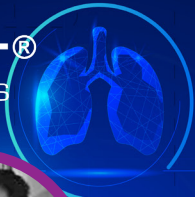


Ixtapa, Zih. GRO.
4-7 JUNIO



Ponente:

**Dr. Gabriel A.
Gallo Olvera**

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

Tema: **Enfrentamiento de la osteoporosis post menopáusica en la consulta de primer contacto**

Historia del tratamiento de la osteoporosis

- Tratamiento post fractura -Tratamiento con base en resultado densitométrico
- FRAX + densitometría -Algoritmos de tratamiento

Pacientes sin fractura previa: Se realiza la primera valoración de FRAX sin densitometría. Se toma en cuenta el valor para fracturas mayores.

Se recalcula FRAX con el valor densimétrico del cuello femoral. Se clasifica según el valor para fracturas mayores.

Pacientes con fractura previa: Se clasifican en alto o muy alto riesgo dependiendo del valor del FRAX para Fracturas mayores.

Tratamientos para OP Postmenopáusica

TABLE 8. Drugs approved in North America for treating women with postmenopausal osteoporosis

| Drug | Trade names | Drug class | Dose, route of administration, and dosing interval | Fracture risk reduction (in primary analyses of registration trials) | | |
|--|------------------------------|-----------------------|--|--|-----------------------|--------------|
| | | | | Vertebral fracture | Nonvertebral fracture | Hip fracture |
| Raloxifene ¹⁵¹ | Evista; generics | EAA | 60 mg/d PO | ✓ | | |
| Alendronate ^{170-172,184} | Fosamax; Binosto; generics | Bisphosphonate | 70 mg q wk PO | ✓ | | ✓ |
| Risedronate ^{173-175,185-187} | Actonel; Atelvia; generics | Bisphosphonate | 35 mg q wk PO; 150 mg q mo PO | ✓ | | ✓ |
| Ibandronate ^{176,188,189} | Boniva; generics | Bisphosphonate | 150 mg PO q mo; 3 mg IV q 3 mo | ✓ | ✓ | ✓ |
| Zoledronate ¹⁷⁷ | Reclast; Aclasta; generics | Bisphosphonate | 5 mg IV q y | ✓ | ✓ | ✓ |
| Denosumab ^{178,179} | Prolia | RANK ligand inhibitor | 60 mg SQ q 6 mo | ✓ | ✓ | ✓ |
| Teriparatide ^{178,179} | Forteo; Teribone | PTH-receptor agonist | 20 µg SQ daily | ✓ | ✓ | ✓ |
| Abaloparatide ^{179,180} | Tymlos | PTH-receptor agonist | 80 µg SQ daily | ✓ | ✓ | ✓ |
| Romosozumab ^{181,182} | Evenity | Sclerostin inhibitor | 210 mg SQ q mo | ✓ | ✓ | ✓ |
| Calcitonin-salmon ¹⁸³ | Calcimar; Fortical; generics | Calcitonin | 200 USP units by nasal spray daily | ✓ | | |

■ Available only in the United States.

EAA, estrogen agonist/antagonist; IV, intravenous; PTH, parathyroid hormone; SQ, subcutaneous.

