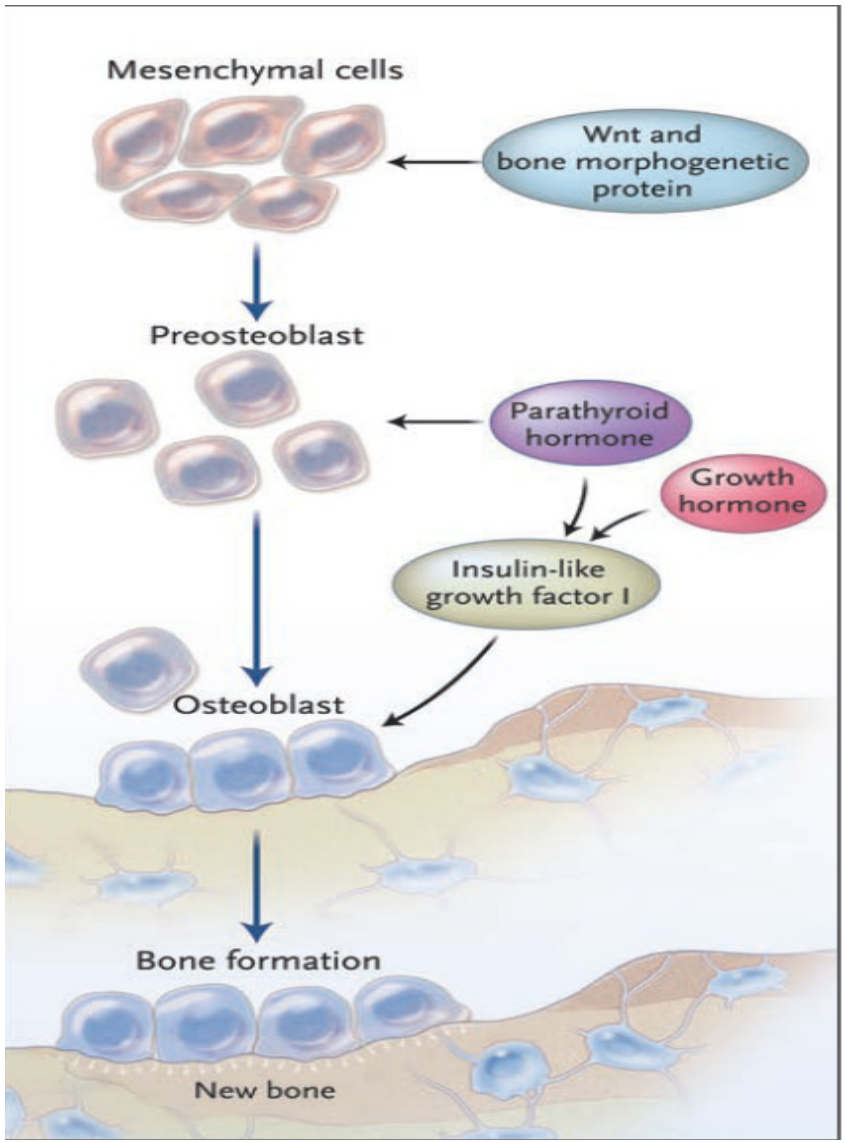
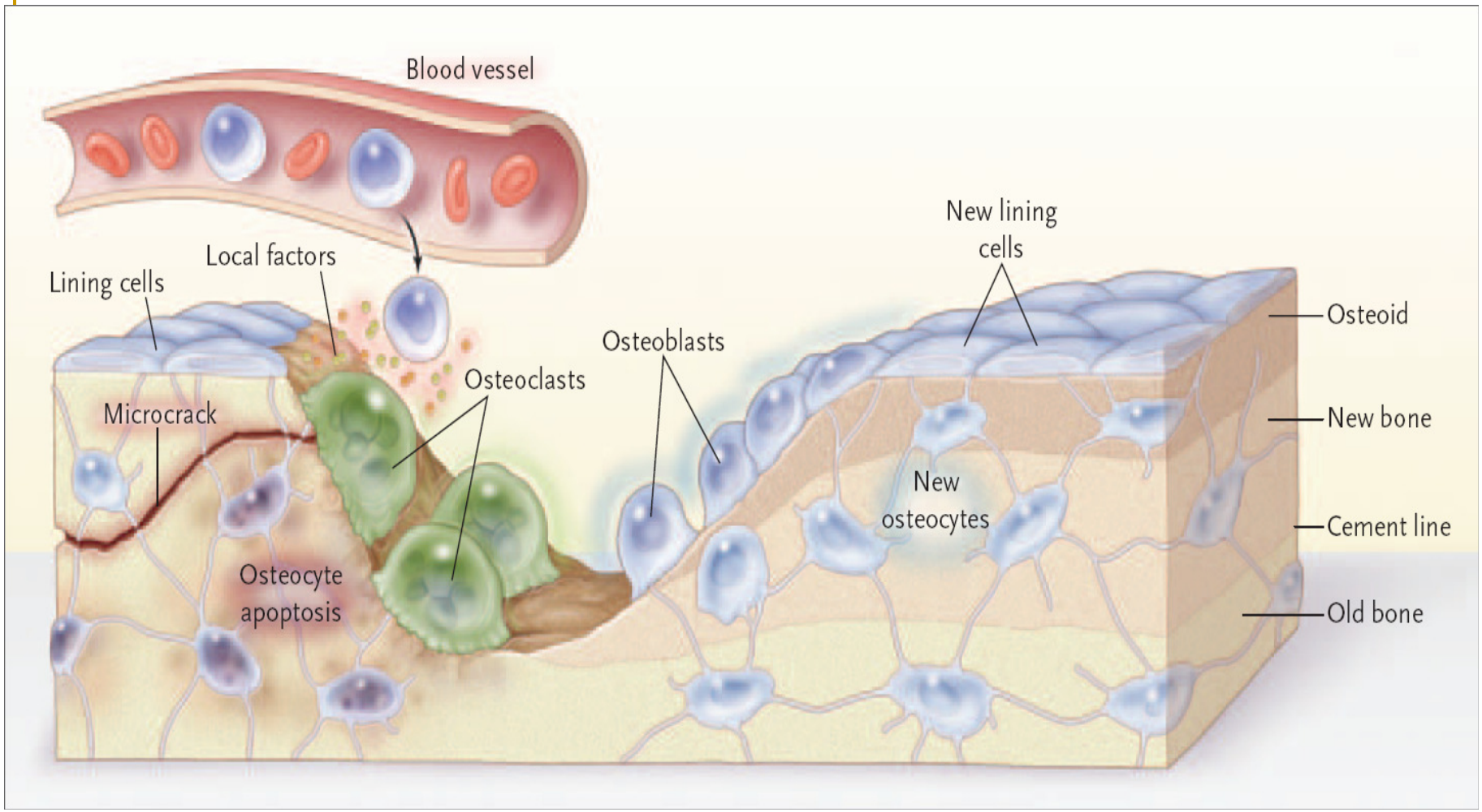
Manejo Farmacológico de la Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad crónica que afecta entre 20 y 30% de la población mayor de 50 años.

