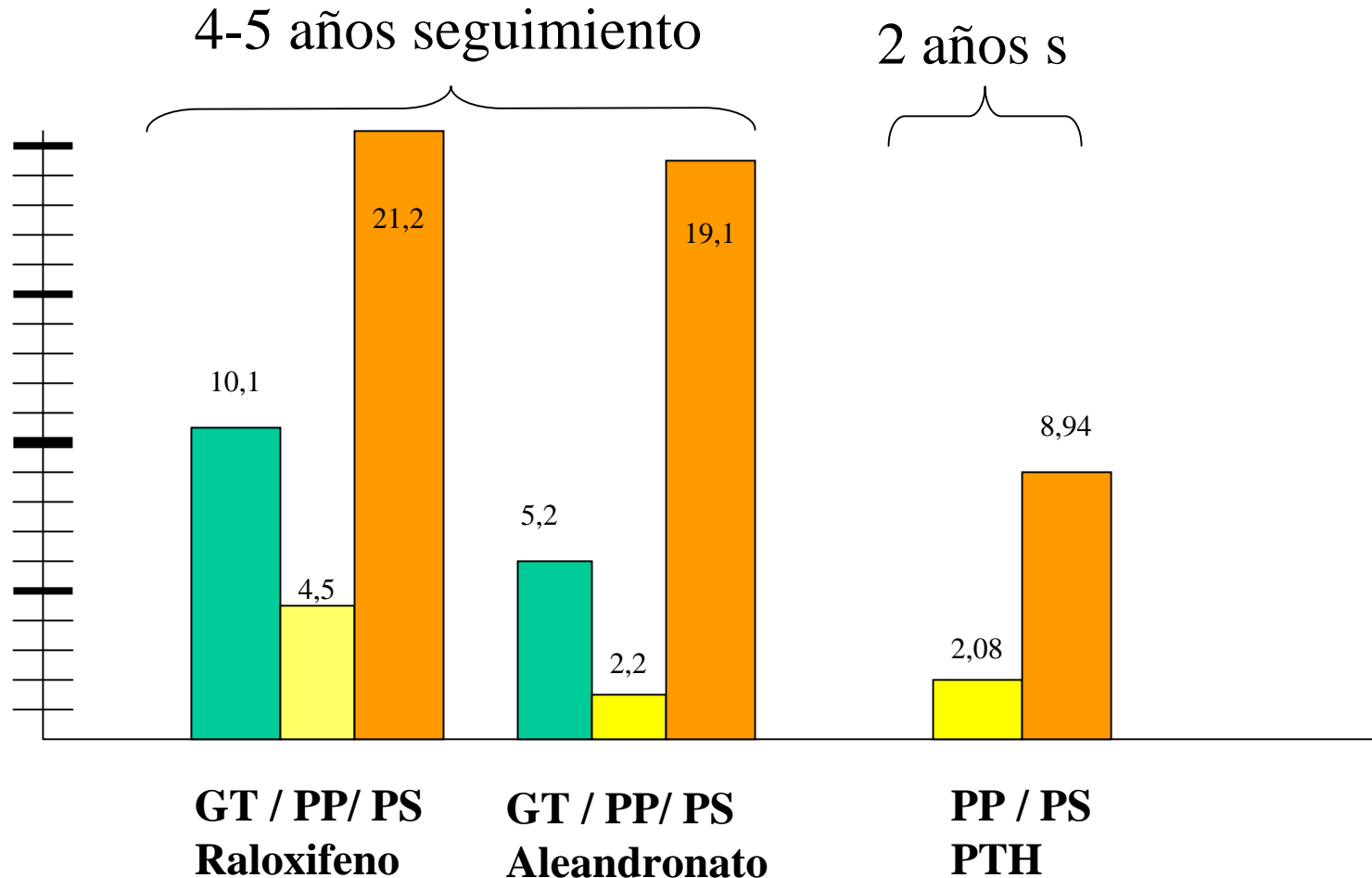
Osteopenia radiológica

T-score < -3,5

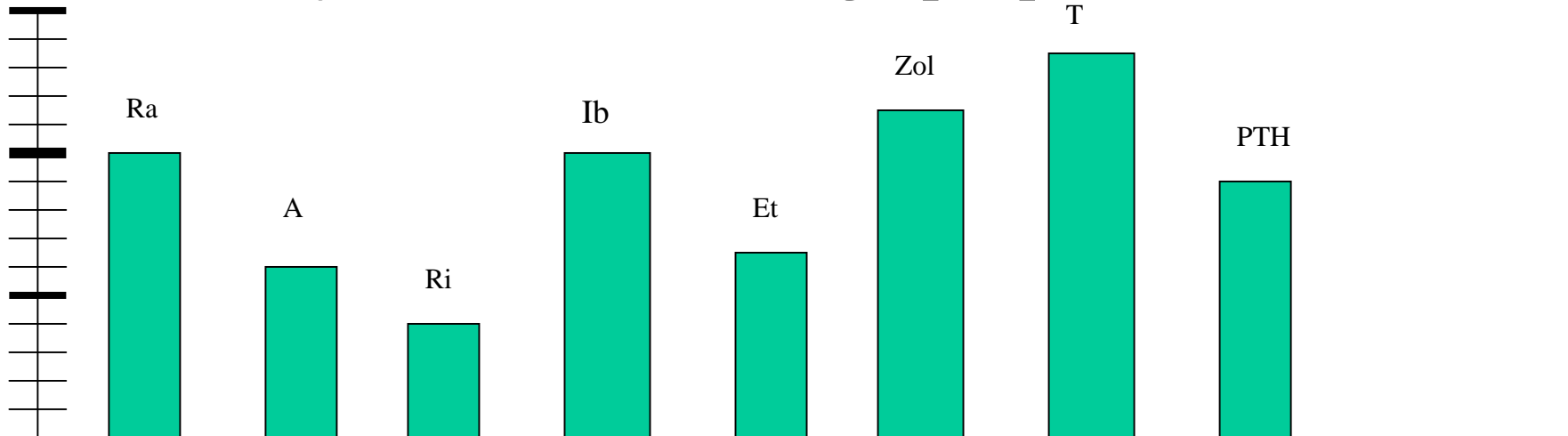
**Mecanismo: reabsorción aumentada
con formación desacoplada. Déficit
estrogénico mas otra alteración**

**¿Trataría esta paciente? ¿sobre
que bases elegiría la terapéutica?**

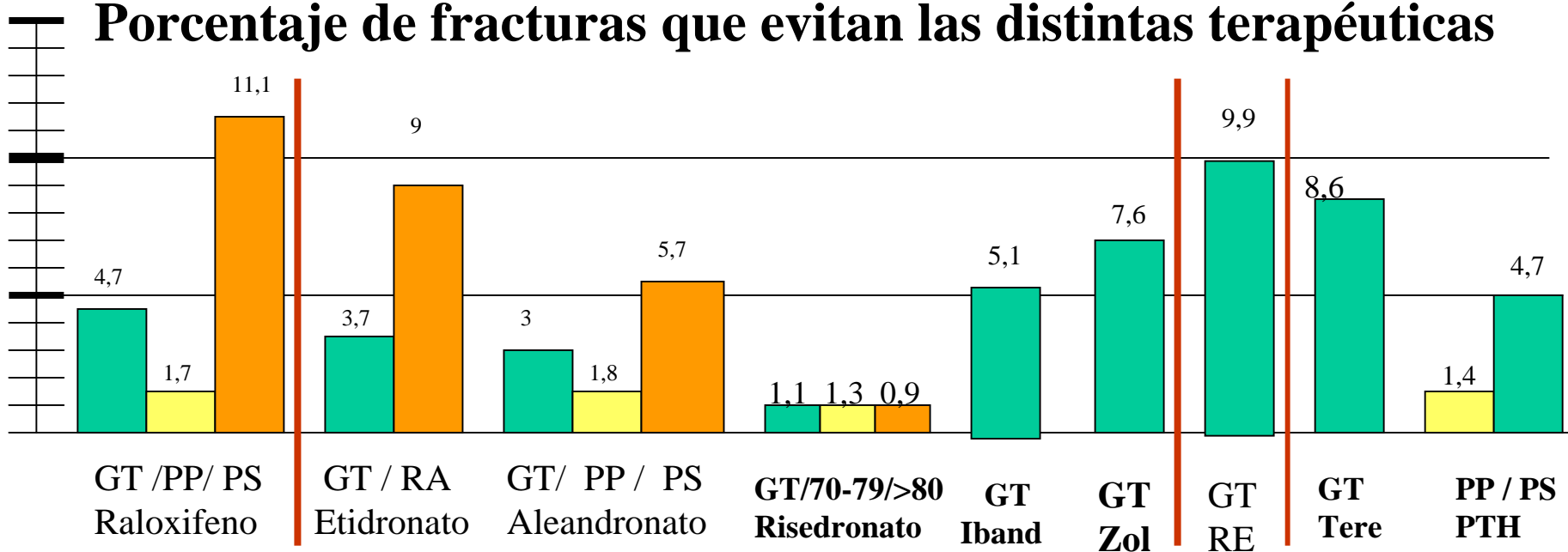
Incidencia de fracturas en placebo, sin y con fractura, en los ensayos



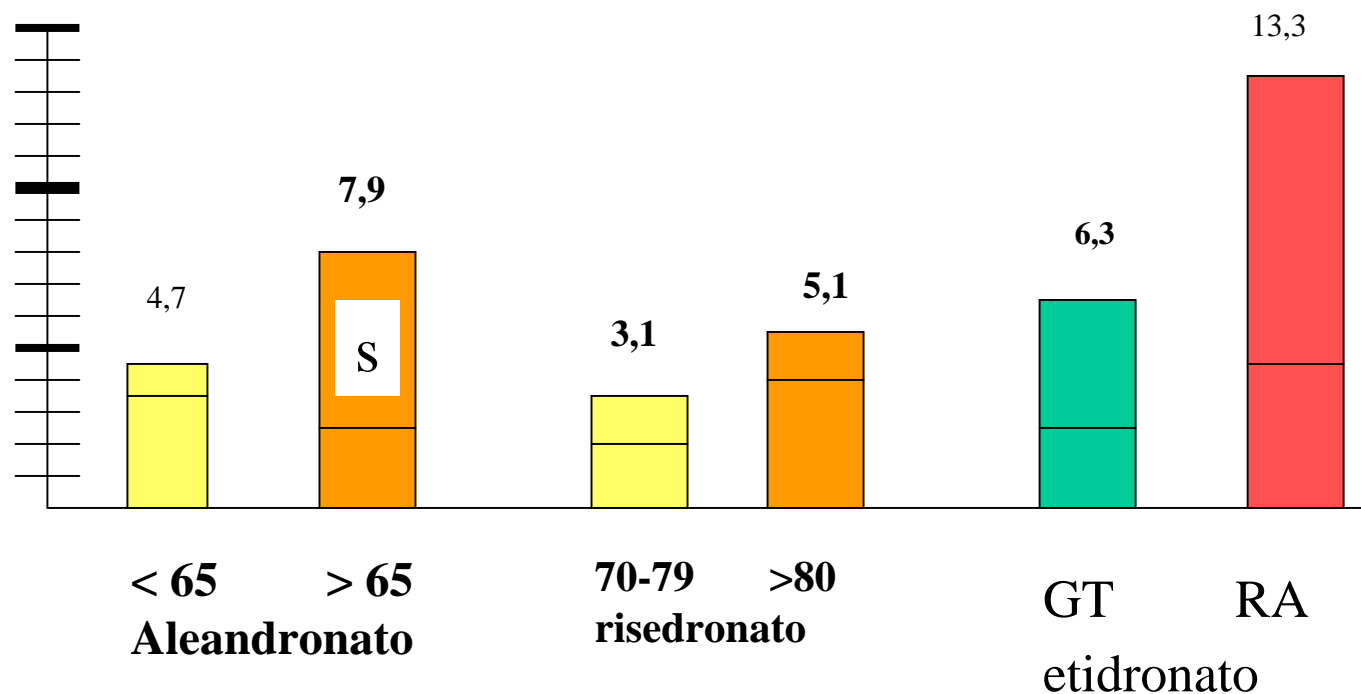
Porcentaje de fracturas en los grupos placebo



Porcentaje de fracturas que evitan las distintas terapéuticas



La incidencia de fracturas esta influenciada por la edad y el nivel de riesgo del paciente

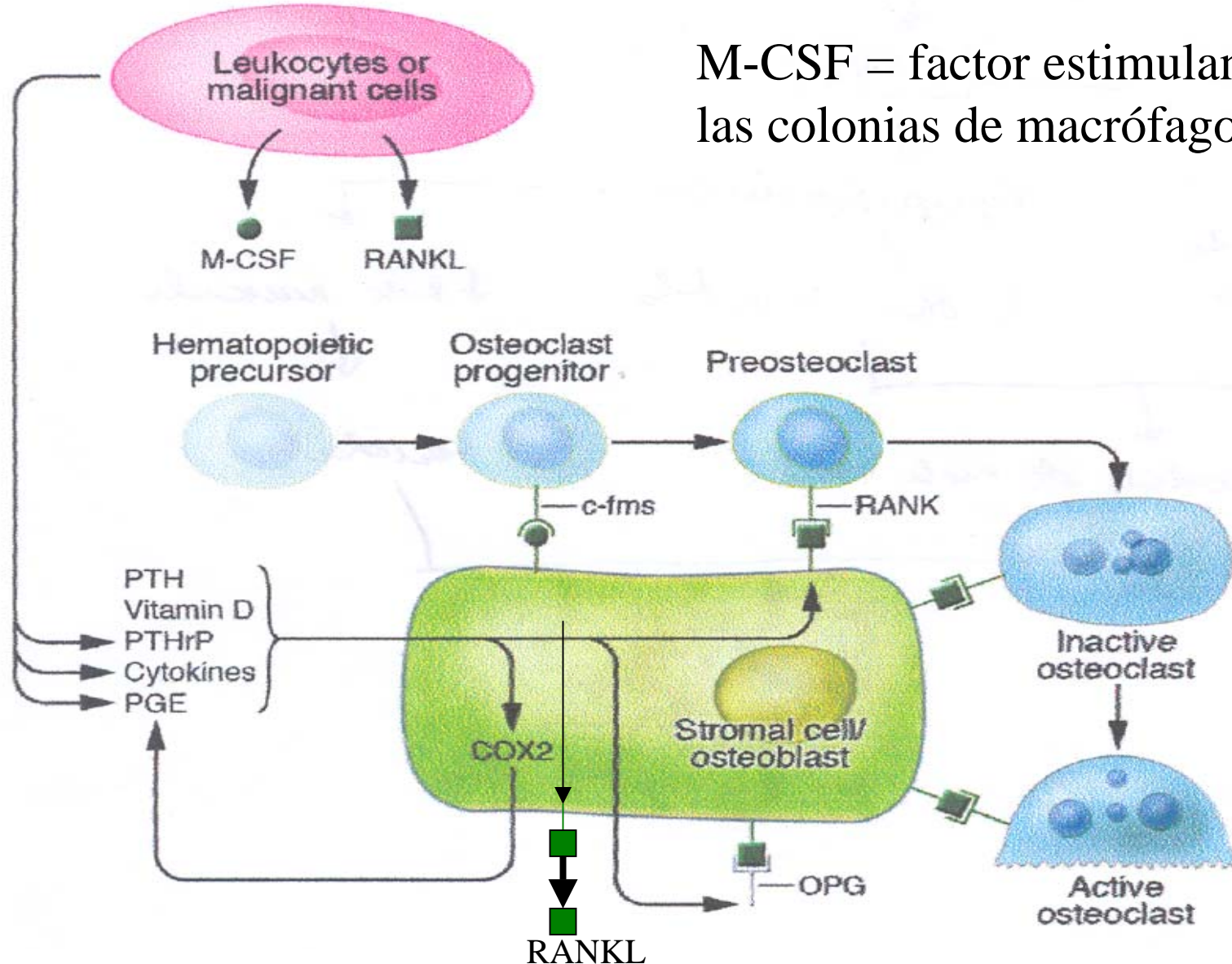


¿cuál sería su decisión terapéutica?