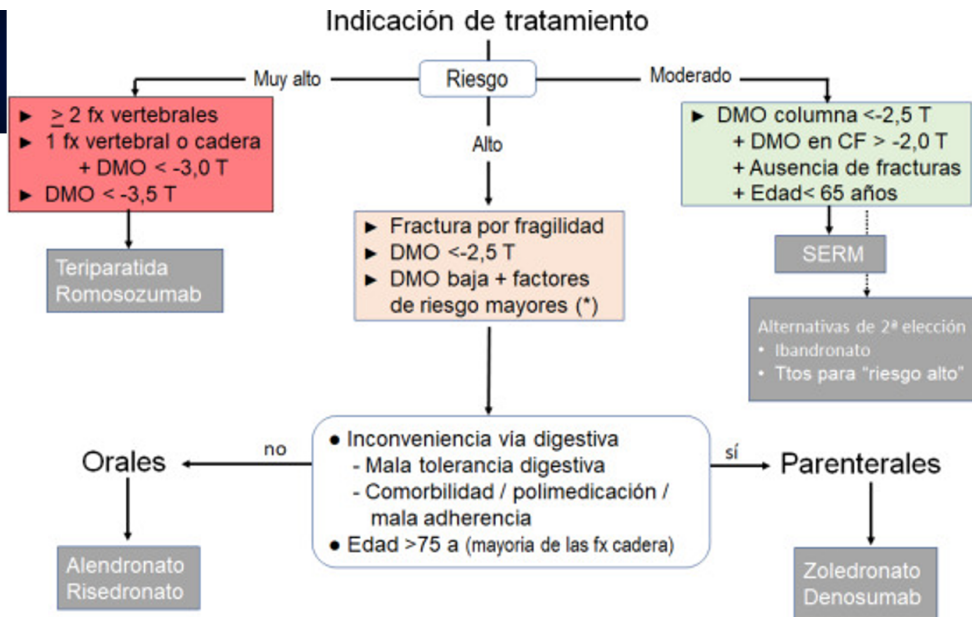
Ettinger B, et al¹⁵¹; Liberman UA, et al¹⁷⁰; Black DM, et al¹⁷¹; Cummings SR, et al¹⁷²; Harris ST, et al¹⁷³; Reginster J, et al¹⁷⁴; McClung MR, et al¹⁷⁵; Chesnut CH 3rd, et al¹⁷⁶; Black DM, et al¹⁷⁷; Cummings SR, et al¹⁷⁸; Neer RM, et al¹⁷⁹; Miller PD, et al¹⁸⁰; Cosman F, et al¹⁸¹; Saag KG, et al¹⁸²; Chesnut CH 3rd, et al¹⁸³; Schnitzer T, et al¹⁸⁴; Brown JP, et al¹⁸⁵; Delmas PD, et al¹⁸⁶; McClung MR, et al¹⁸⁷; Miller PD, et al¹⁸⁸; Delmas PD, et al¹⁸⁹

Opciones terapéuticas en OP Postmenopáusica

Antirresortivos: Terapia hormonal de la Menopausia, Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Ácido Zoledrónico, Denosumab, Raloxifeno.

Osteoformadores: Teriparatida, Abaloparatida y Romosozumab.

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024



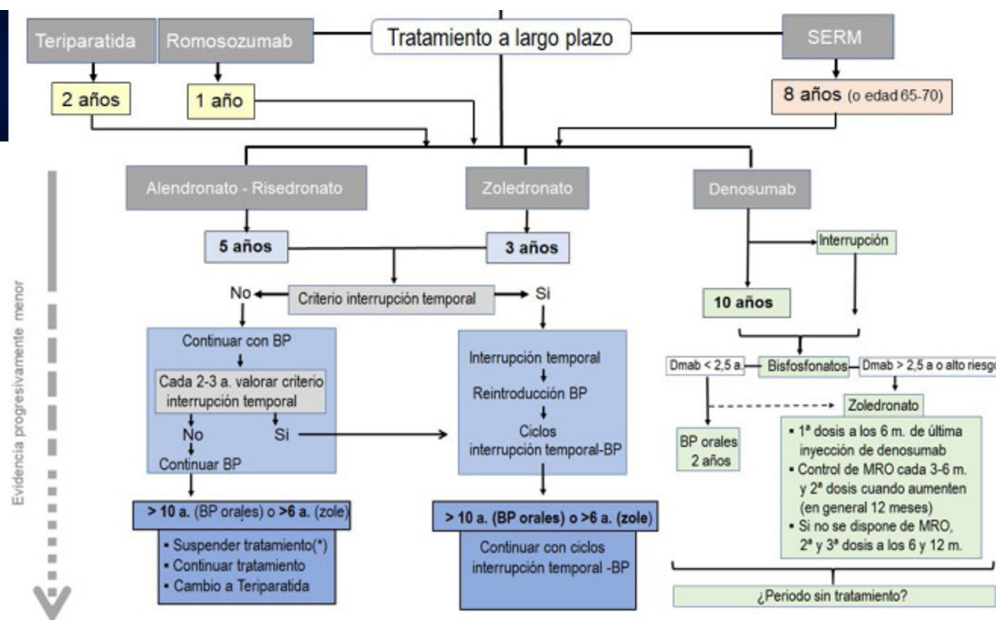
Algoritmo de selección del tratamiento inicial en la osteoporosis posmenopáusica.

CF: cuello femoral; DMO: densidad mineral ósea; fx: fractura; SERM: modulador selectivo del receptor de estrógenos; Ttos: tratamientos.

* Sobre todo si $T \leq -2$ y hay factores fuertemente asociados con el riesgo de fractura, como hipogonadismo, menopausia precoz, o tratamiento con glucocorticoides o antagonistas de hormonas sexuales. Individualización Clínica.

