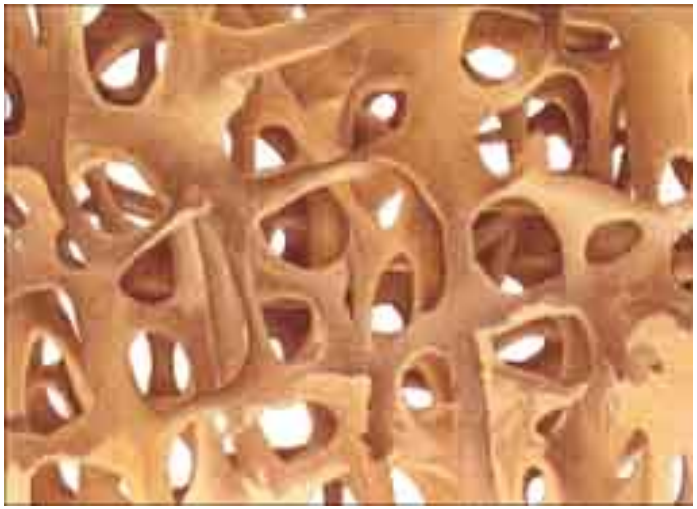
# Osteoporosis diagnóstico y tratamiento

Dra. Daysi A. Navarro Despaigne
Instituto Nacional de Endocrinología
2006

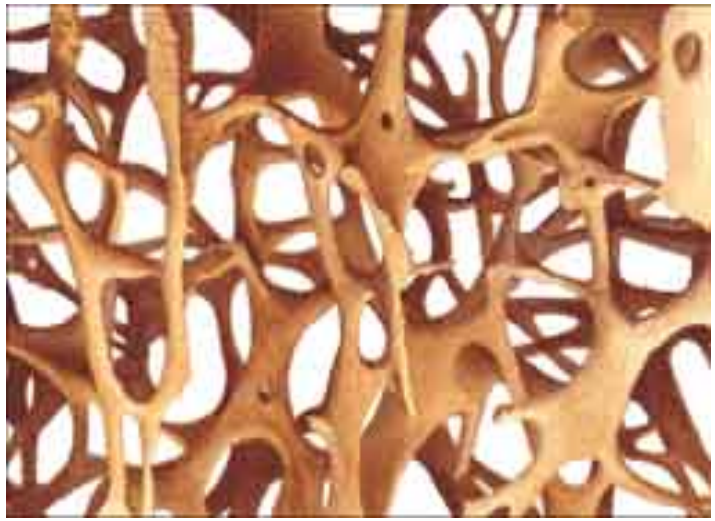
# LA OSTEOPOROSIS

## Un enfermedad con . . .

- Disminución de la densidad ósea: Un problema cuantitativo
- Anormalidades en la micro arquitectura: Un problema cualitativo
- Fracturas vertebrales, de cadera, muñeca y de otros sitios anatómicos: Expresión clínica



Hueso normal



Hueso osteoporótico

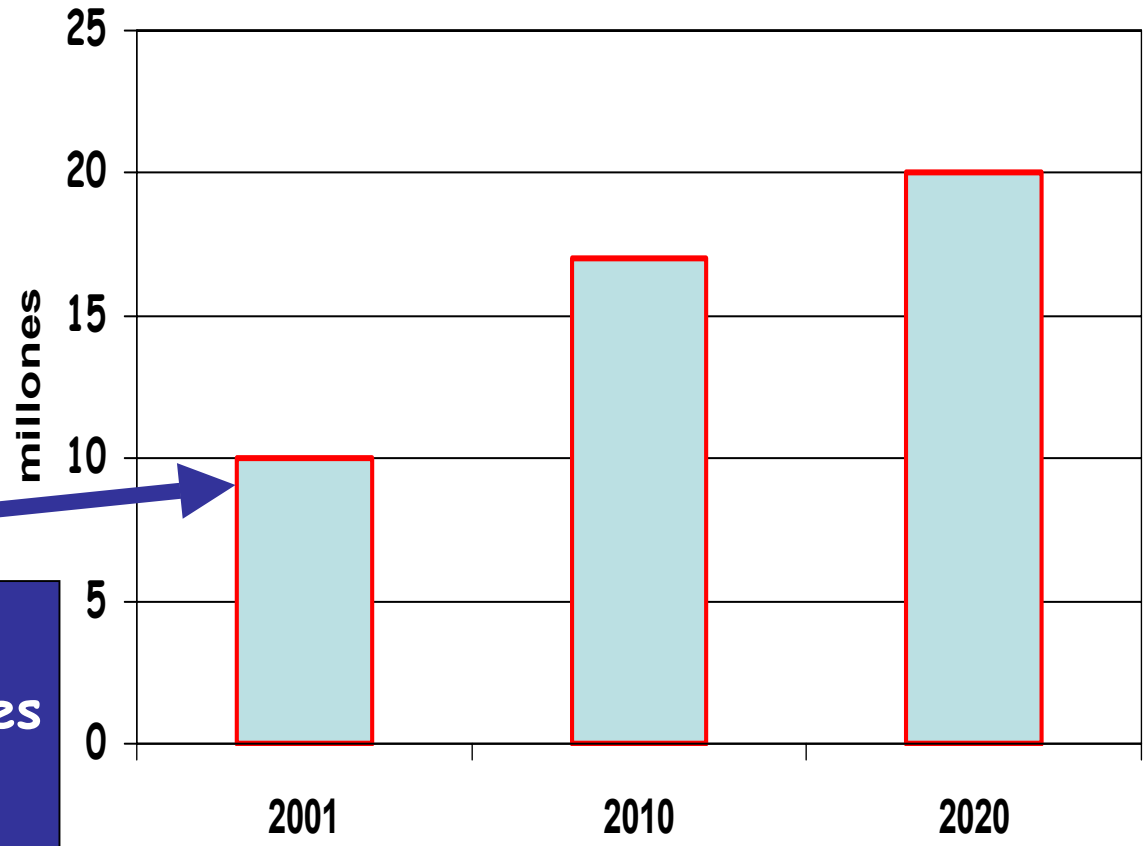
(ClimOs)

# Significado social de la Osteoporosis (ClimOs)

- 1.5 millones de fracturas /año
- 700,000 fracturas vertebrales
- 300,000 fracturas de cadera
- 300 000 Fracturas de Colles
- 17 billones anuales de dólares

Cosman F, Medscape 2005.

# Significado social de la Osteoporosis



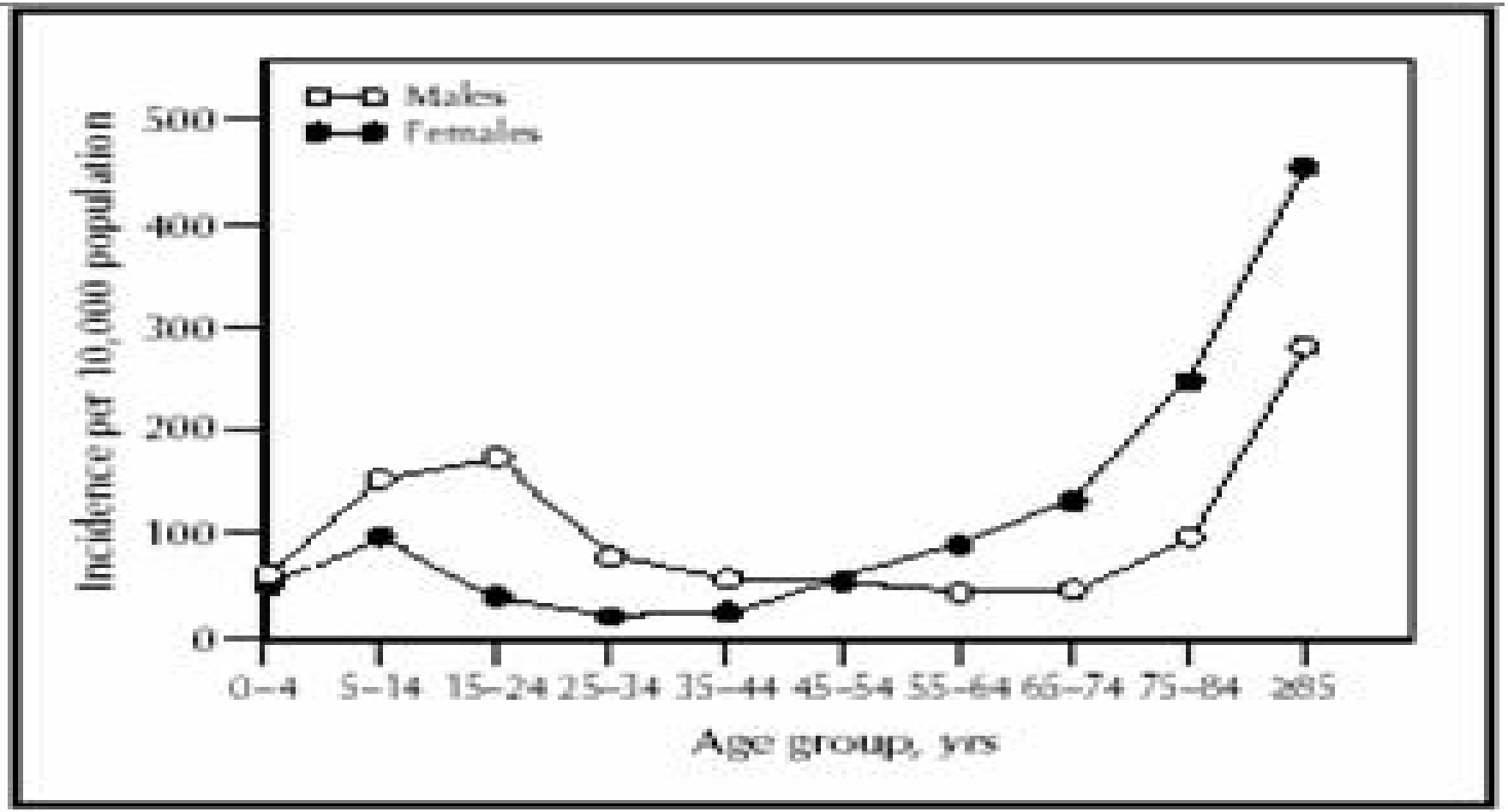

8 millones serán mujeres
2 millones hombres
34 millones tendrán baja masa ósea

# Significado social de la Osteoporosis

Condición en incremento asociada : Prolongación vida de pacientes con afecciones crónicas como IRC, DM, SIDA.