Fin de presentación

Naturalmente intervienen más factores

M-CSF = factor estimulante de las colonias de macrófago



Terapeutica antireabsortiva

Estrogenos-raloxifeno

Bifosfonatos orales y parenterales

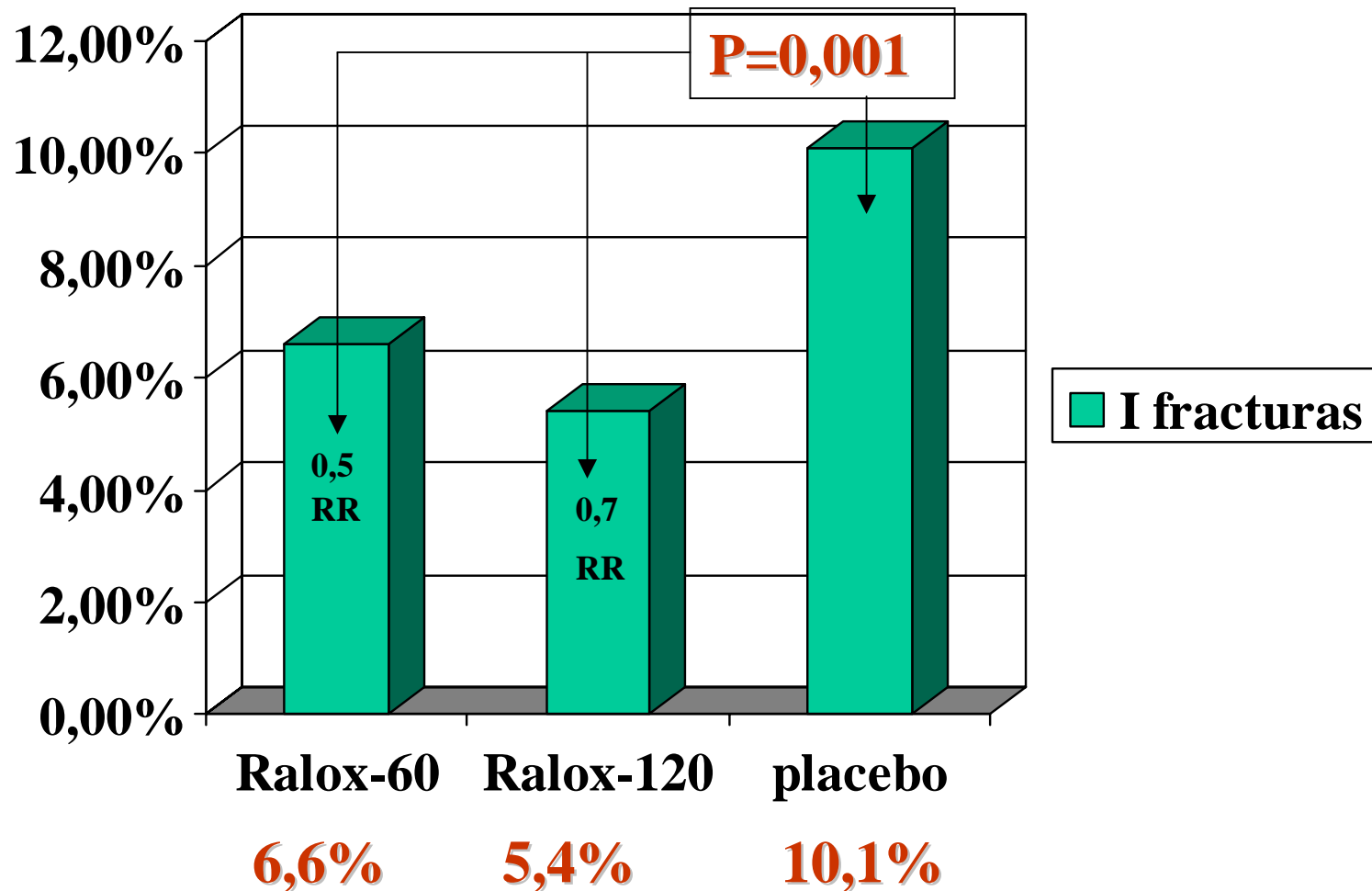
Ranelato de estroncio

calcitonina

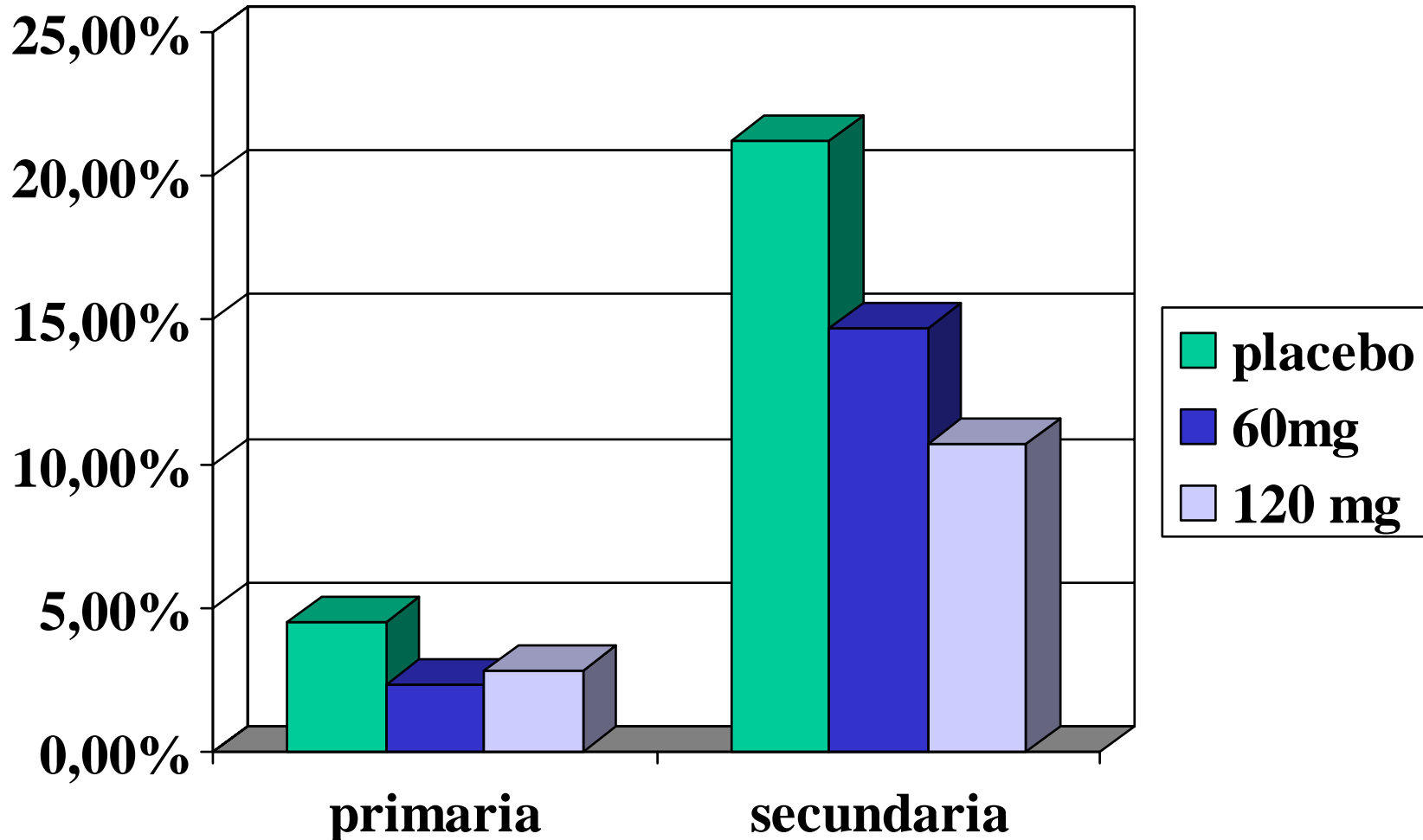
Raloxifeno (MORE)

6.828 de 31 a 80 años, **un subgrupo con T score – 2,5 sin necesidad de fractura.**