J.A.Riancho and col. Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal Glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). Revista Clínica Española; 31 October 2021.

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024



Algoritmo de continuación del tratamiento a largo plazo.

PA: bifosfonatos; SERM: moduladores selectivos de los receptores de estrógeno; MRO: marcadores de recambio óseo

* No hay datos suficientes para establecer una recomendación después de ese tiempo de tratamiento, por lo que se enumeran las posibles opciones antes de una decisión que debe ser individualizada.

J.A.Riancho and col. Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal Glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). Revista Clínica Española; 31 October 2021.

ANTIRRESORTIVOS: -THM. (Preventivo) -Agonistas/Antagonistas de los receptores Estrogénicos (SERMs) -Bifosfonatos -Anticuerpos Monoclonales.

¿Qué es la Vitamina D?

- Es una prohormona liposoluble
- Fuente principal: síntesis en piel, requiere hidroxilaciones posteriores para ser activa en Hígado y Riñón.
- Circula principalmente unida a su proteína transportadora: VDBP
- Se une a receptor específico VDR en diferentes tejidos
- Mecanismo de acción similar a las hormonas esteroideas
- Mecanismo genómico: receptor nuclear
- Mecanismo no genómico: receptor de membrana



- Raza no caucásica
- Edad avanzada y/o personas institucionalizadas
- Exposición solar restringida
- Tabaquismo
- Deficiencia cognitiva
- Obesidad (particularmente abdominal)
- Desnutrición o riesgo de desnutrición
- Síndrome de malabsorción o cirugía bariátrica
- Insuficiencia renal o hepática
- Hipo e hiperparatiroidismo
- Raquitismo y/o osteomalacia
- Osteoporosis y/o fracturas por fragilidad
- Enfermedad ósea de Paget
- Historia de fractura
- Embarazo y lactancia
- Uso de fármacos que interfieran con el citocromo P450, como, por ejemplo:
 - Glucocorticoides
 - Antiepilépticos
 - Antirretrovirales
 - Antifúngicos
 - Rifampicina

Factores de riesgo y/o enfermedades asociadas a hipovitaminosis D

Casado E, Quesada JM, Naves 3, Peris P, Jódar E, Giner M6, Neyro JL, Del Pino J, Sosa M, De Paz HD, Blanch-Rubió J. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021;13(2):84-97

Niveles normales de Vitamina D. (ng/mL)



Niveles normales de Vitamina D. (ng/mL)

| Deficiencia severa | Deficiencia | Insuficiencia | Concentración óptima | Toxicidad | Referencia Bibliografica |
|--------------------|-------------|---------------|----------------------|-----------|--------------------------|
| 0-10 | 10-20 | 20-30 | 30-80 | ≥ 100 | 1 2015 |
| 0-10 | 10-20 | 20-30 | — | - | 2 2013 |
| — | ≤ 20 | 21-29 | 30 - 100 | ≥ 150 | 3 2011 |

1.-Beata Matyjaszek-Matuszek, Monika Lenart-Lipińska, Ewa Woźniakowska, Clinical implications of vitamin D deficiency. Prz Menopauzalny 2015; 14(2): 75-81 .
 2.-Pawel Pludowski a,*, Michael F. Holick b, Stefan Pilz c,d, Carol L. Wagner e, Bruce W. Hollis e, William B. Grant f, Yehuda Shoenfeld g, Elisabeth Lerchbaum c, David J. Llewellyn h, Katharina Kienreich c, Maya Soni h. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence. Autoimmunity Reviews 12 (2013) 976–989
 3.- Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad, and Connie M. Weaver
 Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7):1911–1930



Déficit de Vitamina D

- Se asocia con balance negativo de calcio, aumento de los niveles de la hormona paratiroidea, pérdida de masa ósea y mayor riesgo de fracturas.
- En casos severos, su deficiencia resulta en hiperparatiroidismo secundario, hipofosfatemia, debilidad muscular proximal, dolor de huesos y osteomalacia.
- En los pacientes con osteoporosis **la prevalencia puede alcanzar hasta 86%.**
- En México existe alta prevalencia de hipovitaminosis D**, entre 8 y 15% de deficiencia y entre 20 y 23 % insuficiencia.
- Actualmente se recomienda que los adultos mantengan **niveles mínimos de 30 ng/mL de 25hidroxivitamina D para reducir el riesgo de fracturas.**