Limitación vida del cuidador.

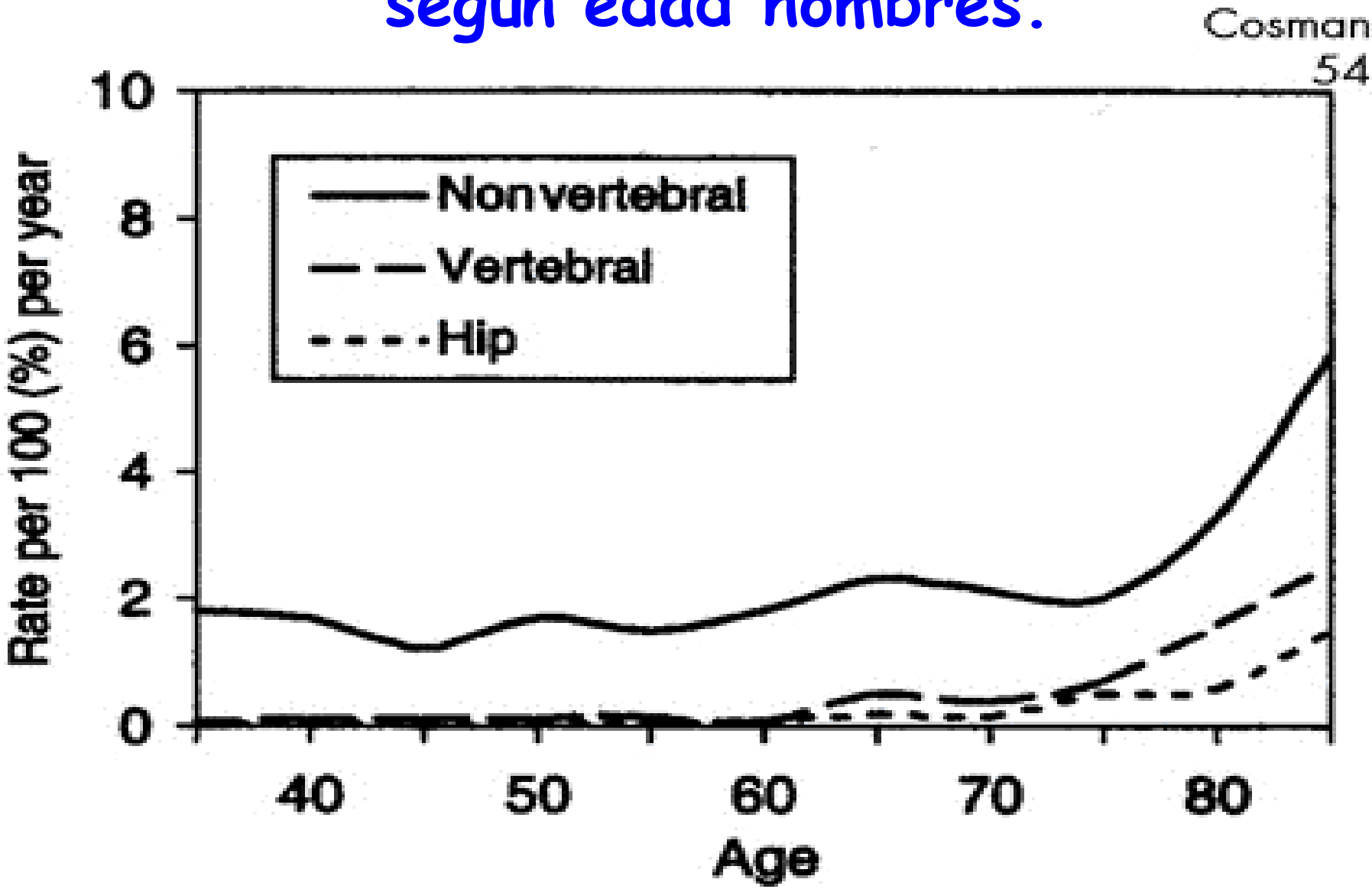
# Incidencia anual de fracturas según grupo de edades hombres y mujeres por 10 000 habitantes.



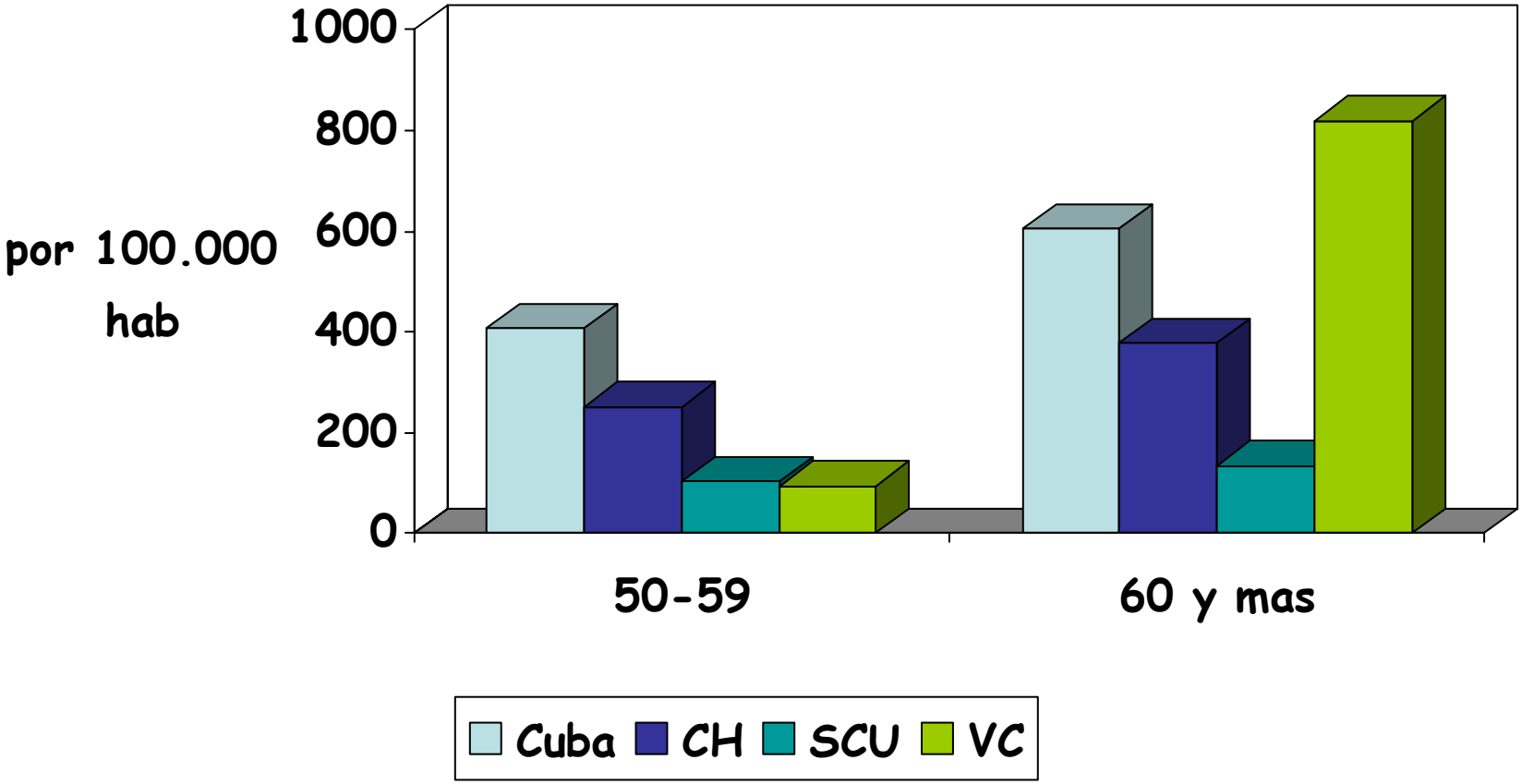

Published with permission [65].

Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG: Incidence of fractures in a geographically defined population. J Epi Comm Health 1990, 44:241–245.

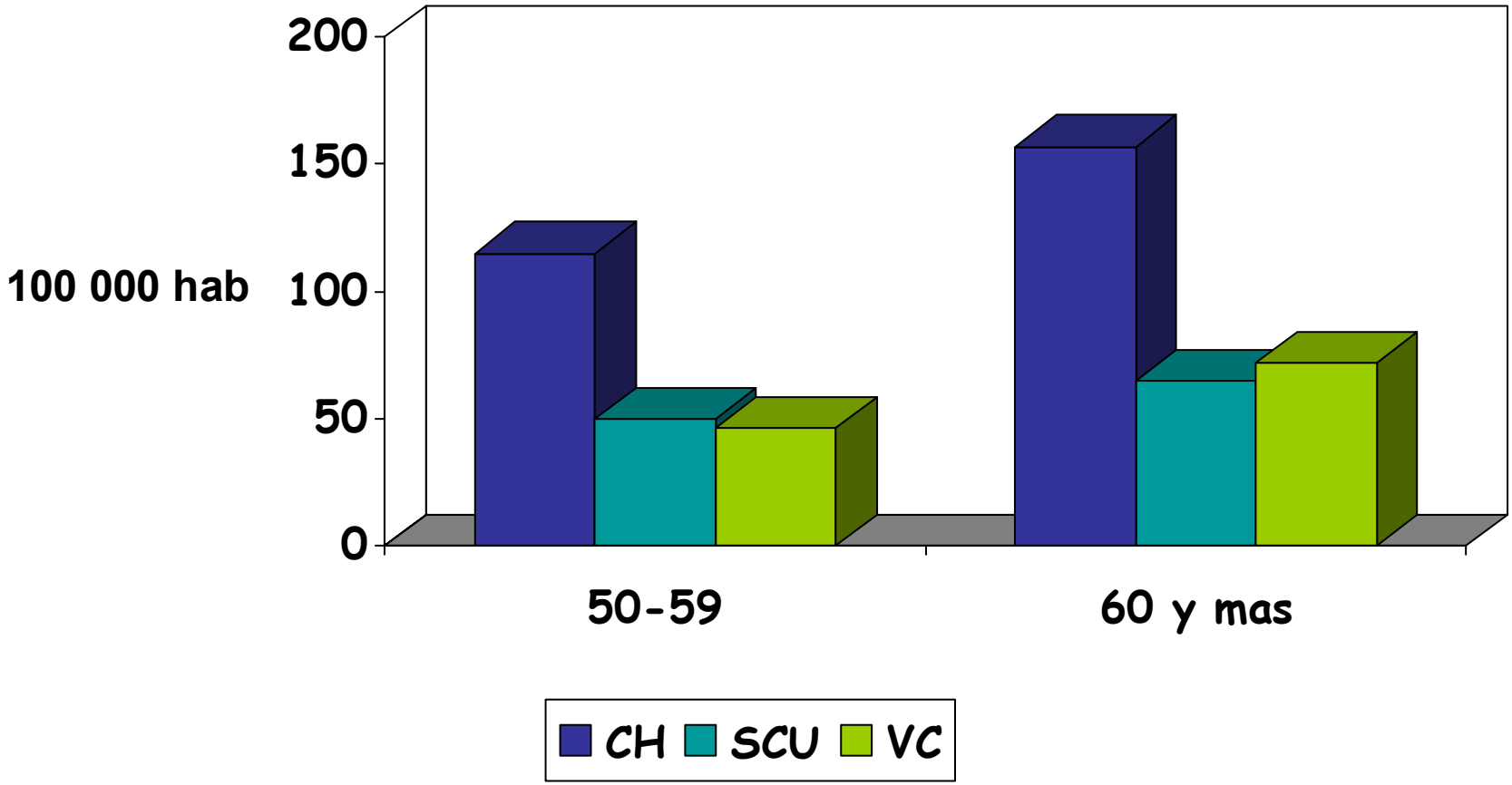
# Incidencia e fracturas según edad hombres.