Incidencia de fractura

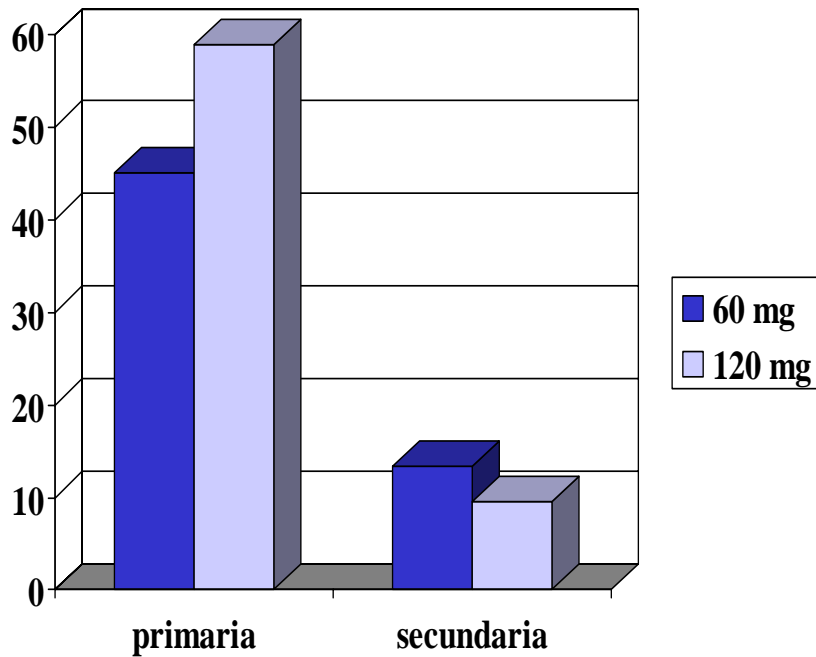


La eficacia fue mayor en prevención secundaria

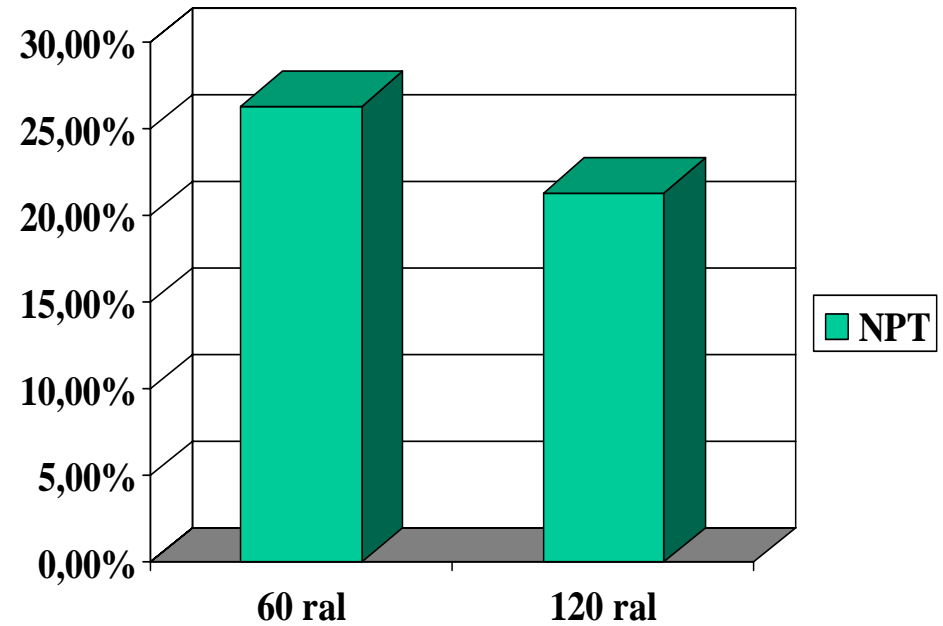


Raloxifeno: numero de paciente a tratar

P. primaria y secundaria

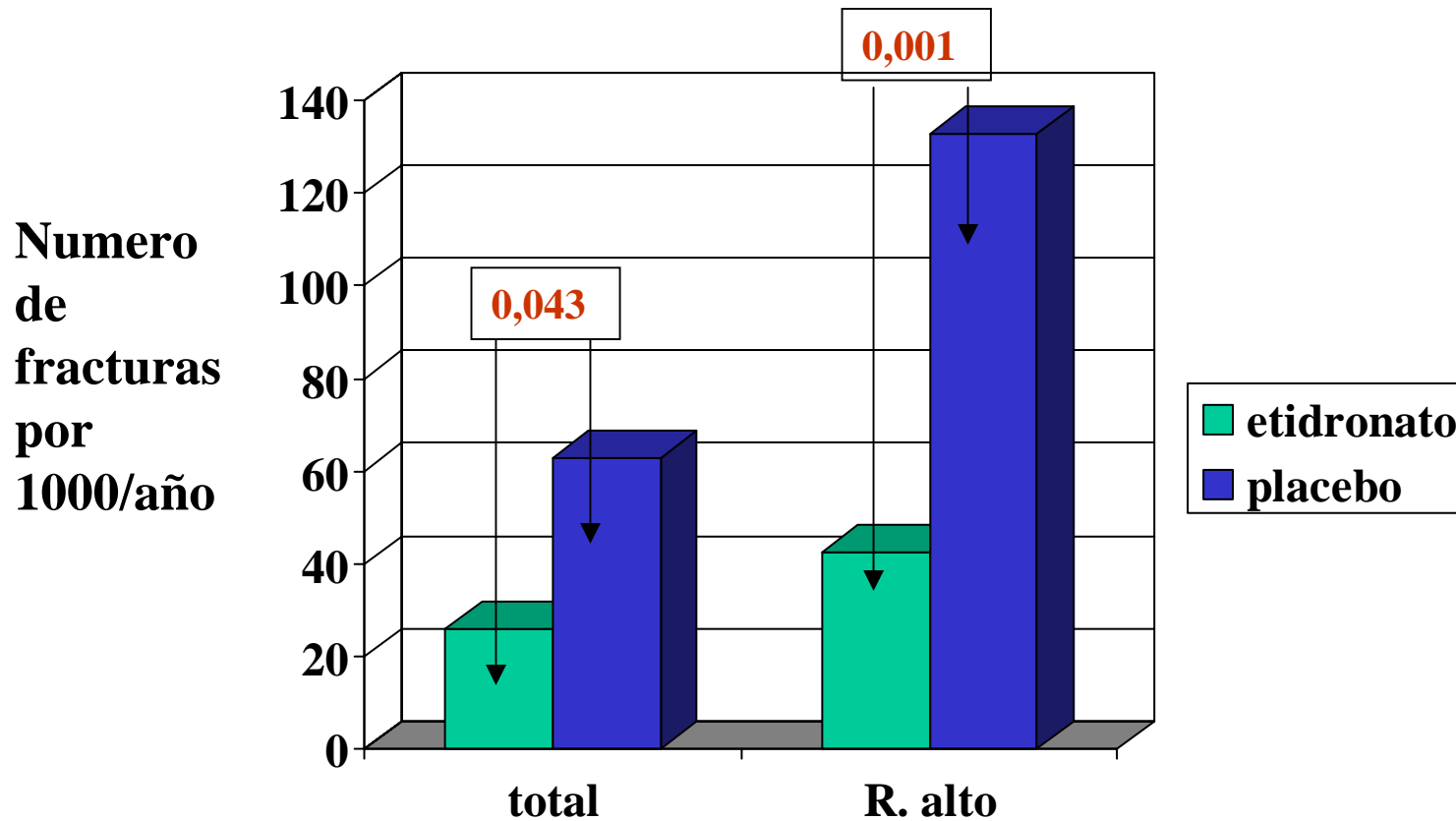


Según dosis



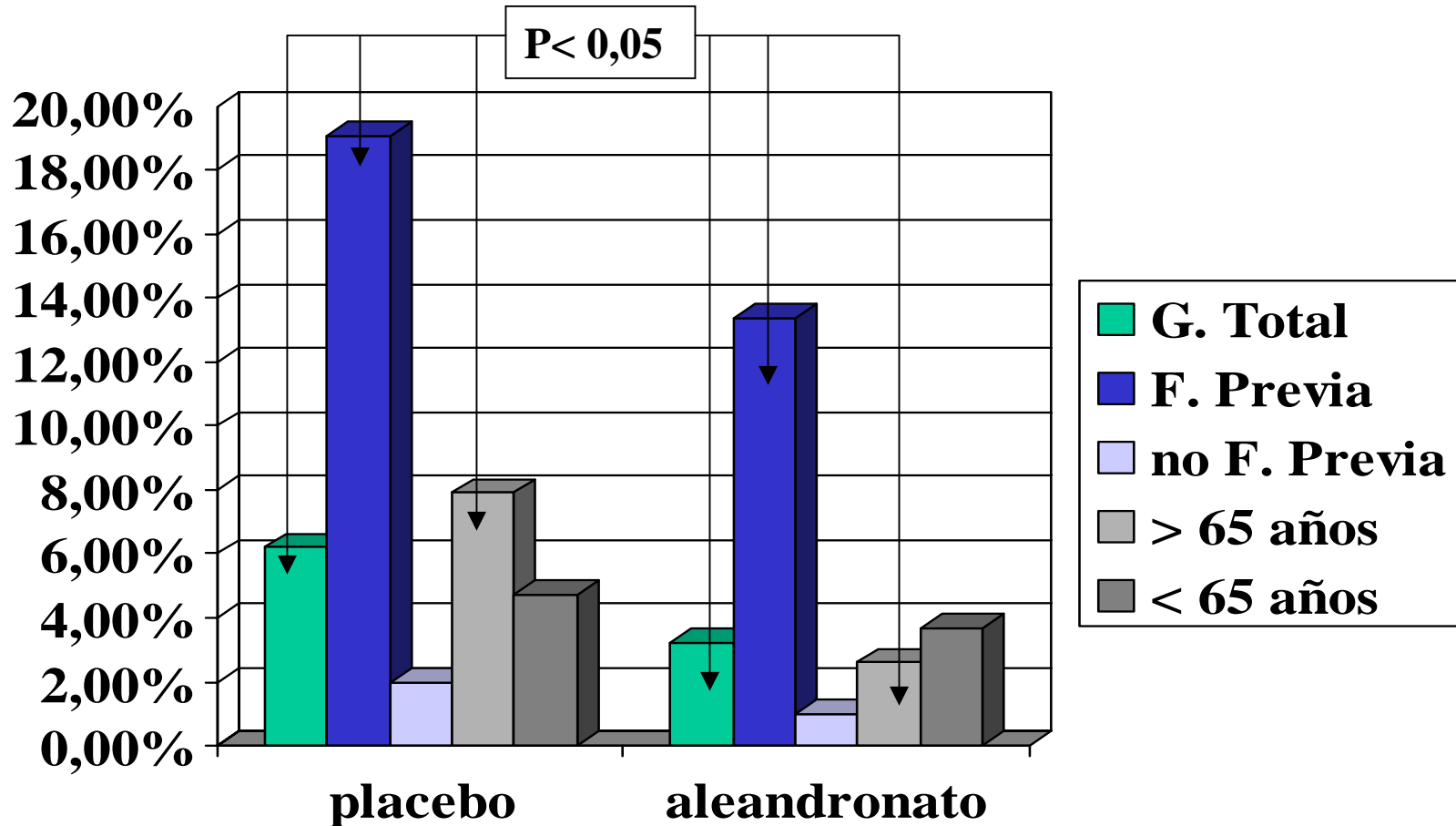
Etidronato versus placebo.

Frecuencia de fracturas

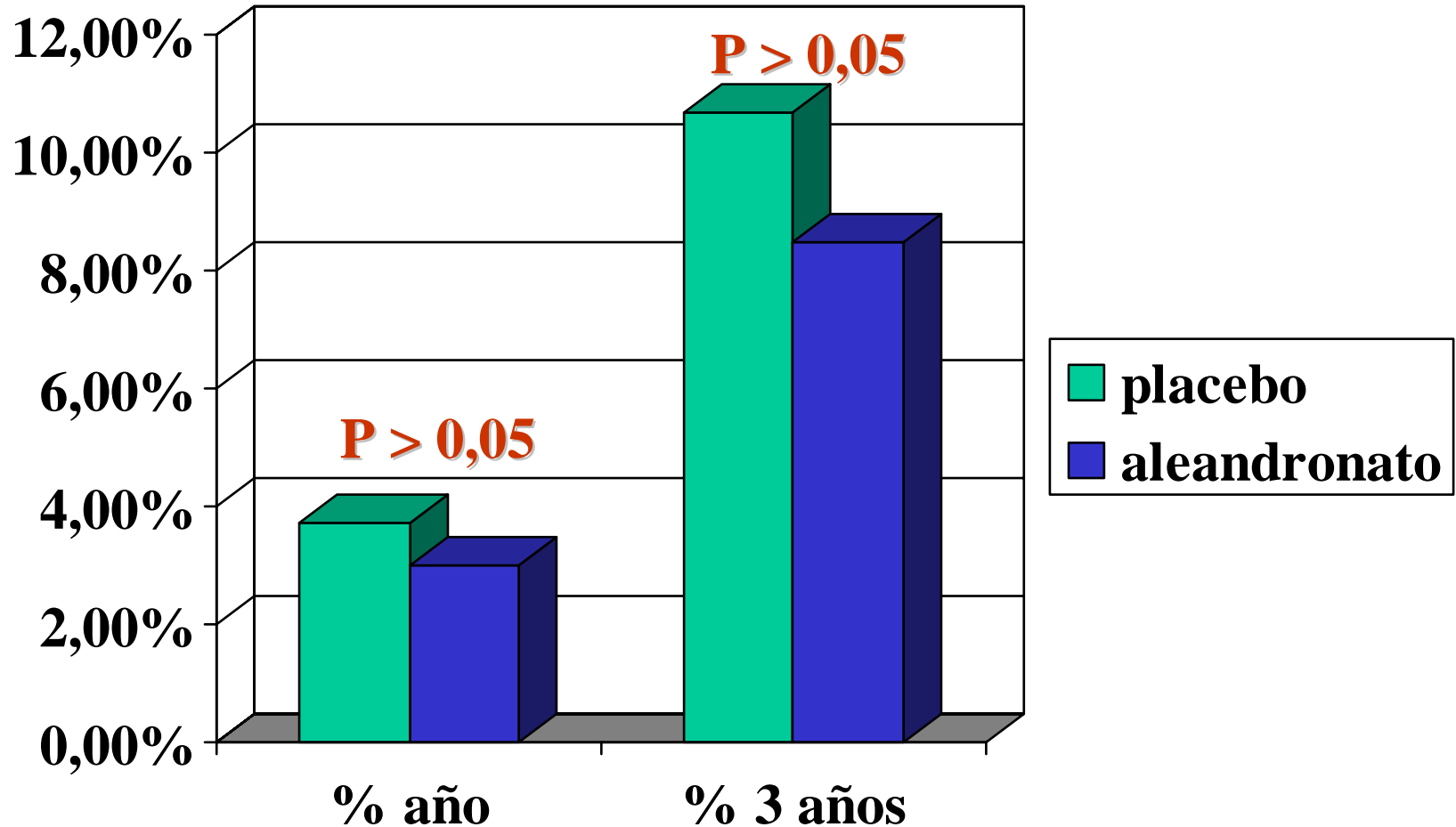


Aleandronato v placebo

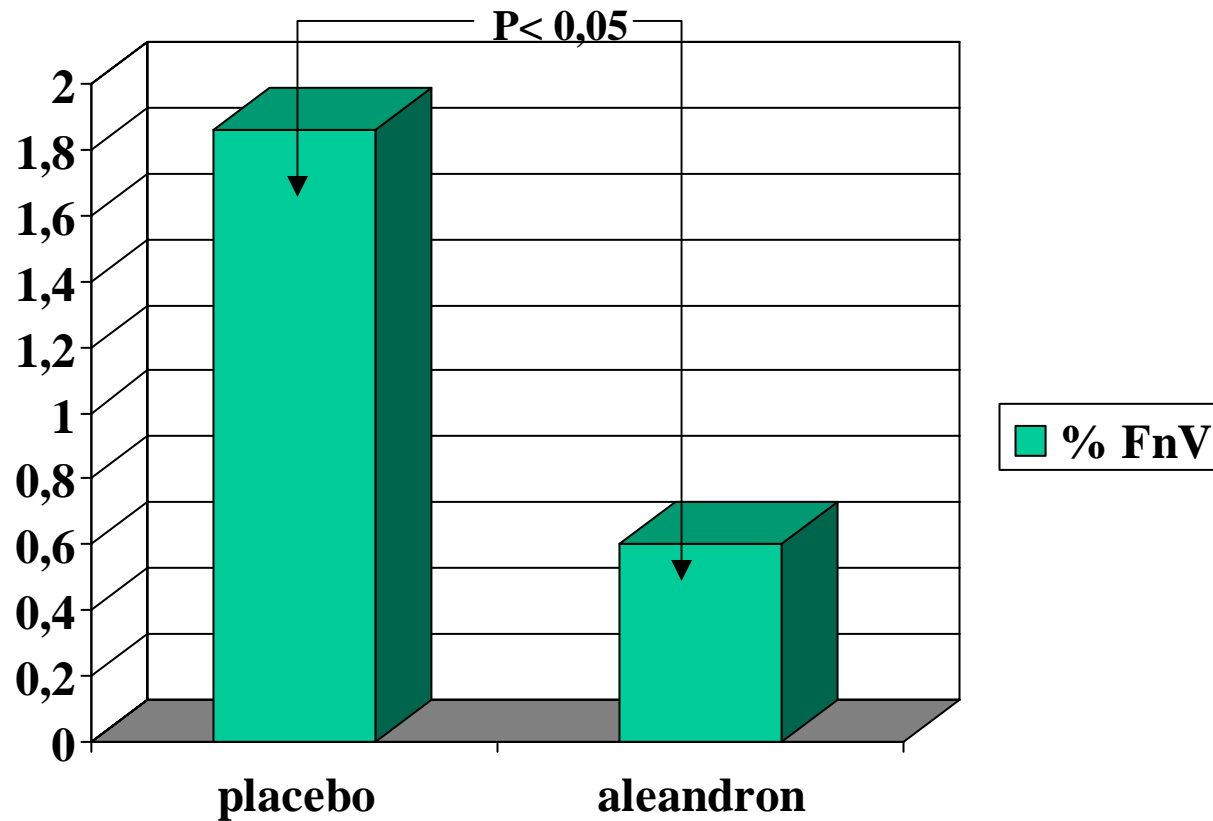
Mujeres con 5 años de posmenopausia y T-score menor de -2,5 de 45 a 80 años