- En osteoporosis es importante suministrar a los pacientes la forma inactiva **Colecalciferol**, de la vitamina D, esto para que sea posible almacenarla.
- Cualquier tratamiento con antirresortivos debe estar acompañado de calcio y vitamina D para obtener buenos resultados.
- Actúa sobre las fibras musculares atrofiadas para mejorarlas, y altos niveles de vitamina D ayudan a absorber mejor el calcio dietario.
- La dosis ideal para disminuir el riesgo de caídas, fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera es de **800 a 1,000 unidades/día.**

CALCIO

- El calcio es el mineral más abundante en el organismo 1,200 a 1,500 g.
- Representa el 1.5 a 2.0% del peso corporal

| Calcio, localización en el organismo | % |
|--------------------------------------|-------|
| Huesos y dientes | 99.1% |
| Líquido extracelular | 0.4% |
| Tejidos blandos | 0.5% |

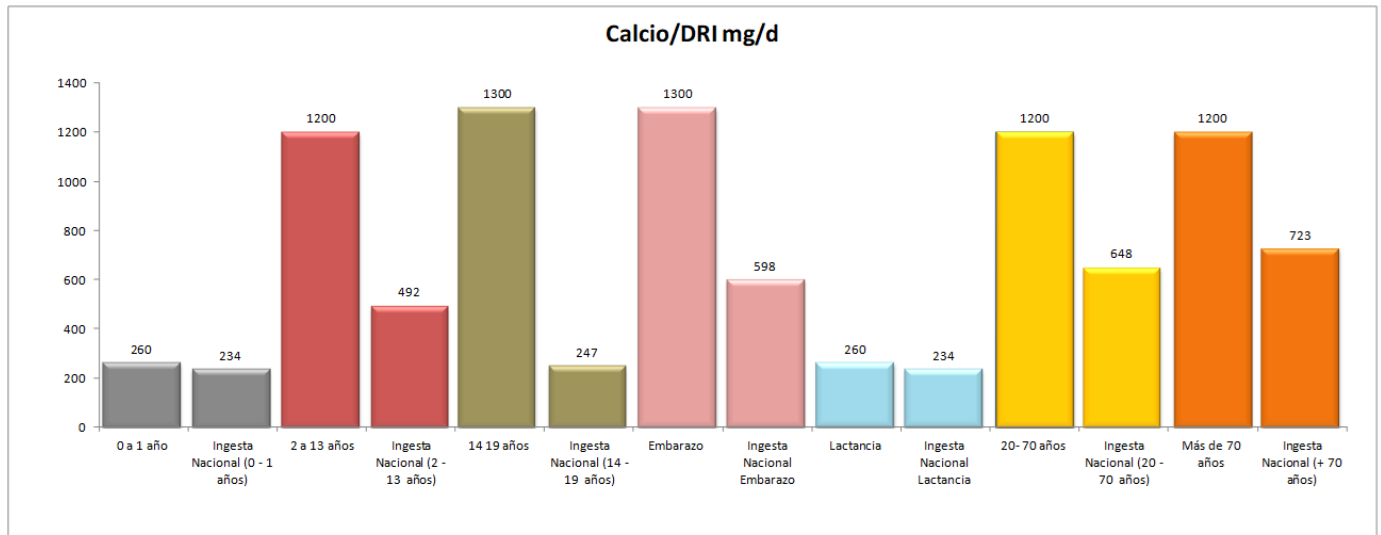
E. Loza Santamaría;Suplementación de calcio y vitamina D;Reumatología Clínica 2011;Vol.7No52;40-45

CALCIO / Ingestas recomendadas

| Ingestas recomendadas (FAO/WHO, 2001) | |
|---------------------------------------|------------|
| Etapa | miligramos |
| Mujeres | |
| 10 a 18 años | 1,300 |
| 19 a 50 años | 1,000 |
| 51-65 años | 1,300 |
| Más de 65 años | 1,300 |
| Embarazo | 1,200 |
| Lactancia | 1,000 |

Otros organismos recomiendan 800 mg en los niños y adultos, 1000 mg en adolescentes y 1,200 mg en embarazo y lactancia. NOM Instituto de Nutrición

INGESTA DE CALCIO RECOMENDADA VS. REAL



ENSANUT . 2006-2012

¿Cuál voy a usar?

