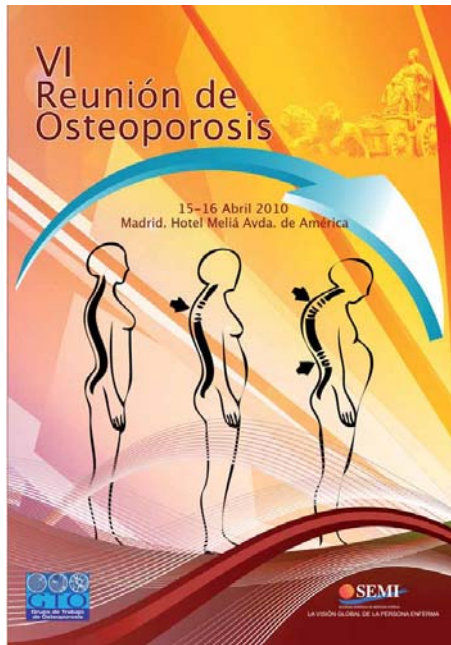
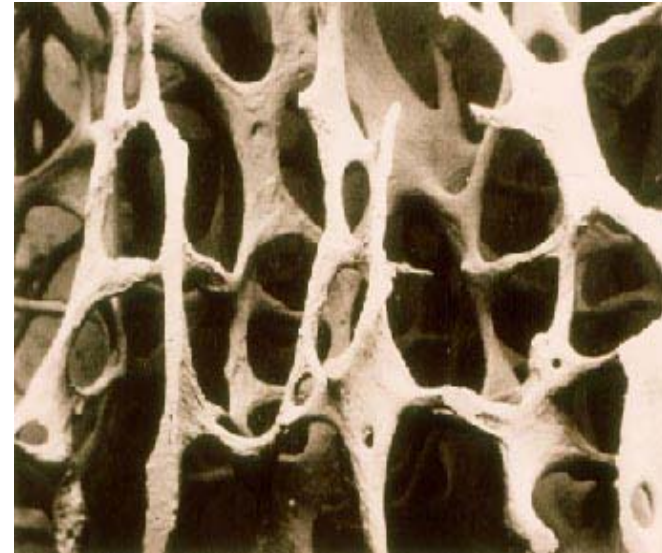
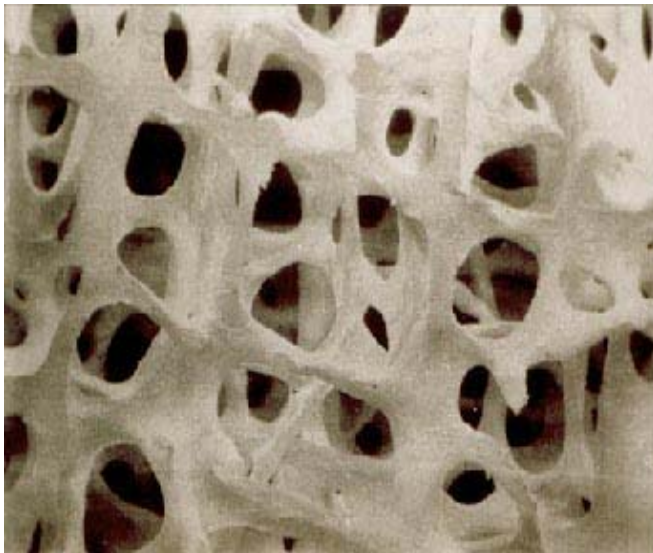


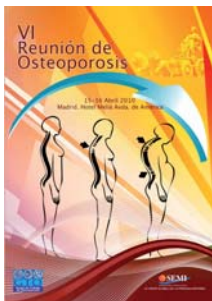


FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS

Dra. Esther Álvarez Rodríguez
Coordinadora de Formación del Área de Urgencias
Hospital Universitario Severo Ochoa
Leganés (Madrid)

- Raloxifeno
- Bazedoxifeno
- Alendronato
- Risedronato
- Ibandronato
- Ácido zoledrónico
- Denosumab

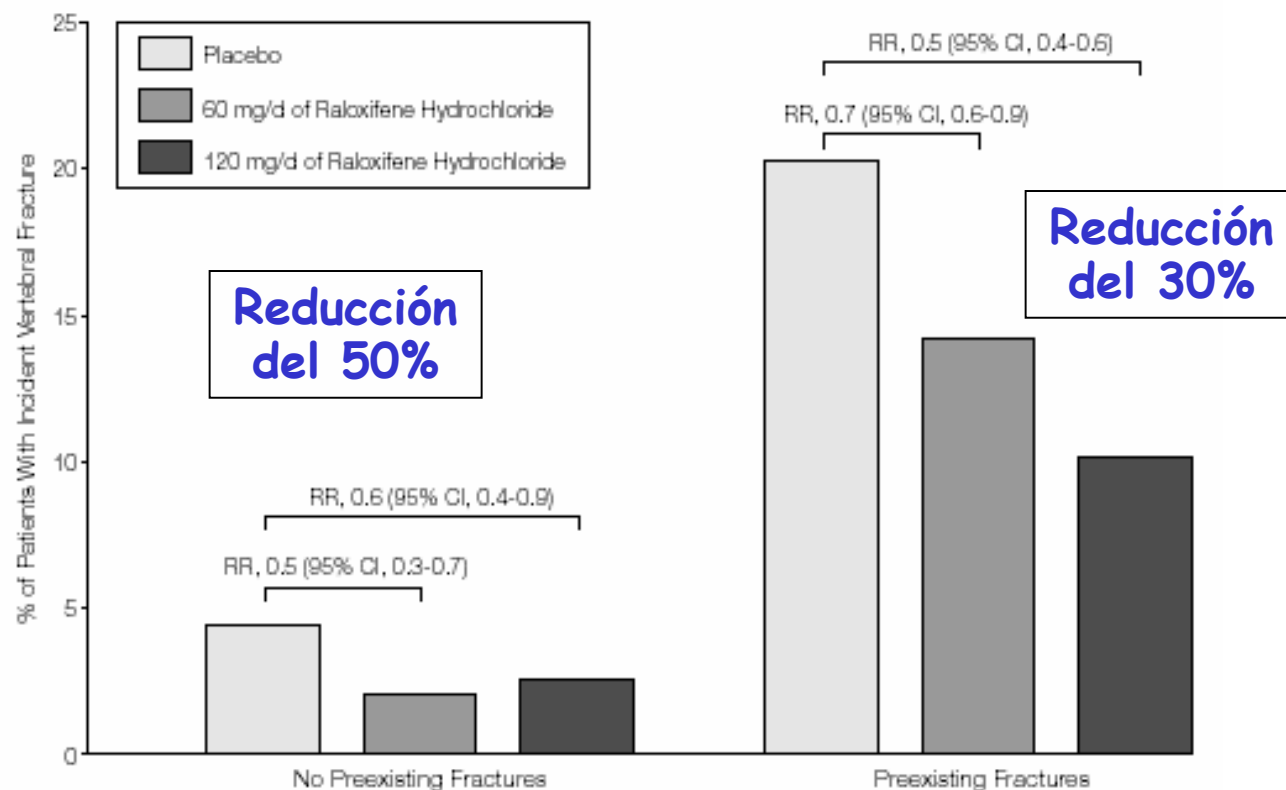




RALOXIFENO

- 60 mg/día vo
- Modulador selectivo de los receptores estrogénicos

Efecto en FRACTURAS



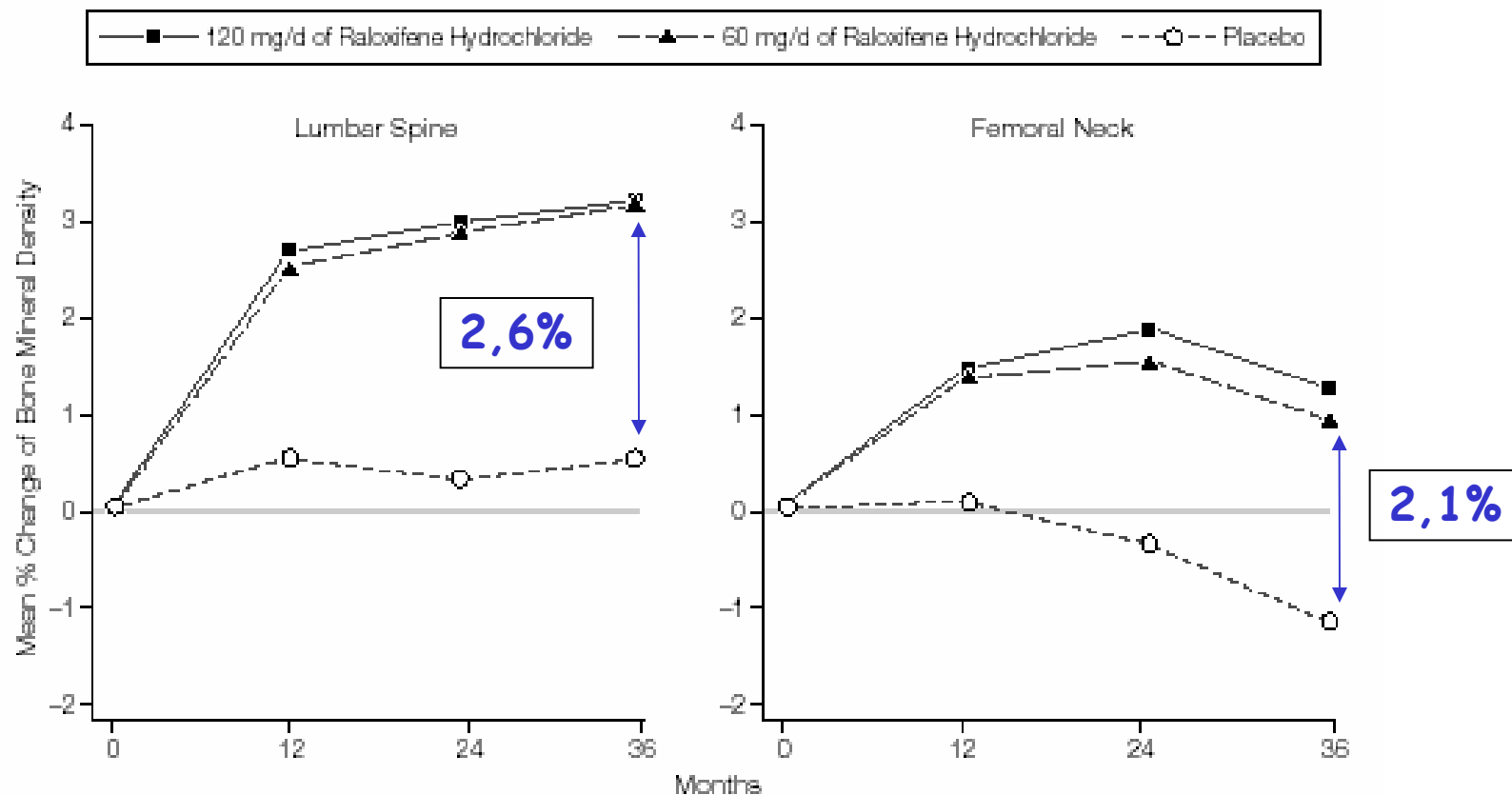
- 7705 mujeres OP postmenopáusicas
- Raloxifeno: 60 mg vs 120 mg vs placebo
- Duración: 3 años

No influye en las fracturas no vertebrales

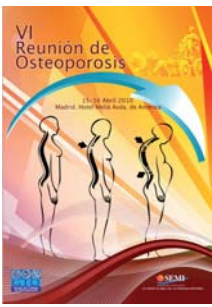
Women did or did not have vertebral fracture at the beginning of study. RR indicates relative risk; CI, confidence interval.

RALOXIFENO

Efecto en DMO



Data represent 1490 women receiving 60 mg/d of raloxifene, 1512 women receiving 120 mg/d of raloxifene, and 1522 women receiving placebo.