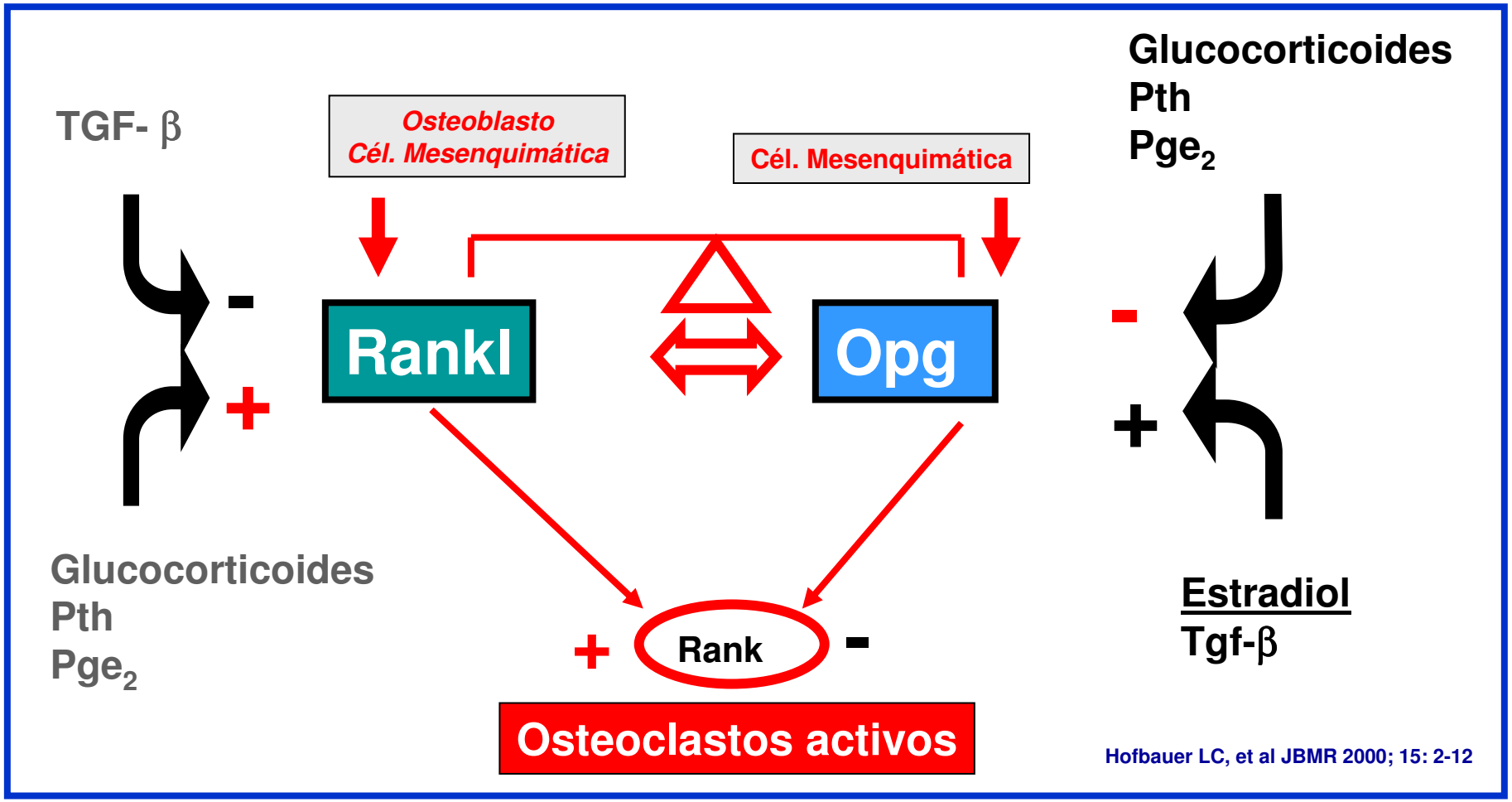
Enfermedad esquelética caracterizada por una disminución de la resistencia esquelética que predispone a un aumento del riesgo de fractura.

RESISTENCIA OSEA: integración de cantidad y calidad


Mesenchymal cells
Wnt and bone morphogenetic protein
Preosteoblast
Parathyroid hormone
Growth hormone
Insulin-like growth factor I
Osteoblast
Bone formation
New bone


Blood vessel
Local factors
Lining cells
Microcrack
Osteocyte apoptosis
Osteoclasts
Osteoblasts
New lining cells
New osteocytes
Osteoid
New bone
Cement line
Old bone

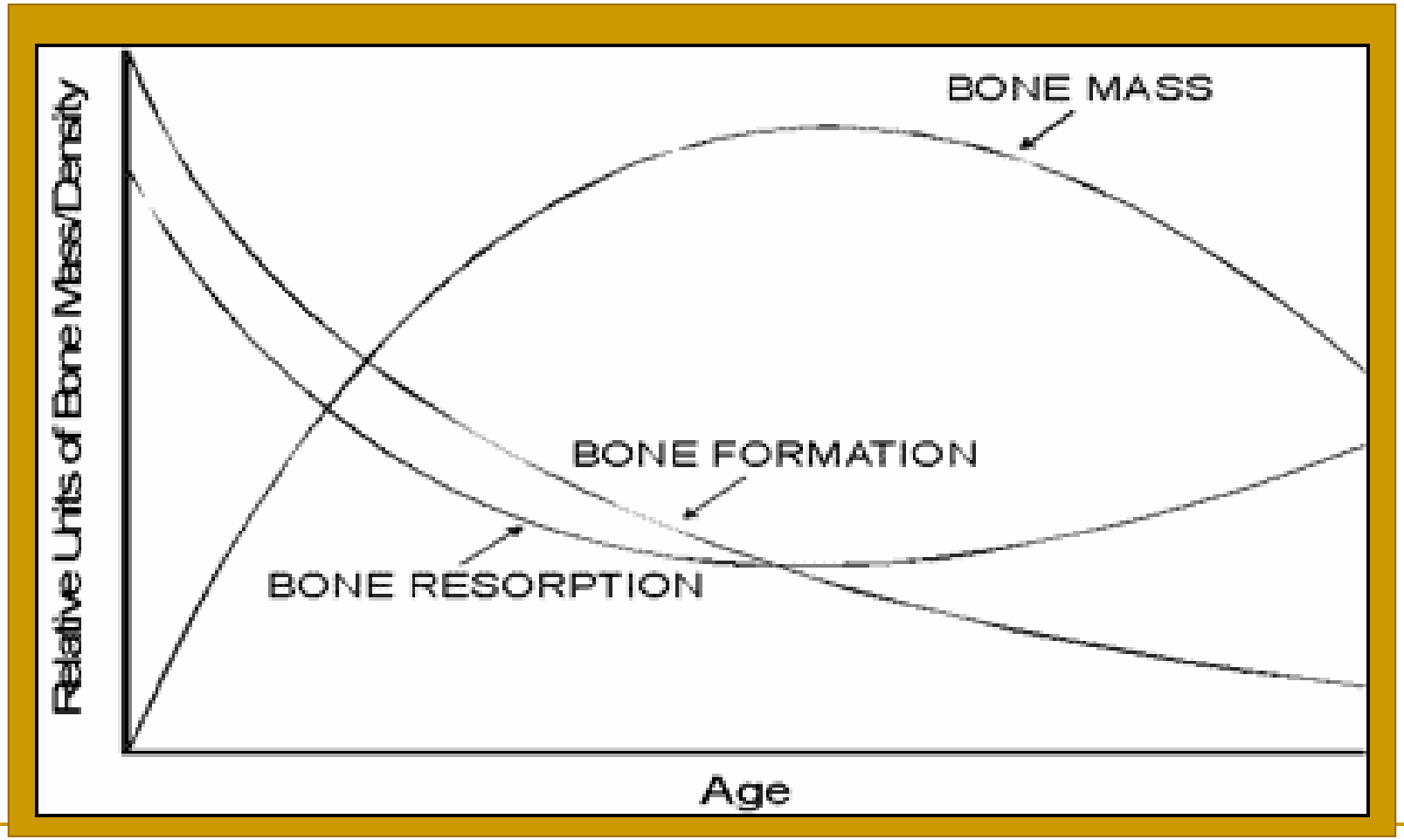
Regulación paracrina de la resorción ósea



Hofbauer LC, et al JBMR 2000; 15: 2-12

Receptor activator of nuclear factor κB (RANK), producido por osteoclastos y precursores; es una proteína transmembrana de la superfamilia de receptor de TNF. Su activación induce osteoclastogénesis