Citrato de Calcio

Se absorbe bien con o sin alimentos en cualquier pH

1.495 g. Equivale a 315 mg de calcio (22% de calcio elemental)

Vía oral

Menos distensión, meteorismo y estreñimiento

Mayor biodisponibilidad

Carbonato de Calcio

Se absorbe con alimentos

1.666 g. Equivale a 600 mg. calcio (40% de calcio elemental)

Vía oral

Mas distensión, meteorismo y constipación

Mayor biodisponibilidad

Gluconato de Calcio

Efervescente

1 A 2 g./día. (Combinado con carbonato de Ca) 9% de calcio elemental 9.5 g/Ámpula 10 ml

Vía intravenosa y vía oral

Menos Ca biodisponible

Lactato de Calcio

Administrarse con alimentos

Menor cantidad de calcio por dosis (13

Via oral (combinado con gluconato y caseinato)

Menos Ca biodisponible

Fosfato y Caseinato de calcio

Se absorbe con alimentos

Menor cantidad de calcio por dosis

Via oral (combinado con gluconato)

Menos Ca biodisponible



Mayo Clinic. Calcium supplements. 2018

Ventajas y Beneficios del Citrato de Calcio

- No todos los calcios son iguales.
- En la actualidad, los suplementos con Calcio son ampliamente utilizados.
- En el mercado mexicano se encuentran disponibles distintos tipos de Calcio, carbonato, citrato, gluconato, lactato, no todos tienen la misma farmacodinamia.
- La absorción del **Citrato de Calcio** es 21%, independientemente de que se administre con o sin alimentos.
- El **Citrato de Calcio** tiene mayor absorción que el Carbonato de Calcio, incluso en condiciones de hipoclorhidria y aclorhidria o bajo condiciones de ayuno, o en el uso concomitante

con antiácidos H2 o inhibidores de bomba de protones. Se pueden tomar con o sin alimentos.

- El **Citrato de Calcio** ha demostrado que tiene un excelente perfil de seguridad gástrica ya que no favorece la formación de gases, no produce estreñimiento, ni distensión.
- Los suplementos con **Citrato de Calcio** no aumentan el riesgo de formación de cálculos en pacientes sin antecedentes de cálculos renales previos, ni en los que tengan tendencia a la formación de cálculos renales.

EFFECTS OF ORAL IBANDRONATE ADMINISTERED DAILY OR INTERMITTENTLY ON FRACTURE RISK IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Charles H. Chesnut, PhD, et al. J Bone Miner Res 2004;19:1241-9