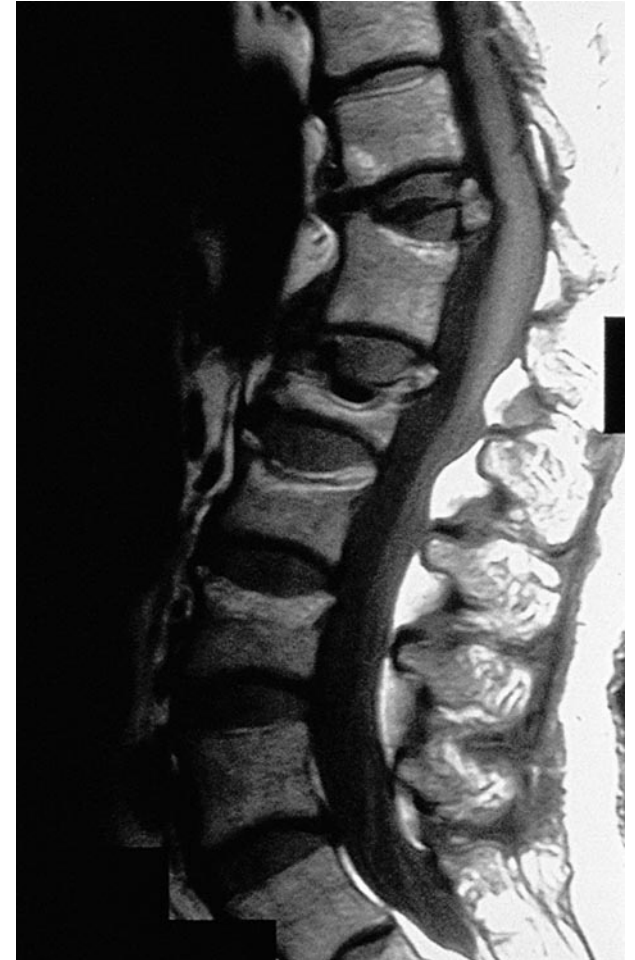


RALOXIFENO

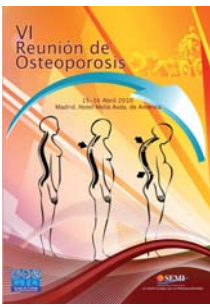
- 4011 del estudio MORE (mujeres postmenopáusicas con OP)
- Raloxifeno 60 mg vs 120 mg vs placebo
- Duración: 8 años

Efecto a largo plazo:

- Se mantiene el ascenso de la DMO en CL y CF
- No influye en fracturas no vertebrales



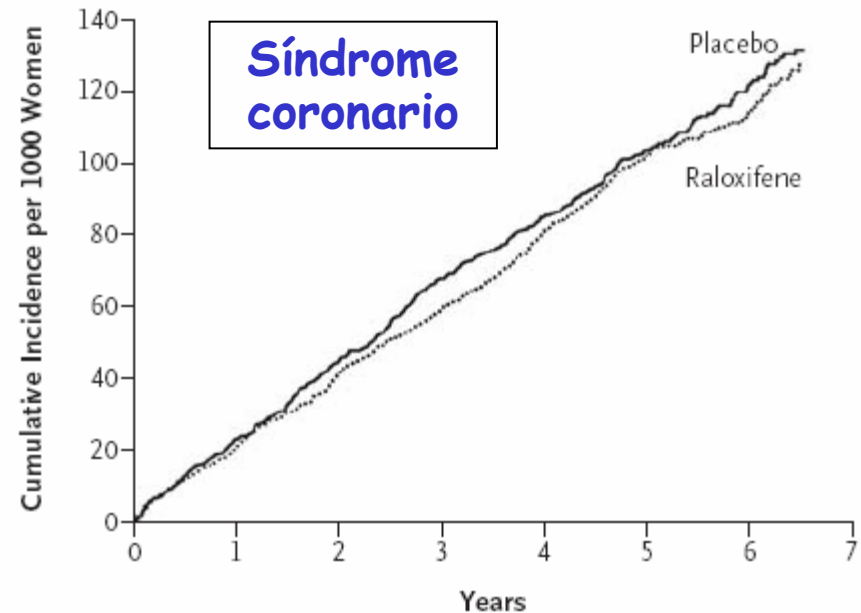
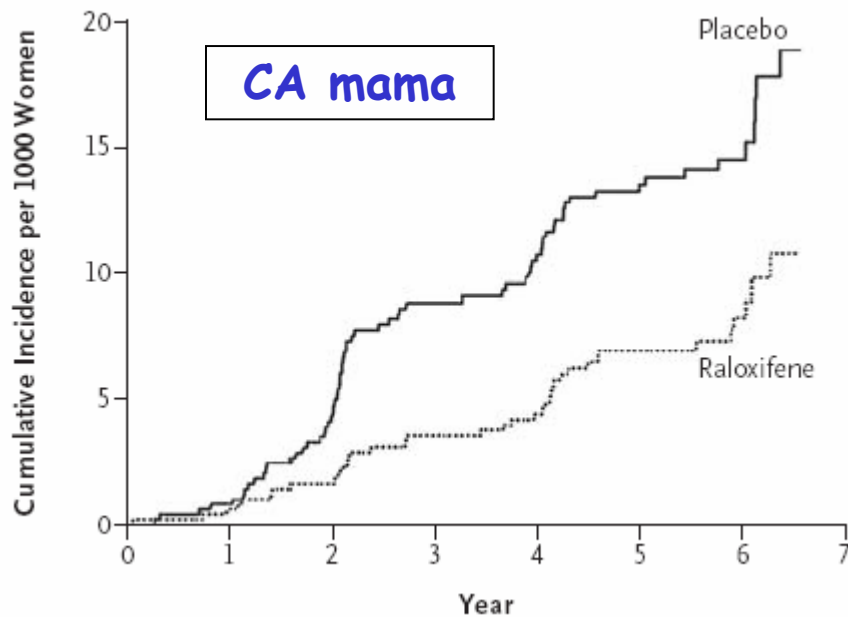
Estudio CORE. Siris S et al. J Bone Miner Res 2005;20:1514-24

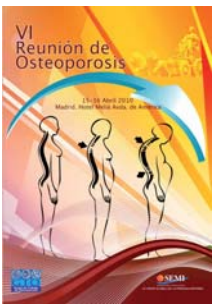


RALOXIFENO

Efectos secundarios

- Disminuye el riesgo de CA mama
- Aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica
- Aunque disminuye colesterol LDL, no parece disminuir la incidencia de accidentes cardiovasculares





RALOXIFENO

- **Calidad del hueso:** la mineralización es heterogénea formando un hueso de calidad y resistente

De hecho destaca la gran reducción de la tasa de fracturas sobre lo esperado por el aumento en DMO

Boivin G et al. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(9):4199-205

- **Al suspender el fármaco:** el remodelado óseo vuelve a un balance negativo similar al previo

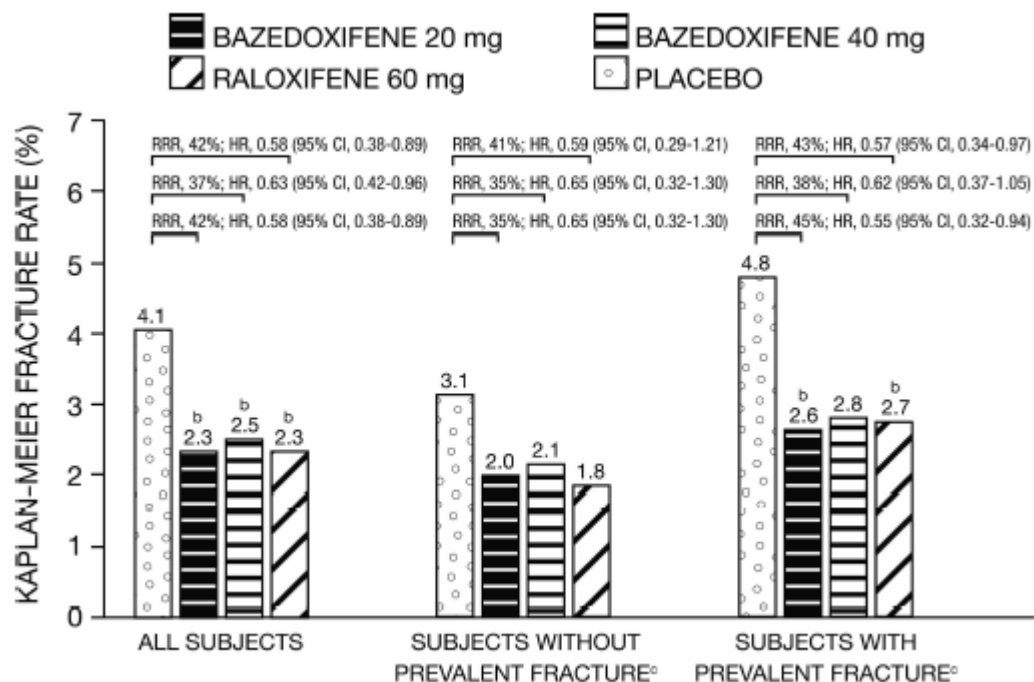
Neele. Bone 2002;30(4):599-603

- **Indicación:** Previene fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis con o sin fracturas prevalentes, y en mujeres con osteopenia

Rev Clin Esp 2008;208(Supl 1):1-24

BAZEDOXIFENO

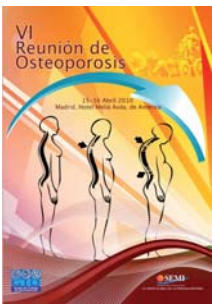
- 20-40 mg/día vo
- Modulador selectivo de los receptores estrogénicos
- Resultados similares en cuanto a fracturas y DMO que Raloxifeno
- Podría reducir el riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres con alto riesgo (T score $CF < -3.0$ ó fracturas vertebrales graves)



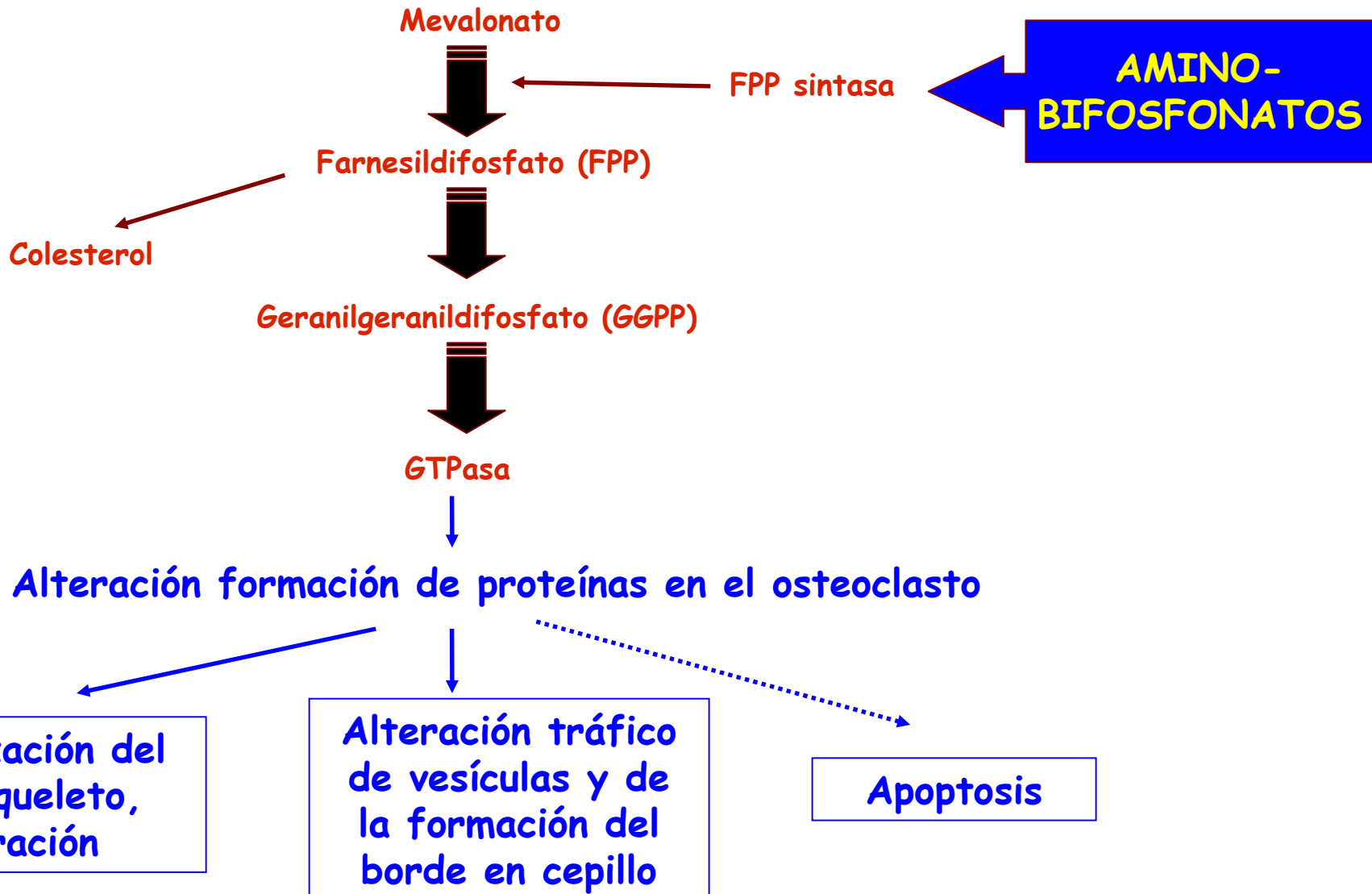
- 6847 mujeres OP postmenopáusicas
- Bazedoxifeno: 20 mg vs 40 mg vs Raloxifeno 60 mg vs placebo
- Duración: 3 años