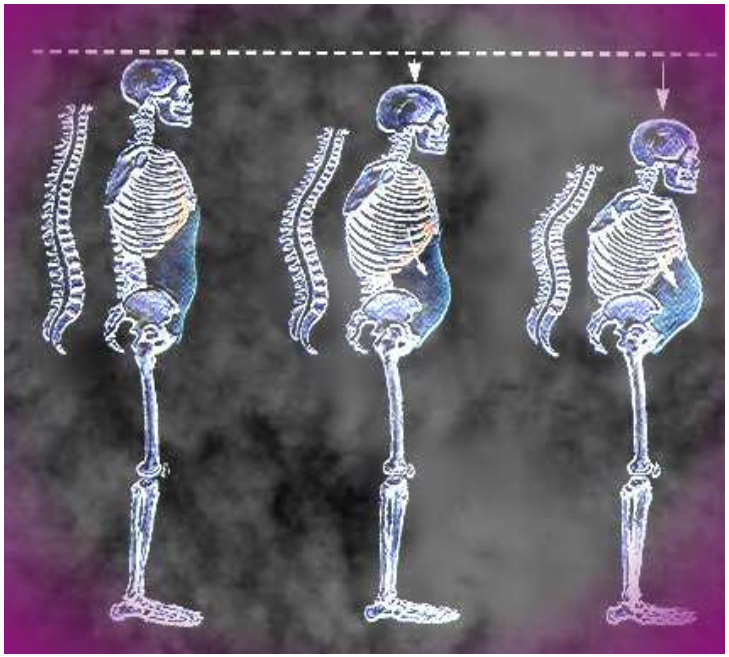
Masa Osea


BONE MASS
BONE FORMATION
BONE RESORPTION
Relative Units of Bone Mass/Density
Age

Definición

- OMS: Densidad mineral ósea (T) situada a -2,5 D.E. del promedio en adultos jóvenes.
- Fisiopatología: Quiebre del equilibrio de la unidad de remodelación, ↑ de la actividad reabsortiva por el osteoclasto y/o ↓ de la formación por el osteoblasto.
- Anatomía Patológica: Masa ósea disminuida con matriz osteoide normalmente mineralizada.

Cuadro Clínico



- ✓ Asintomático.
- ✓ Dolores óseos y fracturas o aplastamientos vertebrales.
- ✓ Disminución de la estatura que puede llegar hasta 15 cms.
- ✓ Cifosis dorsal con acortamiento de la distancia mentón – esternón y acercamiento entre la última costilla y la cresta iliaca.

Factores de Riesgo Fractura

No Modificable

- Historia personal de fractura siendo adulto
- Historia de fractura en pariente de 1er grado
- Raza caucásica
- Edad avanzada
- Sexo femenino
- Demencia
- Salud frágil

Potencialmente Modificable

- Fumadora actual
- Bajo peso (<54kg)
- Deficiencia estrogénica
  - Menopausia <45a u ooforectomía bilateral
  - Amenorrea >1a
- Baja ingesta Ca (por vida)
- Alcoholismo
- Visión defectuosa no corregida
- Caidas recurrentes
- Actividad física inadecuada

Clasificación

- Primaria idiopatica
  - Tipo I
  - Tipo II
- Secundaria

Primaria

- Características:

Edad	50-70	+70
Sexo (F:M)	6:1	2:1
Pérdida ósea	Acelerada	No acelerada
Hueso afectado	Trabécular	Trabécular y Cortical
Sitio de Fx	Vértebra y radio distal	Vértebra y Cadera
Causa	Menopausia	Vejez

Secundaria

- Hipercortisolismo
- Hipogonadismo
- Hiperparatiroidismo
- Drogas (Anticonvulsionantes – Heparina)
- Síndrome Mala Absorción
- Mieloma Múltiple
- Cáncer
- Inmovilización

T-SCORE
-1
-2
Risk factors

Diagnóstico

- ✓ Sospecha clínica anamnesis – exámen físico.
- ✓ Cuantificación de la masa ósea: DEXA, TAC, RNM; Ecotomografía, Rx
- ✓ Exámenes de laboratorio general, para descartar esencialmente osteoporosis 2ª
- ✓ Exámenes de laboratorio específico (marcadores bioquímicos). Reconocen índices de formación y reabsorción.

Marcadores bioquímicos de remodelación ósea

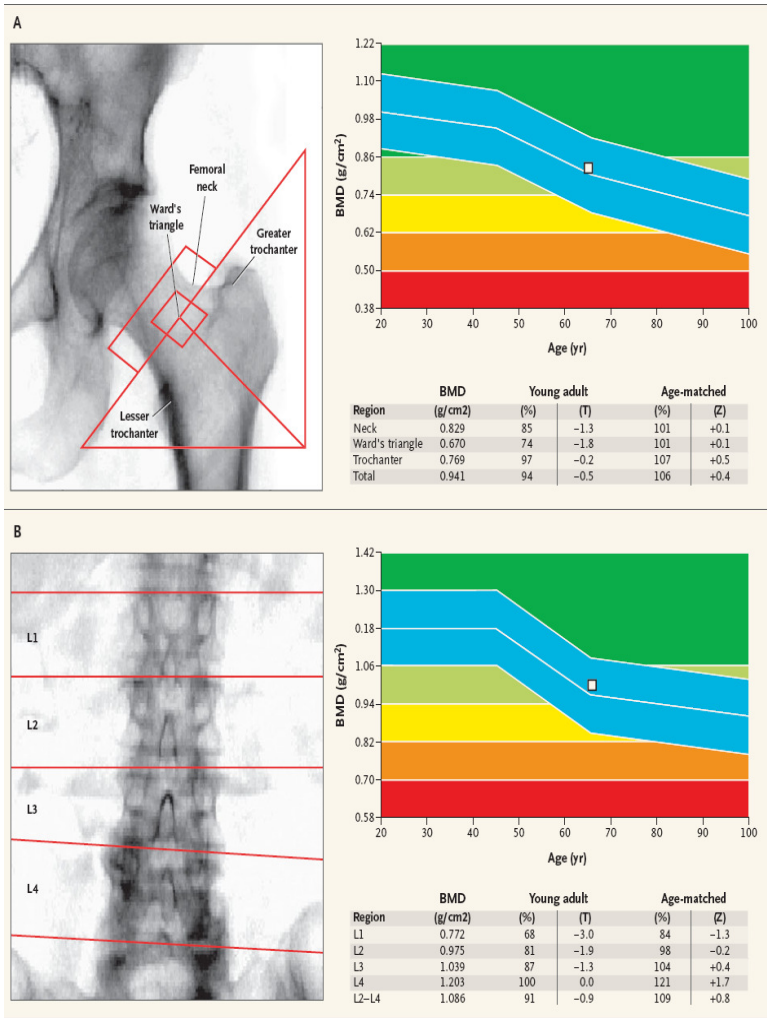
- **Marcadores de formación** (actividad osteoblástica):
  - Fosfatasas alcalinas.
  - Fosfatasas alcalinas fracción ósea.
  - Osteocalcina.
- **Marcadores de reabsorción** (actividad osteoclástica):
  - Hidroxiprolina urinaria.
  - Deoxipiridinolina urinaria
  - (N- telopeptido)

A quiénes se les indica Densitometría

- **Toda mujer mayor 65 años independiente de factores de riesgo**
- **Mujeres postmenopáusicas más jóvenes con 1 o más factores de riesgo**
- **Mujeres postmenopáusicas que se presentan con fracturas (para confirmar diagnóstico y determinar severidad de la enfermedad)**
- **Individuos con anormalidades vertebrales sugerentes de fracturas**
- **Individuos que reciben o planean recibir terapia prolongada con glucocorticoides**
- **Individuos con hiperparatiroidismo primario**
- **Monitorización de respuesta a tratamiento**

SITIOS A ANALIZAR

- **Cuello femoral (izquierdo)**
- **Columna lumbar (L2-L4 ó L1-L4)**



Region	BMD (g/cm2)	Young adult (%)	Young adult (T)	Age-matched (%)	Age-matched (Z)
Neck	0.829	85	−1.3	101	+0.1
Ward's triangle	0.670	74	−1.8	101	+0.1
Trochanter	0.769	97	−0.2	107	+0.5
Total	0.941	94	−0.5	106	+0.4