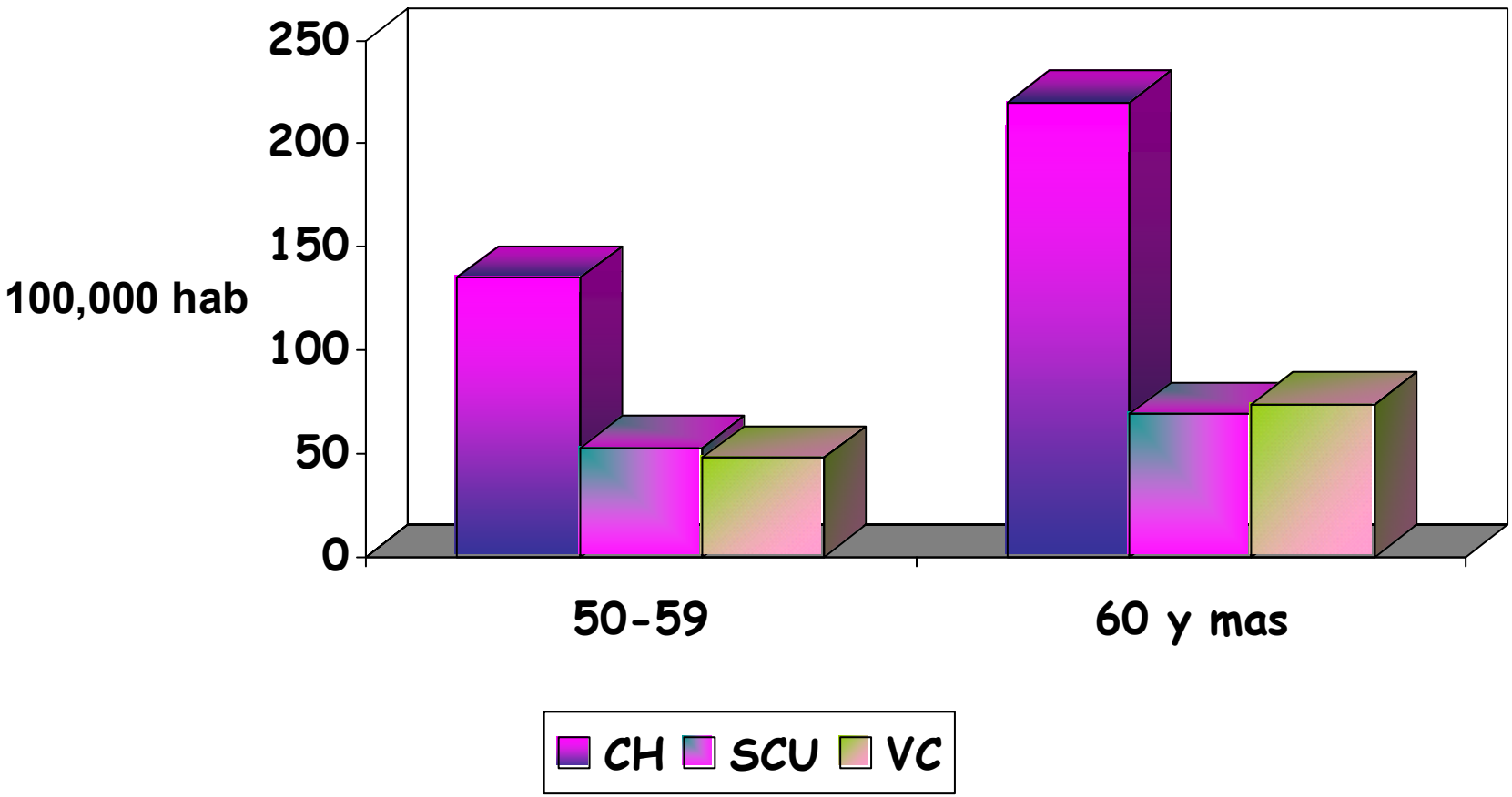
# Cuba.- Proyección población mayor 50 años 2003



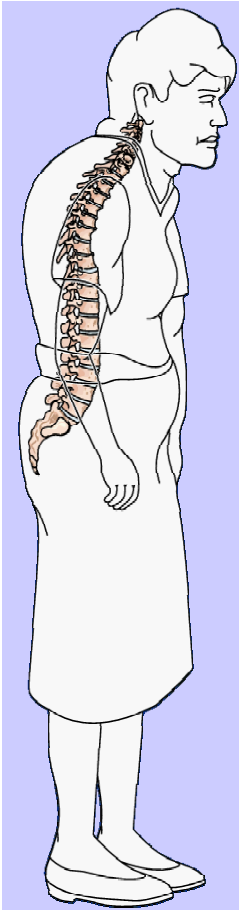
# Cuba.- Proyección población masculina 50 años y mas . Prov. seleccionadas 2003



# Proyección población femenina 50 años y mas. Prov. seleccionadas. . 2003



# Consecuencias de la Osteoporosis

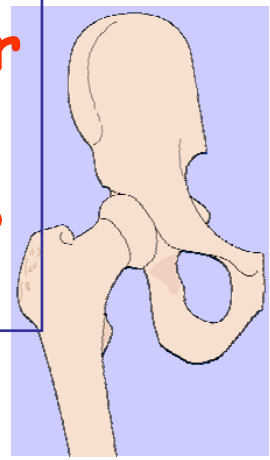


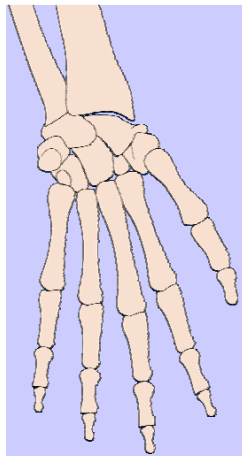
## Fracturas vertebrales

- Giba
- Perdida de talla
- Dolor (cronico o agudo)