Reducción del 40% de fracturas vertebrales

No influye en las fracturas no vertebrales



AMINO-BIFOSFONATOS: mecanismo de acción



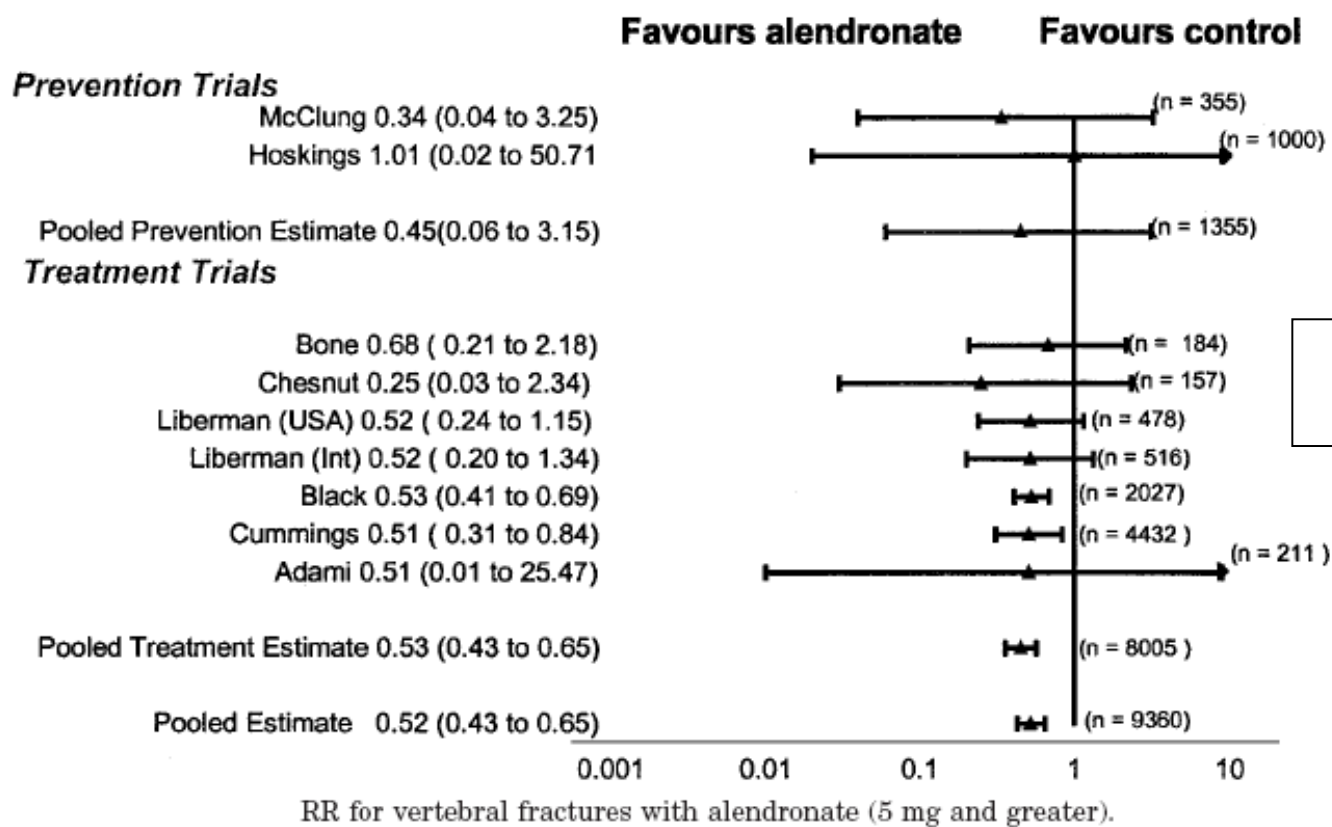
ALENDRONATO

- 10 mg/día ó 70 mg/sem vo
- Bifosfonato nitrogenado

Efecto en FRACTURAS vertebrales

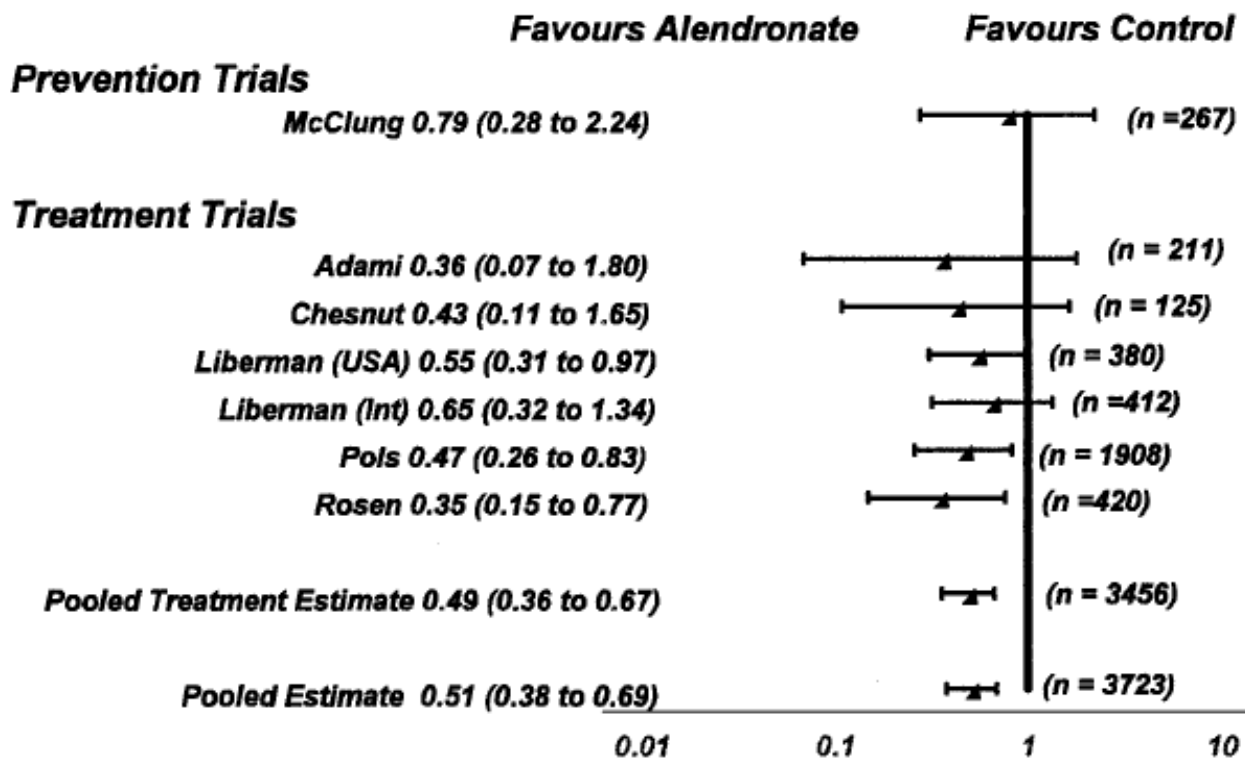


Disminuye fracturas
vertebrales un 48%



ALENDRONATO

Efecto en FRACTURAS no vertebrales



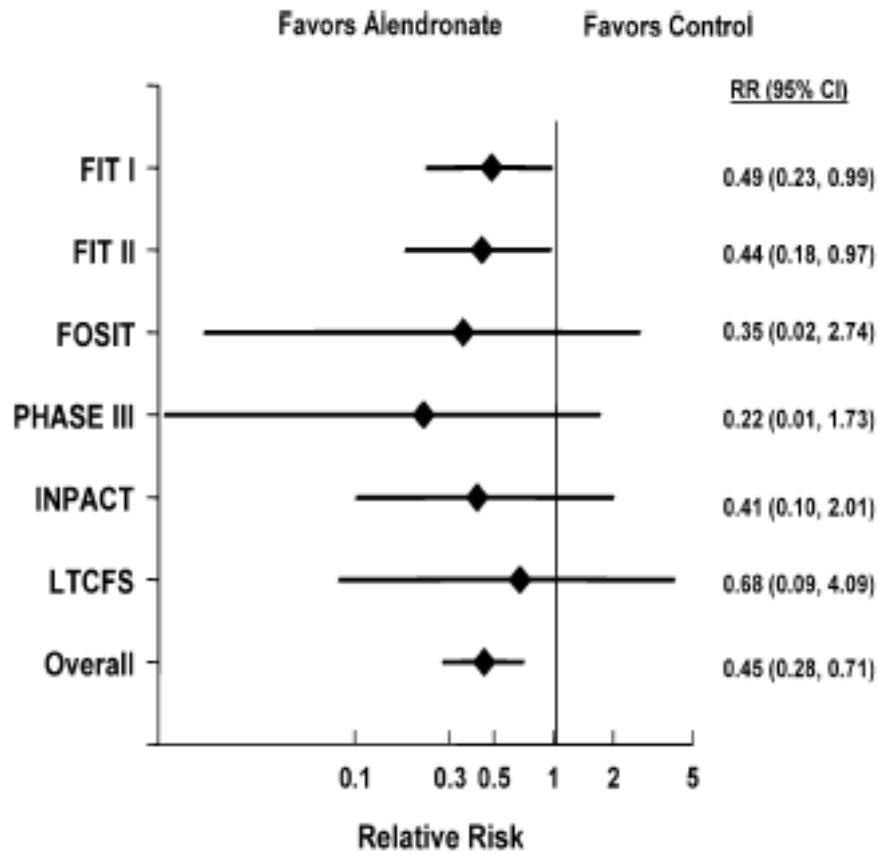
Risk ratios for nonvertebral fractures with alendronate (10 mg and greater).