Region	BMD (g/cm2)	Young adult (%)	Young adult (T)	Age-matched (%)	Age-matched (Z)
L1	0.772	68	−3.0	84	−1.3
L2	0.975	81	−1.9	98	−0.2
L3	1.039	87	−1.3	104	+0.4
L4	1.203	100	0.0	121	+1.7
L2–L4	1.086	91	−0.9	109	+0.8

- **Score T: Valor de referencia de DMO de un grupo de sujetos sanos de 30 años del mismo sexo**

- **Score Z: Valor de referencia de sujetos de la misma edad que el individuo en estudio**

- **Score Z: Valor de referencia de sujetos de la misma edad que el individuo en estudio**

Patient ID:	243545		
Postal Code:		DOB:	1/4/46
Sex:	F	Menopause Age:	48
Ethnicity:	W	Age:	59

Referring Physician: DRA.DEL VAL

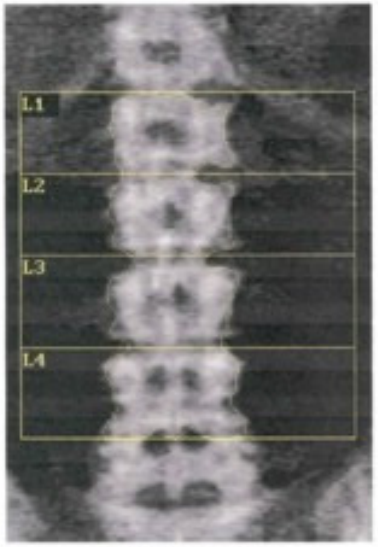


Image not for diagnostic use
Total BMD CV 1.0%

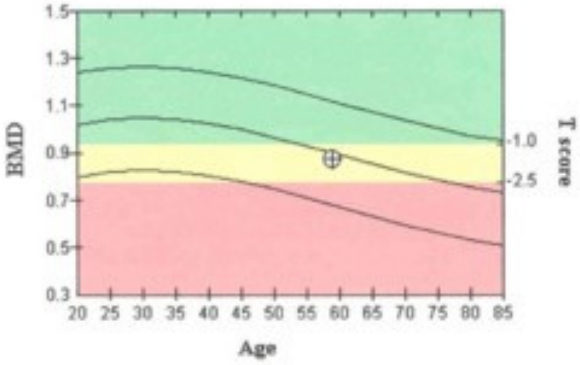
DXA Scan Information:

Scan:	5/23/05 - C0523050Q
Scan Mode:	Fast Array
Analysis:	5/23/05 15:57 - Ver 8.26
Operator:	JB
Model:	Hologic QDR-4500W (S/N 48744)
Comment:	estudio

Results Summary:

Total BMD:	**0.872 g/cm²**		
Peak reference:	**83%**	T score:	**-1.6**
Age matched:	**97%**	Z score:	**-0.2**

Region	Area [cm²]	BMC [g]	BMD [g/cm²]	T score	%PR	Z score	%AM
L1	10.21	7.42	0.727	-1.8	79%	-0.6	92%
L2	11.12	10.26	0.923	-1.0	90%	0.4	105%
L3	12.68	11.16	0.880	-1.9	81%	-0.4	95%
L4	13.98	13.00	0.930	-1.7	83%	-0.2	97%
Total:	47.99	41.85	0.872	-1.6	83%	-0.2	97%



Reference Curve: TK 4 November 91
Age and Sex Matched

Fracture Risk	WHO Classification*
Not Increased	Normal
Increased	Osteopenia
High	Osteoporosis

* WHO 1994

HOLOGIC
V2.1 5/23/05

Criterios

- **NOF**
- **AAEC**
- **CLASIFICACIÓN OMS**
  - **NORMAL: T score hasta –1.0**
  - **OSTEOPENIA: T score entre –1.0 y –2.5**
  - **OSTEOPOROSIS: T score menor a –2.5**

Patient ID:	243545		
Postal Code:		DOB:	1/4/46
Sex:	F	Menopause Age:	48
Ethnicity:	W	Age:	59

Referring Physician: DRA.DEL VAL

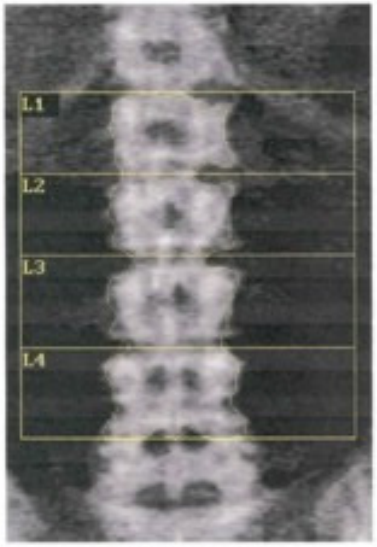


Image not for diagnostic use
Total BMD CV 1.0%

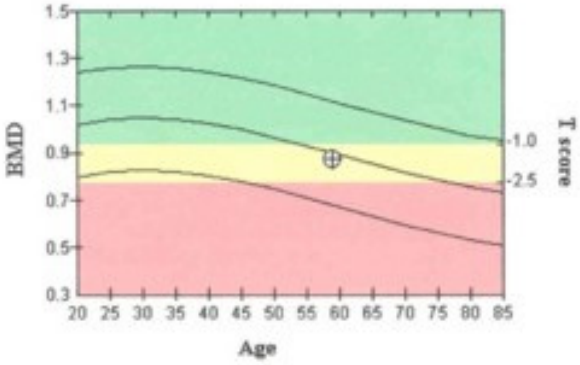
DXA Scan Information:

Scan:	5/23/05 - C0523050Q
Scan Mode:	Fast Array
Analysis:	5/23/05 15:57 - Ver 8.26
Operator:	JB
Model:	Hologic QDR-4500W (S/N 48744)
Comment:	estudio

Results Summary:

Total BMD:	**0.872 g/cm²**		
Peak reference:	**83%**	T score:	**-1.6**
Age matched:	**97%**	Z score:	**-0.2**

Region	Area [cm²]	BMC [g]	BMD [g/cm²]	T score	%PR	Z score	%AM
L1	10.21	7.42	0.727	-1.8	79%	-0.6	92%
L2	11.12	10.26	0.923	-1.0	90%	0.4	105%
L3	12.68	11.16	0.880	-1.9	81%	-0.4	95%
L4	13.98	13.00	0.930	-1.7	83%	-0.2	97%
Total:	47.99	41.85	0.872	-1.6	83%	-0.2	97%



Reference Curve: TK 4 November 91
Age and Sex Matched

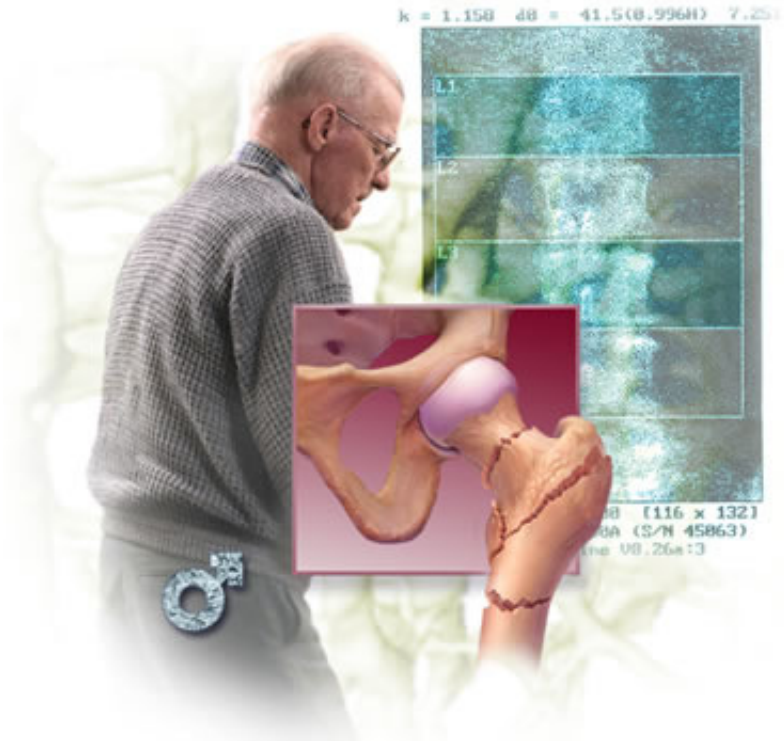
Fracture Risk	WHO Classification*
Not Increased	Normal
Increased	Osteopenia
High	Osteoporosis