## Fractura fémur

- Cuidados
- Inalidez 30 %
- Mortalidad 20 %





## Fractura de Colles

Menos invalidez

Personas mas jóvenes

# Concepto
# DE QUE HABLAMOS?

**ES UNA ENFERMEDAD QUE COMPROMETE LA RESISTENCIA DEL HUESO**

2004
DAND

# Paradigma de la Osteoporosis

## Consenso de los NIH 2000

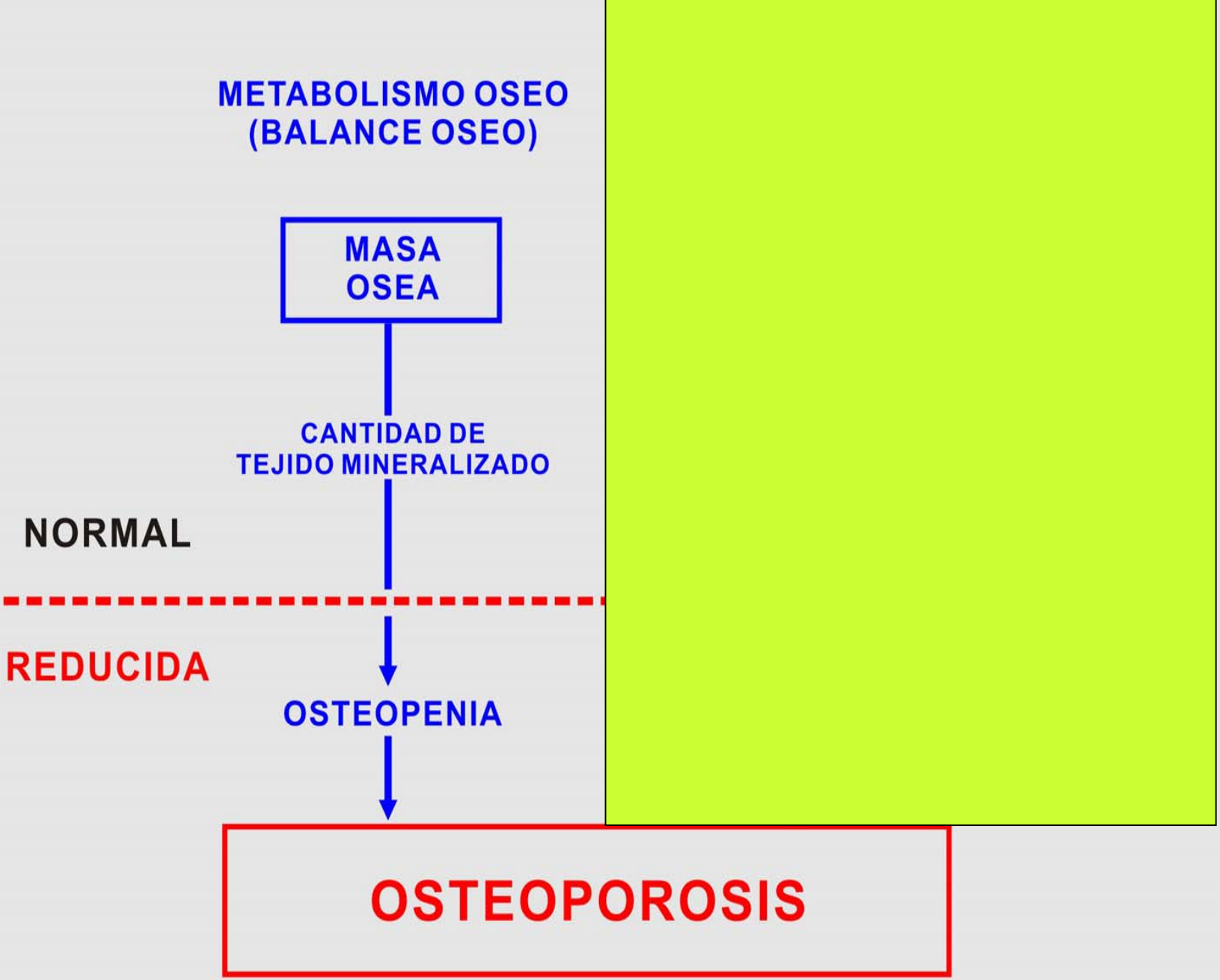
**Resistencia**

**Resistencia Ósea** = **Calidad Ósea** Y **Densidad Ósea**

**Remodelado**
**Mineralización**
**Acumulación de daño**
**Arquitectura**

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. *JAMA. 2001;* 285:785-95

ClimOs 2004
DAND


METABOLISMO OSEO
(BALANCE OSEO)
MASA
OSEA
CANTIDAD DE
TEJIDO MINERALIZADO
NORMAL
REDUCIDA
OSTEOPENIA
OSTEOPOROSIS

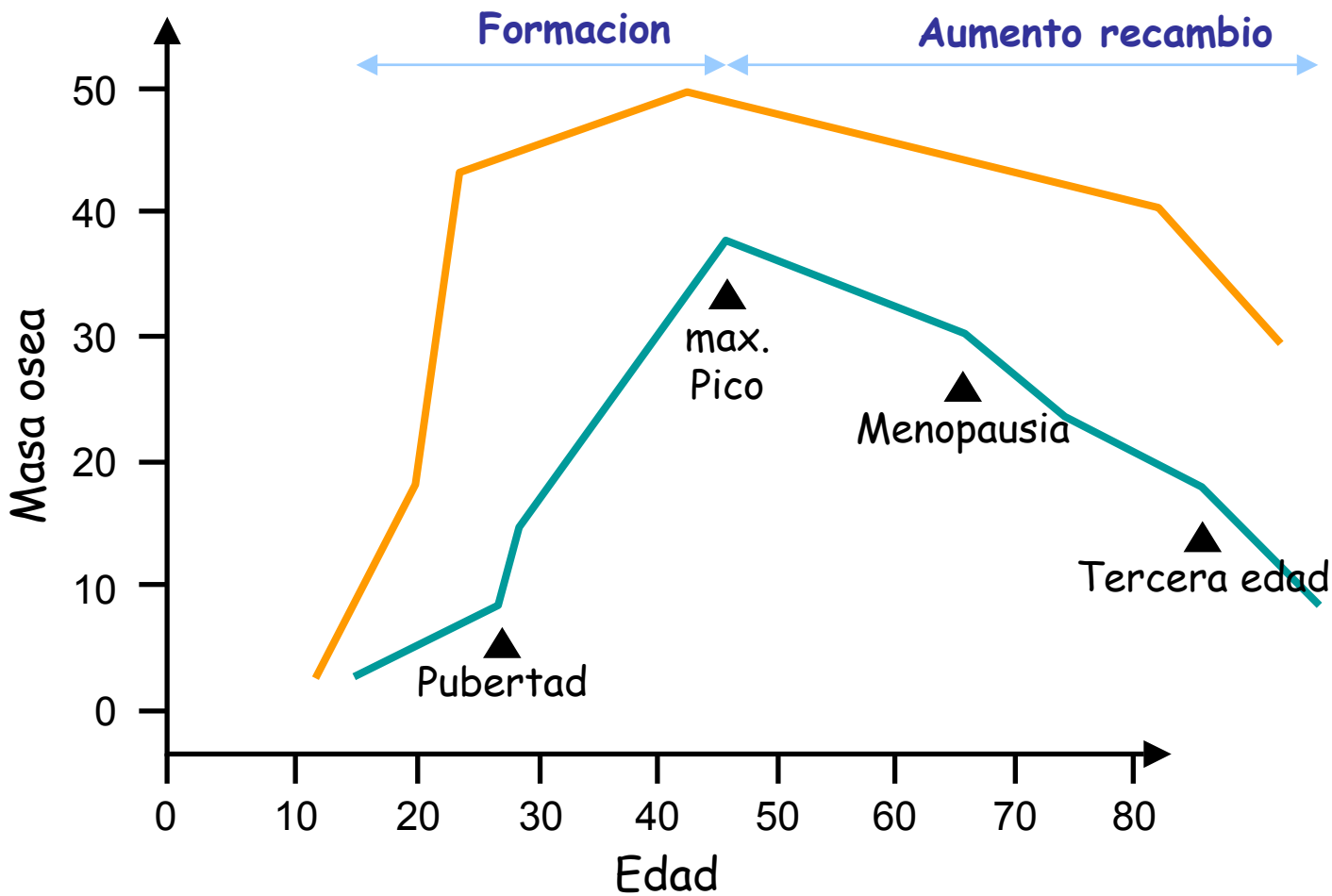
# MASA OSEA

## PICO DE MASA OSEA

- MAYOR CONTENIDO MINERAL DEL HUESO SE ALCANZA AL FINAL DE LA ADOLESCENCIA.

Luego se deja de crear masa ósea.

# Masa ósea cambios temporales




***Source**:* G. Birdwood (1996), Understanding Osteoporosis and its treatment, The Parthenon Publishing Group, ISBN 1-85070-409-0

# MODELADO Y REMODELADO OSEO

**Mantiene** las características mecánicas del esqueleto post pubertad.

**Permite** sustitución y reparación del tejido óseo deteriorado.

**Interviene** en la homeostasis mineral y en el equilibrio ácido básico

**Produce** factores de crecimiento que favorecen la función medula ósea

# GRUPOS DE RIESGO: ( ClimOs)

- Mujeres menopausia precoz
- Personas mayores de 65 años
- Mujeres menores de 65 años si:

1. A P familiares de Osteoporosis.
2. Fracturas previas
3. Fumadoras, Bajo peso,
4. Blancas, inactividad física
5. • Uso de Hormonas Tiroideas y de
• Corticoides.

# Estrógenos y Osteoporosis.

## Hipoestrinismo:

↑ IL 1, 6, TNF β
monocitos

↑ RESORCION OSEA ← IL 1, 6, TNF β

↑ IL 1 β , 7, MCSF y GMCSF
médula ósea

## ESTROGENOS

↓ Inhiben osteoclastos
(antireabsortivos)

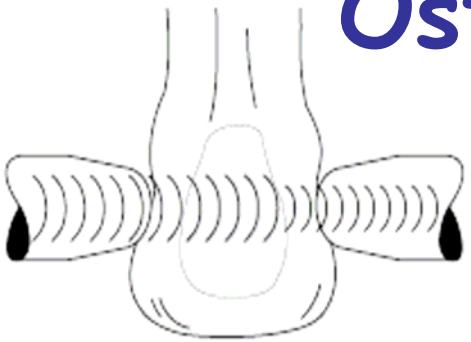
↓ Masa ósea
Osteoclastos : secretan factores que inhiben y suprimen su estimulación

# Osteoporosis Diagnostico
# Según OMS Densitometría Osea

Normal:
Densidad mineral < a 1DS del pico de masa
Osteopenia: e/ 1- 2.4 DS
Osteoporosis: > -2.5 DS

SE DEBE MEDIR LA ZONA QUE SE DESEA ESTUDIAR

Por cada DS el Riesgo relativo de :
fractura pélvica es de: 2.6 veces
fractura vertebral de 2.3 veces
resto de los sitos de 1.5 veces



# Osteoporosis Diagnostico
# Otros métodos:

- **Ultrasonido calcáneo.**

No mide masa ósea sino la atenuación (BUA) y la velocidad del sonido (SOS) a través del hueso.