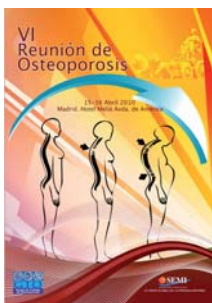
Disminuye fracturas no
vertebrales un 51%

ALENDRONATO

Efecto en FRACTURAS de cadera

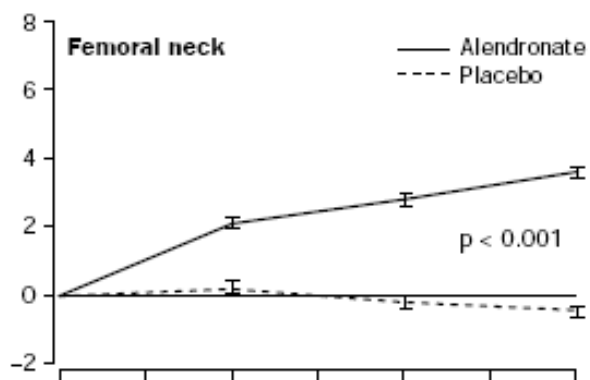


Disminuye fracturas de cadera un 55%

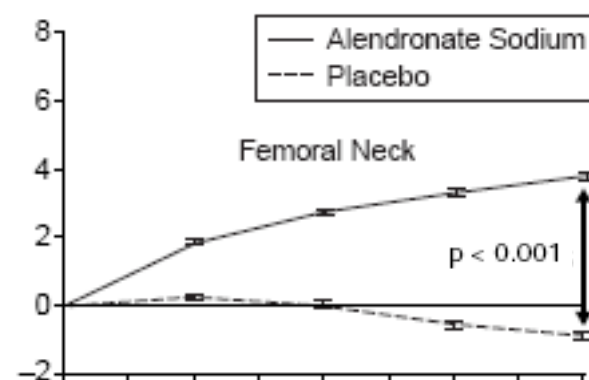


ALENDRONATO

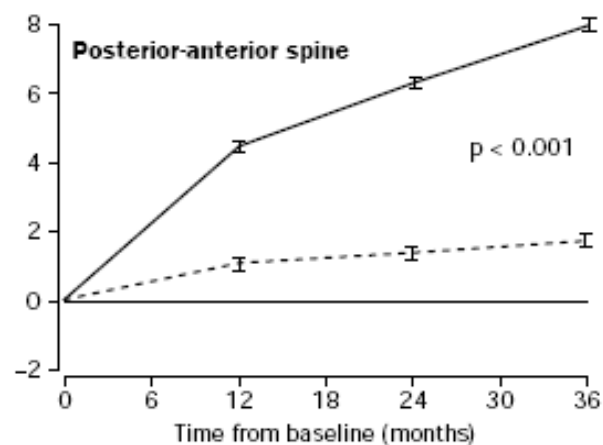
Efecto en DMO



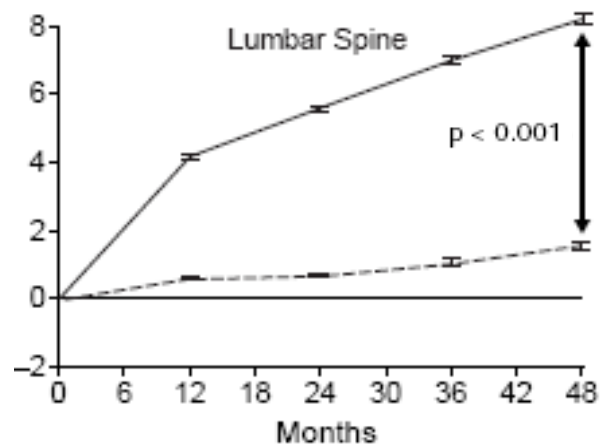
4,1%



4,6%



6,2%



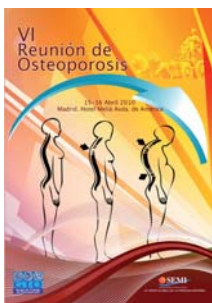
6,8%

Mujeres con fracturas

Mujeres sin fracturas

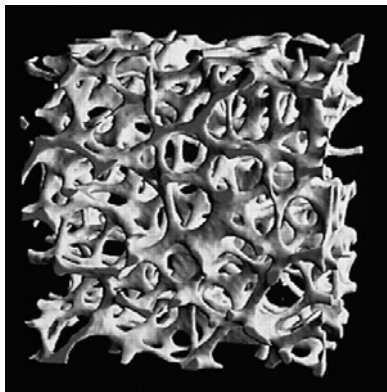
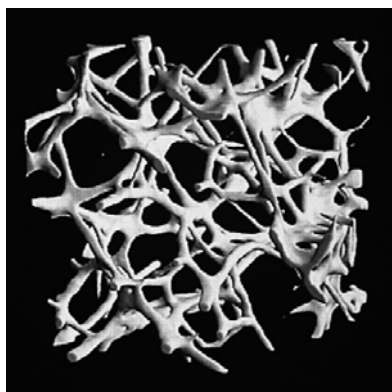
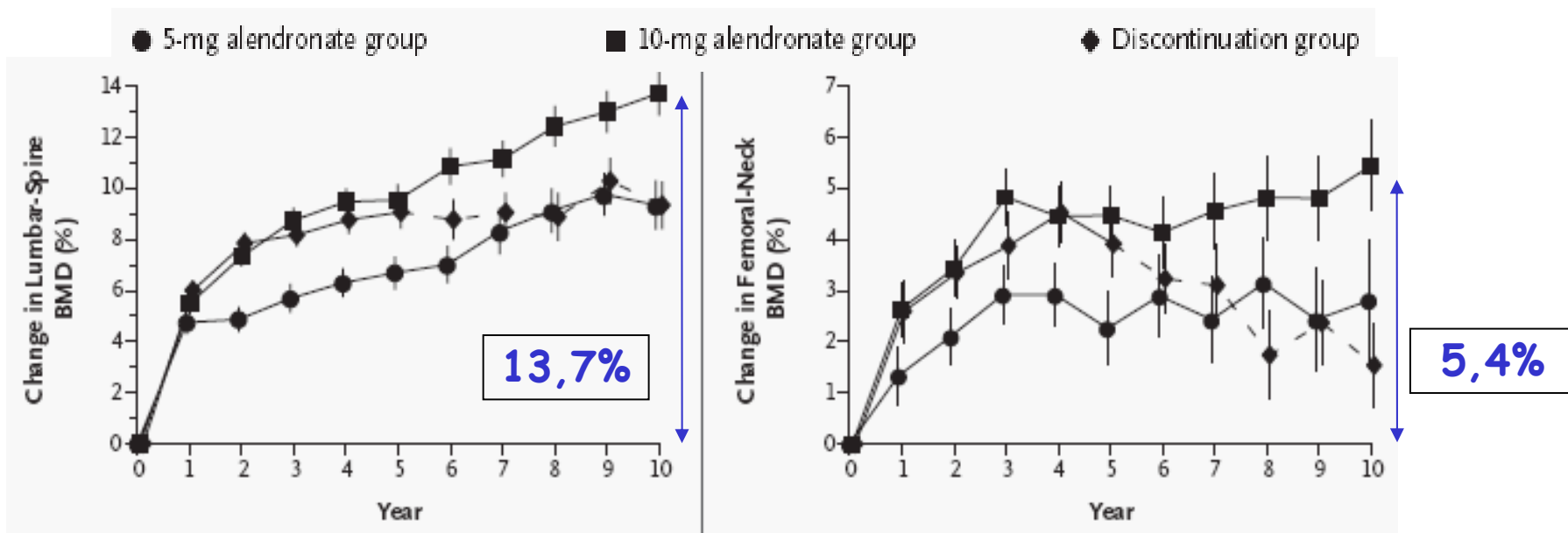
Estudio FIT 1. Black DM et al.
Lancet 1996;348:1535-41

Estudio FIT 2. Cummings S et al.
JAMA 1998;280:2077-82

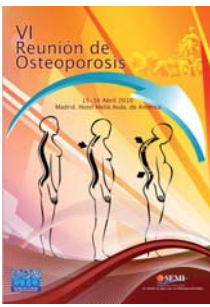


ALENDRONATO

Efecto en DMO a largo plazo



Bone HG et al. NEJM 2004;35:1189-99



ALENDRONATO

Efectos secundarios

•Gastrointestinales

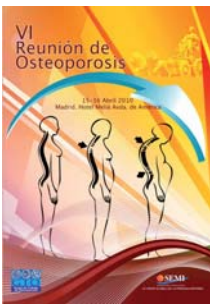
- Casos aislados de “fracturas por insuficiencia” (evidencia 2c). En el estudio a 10 años NO existían más fracturas que en 5 años de ALN + 5 años de placebo.

- Fibrilación auricular: aumento NO significativo en una revisión de los datos del estudio FIT

Cummings SR. NEJM 2007;356:1895-6

- Osteonecrosis de mandíbula: con dosis altas, sobre todo con bifosfonatos iv, en pacientes con alteración de la inmunidad, tras manipulación dental, más en osteopenia que en osteoporosis

Sosa M. Rev Osteoporos Metab Miner 2009;1:41-51



ALENDRONATO

- **Calidad del hueso:** Biopsias normales tras 3 años de tratamiento

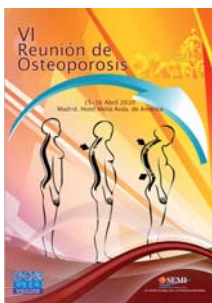
Chapurlat RD et al. J Bone Miner Res 2007;22:1502-9

Y tras 10 años de tratamiento

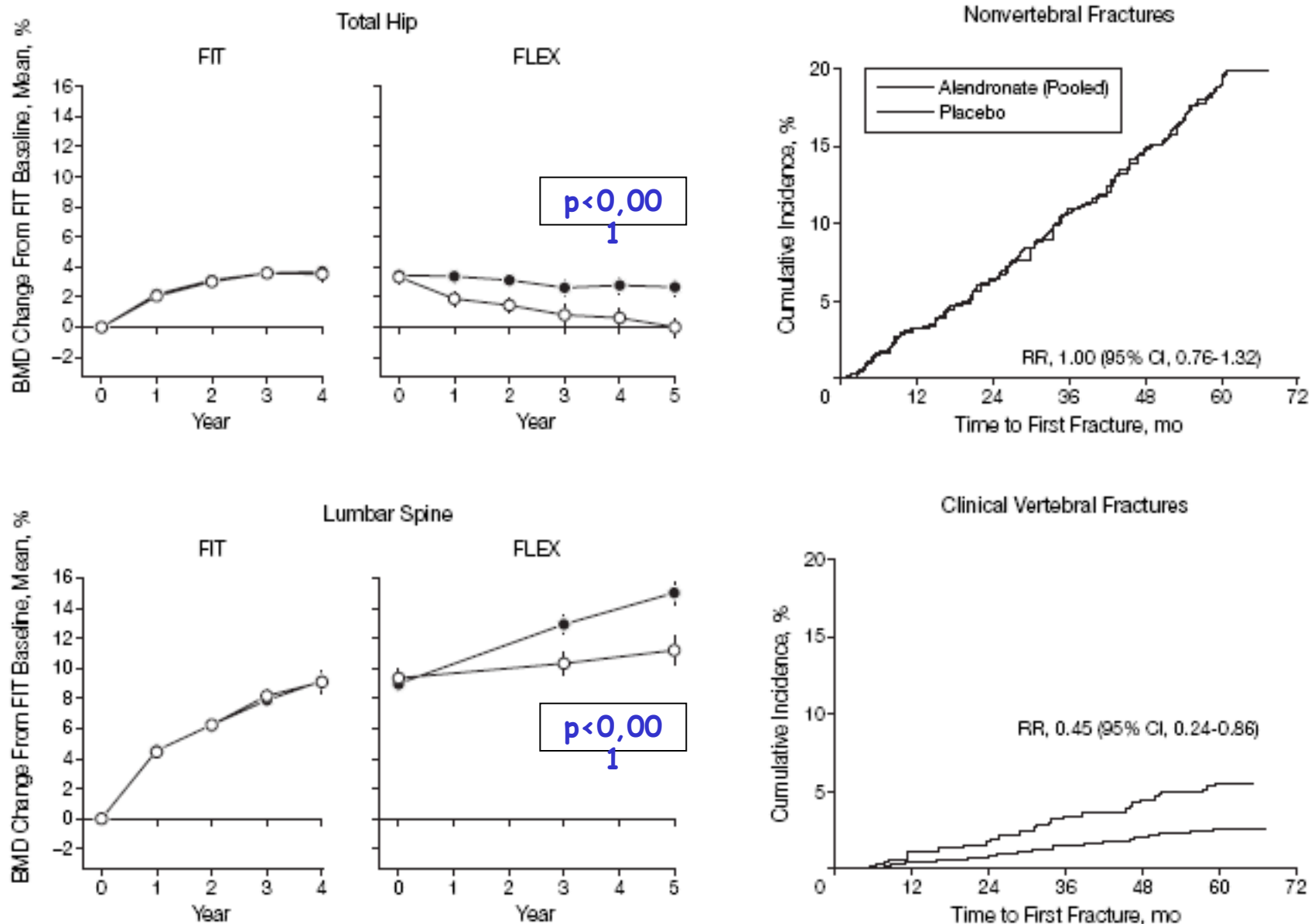
Estudio FLEX: Black DM et al. JAMA 2006;296:2927-38

- **Al suspender el fármaco:** descenso moderado y gradual en la DMO manteniéndose por encima de niveles pretratamiento, sin aumentar las fx (excepto las fx vertebrales clínicas).