* WHO 1994

HOLOGIC
V2.1 5/23/05

SOSPECHA DE CAUSA SECUNDARIA DE OSTEOPOROSIS *

1. Varón (se observa hasta en el 50% de los casos)
2. Mujer premenopáusica
3. Mujer postmenopáusica con Z score menor a <2.0
4. Pérdida ósea mantenida a pesar de terapia adecuada
5. Compromiso cortical (cadera) > que trabecular (columna) en menores de 65 años



* Se refiere a causas diferentes a Menopausia y Envejecimiento

Tratamiento

Recomendaciones sobre tratamiento de osteopenia/osteoporosis

- **Tratar todos los casos con fracturas vertebrales y de cadera**

- **Considerar tratamiento en personas con:**
  - T score < a –2.0 aún sin factores riesgo
  - T score < a –1.5 con factores de riesgo

En hombres y mujeres < 50 años se debe considerar Score Z (<2.0 = DMO baja) y no se utiliza clasificación OMS de Osteoporosis

Orientación de "National Osteoporosis Foundation", 1998

Tratamiento

- **Modificación del estilo de vida**
- **Aporte de adecuado de calcio**
- **Suplementos de vitamina D**

Modificaciones de estilo de vida

- **Ejercicio físico regular (con carga adecuada) y medidas de prevención de caídas**
- **Aporte nutritivo adecuado y mantención de peso corporal razonable (calcio, proteínas)**
- **Evitar tabaquismo y consumo excesivo de alcohol**
- **Evitar drogas con efecto negativo sobre los huesos (corticoides)**

Consumo calcio adecuado a cada etapa de la vida:

- Niños y adolescentes (1-24años)	1200mg/día
- Hombres + 24 años	1000mg/día
- Mujeres de 24 años a menopausia	1000mg/día
- Mujeres embarazadas:	
Menores de 19 años	1600mg/día
Mayores de 20 años	1200mg/día
- Mujer post menopáusica con THR	1000mg/ día
- Mujer post menopausia	1500mg/día

Calcio

- **Requerimientos: 1500 mg al día (1000 mg en mujeres con TH)**
- **Uso nocturno (post prandial si es $CaCO_3$ o alejado de las comidas en el resto)**
- **Problema potencial en mujeres con aclorhidria o usuarias de inhibidores de la bomba de protones**
- **Dividir dosis si se supera 500 mg/día**

- **Interrogar factores de riesgo de hipovitaminosis D (edad, baja exposición solar, drogas)**
- **Eventual medición de 25 (OH) vitamina D (VN >20ng/ml).**
- **Recomendaciones NOF:**
  - **400 U entre 51-70 años**
  - **600 U en > 70 años y**
  - **800 U si existe riesgo de deficiencia**
  - **No se recomienda el uso de megadosis**

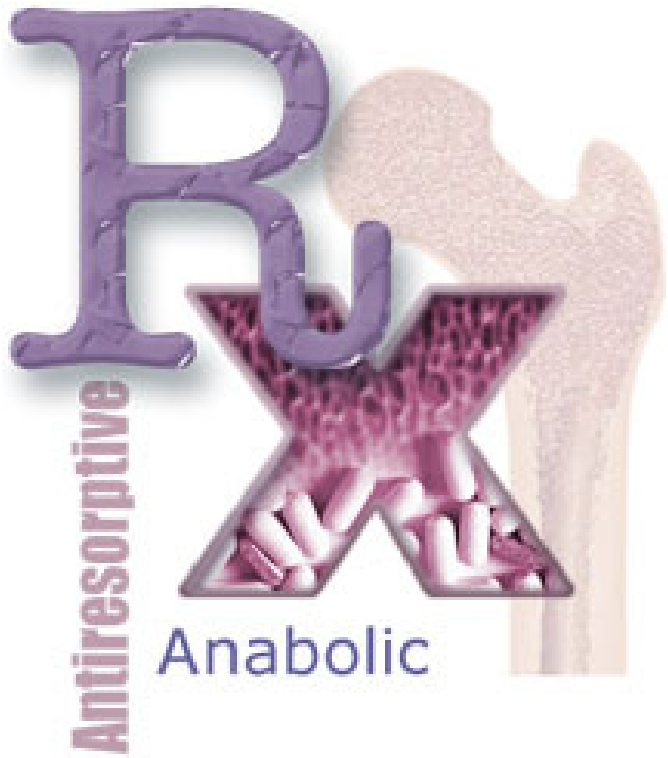
Enfrentamiento Farmacológico General

MEDIDAS GENERALES:

- **Aporte de Calcio y Vit D; prevención de caídas, estilo de vida**

MEDIDAS ESPECÍFICAS:

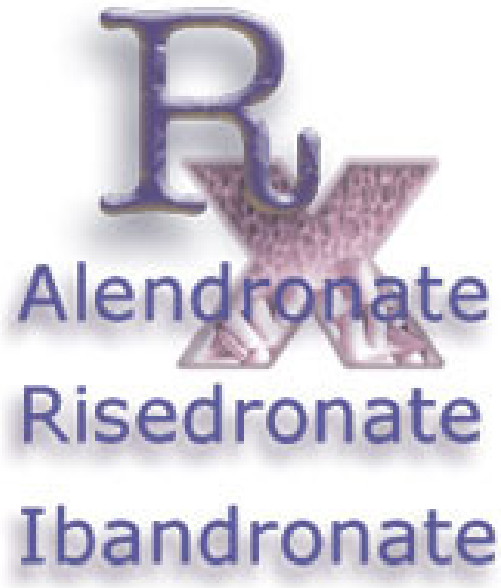
Bisfosfonatos:	**Alendronato (70mg/semanal)** **Risedronato (35 mg/semanal)** **Ibandronato (150 mg/mensual)**
THR:	**No aprobado por FDA (¿sintomáticas?)**
Raloxifeno:	**60mg/d (asintomáticas, amenorrea >2a)**
Calcitonina	**200 UI via nasal nocturna**
PTH	**Osteoporosis postmenopáusica (Fx vertebral o T score <-3.0), hombre hipogonádico o con osteoporosis idiopática primaria**
Combinación drogas:	**casos excepcionales**