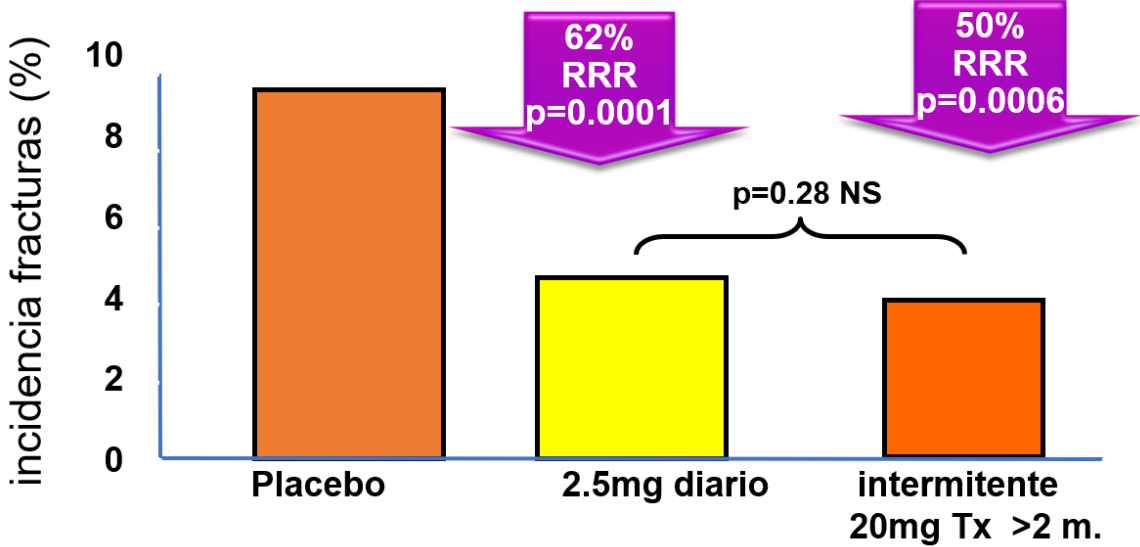
Estudio BONE de Ibandronato

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

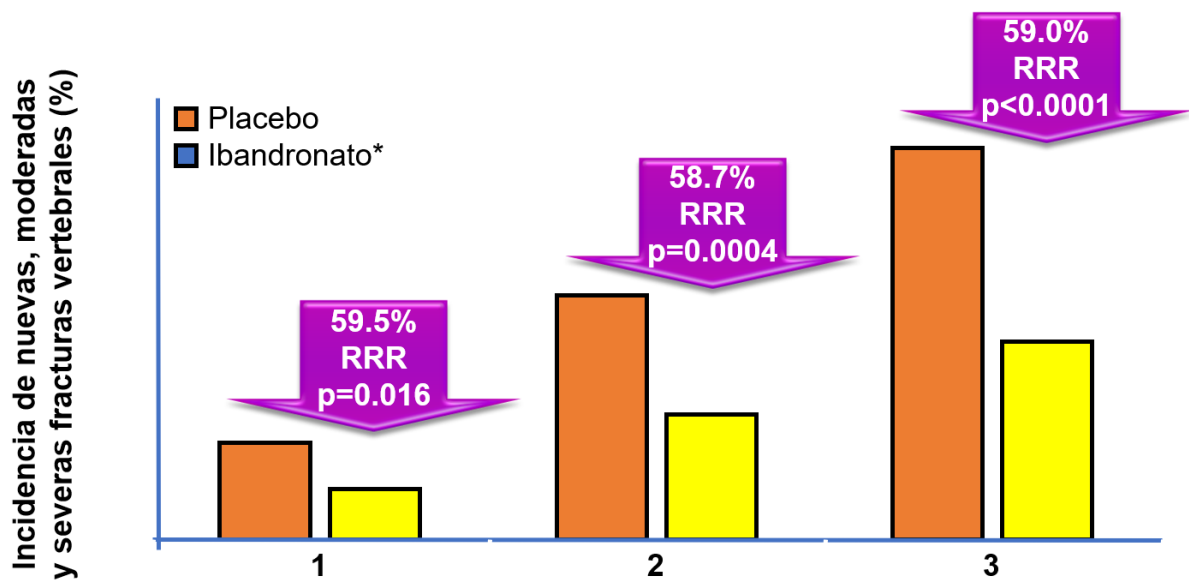
- **Resultados y conclusiones:** Después de 3 años, la **tasa de nuevas fracturas vertebrales** se redujo significativamente en pacientes que recibieron ibandronato oral (4.7%) e intermitente (4.9%), en relación con placebo (9.6%).
- Ibandronato diario e intermitente redujo significativamente el riesgo de **nuevas fracturas vertebrales morfométricas** en un 62% (p 0.0001) y un 50% (p 0.0006), respectivamente, frente a placebo.
- Ambos grupos de tratamiento produjeron una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo en las **fracturas vertebrales clínicas** (49% y 48% diario e intermitente, respectivamente).
- También se observaron **aumentos en la DMO** en la columna lumbar (6.5%, 5.7% y 1.3% para ibandronato diario, intermitente y placebo, respectivamente) y también para DMO de cadera.
- La población estudiada tenía bajo riesgo de fracturas osteoporóticas. En consecuencia, la incidencia de fracturas no vertebrales fue similar entre los grupos de ibandronato y placebo, diferencia entre brazos no significativa.
- Los resultados de un análisis posthoc mostraron que el régimen diario reduce el **riesgo de fracturas no vertebrales** (69%, p 0.012) en un subgrupo de mayor riesgo (puntuación T de DMO del cuello femoral < -3.0).

Charles H. Chesnut and cols. Effects of oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. Journal of Bone and mineral Research Vol. 19 No. 8 2004