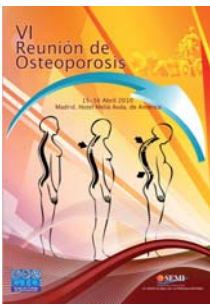
Estudio FLEX: Black DM et al. JAMA 2006;296:2927-38



1099 mujeres del FIT que tomaron ALN una media de 5 años
Se aleatorizaron otros 5 años a: ALN 5 mg/d, ALN 10 mg/d ó placebo.



Estudio FLEX: Black DM et al. JAMA 2006;296:2927-38



ALENDRONATO

- **Calidad del hueso:** Biopsias normales tras 3 años de tratamiento

Chapurlat RD et al. J Bone Miner Res 2007;22:1502-9

Y tras 10 años de tratamiento

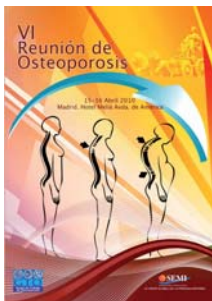
Estudio FLEX: Black DM et al. JAMA 2006;296:2927-38

- **Al suspender el fármaco:** descenso moderado y gradual en la DMO manteniéndose por encima de niveles pretratamiento, sin aumentar las fx (excepto las fx vertebrales clínicas).

Estudio FLEX: Black DM et al. JAMA 2006;296:2927-38

- **Indicación:** Reduce fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres con osteoporosis (Rec A). Previene la fractura osteoporótica en los pacientes tratados con corticoides (fármaco de elección junto al Risedronato). Reduce las fracturas vertebrales en la osteoporosis del varón

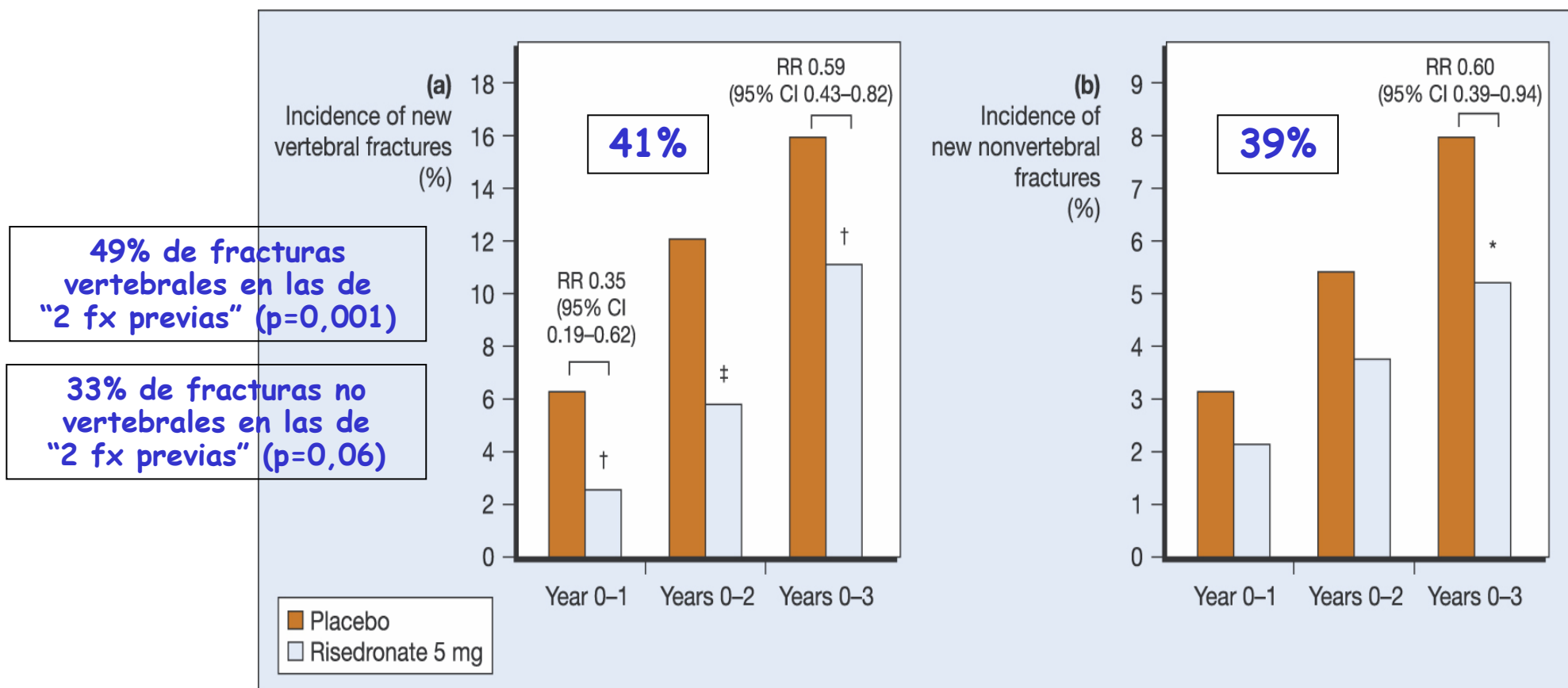
Rev Clin Esp 2008;208(Supl 1):1-24



RISEDRONATO

- 5 mg/día ó 35 mg/sem vo ó 75 mg/2 d-mes
- Bifosfonato nitrogenado
- 2458 mujeres postmenopáusicas con 2 fracturas vertebrales ó una fractura y DMO < -2DS
- Risedronato: 5 mg/d vs placebo
- Duración: 3 años

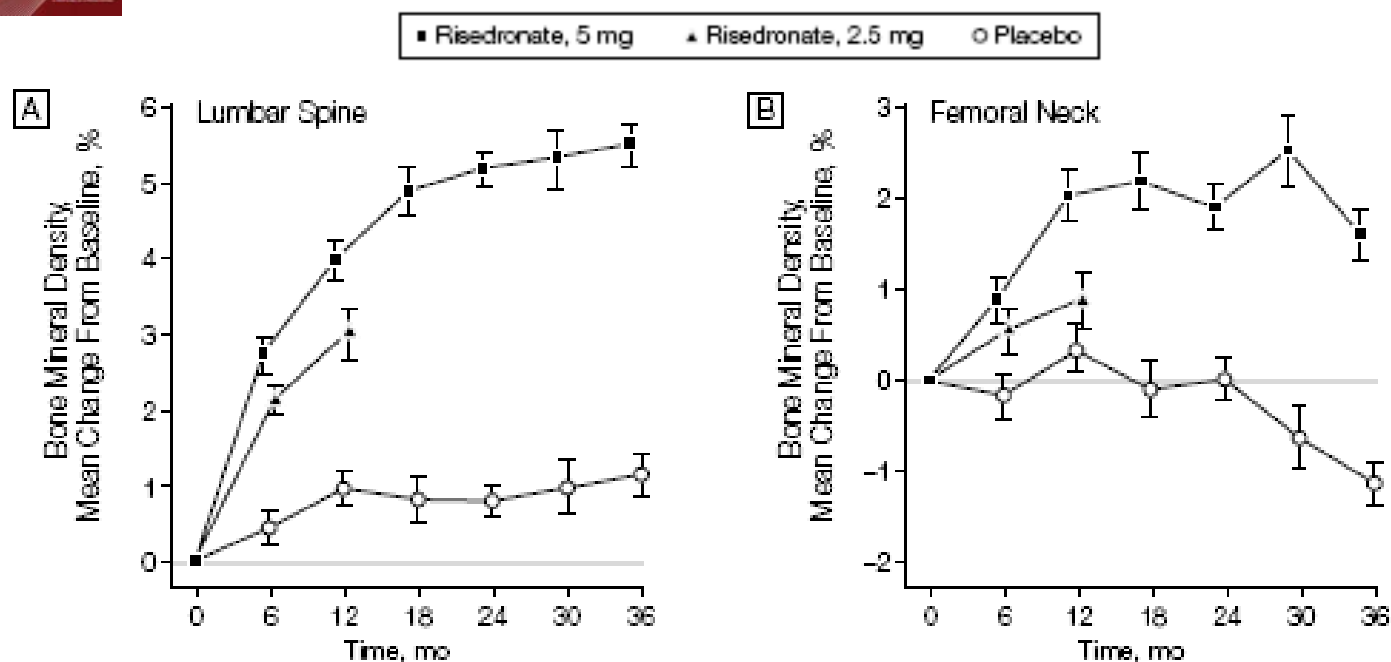
Efecto en FRACTURAS



Tomado de: Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Pierre D. Delmas & Jean-Yves Reginster

RISEDRONATO

Efecto en DMO



A los 3 años:
CL 5,4% vs 1,1%
CF 1,6% vs -1,2%

Harris S et al. JAMA 1999;282:1344-52

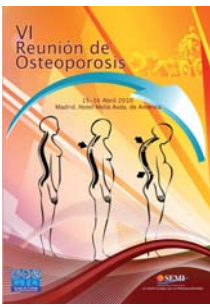
- Entre los 5 y 7 años de tratamiento, la DMO se mantiene o sigue incrementándose

Mellström DD et al. Calcif Tissue Int 2004;75:462-8

- Las dosis de 75 mg/2 días del mes y 150 mg/mes no son inferiores en cuanto a DMO en CL que 5 mg/d

Delmas PD et al. Osteoporos Int 2008;19:1039-45

Delmas PD et al. Bone 2008;42:36-42



RISEDRONATO

- **Efectos secundarios:** Similar a alendronato

- **Calidad del hueso:** No existen anomalías estructurales ni en la mineralización ósea

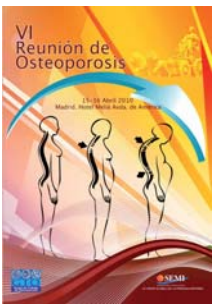
Borah B et al. Bone 2004;34:736-46

- **Al suspender el fármaco:** Desciende DMO pero se mantiene por encima de niveles pretratamiento y parece permanecer un efecto antifractura

Watts NB et al. Osteoporos Int 2008;19:365-72

- **Indicación:** Reduce fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres con osteoporosis (Rec A). Previene la fractura osteoporótica en los pacientes tratados con corticoides (fármaco de elección junto al Alendronato). Reduce las fracturas vertebrales en la osteoporosis del varón

Rev Clin Esp 2008;208(Supl 1):1-24



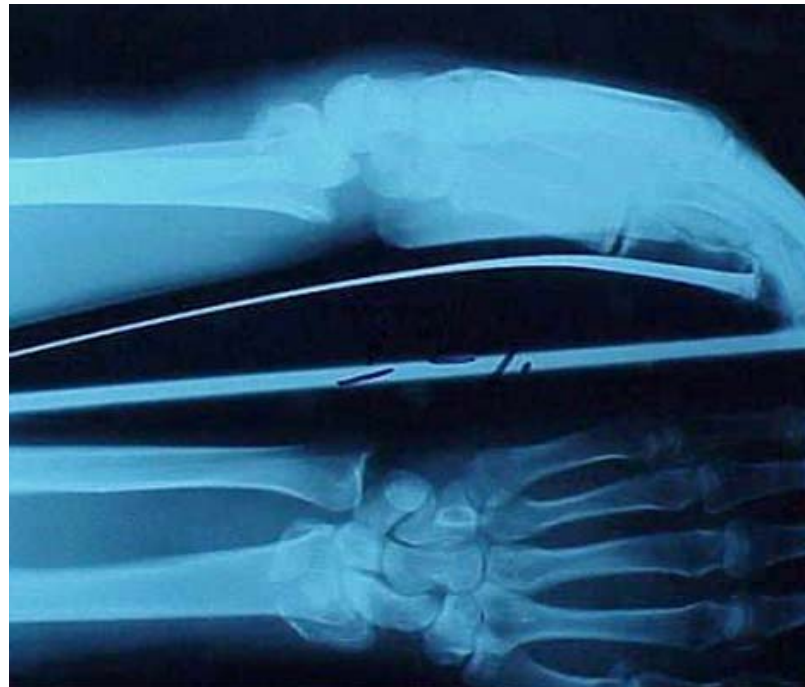
ALN vs RIS

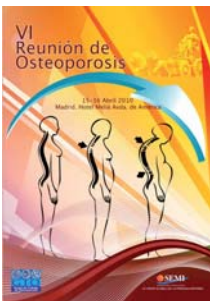
- **ALN** parece aumentar significativamente más la DMO que el **RIS** a los 2 años de tratamiento.