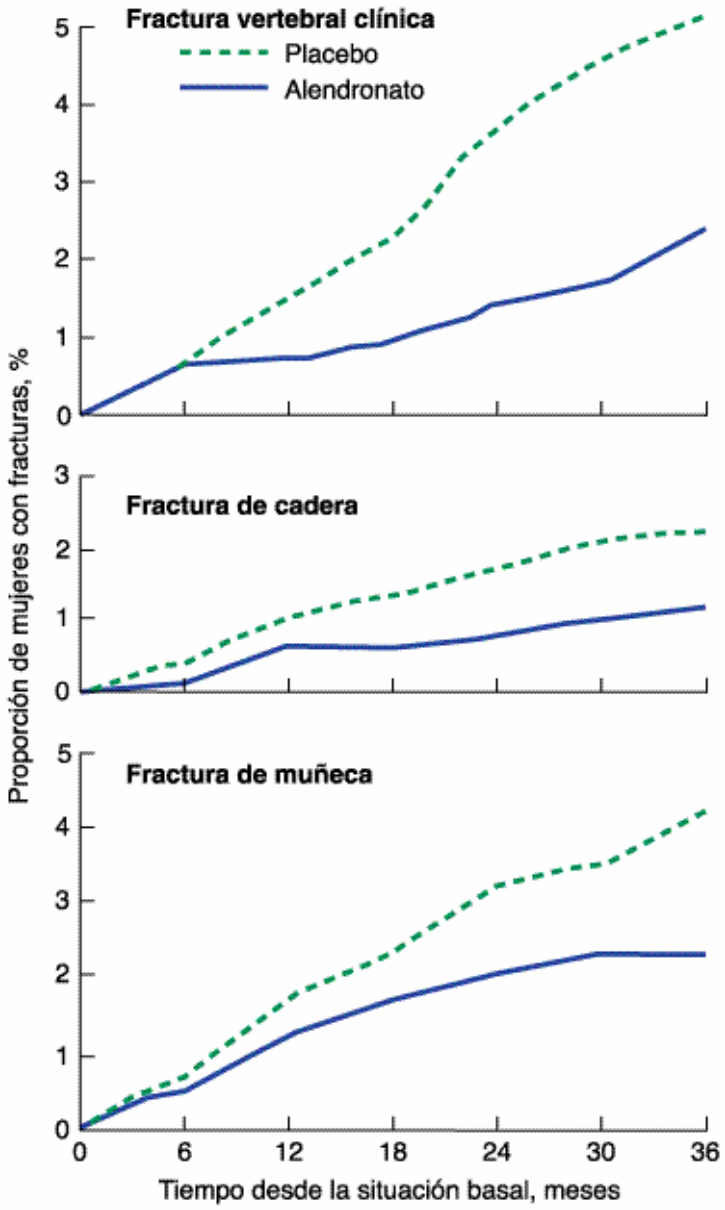


- Agentes Antirreabsortivos:
  - Evitan reabsorción
    - Bifosfonatos
    - Estrógenos
    - SERMS (Moduladores sectivos del receptor estrogénico)
    - Calcitonina
- Agentes Anabólicos:
  - Estimulan la Formación
    - Teripaparatide

BIFOSFONATOS

- ✓ Compuestos inorgánicos análogos del pirofosfato
- ✓ Inhiben la acción osteoclastica directamente, o a través del osteoblasto
- ✓ El mas usado es el alendronato





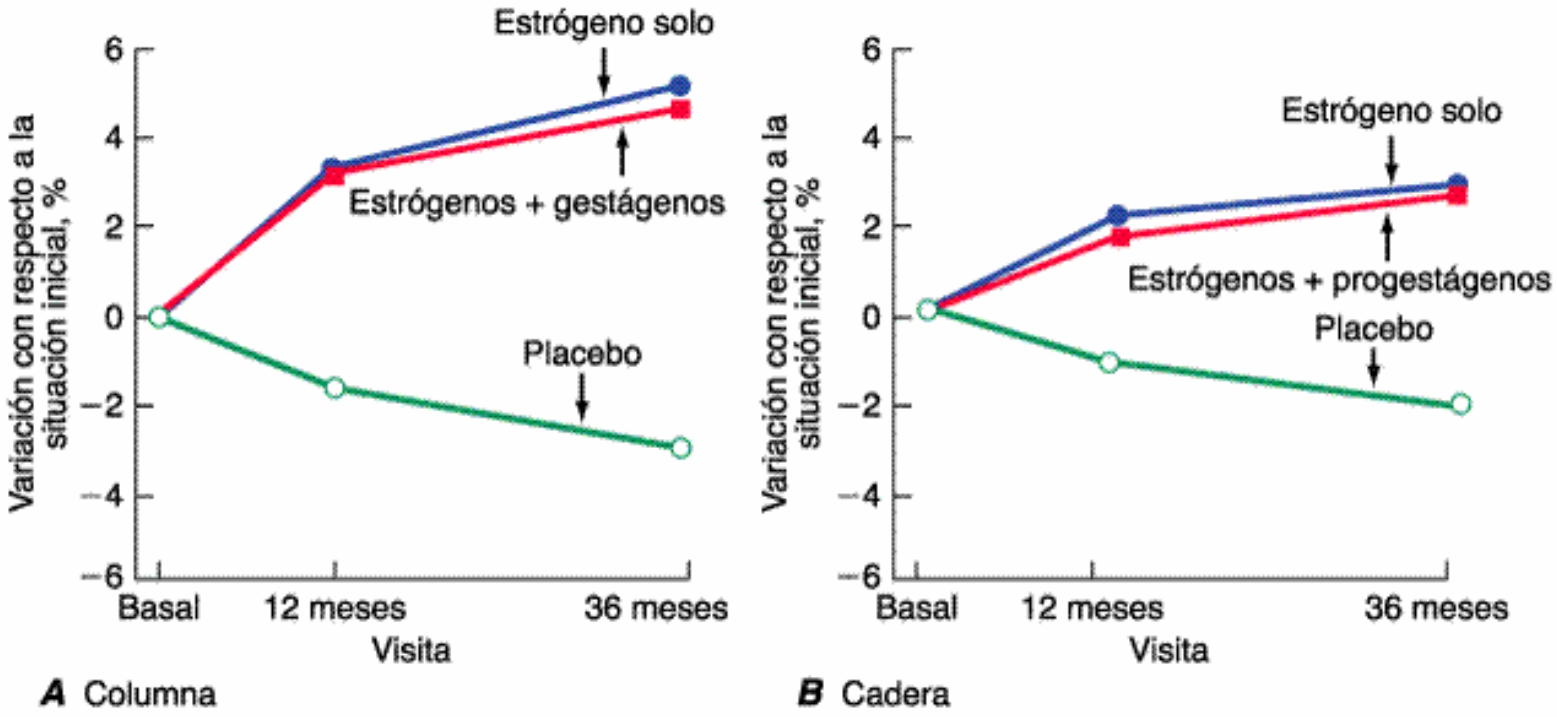
Alendronato

- ✓ Aumento de masa ósea 8-10% en columna
- ✓ Masa ósea en cadera aumenta en 4-5%
- ✓ Disminución en un 48% de Fracturas en 3 años de observación.