Ineficacia en Fracturas no vertebrales



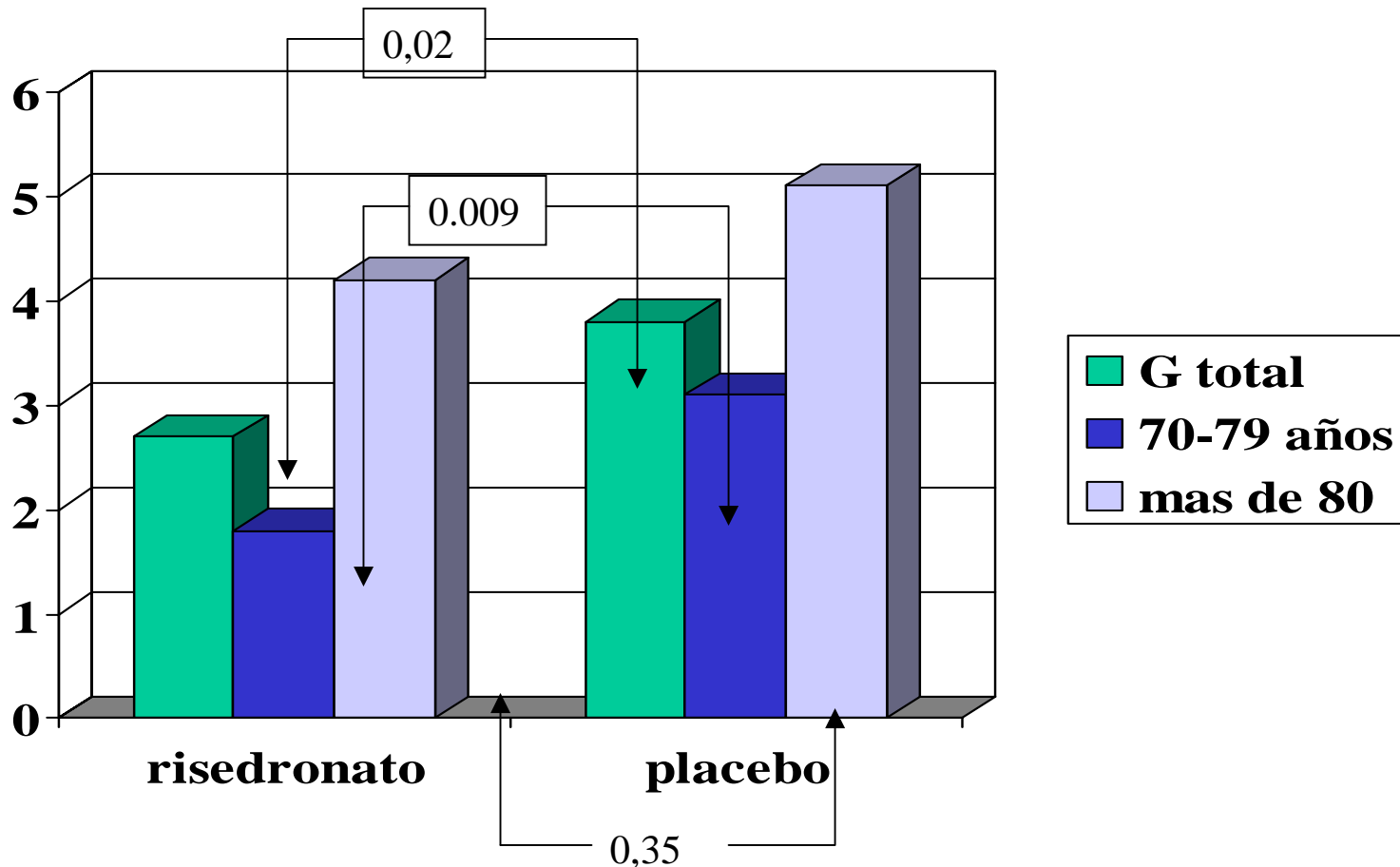
Metaanálisis: Aleandronato versus placebo en Fracturas no Vertebrales en mujeres.



Demostró diferencias significativas, aunque la incidencia en ambos grupos fue baja

Shafiro y col (J Bone Miner Res 1995; 10: suplemento: s176-s176 Abstract

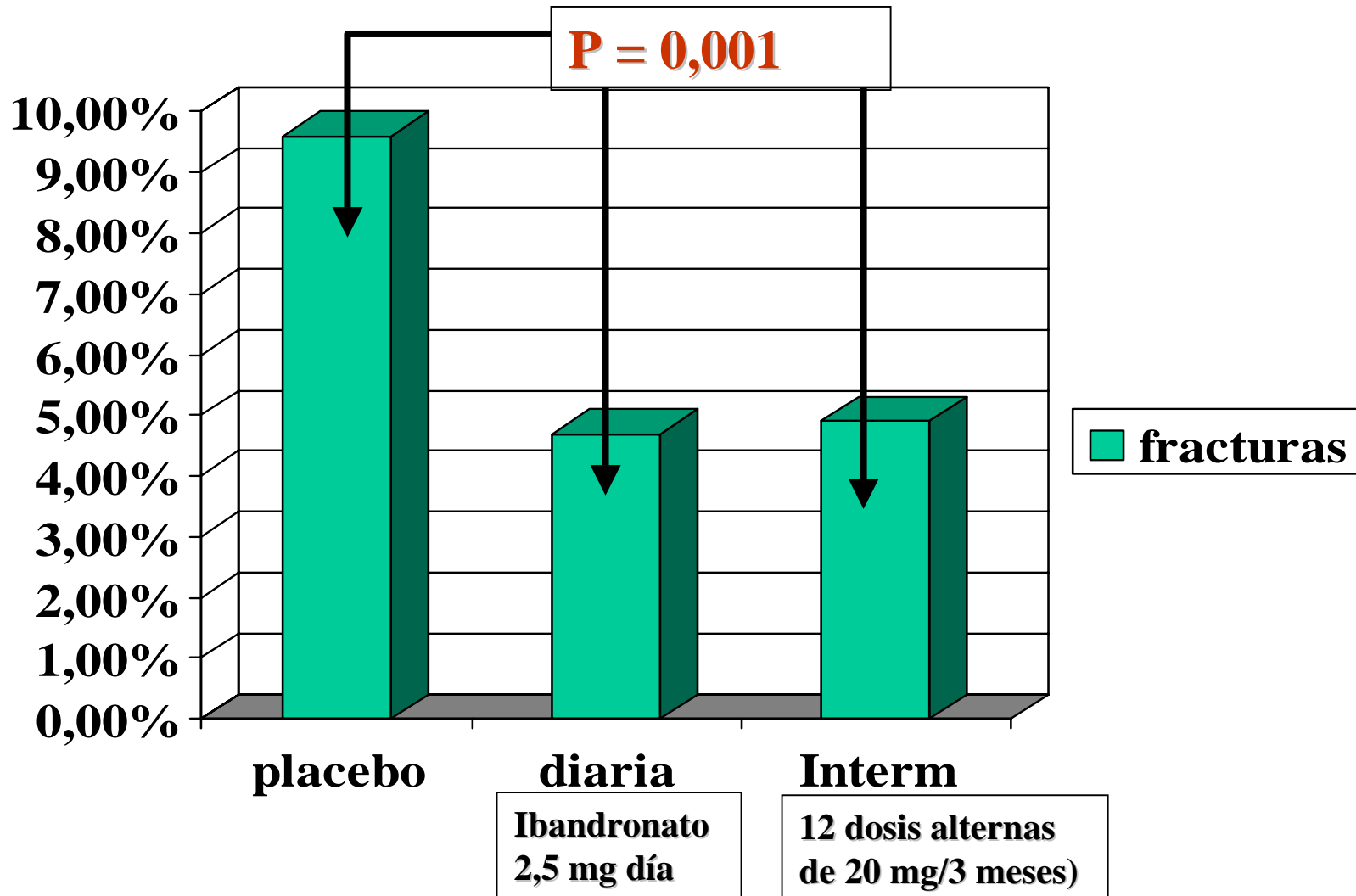
Risedronato en mayores de 70 años: Resultados favorables:



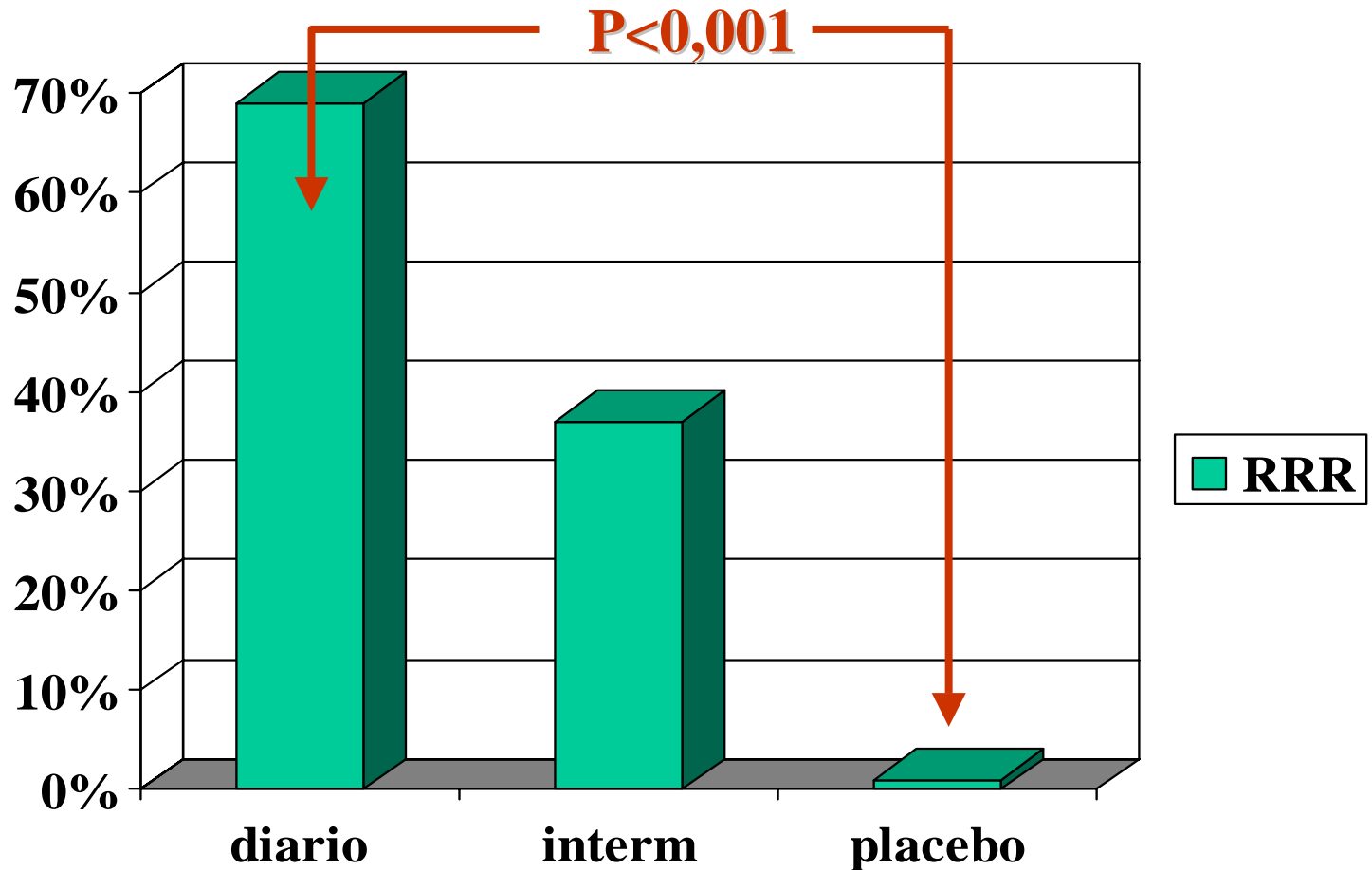
Harris y col. JAMA, Oct 13, 1999. Vol 282; 1344-1352 (sólo mujeres)

Ibandronato versus placebo en

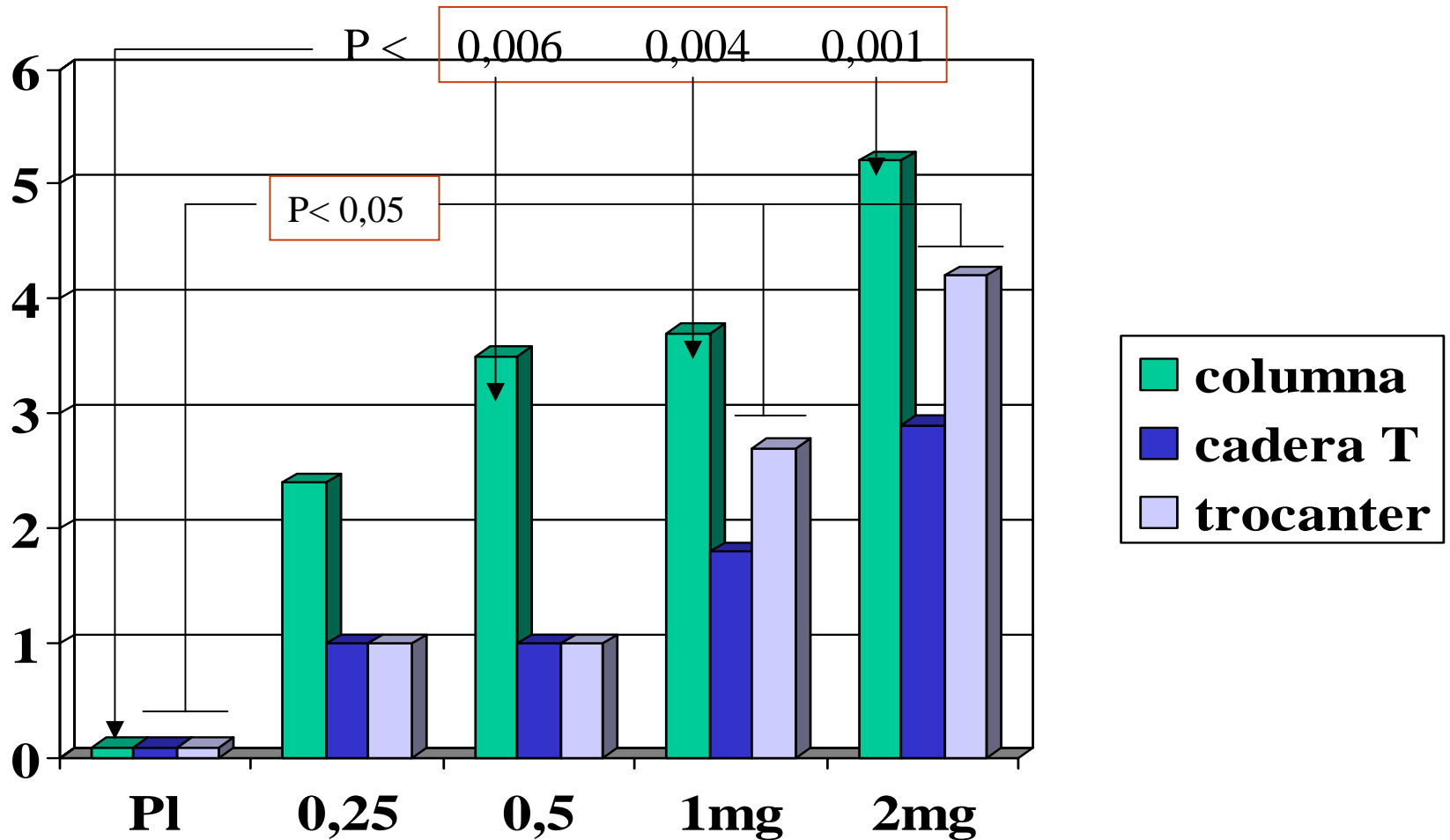
2.946 con 5 años de menopausia de 55 a 80 años con 1-4 fracturas y T-escore < -2,5 en mas de una vértebra lumbar