Estudio FACTS. Reid DM. Int J Clin Pract 2008;62:575-84

- **RIS** reduce las fracturas de cadera y no vertebrales más que **ALN** en el primer año.

Estudio REAL. Silverman SL et al. Osteoporos Int 2007;18:25-34

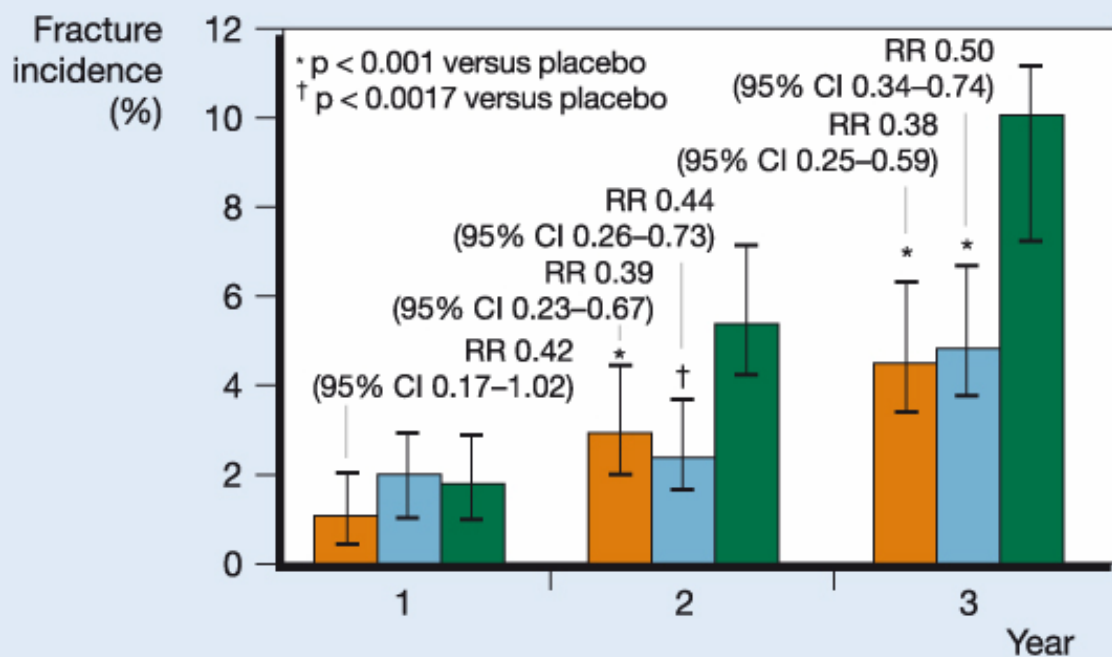




IBANDRONATO

- 150 mg/mes vo. 3 mg/3 meses iv
- Bifosfonato nitrogenado

Efecto en FRACTURAS

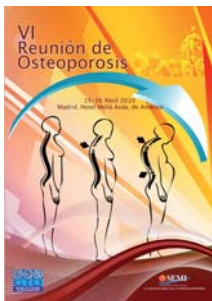


Tomado de: Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Pierre D. Delmas & Jean-Yves Reginster

- 2946 mujeres postmen. con al menos 1 fx vertebral y DMO CL < -2.0
- IBN: placebo ó 2.5 mg/d ó 20 mg días alternos 24 días/3 meses
- Duración: 3 años

Reduce riesgo de fx vertebrales 50-60%

No reduce fx no vertebrales, aunque podría hacerlo con DMO CF < -3.0



IBANDRONATO

Efecto en DMO

- **2,5 mg/d vo: CL 6,5% y CT 3,4% a los 3 años de tratamiento**

Estudio BONE. Chesnut CH et al. J Bone Miner Res 2004;19:1241-9

- **100-150 mg/mes vo NO ES INFERIOR**

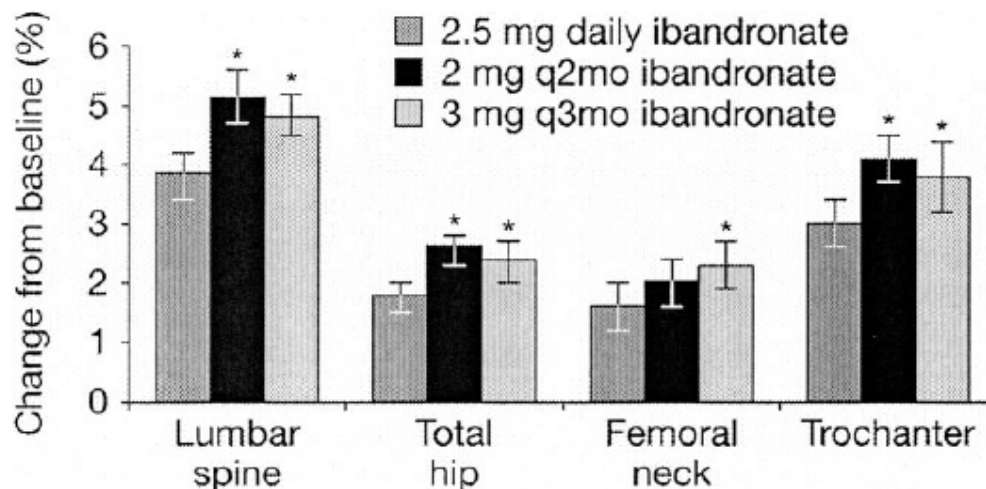
Estudio MOBILE. Miller PD et al. J Bone Miner Res 2005;20:1315-22

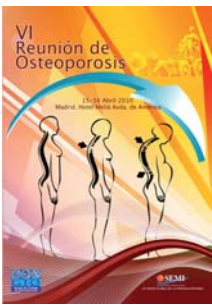
- **2 mg/3 meses iv: CL 5% y CT 3% al año de tratamiento**

Stakkstad JA et al. Ann Rheum Dis 2003;62:969-75

- **Dosis 2,5 mg/d vo NO ES INFERIOR a 2-3 mg/3 meses iv**

Delmas PD et al. Arthritis Rheum 2006;54:1838-46

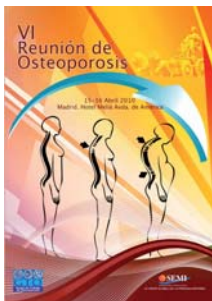




IBANDRONATO

- **Efectos secundarios:** gastrointestinales. Cuadros pseudogripales con las dosis intermitentes altas o las dosis iv
- **Calidad del hueso:** Biopsias normales en mujeres del estudio BONE
Recker RR et al. Osteoporos Int 2004;15:231-7
- **Al suspender el fármaco:** No hay estudios
- **Ventajas con respecto a otros bifosfonatos:** adherencia al tratamiento
Emckey R et al. Curr Med Res Opin 2005;21:1895-903
- **Indicación:** Reduce fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis (Rec A) y las no vertebrales sólo en subgrupos de riesgo (Rec B). La administración oral mensual y las intravenosas bi o trimestrales no son inferiores a la oral diaria.

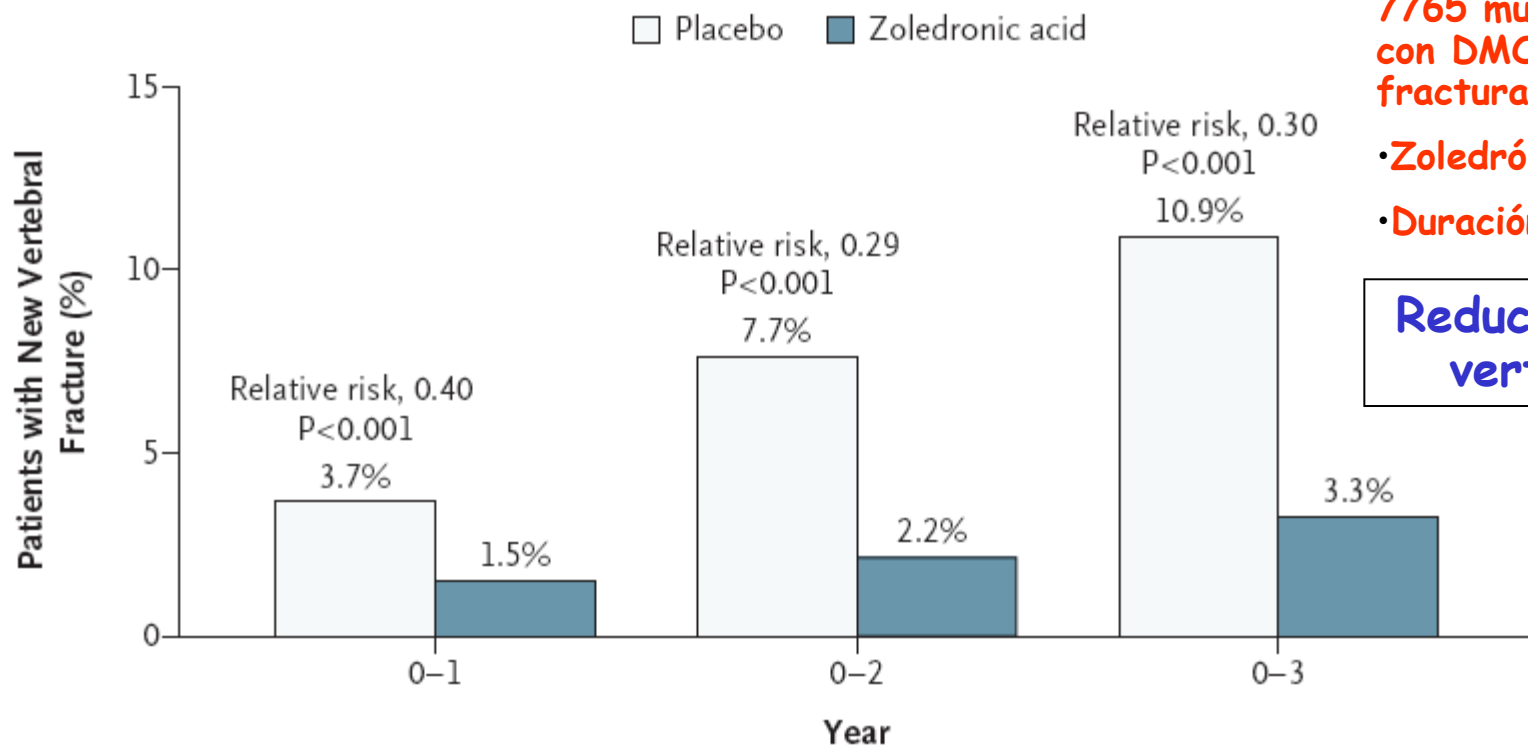
Rev Clin Esp 2008;208(Supl 1):1-24



ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

- 5 mg/año iv
- Bifosfonato nitrogenado

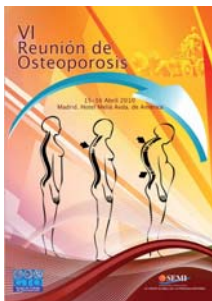
Efecto en FRACTURAS vertebrales



7765 mujeres postmenopáusicas con $DMO < -2.5$ ó $DMO < -1.5$ con fracturas vertebrales

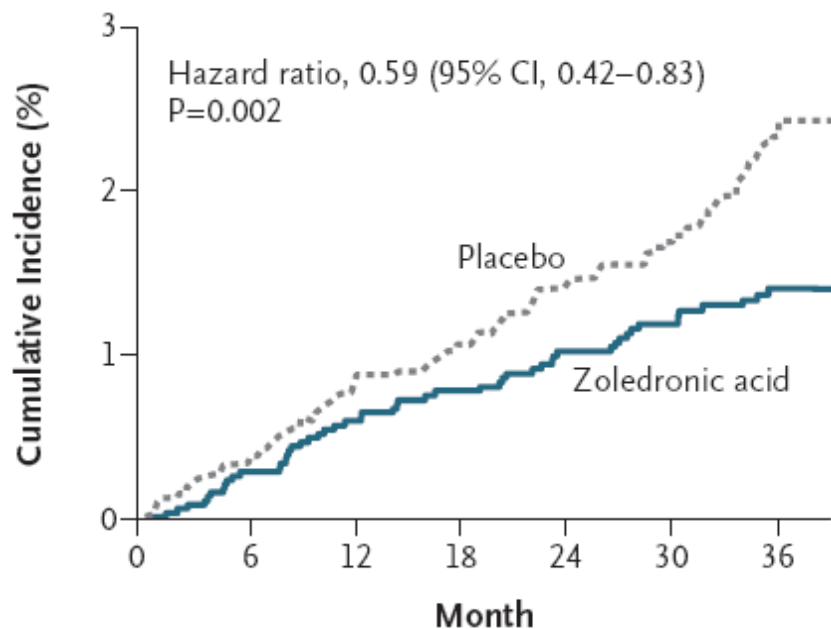
- Zoledrónico: 5 mg/año vs placebo
- Duración: 3 años