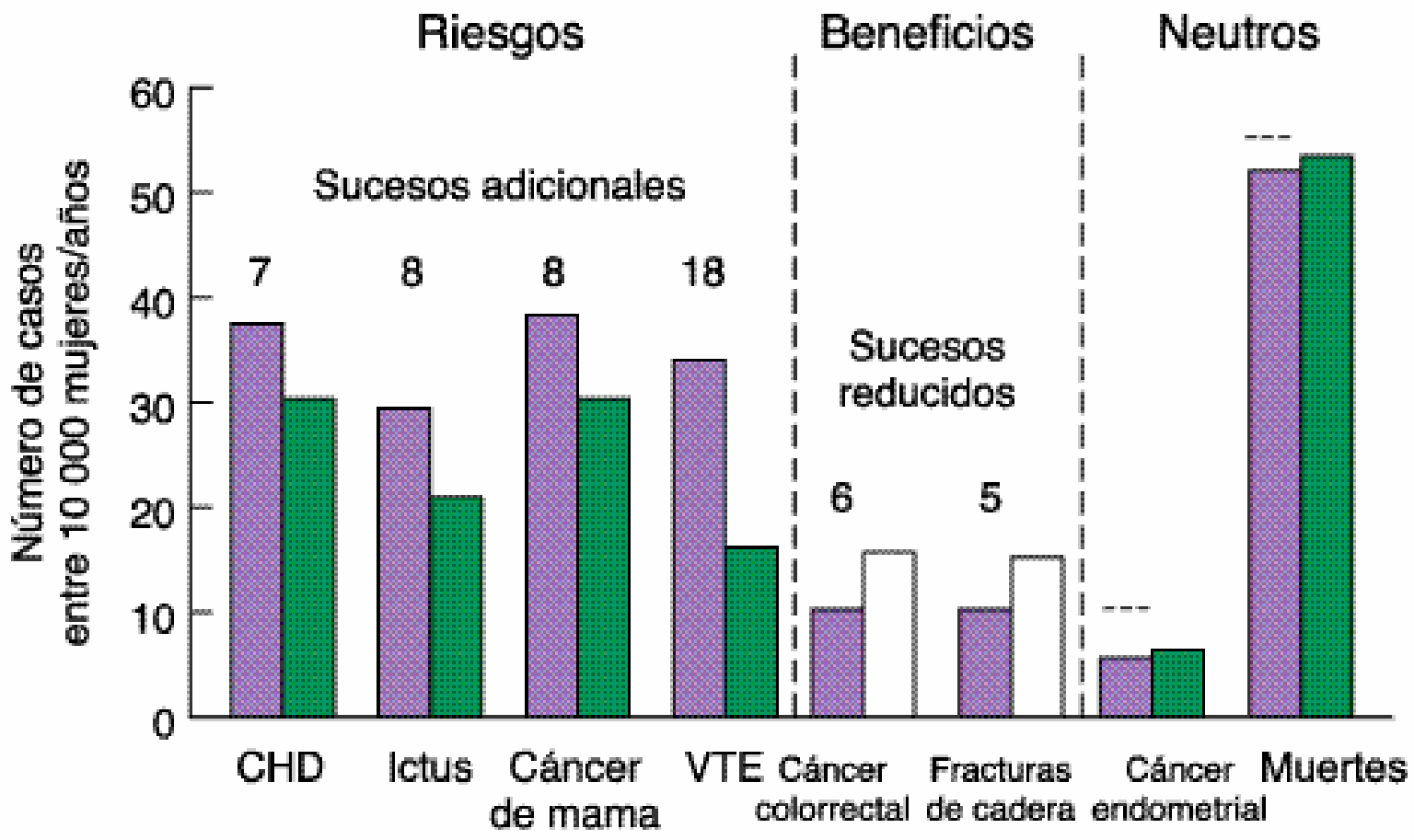
También aprobado FDA uso varones

Osteoporosis Secundaria

Estrogenos


Estrógeno solo
Estrógenos + gestágenos
Placebo
Variación con respecto a la situación inicial, %
6
4
2
0
−2
−4
−6
Basal
12 meses
36 meses
Visita
A Columna
Estrógeno solo
Estrógenos + progestágenos
Placebo
Variación con respecto a la situación inicial, %
6
4
2
0
−2
−4
−6
Basal
12 meses
36 meses
Visita
B Cadera

WHI(women's health initiative trial)



Raloxifeno

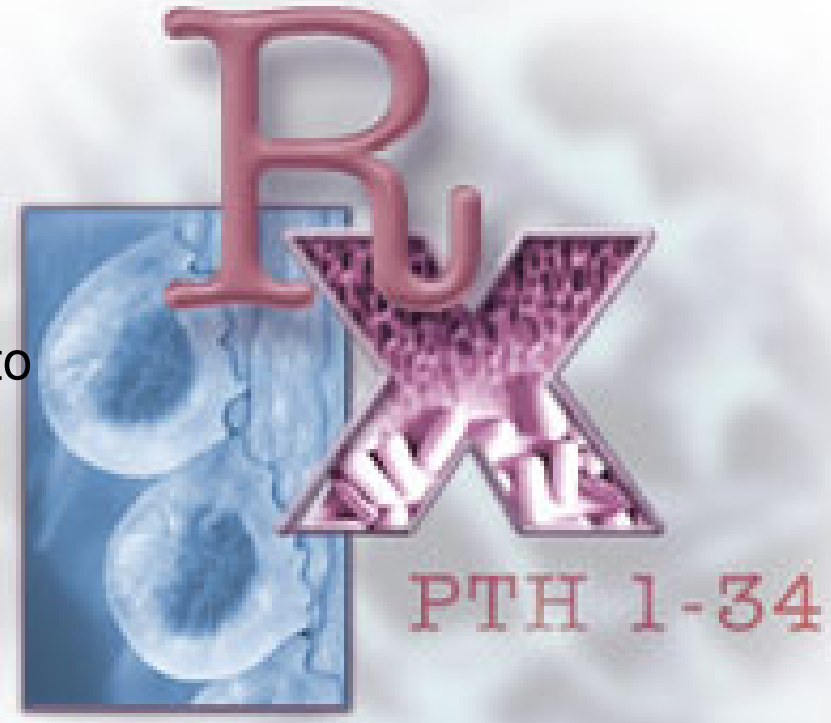
- SERMS (modelador selectivo del receptor estrogénico)
  - Agonista estrogénico sólo en algunos tejidos
    - Mejora Masa ósea
    - Metabolismo lipídico