Económico
No cruento
No recibe radiación el paciente
Detecta calidad de hueso
No evaluado como diagnostico

# Terapéutica

# Terapéutica para la osteoporosis
# Objetivos

- Mejorar la calidad del hueso
- E
  n
- E
  f

## Medidas generales

- Eliminar tabaco
- Eliminar bajo peso

t

no

*Evitar el riesgo de fractura = evitar caída*
*Fallo visión*
*Fragilidad*
*Sedantes*
*Calzado, baño, camino al……*

# Osteoporosis drogas empleadas

- Calcio y vitamina D (5)
- THR (5)
- SERMs (raloxifene)(1)

} Hormonas

- Calcitonina(1)
- Bifosfonatos
  - Ibandronato
  - Etidronato (9)
  - Alendronato(8)
  - Risedronato (5)

} Antireabsortivos

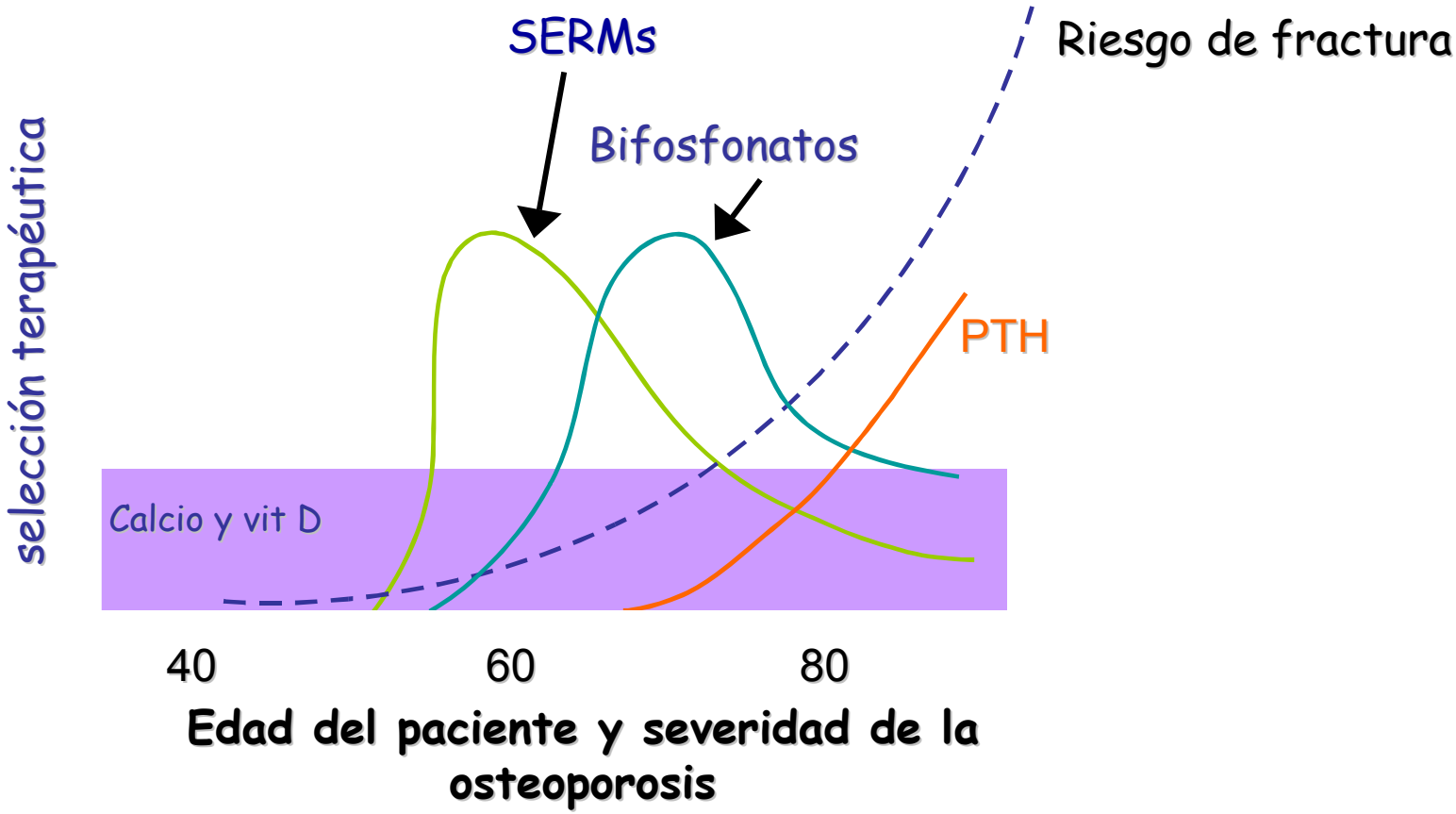
- PTH (1–34)
- Fluor

} Anabólicos

- Ralenato de estroncio
- Combinacion

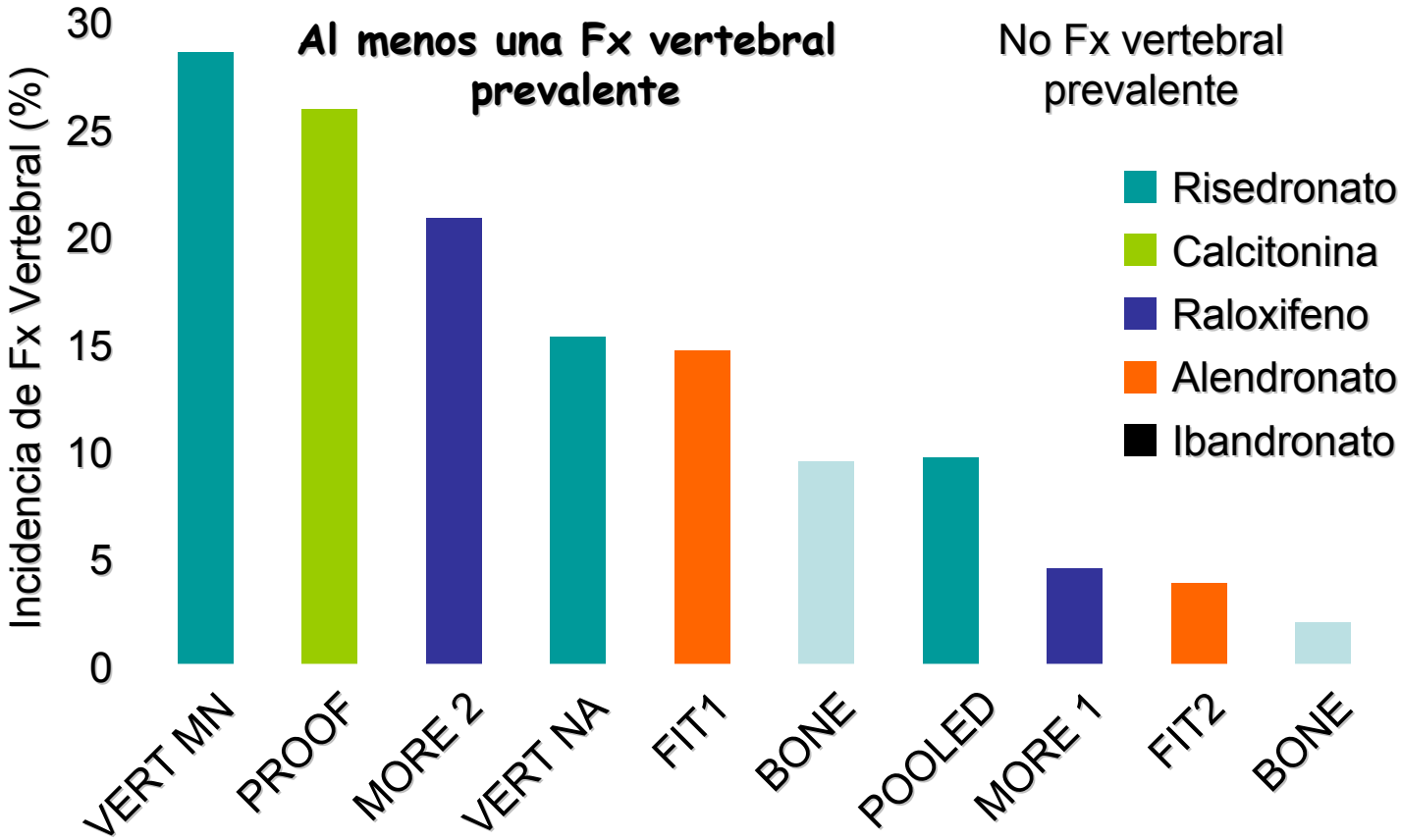
} Mecanismos doble

# Opciones terapéuticas para la osteoporosis



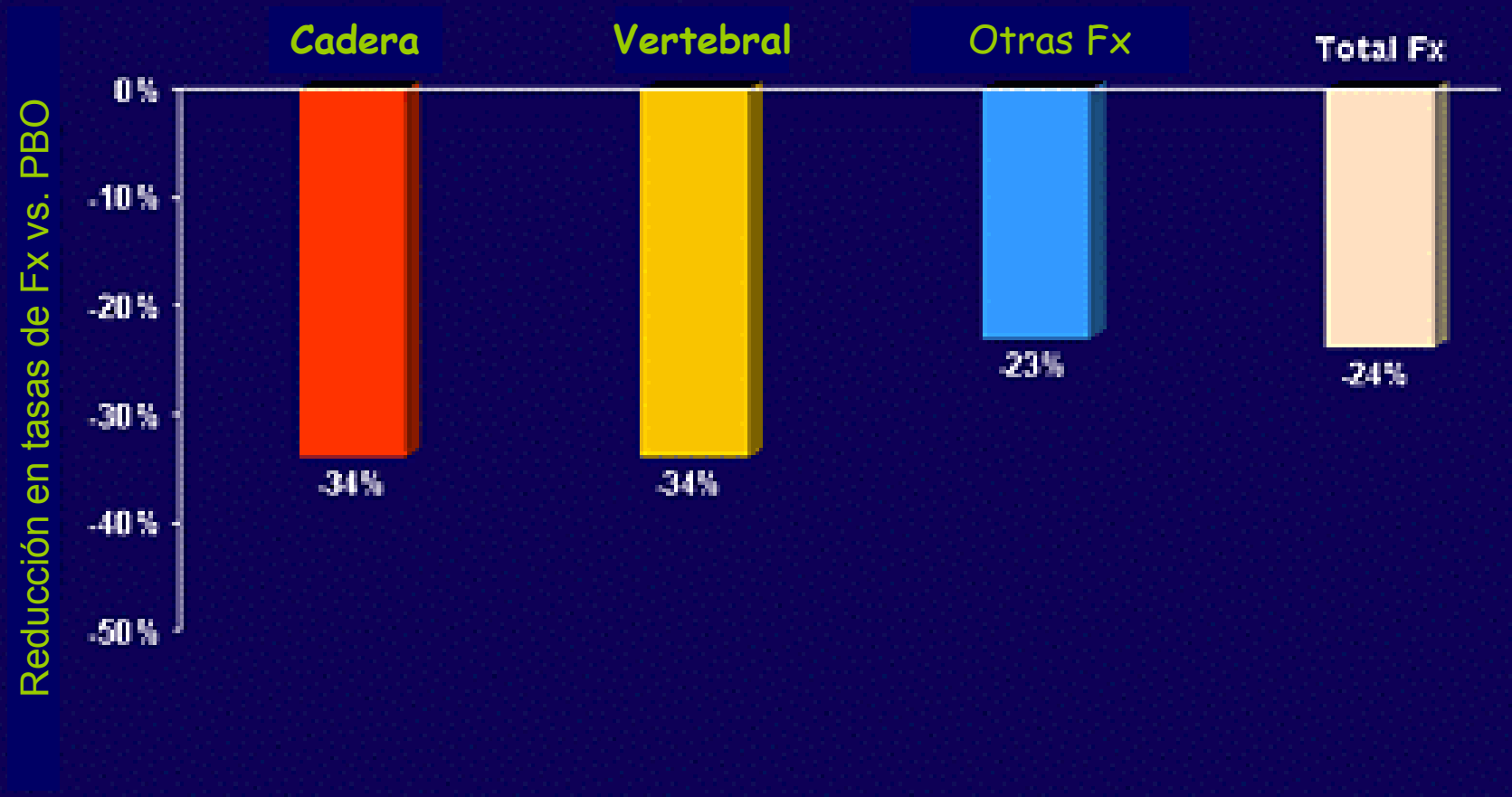

Adapted from: Nguyen TV, et al. Med J Aust 2004;180:S18–22

# Riesgo de fractura en pacientes no tratados varia en los distintos ensayos de fracturas




**VERT MN = Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy multinational study**
**PROOF = Prevents Recurrence Of Osteoporotic Fractures**
**MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation**
**VERT NA = Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy US study**
**FIT = Fracture Intervention Trial**