Reduce riesgo fracturas vertebrales un 70%

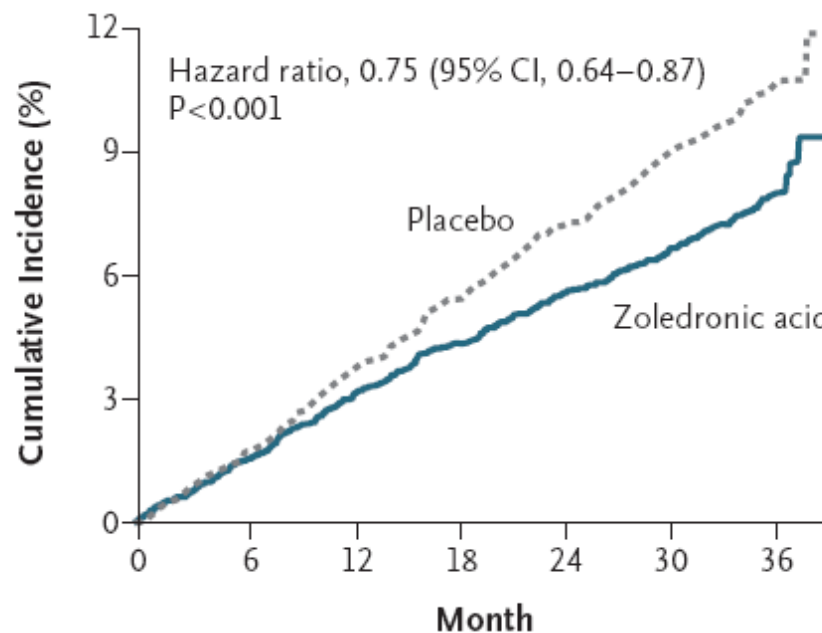


ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

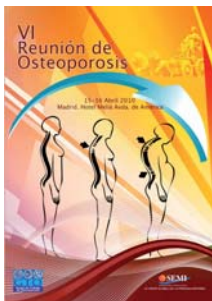
Efecto en FRACTURAS no vertebrales



Reduce riesgo fracturas
de cadera un 41%



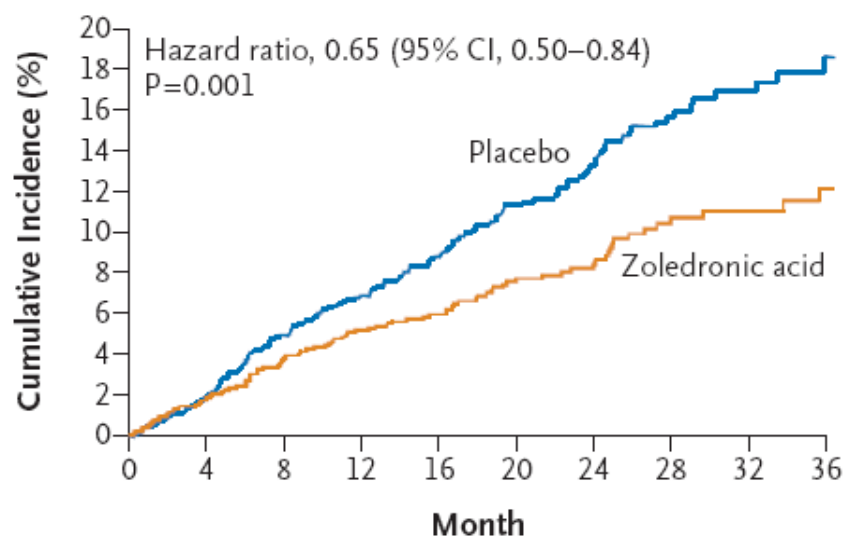
Reduce riesgo fracturas
no vertebrales un 25%



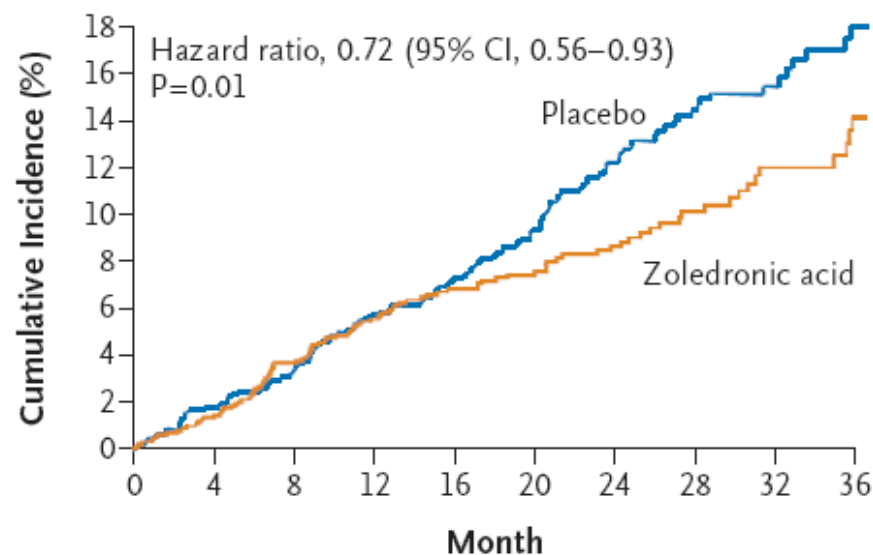
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

Efecto en FRACTURAS

Infusión 5 mg iv en los primeros 90 días tras cirugía por fractura de cadera
2127 pacientes (hombres y mujeres)



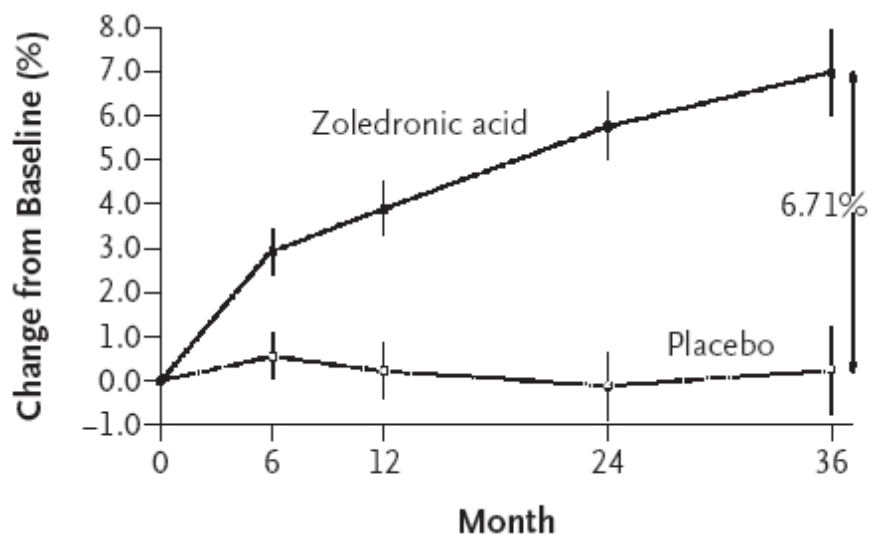
Reduce riesgo fracturas
clínicas un 35%



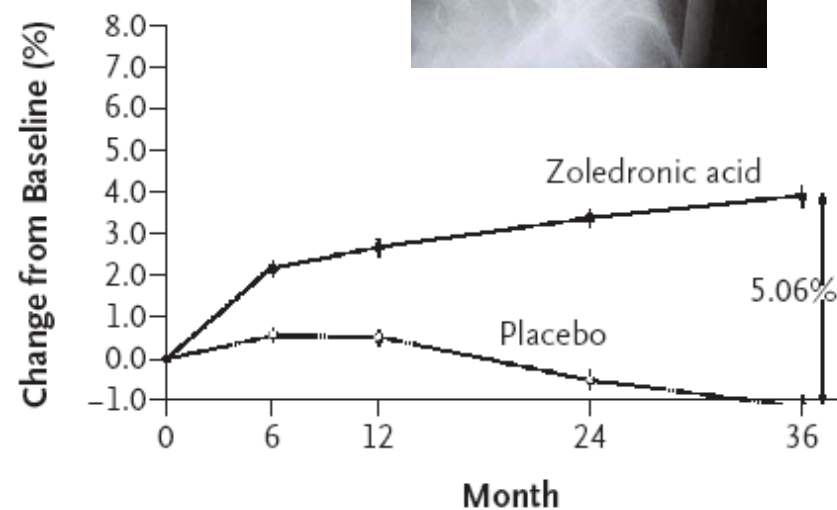
Reduce mortalidad
(cualquier causa) un 28%

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

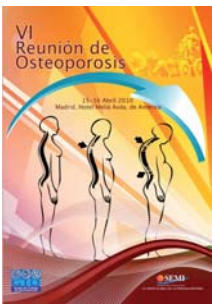
Efecto en DMO



Columna lumbar



Cuello femoral



ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

.Efectos secundarios:

- .Cuadro pseudogripal (sobre todo en la primera infusión)
- .Aumento transitorio de creatinina y disminución de calcemia
- .Episodios "graves" de FA

Estudio HORIZON Pivotal. Black DM et al. NEJM 2007;356:1809-22

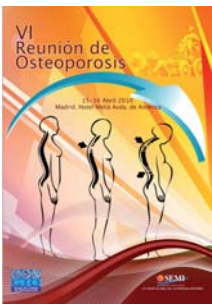
- .Calidad del hueso: Biopsias con estructura ósea normal en mujeres del estudio HORIZON Pivotal

Estudio HORIZON Pivotal. Black DM et al. NEJM 2007;356:1809-22

- .Al suspender el fármaco: No hay estudios
- .Ventajas con respecto a otros bifosfonatos: adherencia al tratamiento
- .Indicación: Reduce fracturas osteoporóticas vertebrales, no vertebrales y de cadera (Rec A). Indicado también en la osteoporosis por glucocorticoides (Rec A).

Rev Clin Esp 2008;208(Supl 1):1-24

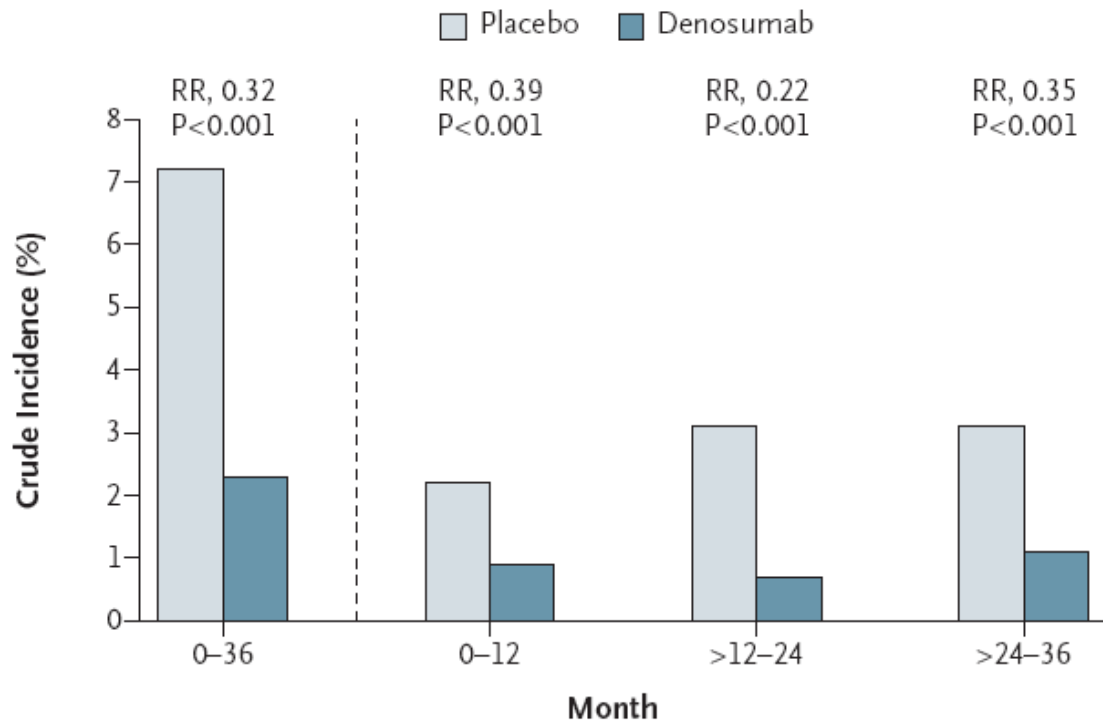
Rev Osteoporos Metab Miner 2009;1:53-60



DENOSUMAB

- 60 mg/6 meses sc
- Anticuerpo monoclonal específico que bloquea el RANK-ligando, impidiendo así la activación del osteoclasto