Beneficios comparables en fracturas vertebrales con Ibandronato a 3 años



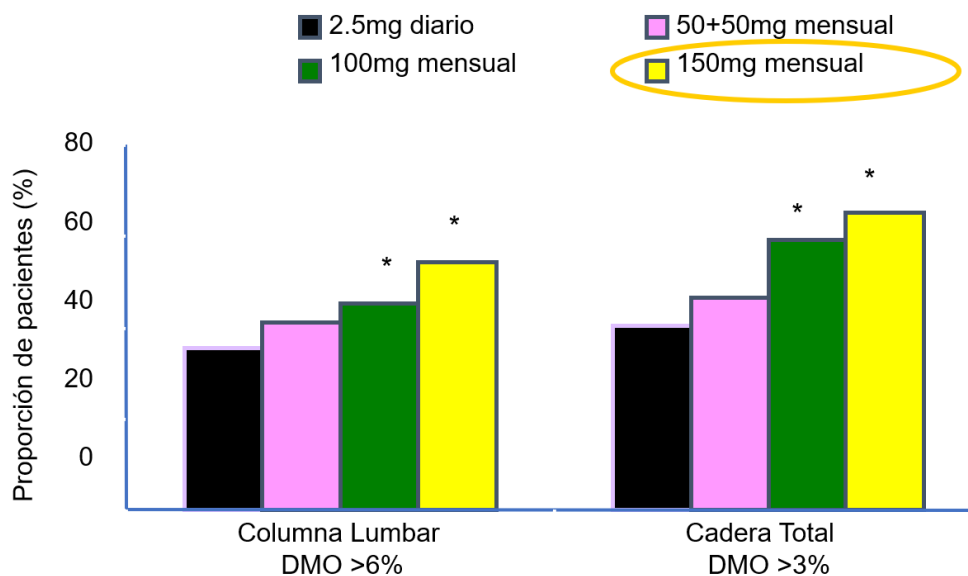
El efecto del Ibandronato en fracturas vertebrales se mantiene con el tiempo



Análisis Semicuantitativo (fracturas vertebrales moderadas y severas) población con ITT

Felsenberg D, et al. BONE 2005;37:651-4

Respuesta clínicamente definida con Ibandronato mensual o diario a 2 años



*p<0.05 vs Ibandronato diario (2.5mg) análisis PP a 2 años

Reginster J-Y et al Ann Rheum Dis 2006;65:654-61

Tratamiento Innovador para Osteoporosis

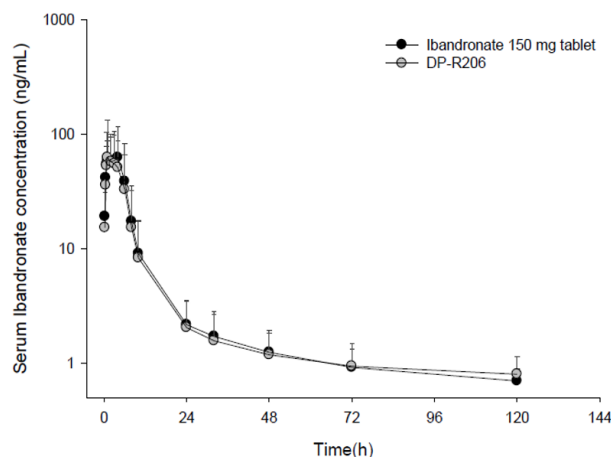
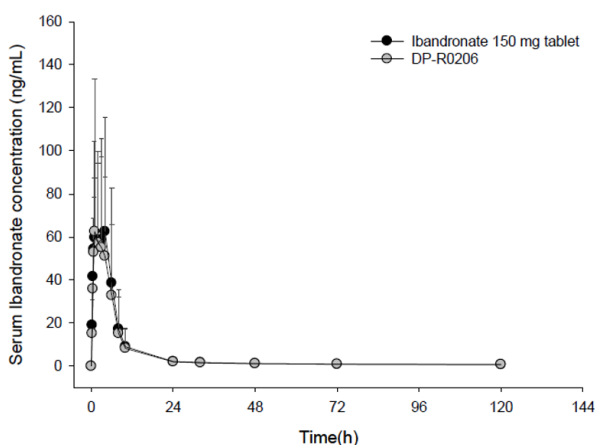


Estudio de evaluación Aleatorio, de etiqueta abierta Cruzado.

Concentración sérica de ibandronato

1) linear

Log/linear



Objetivo: Evaluar la farmacocinética comparativa del ibandronato entre DP-R206 (150 mg de ibandronato / 24.000 UI tableta del complejo de vitamina D3) y una tableta de 150 mg de ibandronato en voluntarios adultos sanos.



CONCLUSIONES

-Se concluyó que la administración oral de DP-R206 (combinación de 150 mg de ibandronato / 24.000 UI de vitamina D3) y 24.000 UI de vitamina D3 a sujetos sanos **cumplieron el estándar de equivalencia entre ambos.**