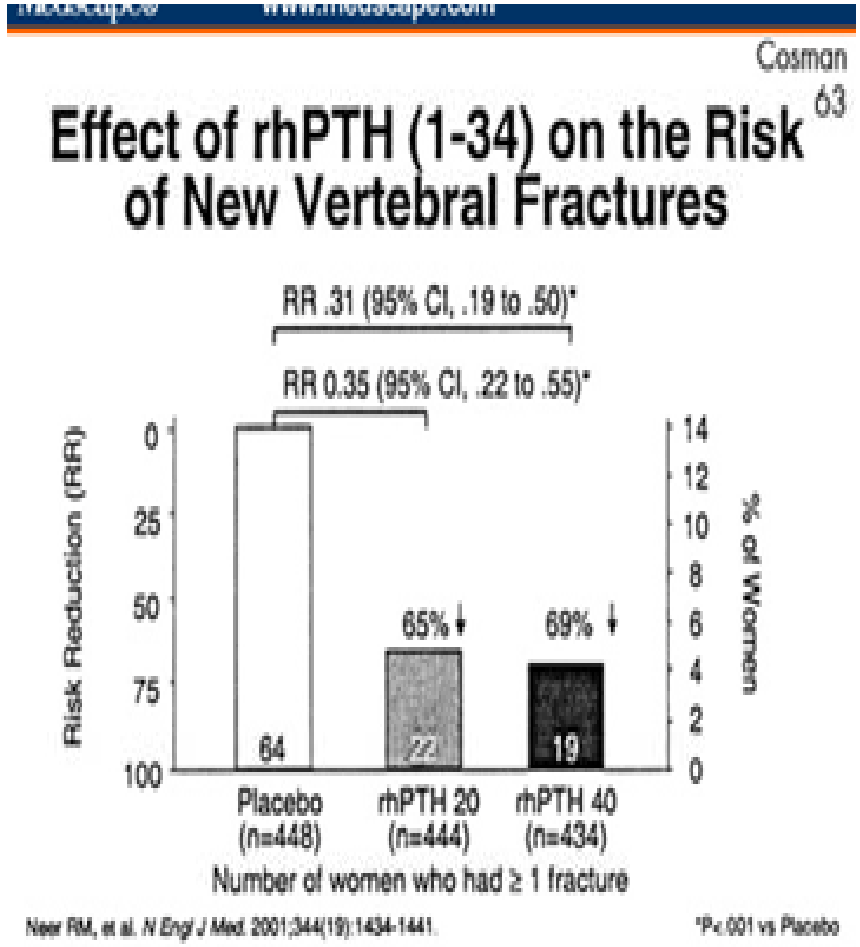
# TRH: Resultados en fracturas del WHI




Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA*. 2002;288:321-333.

# Teriparatide rhPTH (Forteo™; Eli Lilly)

- **Teriparatide es el primer agente anabólico clínicamente útil.Régimen Inyección subcutánea diaria (20μg)**



# Teriparatide rhPTH (Forteo™; Eli Lilly)

- Ventajas
  - Eficaz para prevenir fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis severa
  - Incrementos significativos y rápidos en la DMO en la columna y cadera
  - Reduce considerablemente el riesgo de dolor de espalda

- Desventajas
  - Uso restringido a pacientes de alto riesgo
  - Se observó osteosarcoma en los estudios de toxicología
  - Inyección SC diaria inconveniente

# Bisfosfonatos

(potencia reabsortiva)

**Primera generación;**

**Etinodrato (1) y Clodronato (10)**

**Segunda generación:**

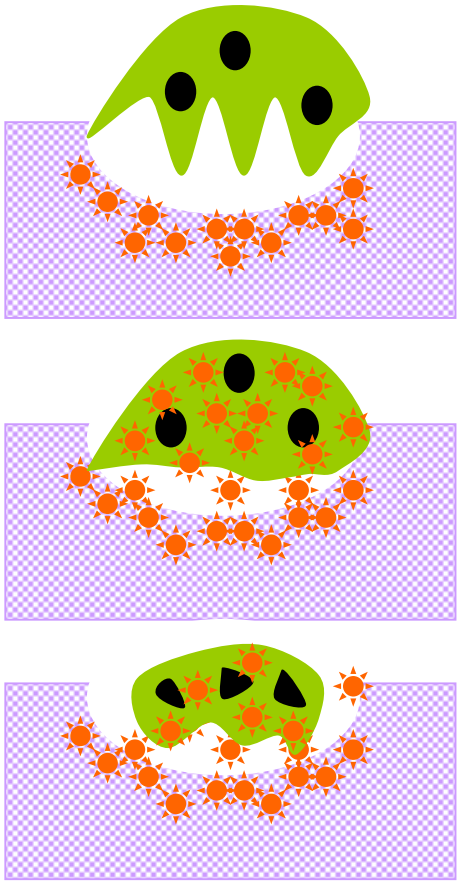
**Tiludronato (10) ,Pamidronato ,Alendronato (100)**

**Tercera generación**

**Risedronato, Ibandronato (1,000- 10 000)**

**Zoledronato (>10 000)**

# Bisfosfonatos mecanismo de acción



1. Osteoclastos reabsorben activamente la matrix osea
2. Bisfosfonato ( ☀ ) se une a la superficie mineral
3. Bisfosfonato es tomado por el osteoclato
4. Osteoclasto es inactivado
5. Osteoclasto fallece (apoptosis)

Adapted from: Russell RG, Rogers MJ. Bone 1999;25:97–106

# Bisfosfonatos: efectos secundarios potenciales

- Intravenosos (i.v.)
- Fiebre
  , Mialgia
  Artralgia
  Leucopenia
  Influenza-like illness'
  Inflamacion ocular
- Oral Irritación GI
  Ulcera esofágica
- Cualquier bisfosfonato Potencial hipocalcamia
  Aumento PTH, Rash cutáneo
- Etidronato: Hiperfosfatemia y Osteomalacia

# Bisfosfonatos
# Farmacocinética

- Se absorben, distribuyen y excretan sin experimentar modificaciones
- Su biodisponibilidad depende de la fracción que alcanza la circulación
- Permanecen largos periodos de tiempo en el hueso
- Se unen a la albúmina
- Se excretan como tales por la orina

# Bisfosfonatos
# Cuidados para su uso

- Para mejorar la absorción tomarlos con **el estomago vació , un vaso grande de agua y no ingerir alimentos entre 30 y 60 minutos**

- Para disminuir riesgo lesión esofágica **Recomendar que el paciente este de pie o sentado hasta 60 minutos de su ingestión.**

# Alendronato (Fosamax®; MSD)

- El bifosfonato más estudiado
- Regímenes
  - Una diaria (10mg) lanzado 1995
  - Una semanal (70mg) lanzado 2001
- Desventajas
  - Perfil de tolerabilidad GI percibido como malo
  - Régimen de dosificación inconveniente (guías estrictas de dosificación cada día o semana)
  - Poco potencial de dosificación más allá de una semana

# CMO en columna lumbar en hombres tratados con Alendronato 10 mg/dia

## Alendronato en mujeres
## Fracture Intervention trial ( FIT)

- 2 000mujeres con fracturas
  Disminución riesgo fractura
  Vertebral 50%, múltiples fracturas 90%
  Cadera 50%
- 4 000 mujeres con riesgo
  Disminución fracturas vertebrales
- 2 000 disminución densidad:
  reducción 47% fracturas no vertebrales.