Ibamdronato: Fracturas no vertebrales: (subgrupo con T-escore < -3)

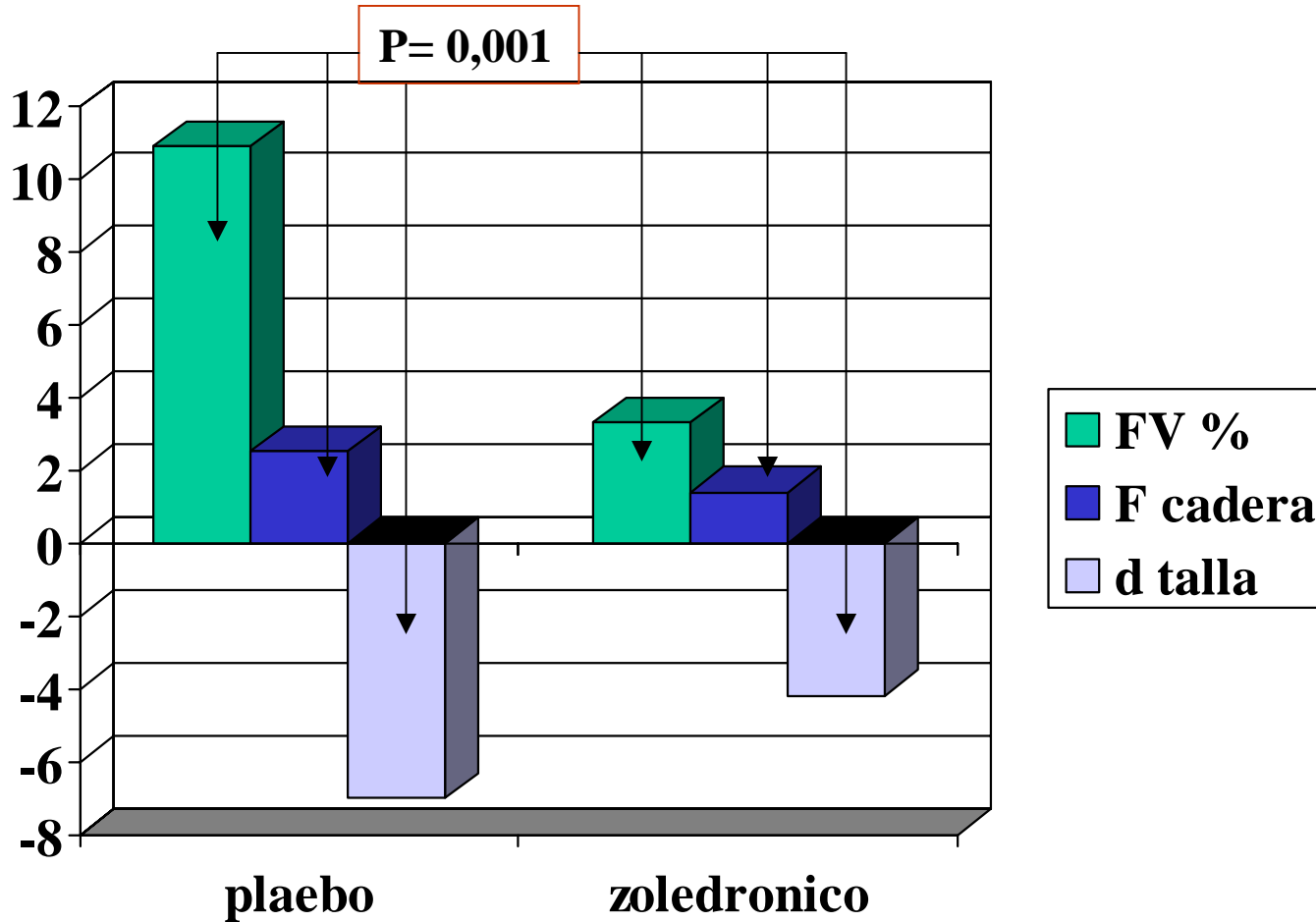


Ibandronato IV cada 3 meses en postmenopausicas con osteoporosis de 64 años de edad media



La excreción urinaria de C-telopeptido y N-telopeptido descendieron al mes con todas las dosis y se correlacionó con la ganancia de DMO al año. El descenso de la osteocalcina fue más gradual

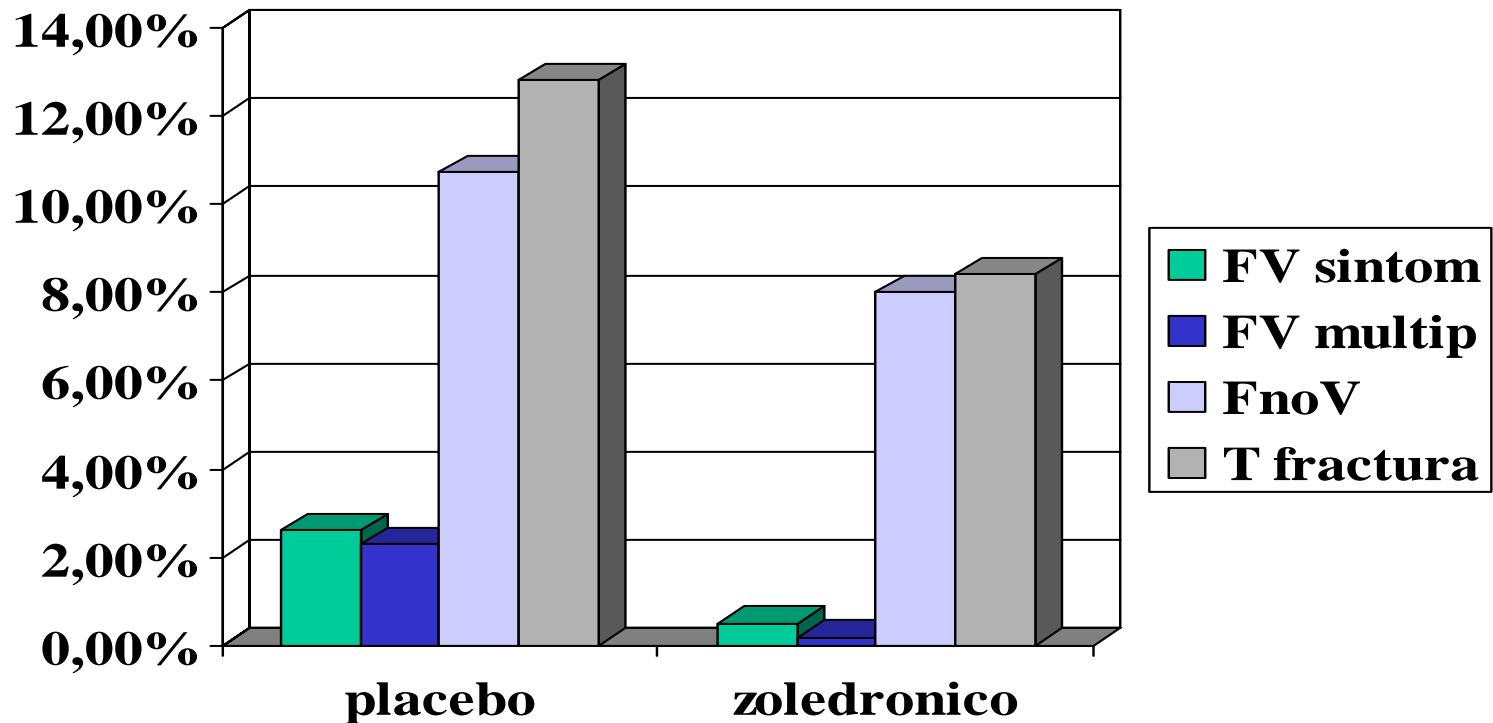
Áido zoledronio Tratamiento anual en osteoporosis posmenopausia