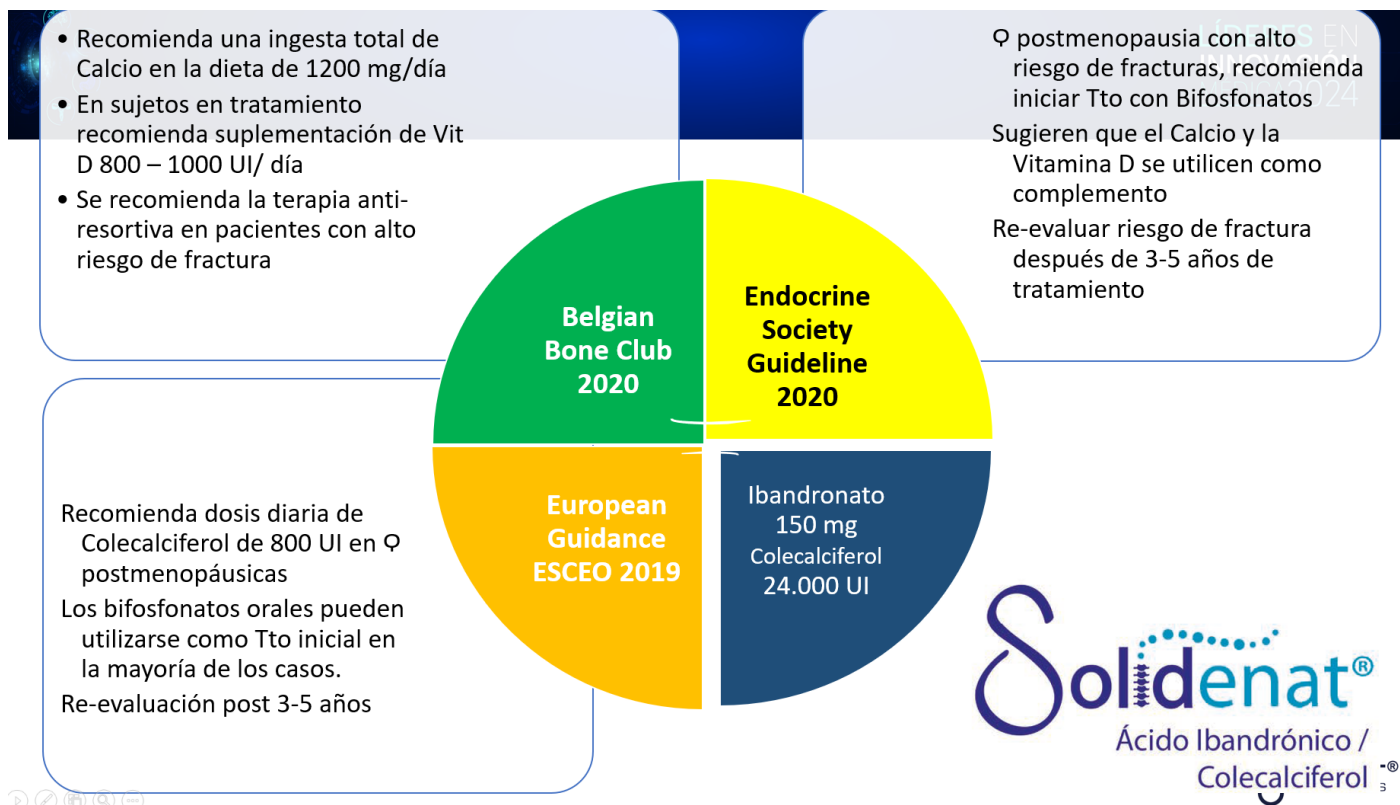
-La frecuencia de EA fue mayor en el grupo de DP-R206 (combinación de 150 mg de ibandronato / 24.000 UI de vitamina D3) que en el grupo de 24.000 UI de vitamina D3 (valor de p 0.0002).

-Se consideró que los eventos adversos se atribuían al ibandronato.

-Se demostró que DP-R206, combinación de ibandronato sódico y vitamina D, tiene efectos antirresortivos comparables a los de terapia convencional con ibandronato sódico, además eleva los niveles séricos de 25 OHD.

-Los perfiles de seguridad y tolerabilidad de los dos medicamentos son similares y **no se observó ningún dato de seguridad adicional que requiera precaución.**

-Con base a los resultados de este estudio, se considera que DP-R206 tiene buena eficacia y seguridad para **la mejora de la vitamina D en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.**



-El objetivo primario del tratamiento es la reducción de riesgo de fractura.

-Todos los tratamientos para OP postmenopáusica han demostrado eficacia y seguridad.

-Iniciar el tratamiento de forma oportuna e individualizada nos dará mejor resultado.

-Todas las guías clínicas de tratamiento ubican a los pacientes por riesgo de fractura a futuro o la presencia de fractura preexistente.

-La terapia secuencial en osteoporosis nos recomienda elegir el tratamiento inicial más adecuado, como los Bifosfonatos, considerando el futuro terapéutico del paciente.