Todos los sujetos recibieron Vitamina D y Calcio

# Risedronato (Actonel®; P&G/Aventis)

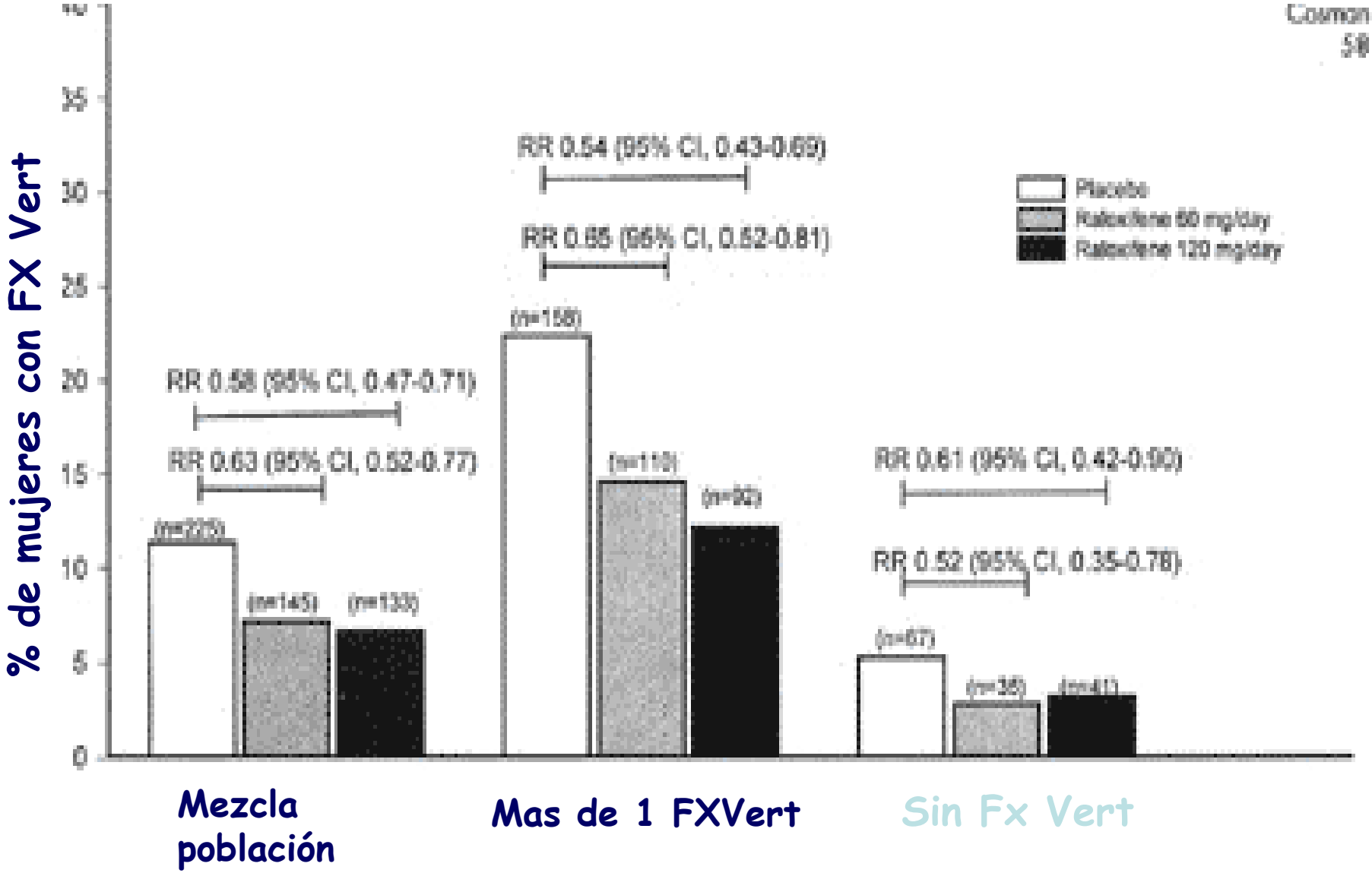
- 'Régimen
  - Una diaria (5mg) lanzado 2000
  - Una semanal (35mg) lanzado 2002
- Ventajas
  - Rápido inicio de acción; eficacia en fractura vertebral al año
  - Datos de fracturas de cadera de estudio dedicado a cadera
  - Se percibe mejor tolerado que el alendronato

P&G = Procter & Gamble

# Risedronato (Actonel®; P&G/Aventis)

- Desventajas
  - Potencialmente considerado una copia del alendronato
  - La tolerabilidad promocionada puede ser débil
  - Sin regímenes IV o intermitentes orales más allá del semanal

P&G = Procter & Gamble



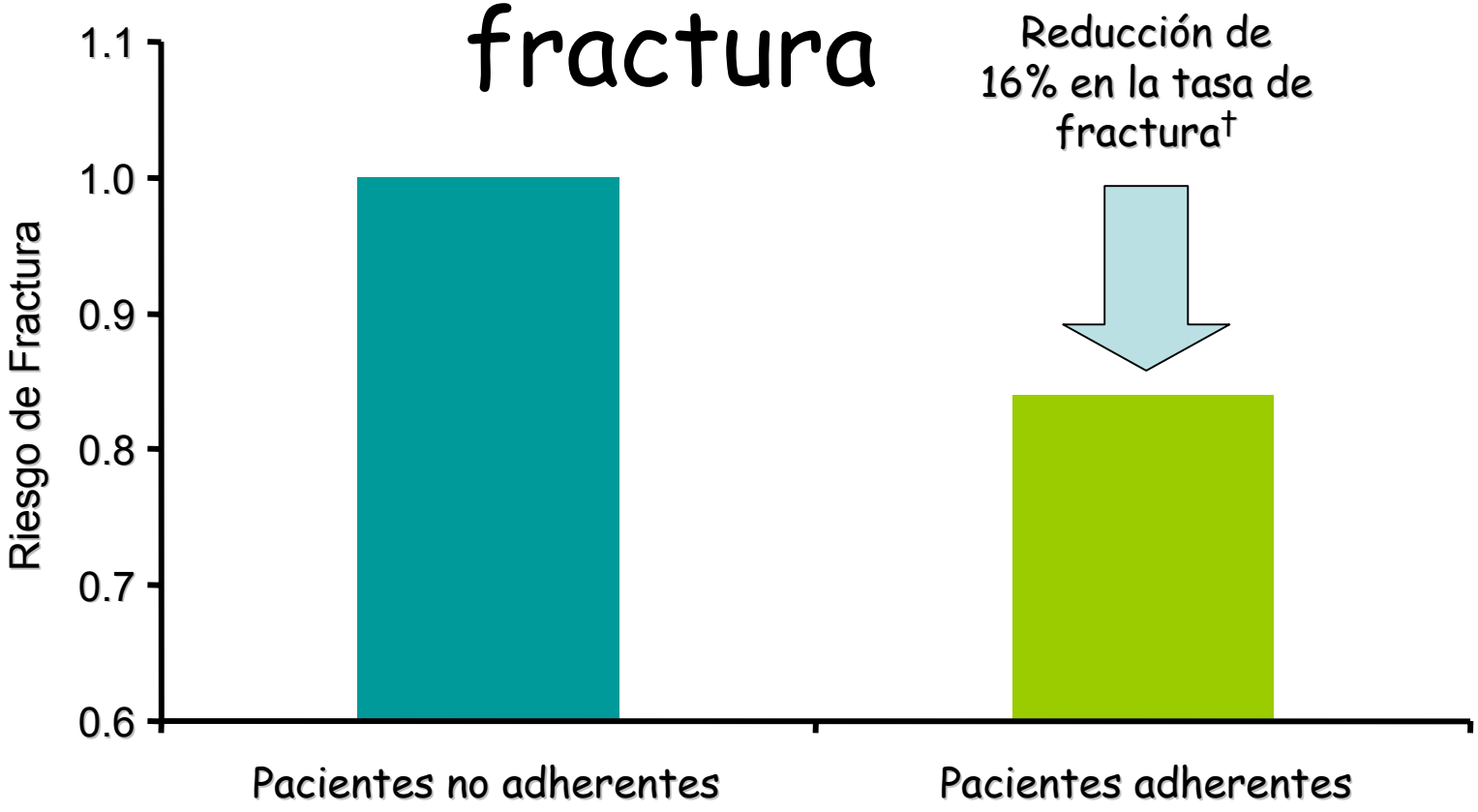

VERT Vertebral efficacy with **Risedronate** therapy

# Adherencia en el tratamiento de enfermedad crónica

- Según la OMS, la mala adherencia a los medicamentos es un "problema mundial" de magnitud impresionante.

* World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO/MNC/03.01; World Health Organization, 2003.

# Buena adherencia impacta positivamente en el riesgo de fractura




Información en: Caro JJ, et al. Osteoporos Int 2004 (In press)

*Alto cumplimiento = medicamento disponible para cubrir $\geq$ 80% del tiempo†$p<0.005$ vs low compliance patients