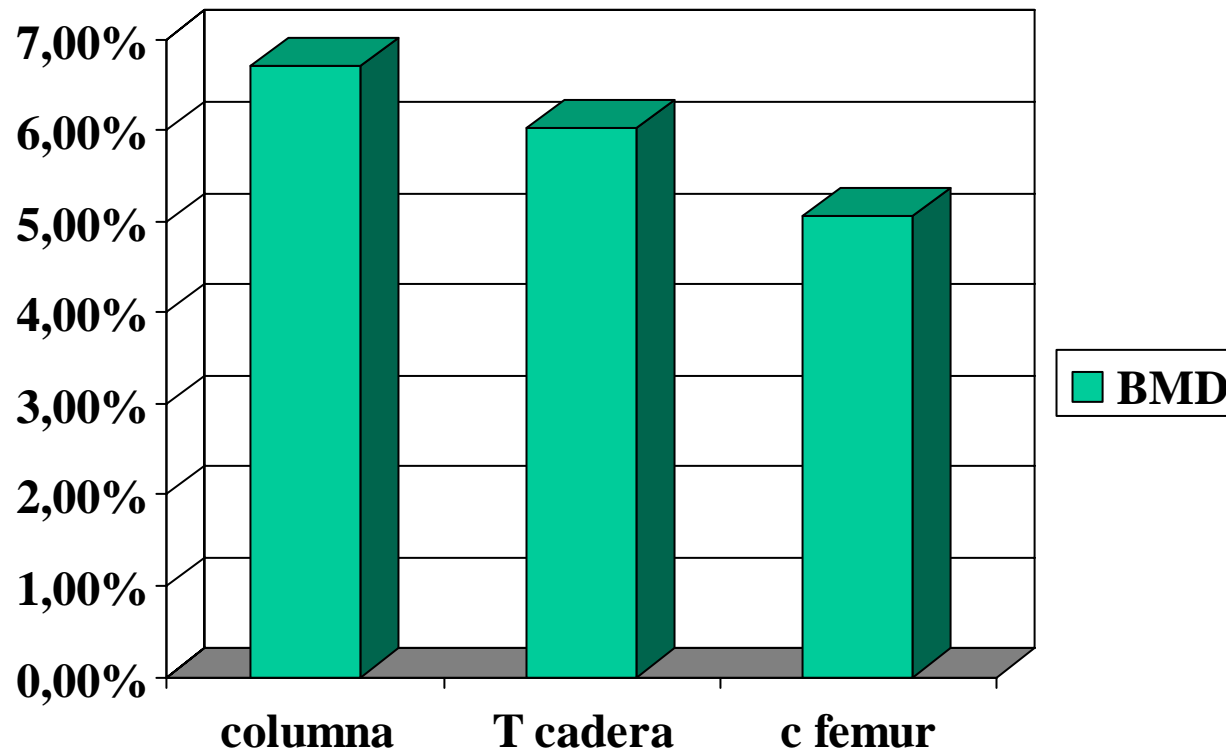
Azido zoledronico /placebo

objetivos secundarios

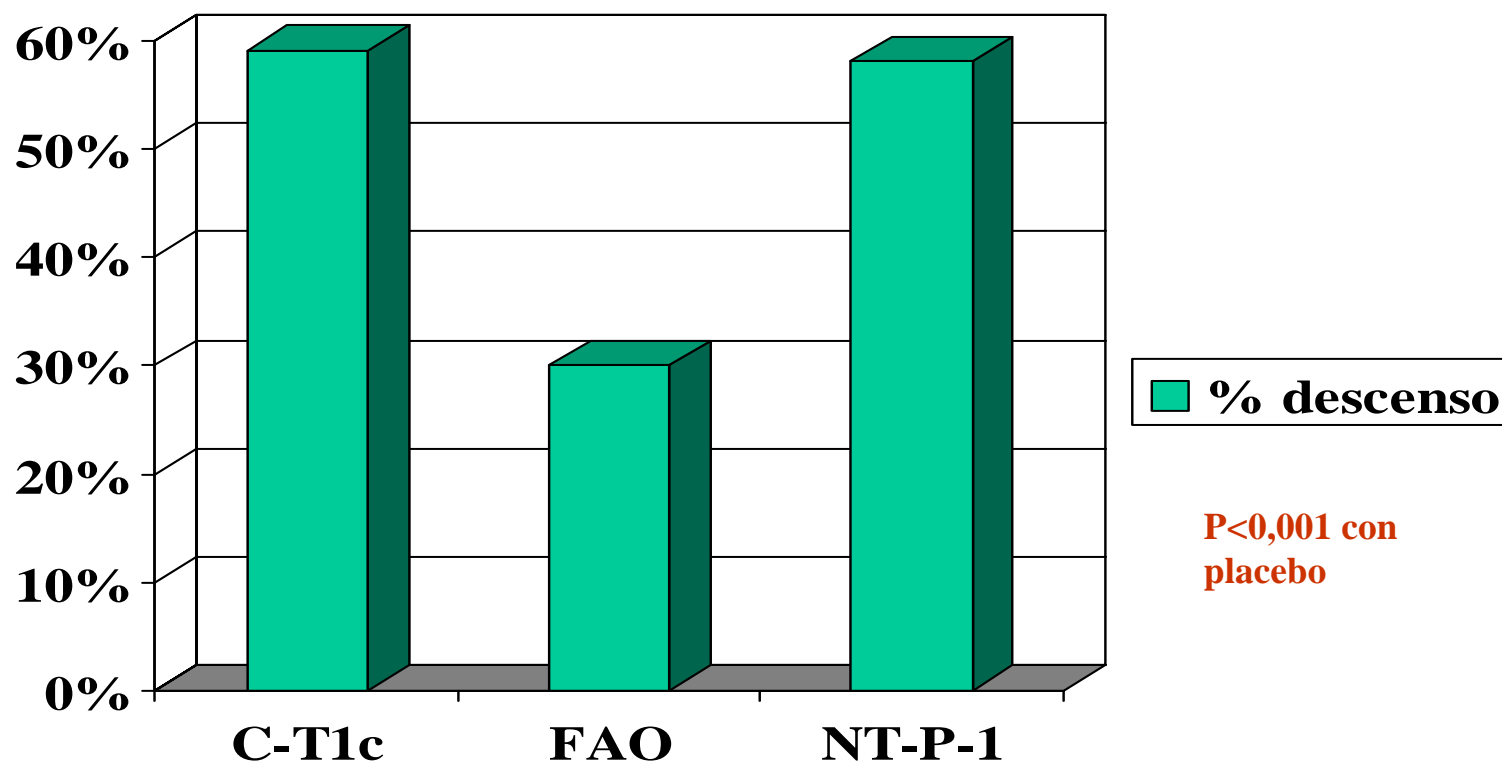
P < 0,001 para todas



Zolendrónico e incremento de BMD



Todos los marcadores de remodelado descendieron

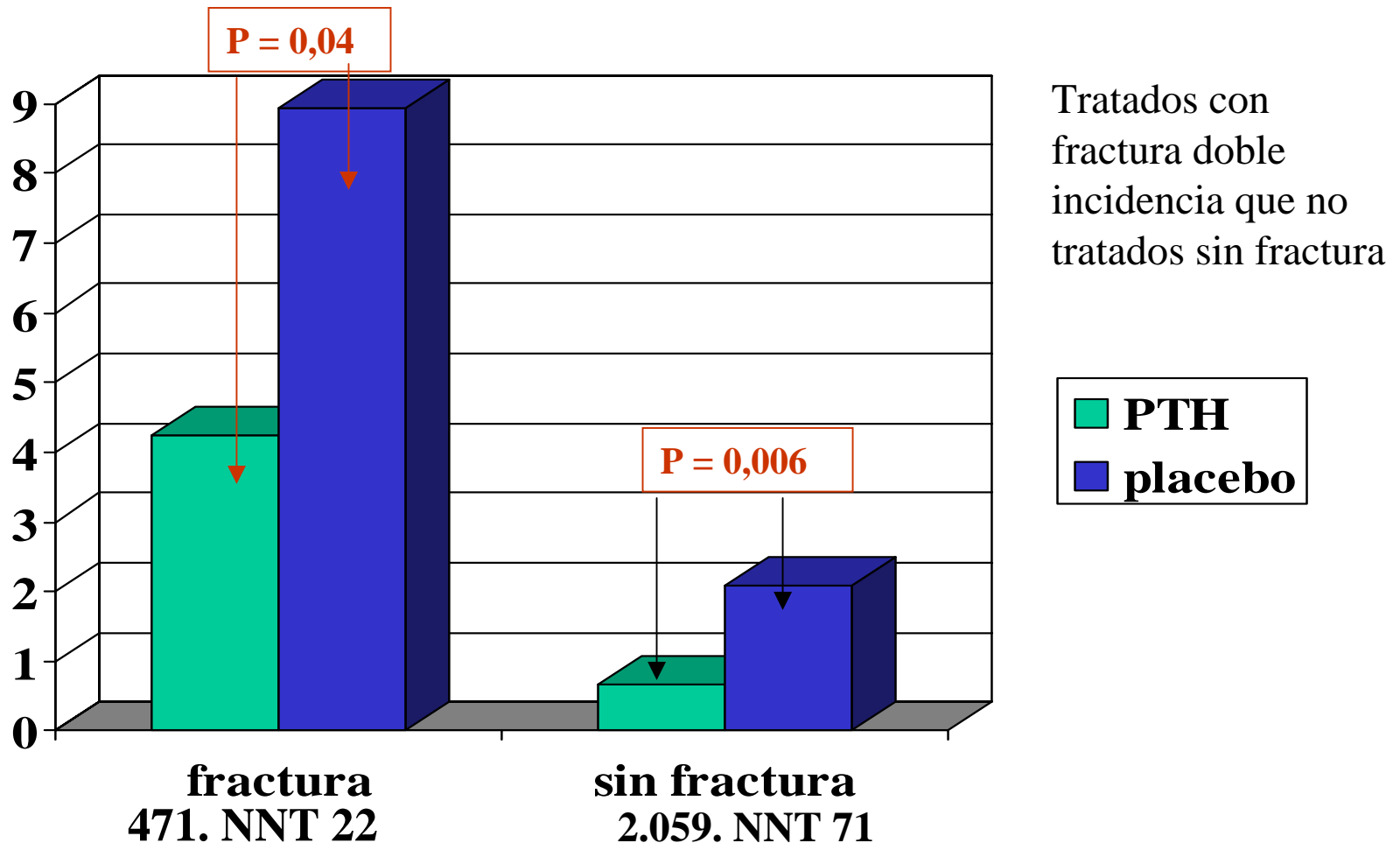


Efectos secundarios

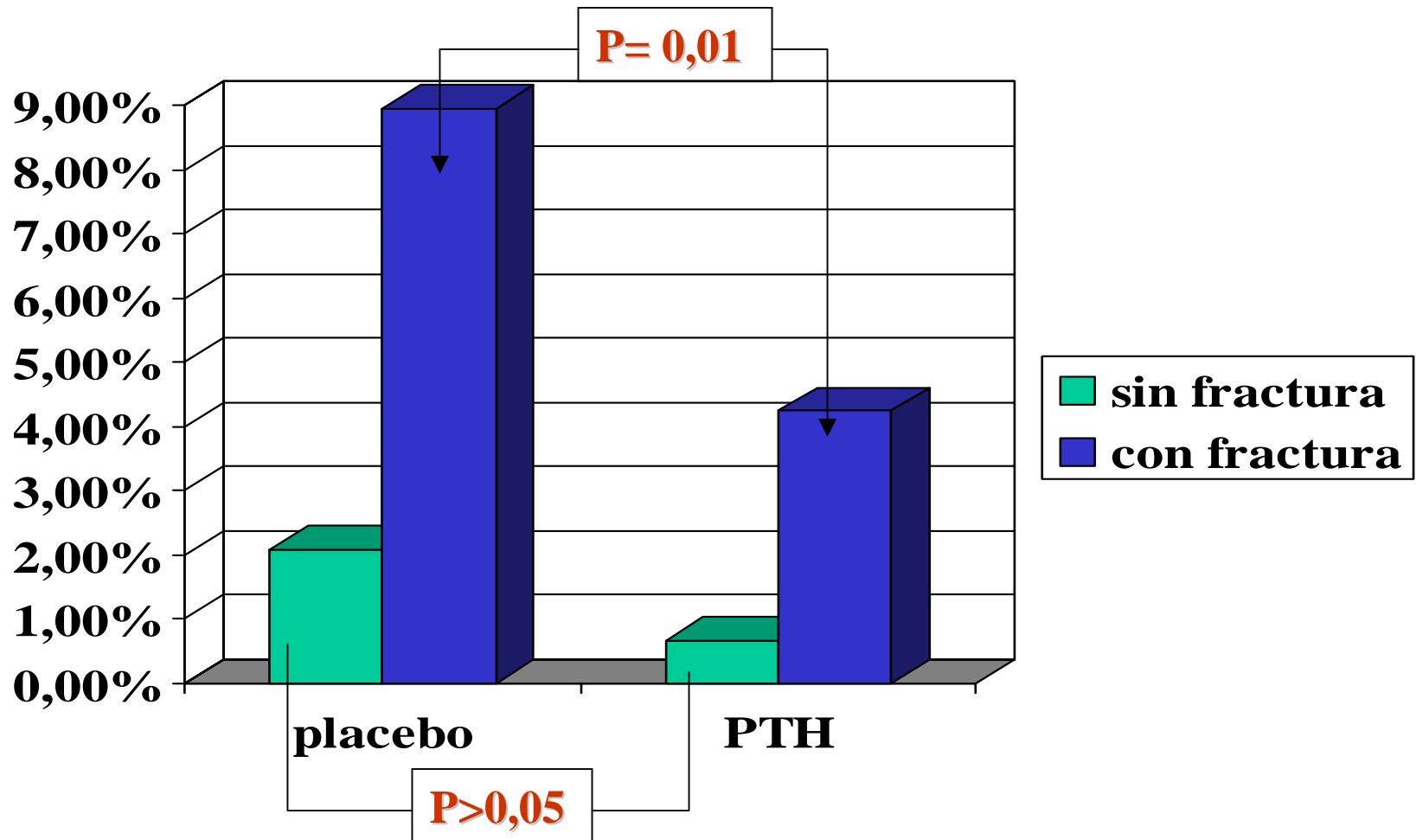
- Incremento significativo en la incidencia de FA previamente no descrito

Terapéutica osteoformadora

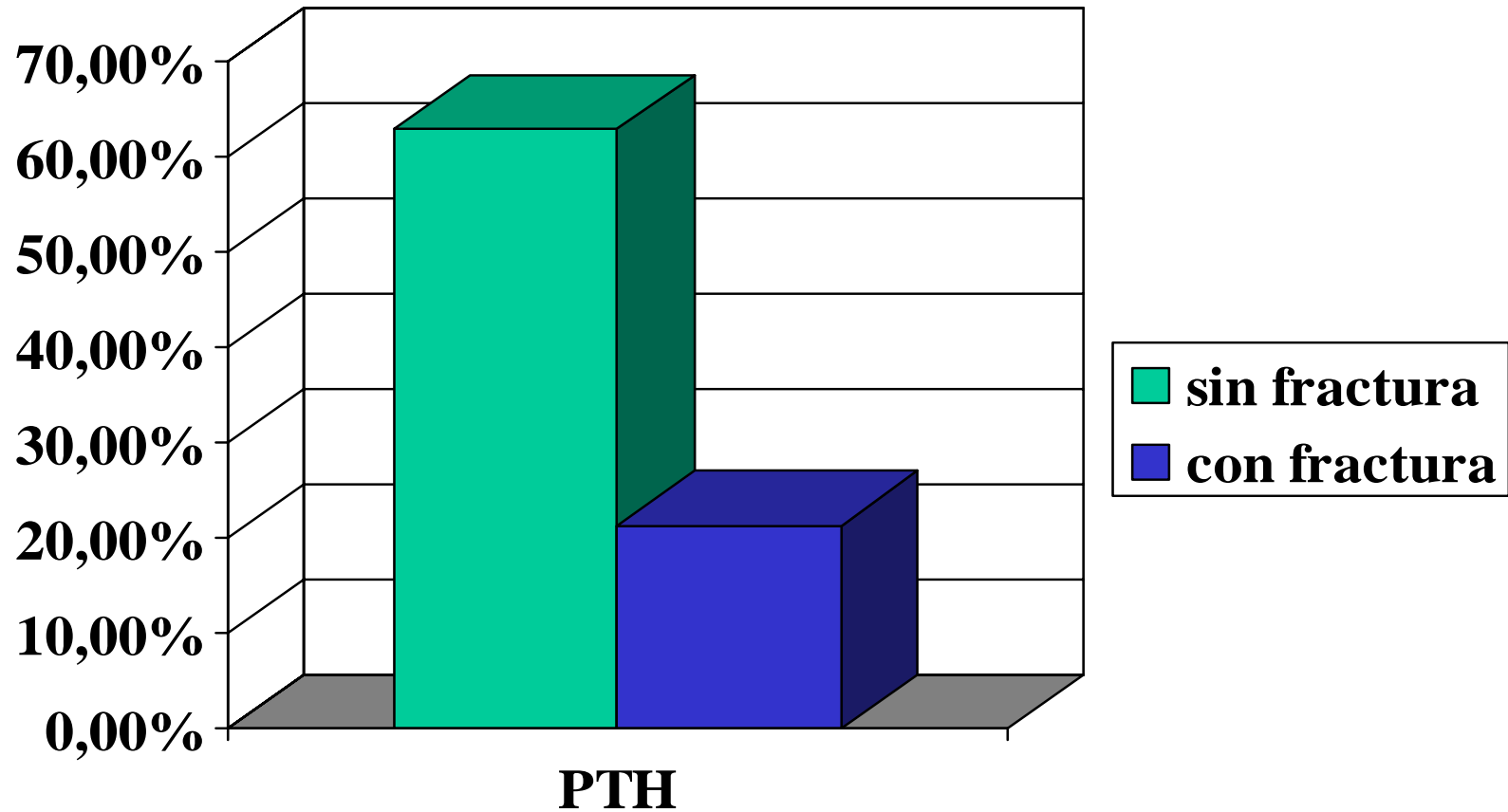
Estudio TOP: PTH contra placebo en mujeres con y sin fractura