Efecto en FRACTURAS vertebrales



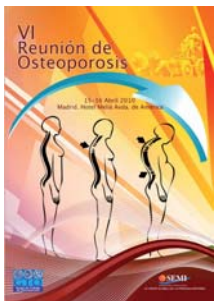
7868 mujeres con OP

• Denosumab: 60 mg/6 meses vs placebo

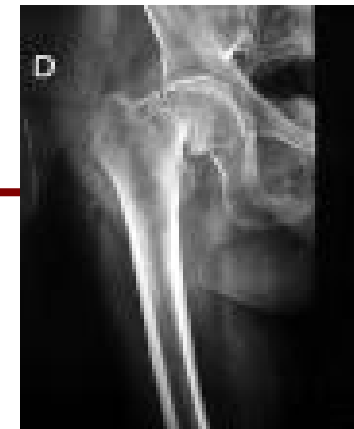
• Duración: 3 años

Reduce riesgo fracturas vertebrales un 68%

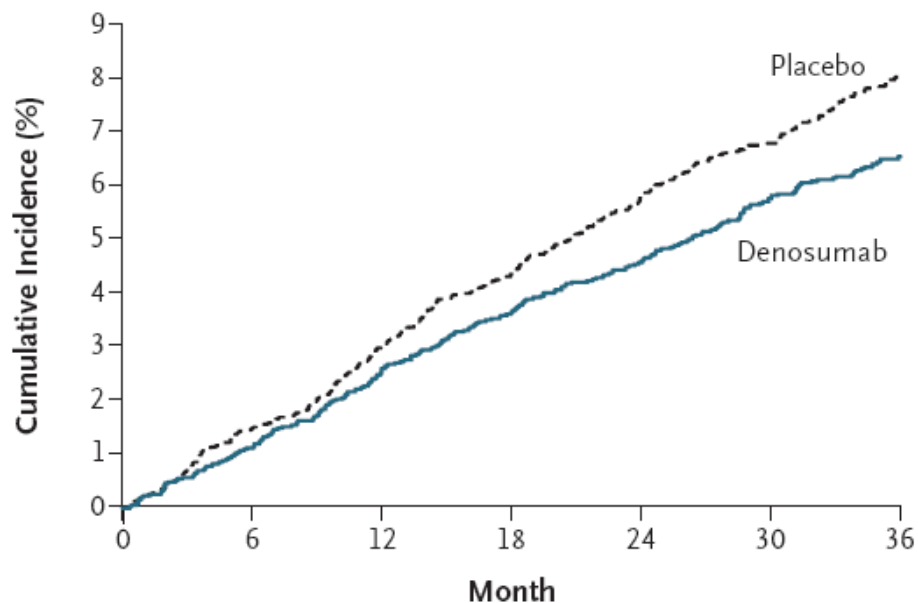
Estudio FREEDOM. Cummings SR et al. NEJM 2009;361:756-65



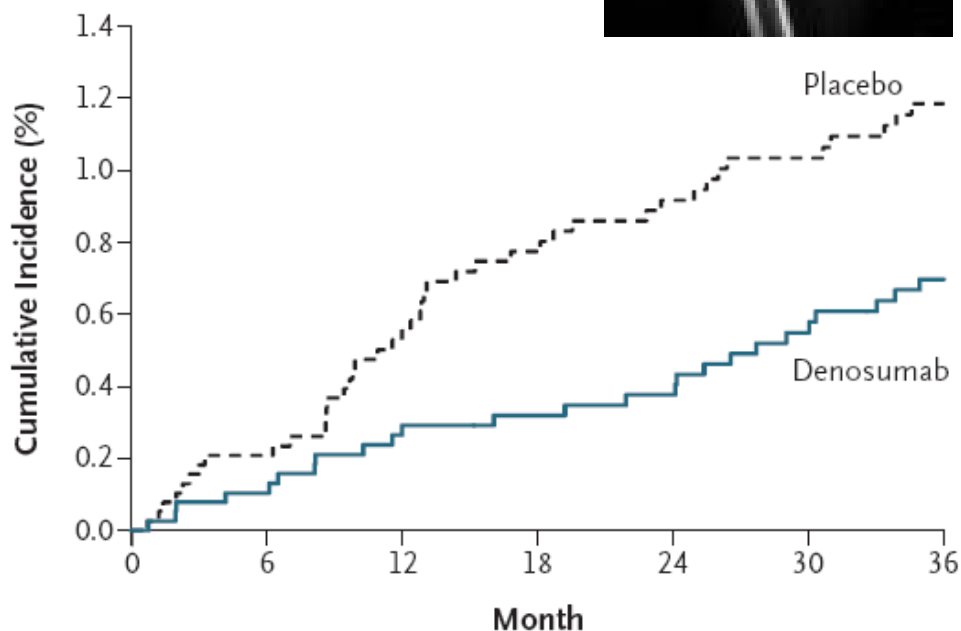
DENOSUMAB



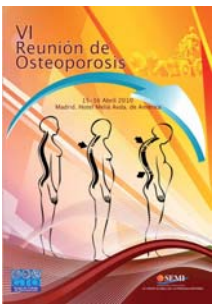
Efecto en FRACTURAS no vertebrales



**Reduce riesgo fracturas
no vertebrales un 20%**

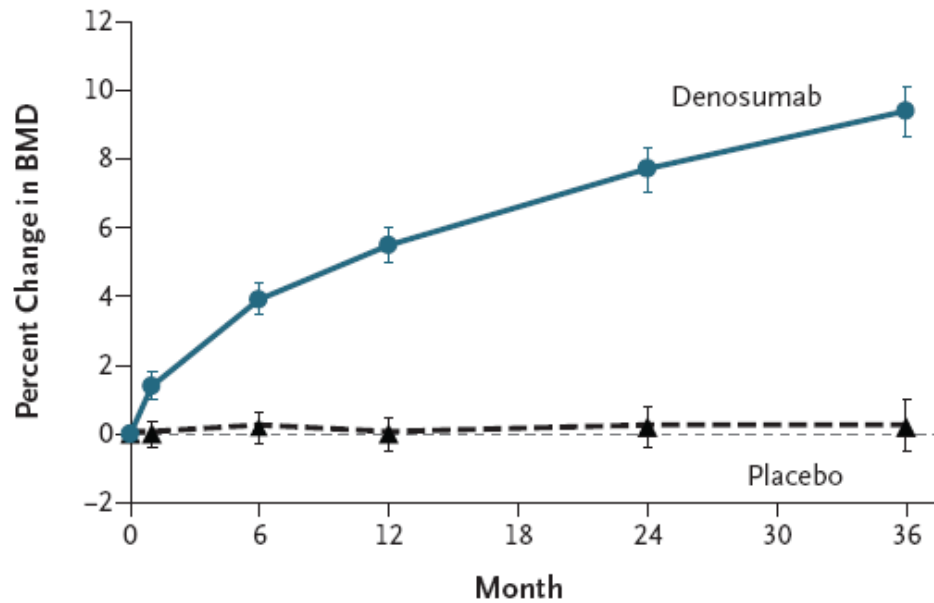


**Reduce riesgo fracturas
de cadera un 40%**

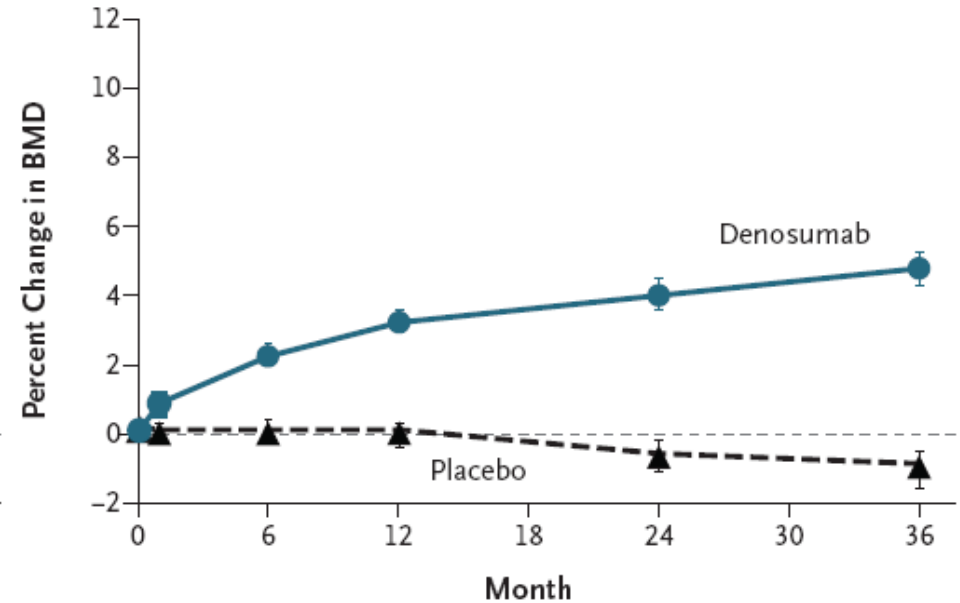


DENOSUMAB

Efecto en DMO

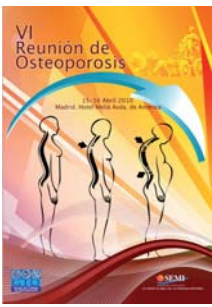


Aumenta CL un 9,2%



Aumenta CT un 6%

Estudio FREEDOM. Cummings SR et al. NEJM 2009;361:756-65



DENOSUMAB

- **Efectos secundarios:**

- **Eczema, celulitis, flatulencia**

Estudio FREEDOM. Cummings SR et al. NEJM 2009;361:756-65

- **Osteonecrosis de mandíbula?**

Taylor KH et al. Br J Oral Maxillofac Surg 2010;48(3):221-3

- **Calidad del hueso: por tomografía, efectos similares al ALN**

Seeman E et al. J Bone Miner Res 2010;en prensa

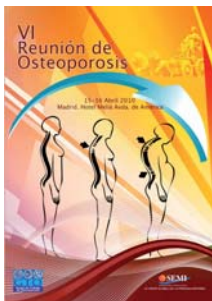
- **Al suspender el fármaco: disminuye de manera acelerada la DMO, recuperándose con la reintroducción del tratamiento**

Miller PD et al. Bone 2008;42(2):222-9

- **Ventajas con respecto a otros bifosfonatos: adherencia al tratamiento**

- **Indicación: Reduce fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera (Rec A).**

Rev Osteoporos Metab Miner 2009;1:53-60



Comparación de fármacos antirresortivos

	Fx V	Fx cad	Fx no V	DMO CL	DMO CF	Comentarios
Raloxifeno	30-40%	No	No	2,6%	2,1%	Reduce riesgo CA mama
Bazedoxifeno	40%	Grupo riesgo	Grupo riesgo	2,2%	2,7%	
ALN	48%	55%	51%	6,5%	4,3%	Gran nivel de evidencia
RIS	41%	30%	39%	5,4%	1,6%	Gran nivel de evidencia
IBN	50-60%	Grupo riesgo	Grupo riesgo	6,5%	3,4%	Adherencia (mensual vo, trimestral iv)
ZOL	70%	41%	25%	6,7%	5%	Adherencia (anual iv). Reduce mortalidad. FA
Denosumab	68%	40%	20%	9,2%	6%	Adherencia (semestral sc)



iMuchas gracias!