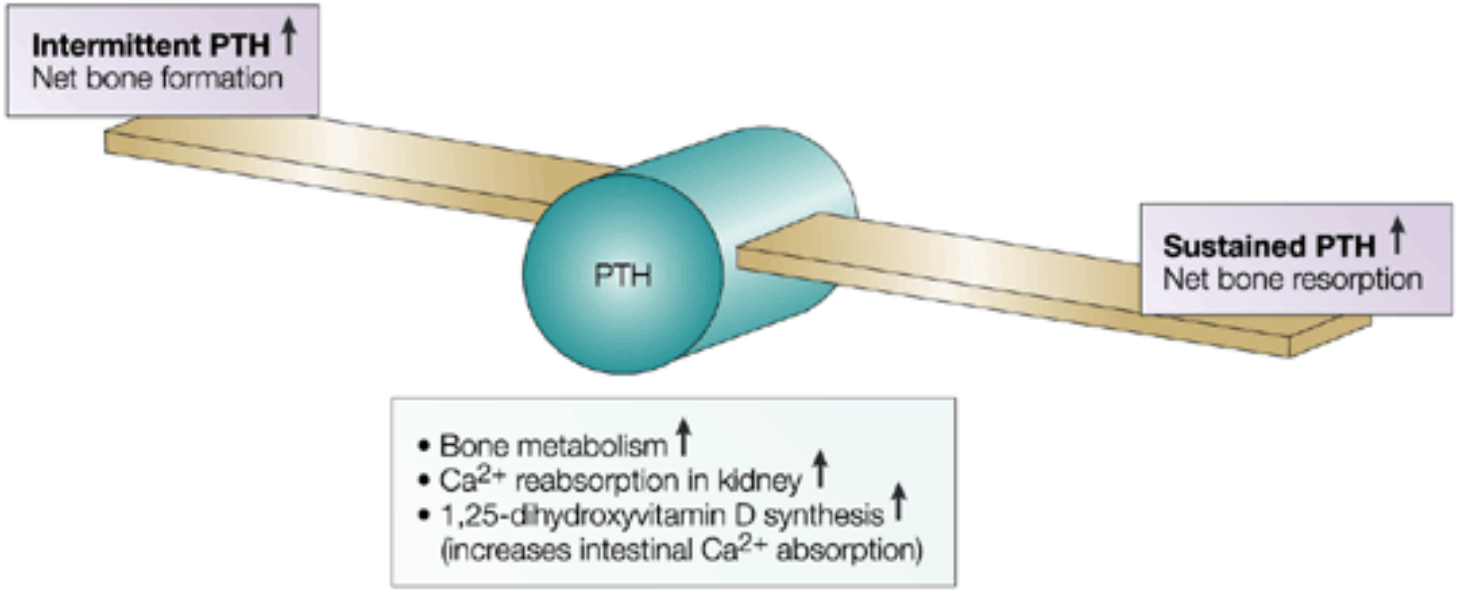
Calcitonina

- Analgesia

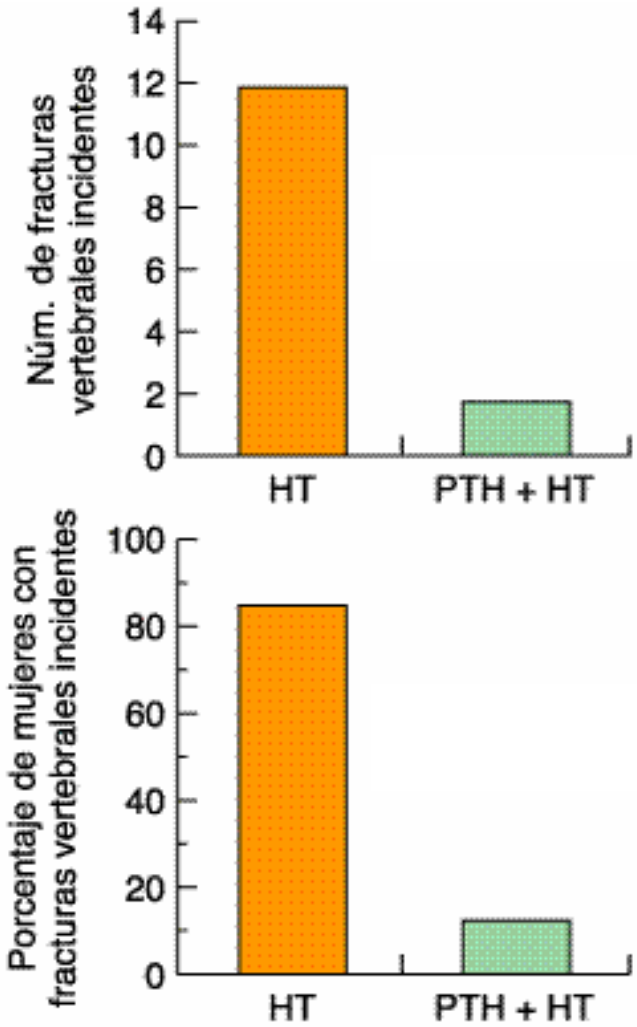
Teriparatide (PTH 1-34)

- PTH recombinante
  - FDA:
    - Mujeres postmenopáusicas alto riesgo
    - Osteoporosis por hipogonadismo





Nature Reviews | Drug Discovery


Núm. de fracturas vertebrales incidentes
14
12
10
8
6
4
2
0
HT
PTH + HT
Porcentaje de mujeres con fracturas vertebrales incidentes
100
80
60
40
20
0
HT
PTH + HT

EFICACIA ANTI FRACTURA DE FÁRMACOS EN OSTEOPOROSIS*

Evidencia de Ensayos Clínicos

	Fractura vertebral	Fractura cadera
ANTIRRESORTIVOS		
Alendronato	+++	++
Risedronato	+++	++
Ibandronato	+++	0
TRH	+++	+++
Raloxifeno	+++	0
Calcitonina	+	0
ANABOLICOS		
PTH	+++	+
OTROS		
Tibolona	0	0

+++: evidencia fuerte; ++: moderada; +: débil; o: sin evidencia.

*** Controlados v/s Ca-Vit. D**

Modificado de Delmas P. Lancet 2002.

Combinaciones

- Bifosfonatos + TSE
- PTH + TSE
- Bifosfonatos + SERMS

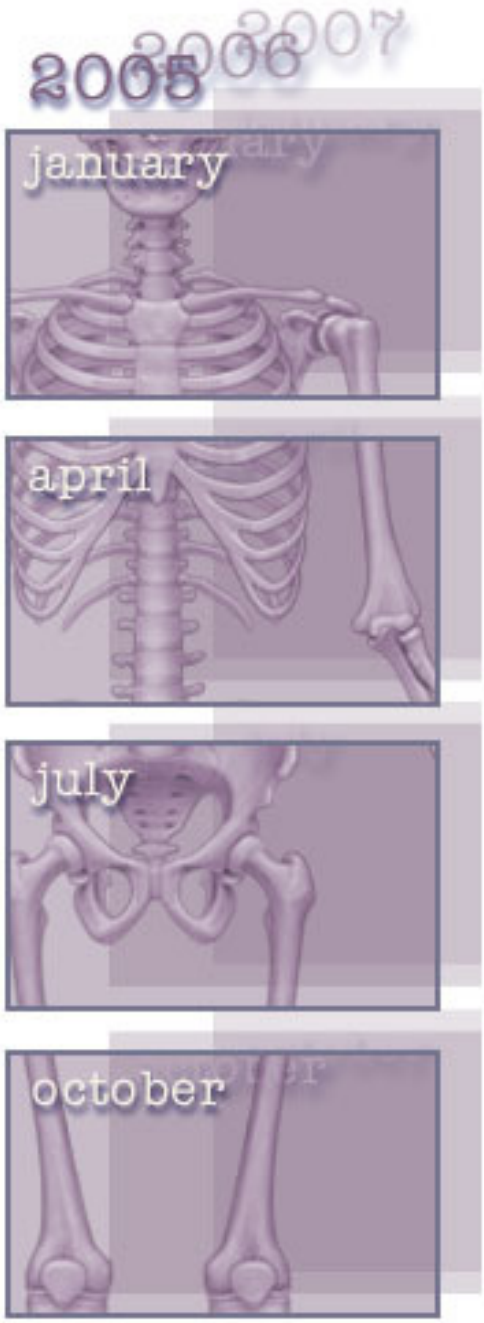
TODOS con Calcio + Vitamina D

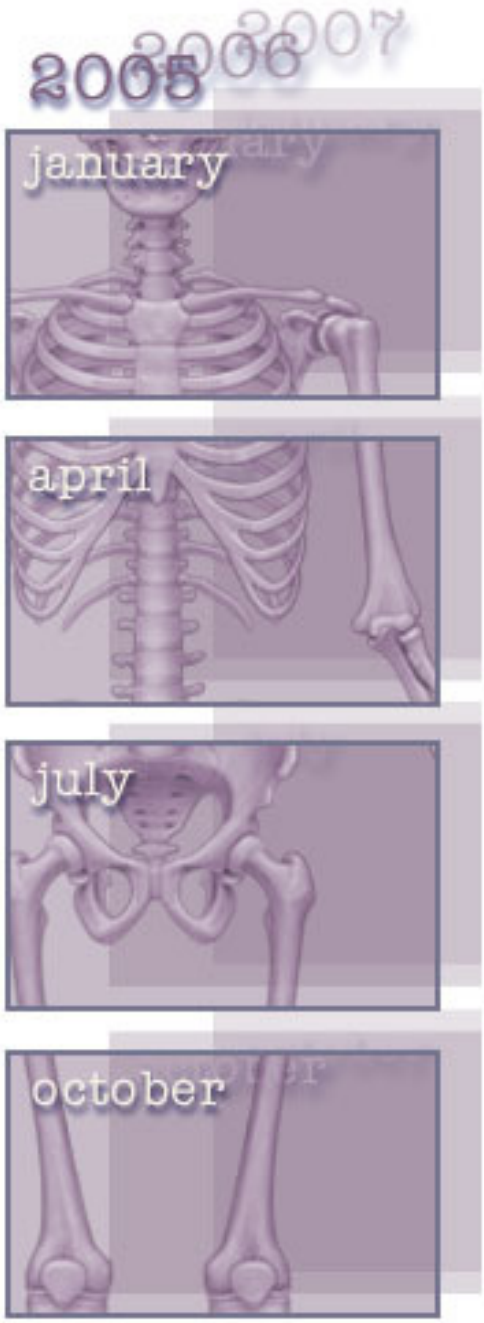
Nuevos

- Bifosfonatos
  - Acido zoledrónico: tratamiento parenteral, anual
- Anticuerpo monoclonal para RANKL
- Ranelato de estroncio
- Óxido Nítrico

Monitoreo

- Tratamiento prolongado ¿indefinido? (Puede haber cambio de drogas, de dosis e interrupciones)
- Control densitométrico al año y luego cada 1-3 años
- Intentar repetir DMO en el mismo tipo de equipo (Lunar; Norland; Hologic) y en el mismo centro (se busca la menor variabilidad interensayo)



Monitoreo

- Si persiste pérdida ósea (>2% anual) buscar causas secundarias
- Puede estudiarse precozmente la respuesta ósea midiendo marcadores de resorción a los 3 a 6 meses (Deoxipiridinolina)