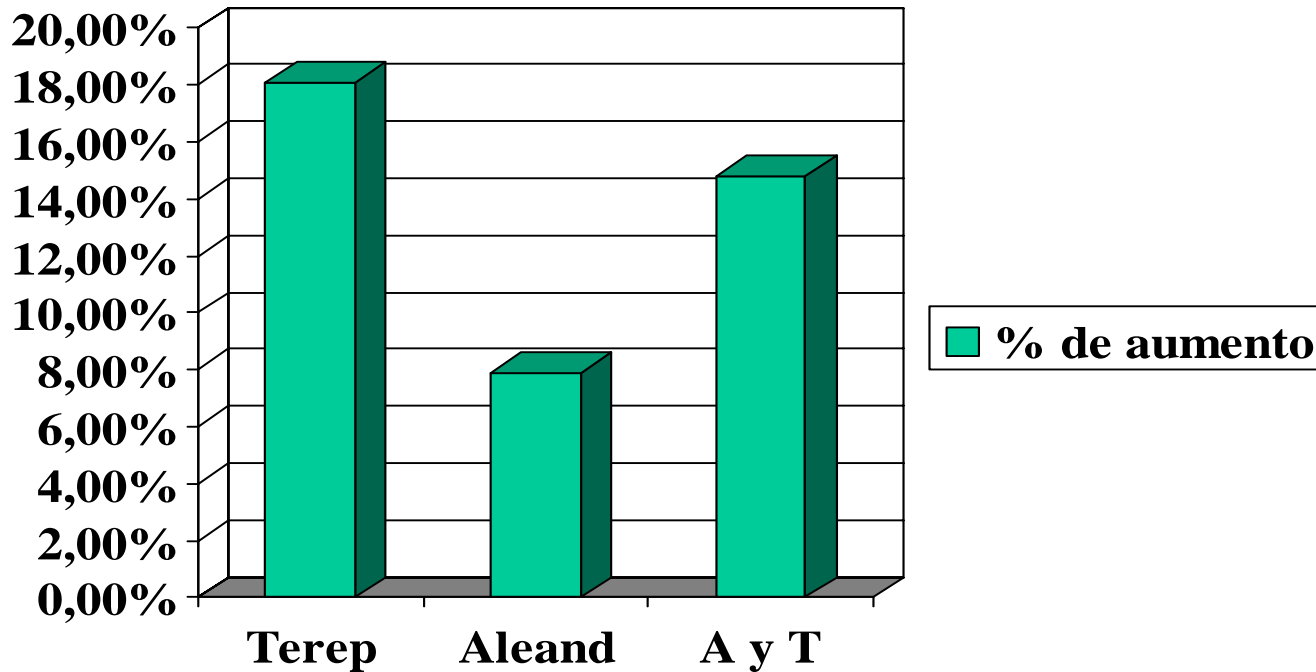
PTH 2056 sin fractura y 471 con ella



NPT con y sin fractura

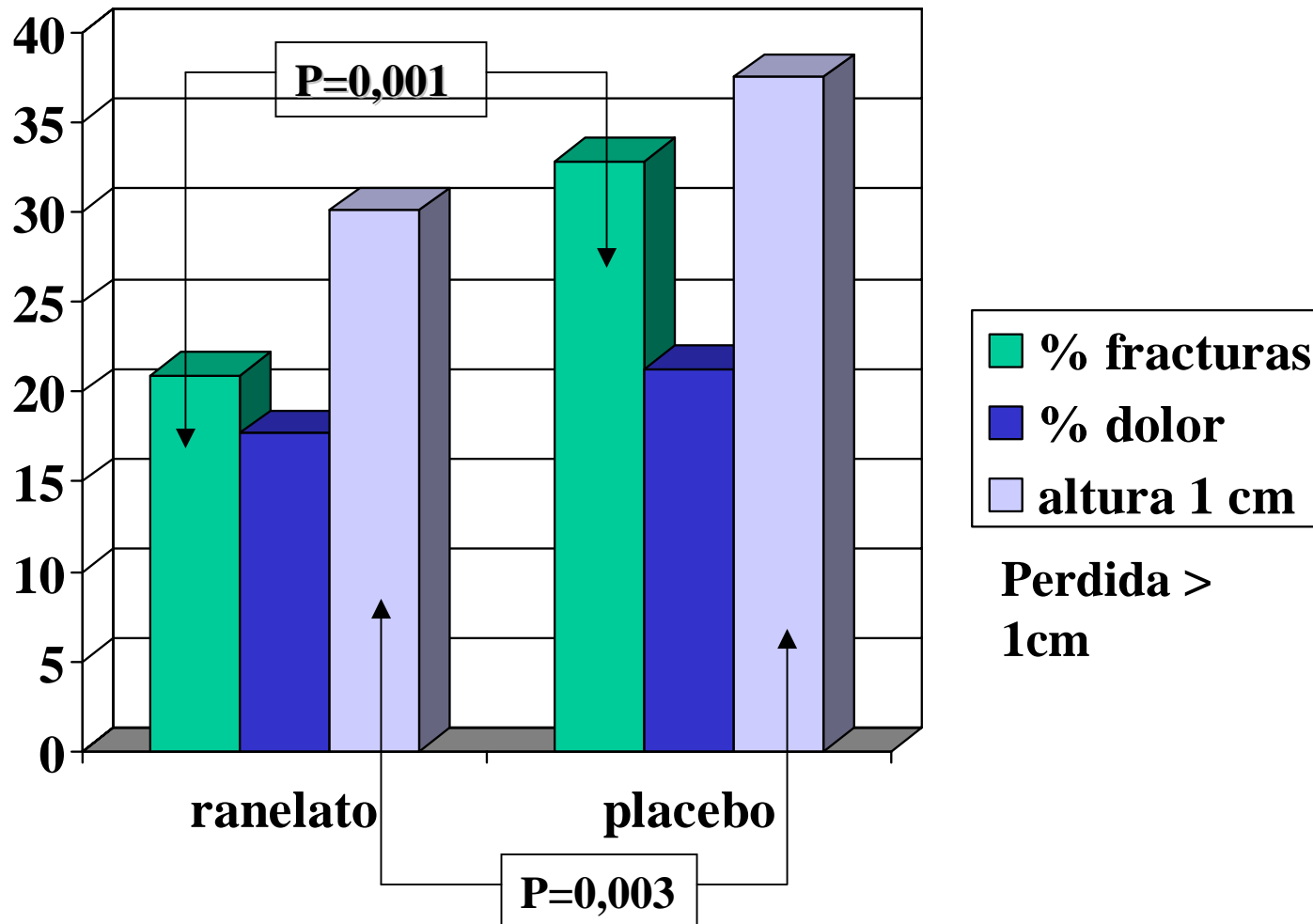


Tereparatide, aleandronato o tereparatide tras aleandronato en 83 hombres



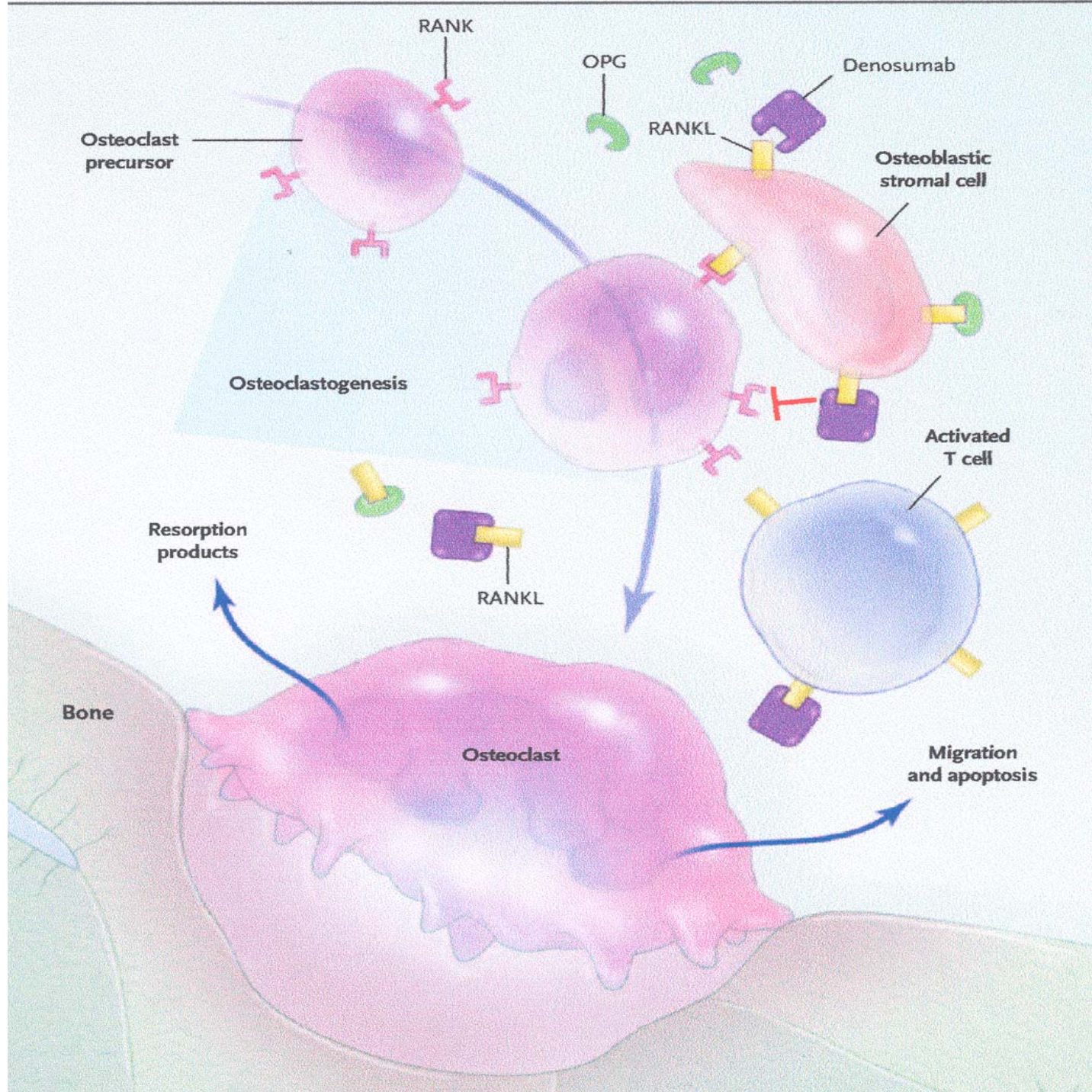
La DMO trabecular en la MMO aumento 48%, 3% y 17% respectivamente

Ranelato de estroncio. El estudio SOTI

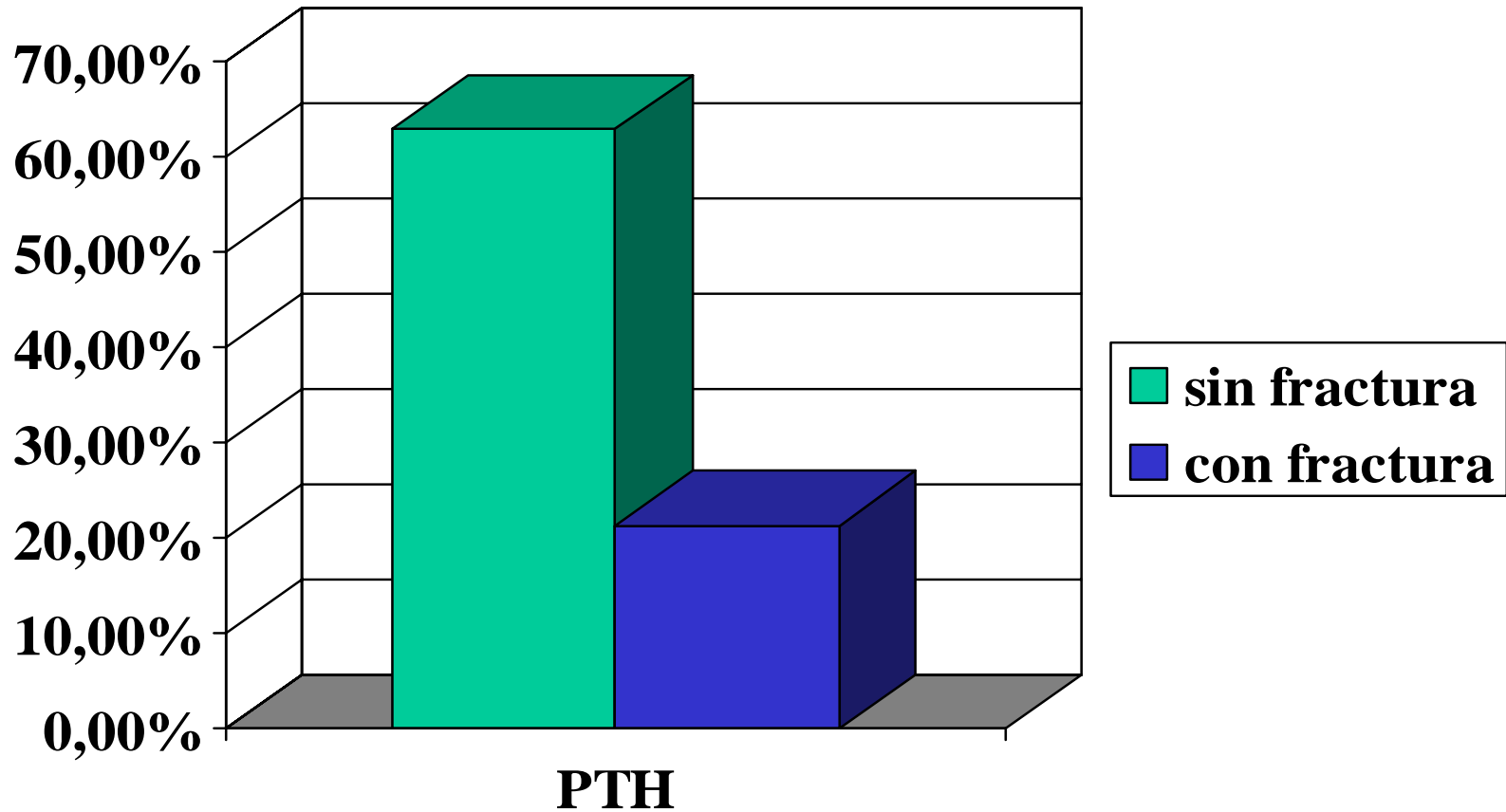


Nuevos fármacos:

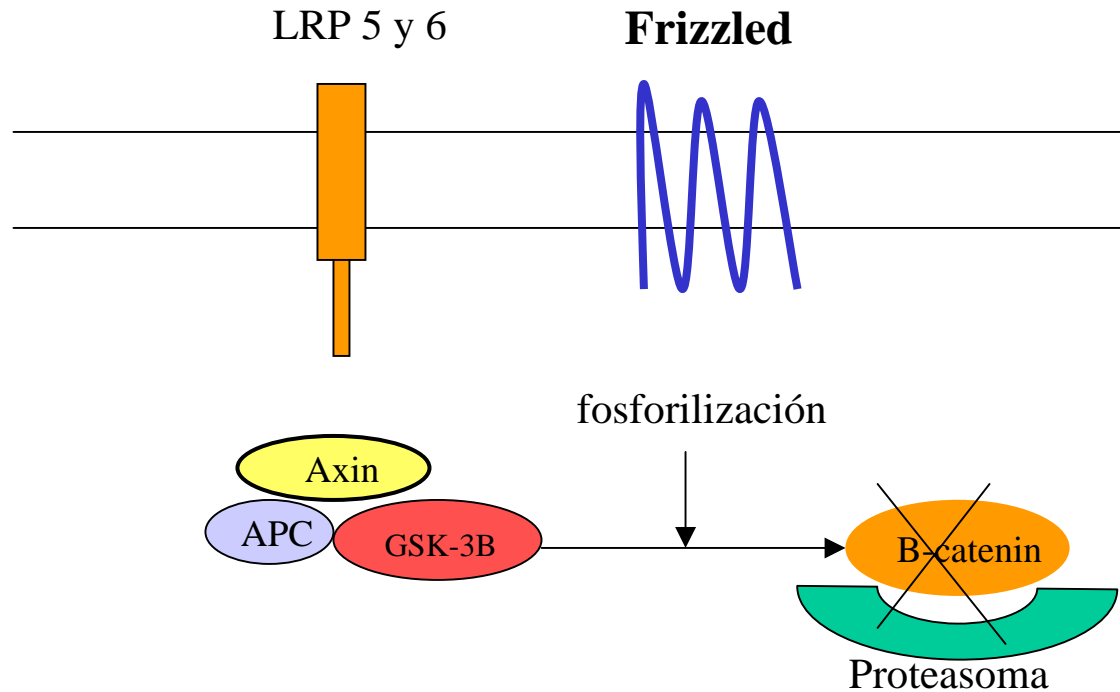
Mecanismo de acción del denosumab un anticuerpo monoclonal anti-RANKL



NPT con y sin fractura

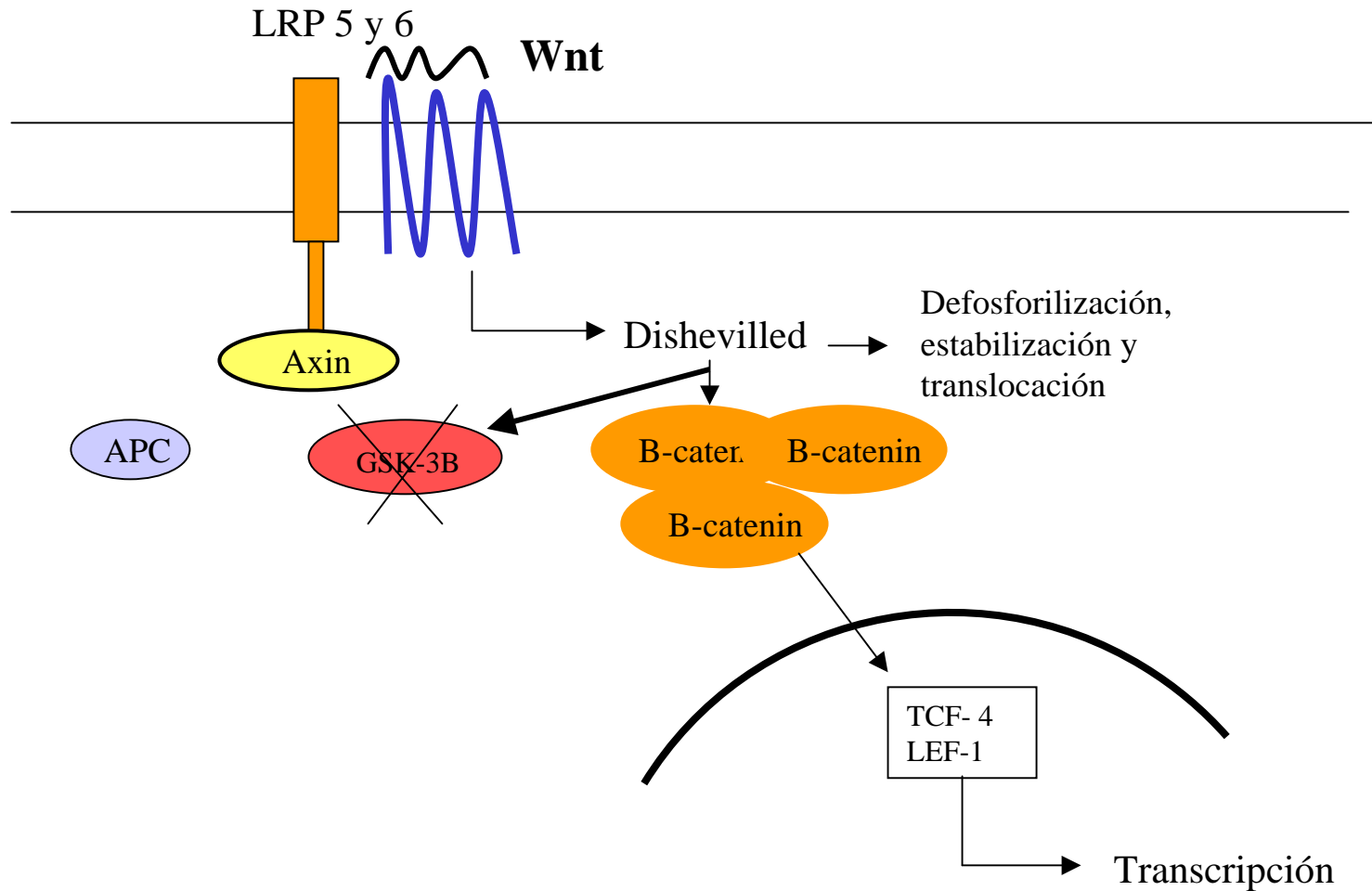


Mecanismo de estimulación de la osteoblastogenesis por la Wnt

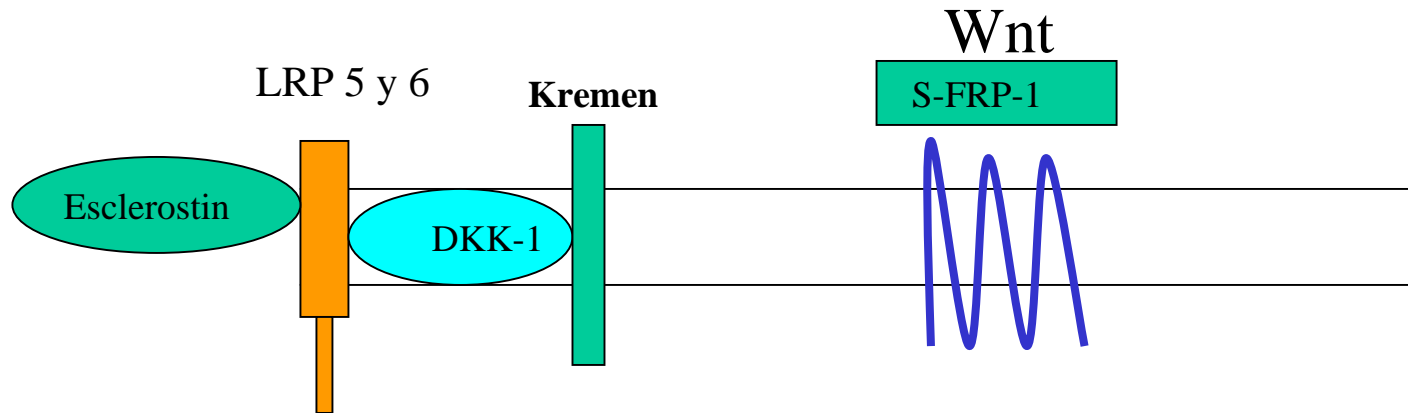


Situación basal

La síntesis de Wnt pone en marcha procesos que impiden la fosforilización de la B-catenin que se transloca al núcleo para poner en marcha la osteogénesis



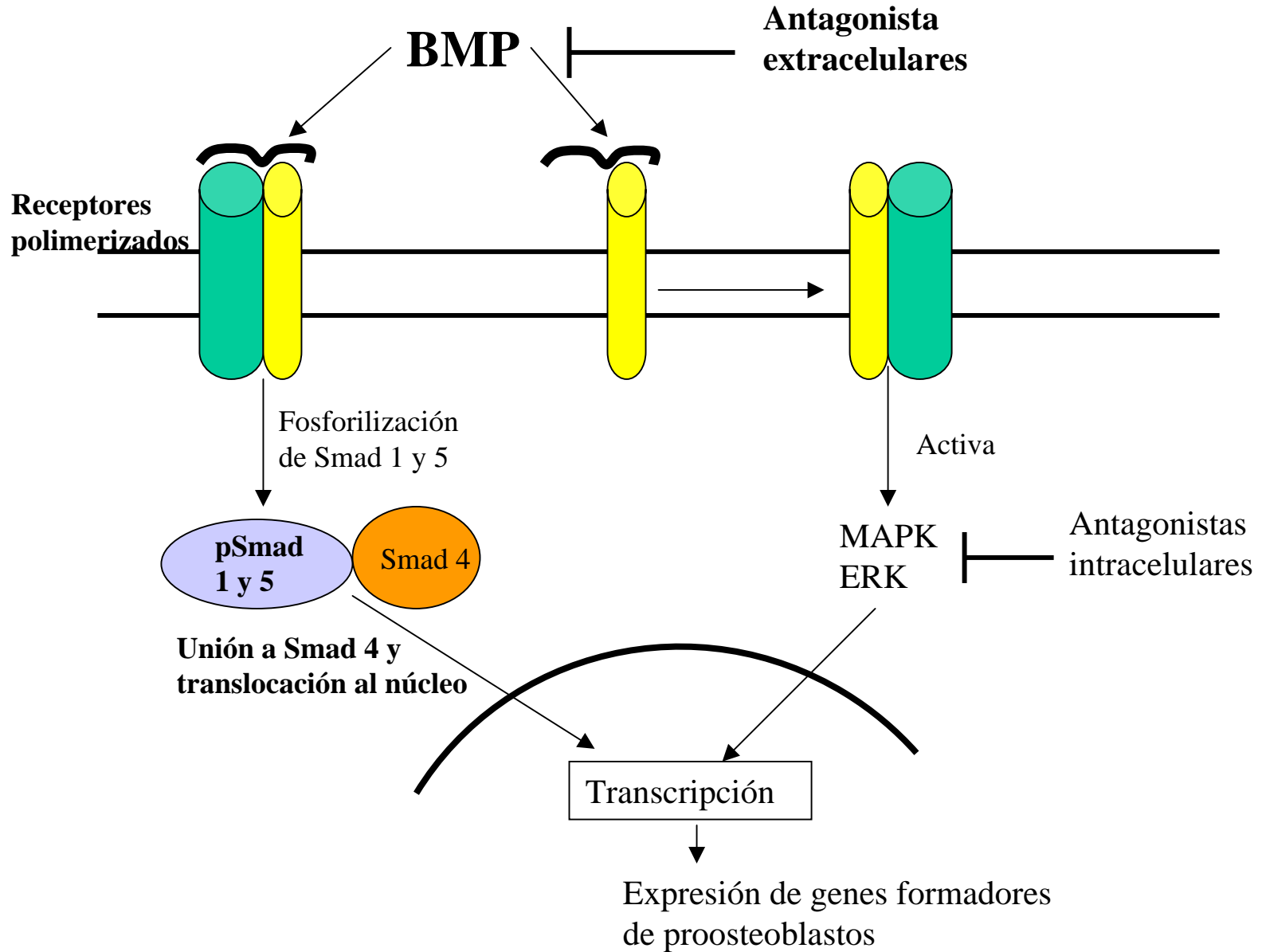
Existe un mecanismo contraregulador de la acción del Wnt



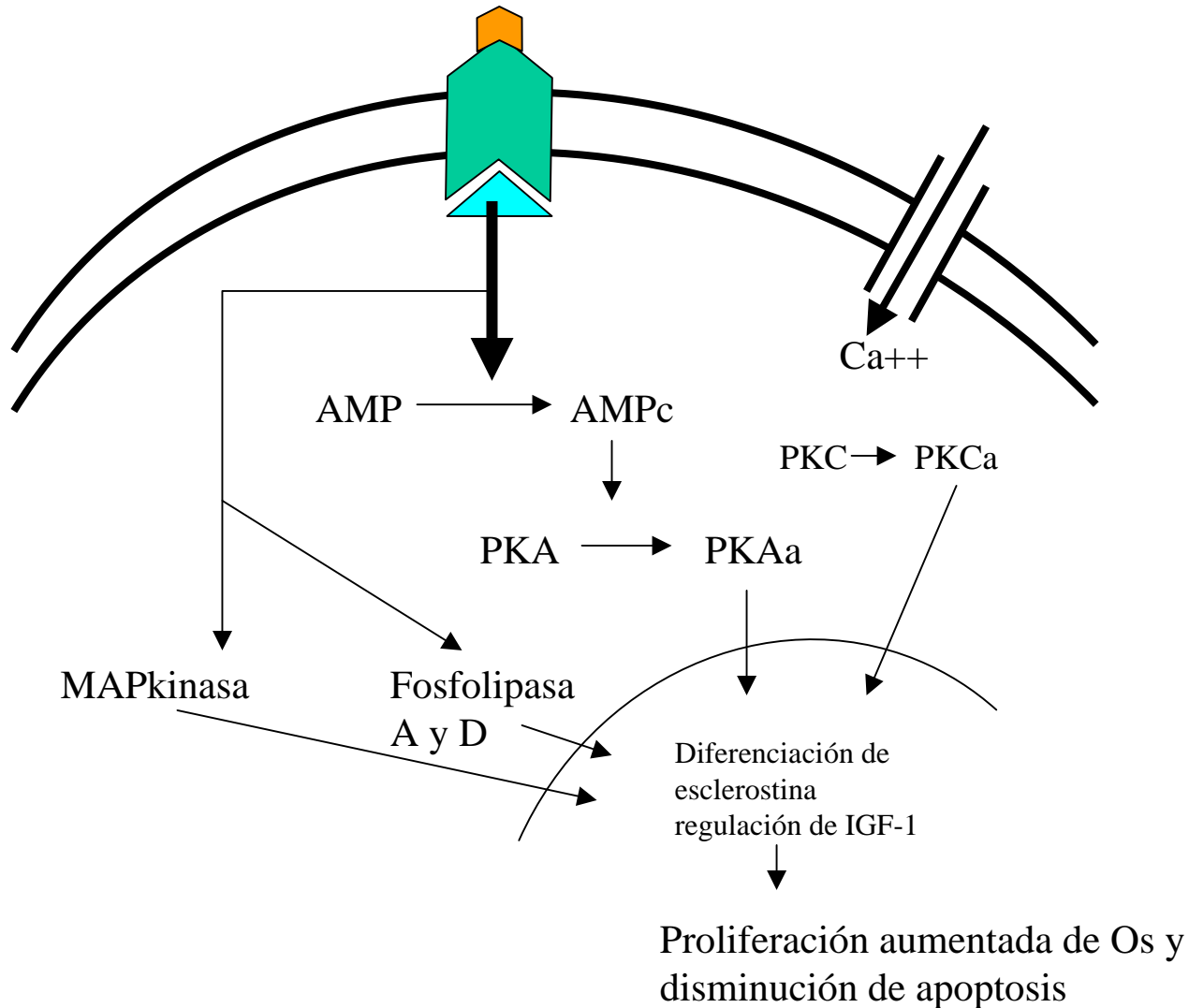
Los antagonistas previenen la señal del Wnt: el Dickkopf-1 (DKK-1) se socia al Kremen y se unen a LRP 5 y 6 impidiendo su unión al frizzled cuando este se une al Wnt, impidiendo la acción de este último. La proteína 1 soluble relacionada con Frizzled se une al Wnt previniendo la unión de ambos

Mutaciones con ganancia de función (activadores) de los correceptores de Wnt resultan en aumento de la masa ósea, mientras que la inhibición produce disminución

Mecanismo de estimulación de la BMP



El mecanismo de acción de la PTH y PTHrp es múltiple



Nuevos fármacos:

Mecanismo de acción del denosumab un anticuerpo monoclonal anti-RANKL