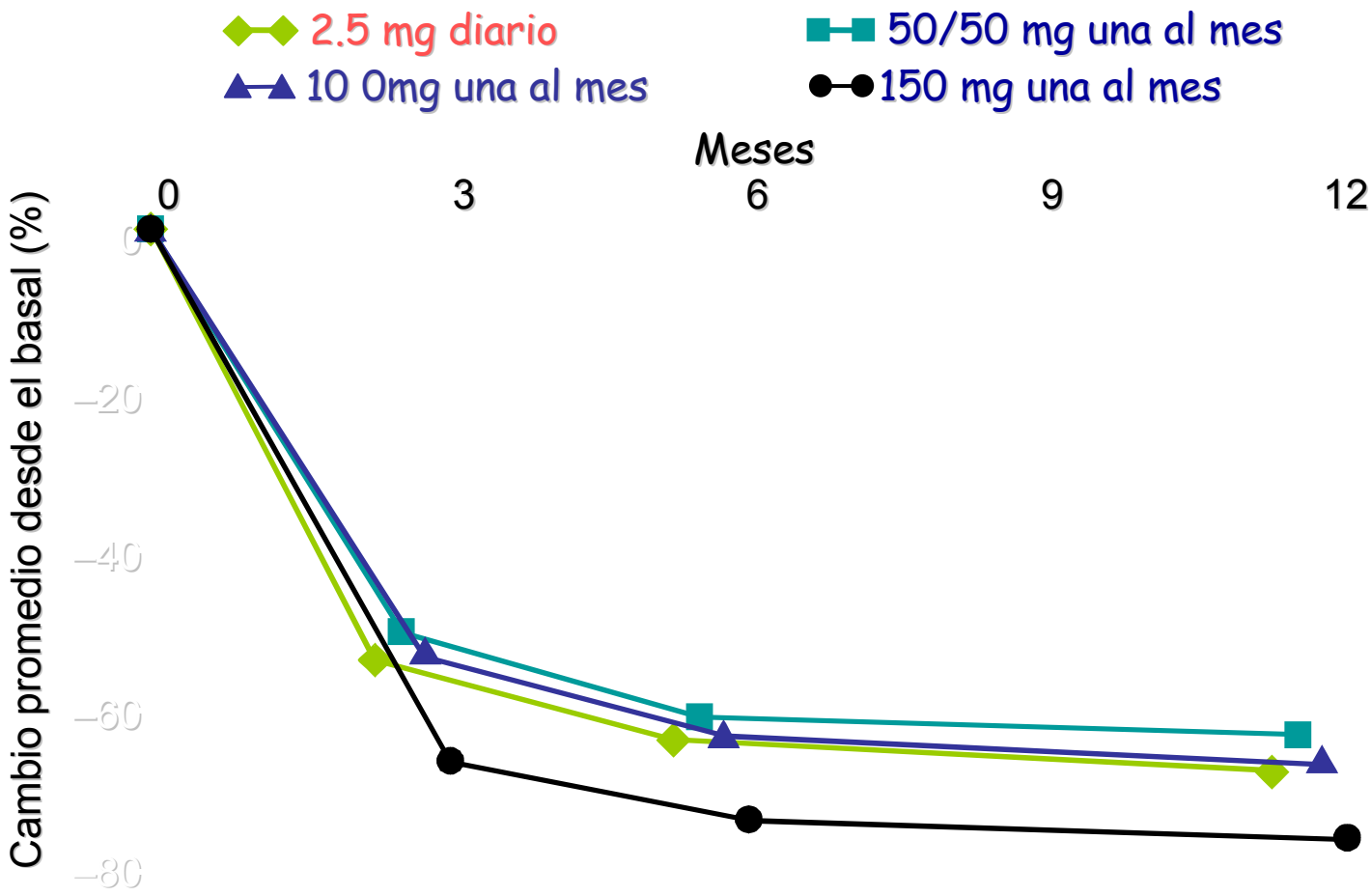
# Monthly Oral iBandronate In LadiEs

# MOBILE

## Eficacia y seguridad dosis mensual vs. diaria

- Demostrar la no inferioridad de 100 mg y 150 mg de Ibandronato oral vs. dosis de 2.5 mg diarias[1]
- Establecer la seguridad y tolerabilidad de la dosis mensual
- ALEATORIZADO DOBLE CIEGO, 1609 MUJERES DE 55-80 AÑOS CON OSTEOPOROSIS.
- Recibieron: 2,5 mg dia oral y placebo oral diario
- 100 mg una vez mes o placebo igual
- 100 mg oral en dos dosis consecutivas de 50 150 oral un vez y placebo

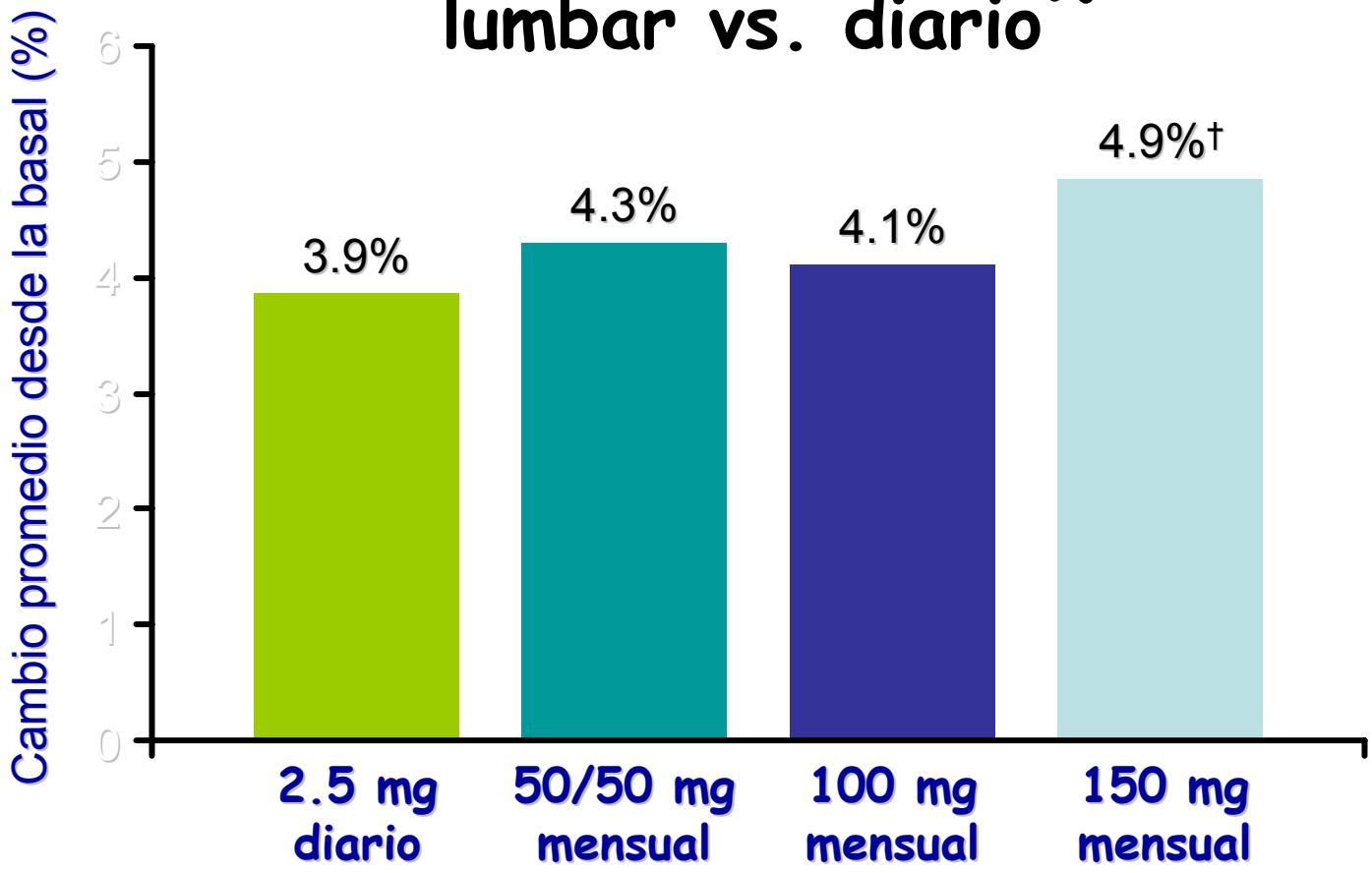
# Reducción sustancial en sCTX con Ibandronato una vez al mes*




*PP

Recker R, et al. J Bone Miner Res 2004;19(Suppl 1):S94 (F406)

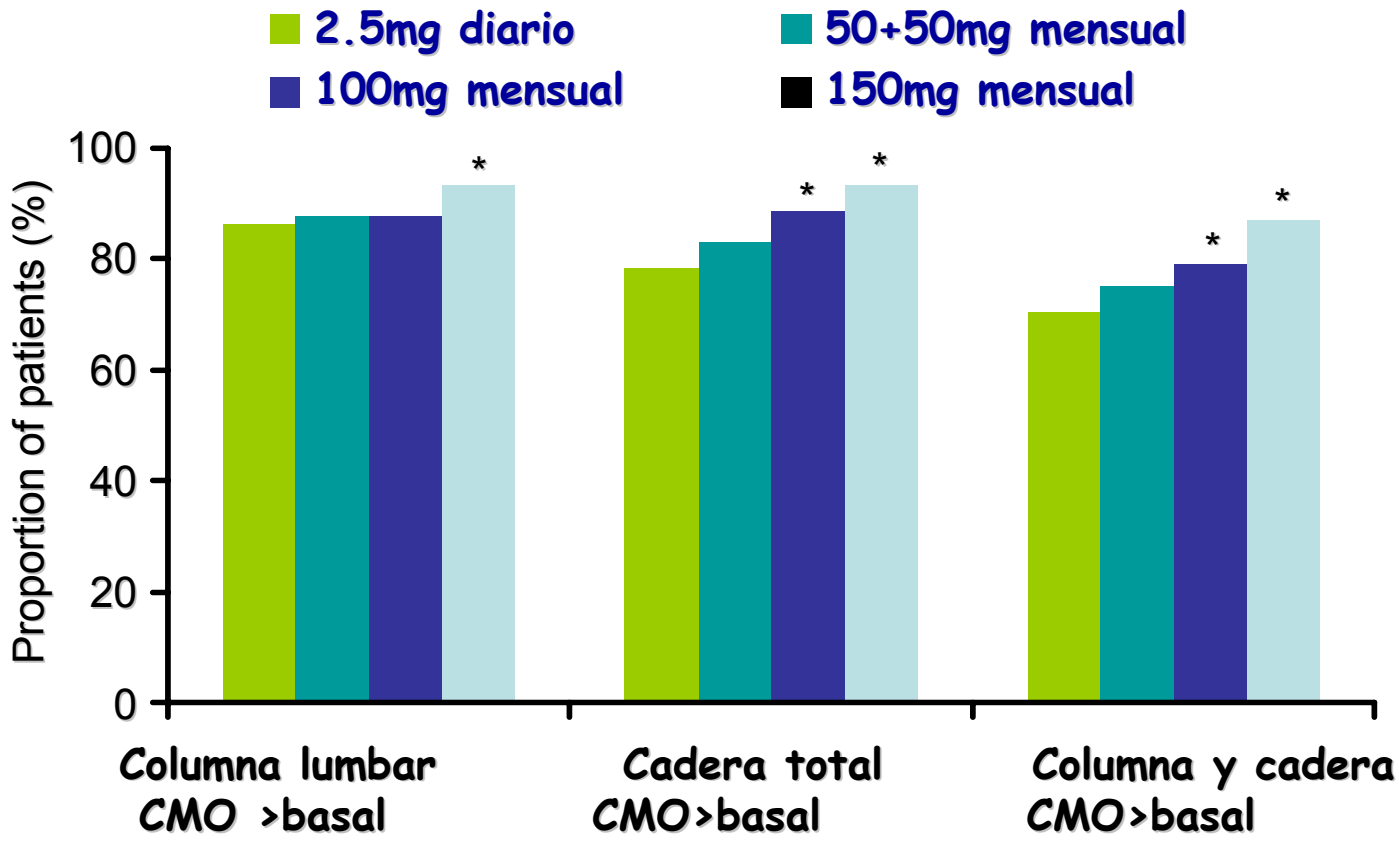
# Ibandronato una vez al mes aumenta significativamente la DMO en columna lumbar vs. diario*




*PP analysis at 1 year; ITT analysis corroborate the PP analysis
†p=0.002 vs daily oral ibandronate (2.5mg)

Data in: Miller P, et al. J Bone Miner Res 2004;19(Suppl. 1):S94

# Respuesta al Ibandronato una vez al mes a los 2 años.




PP analysis at 2 years
*p<0.05 vs daily ibandronate (2.5mg)

365

52

12

# Un bisfosfonato mensual sería una opción

Para lograr mayor adhesión, aceptabilidad
Con menor consumo se pensó en la necesidad de disponer de un medicamento con igual o mayor eficacia

# Tratamiento Perspectivas

(ClimOs)

1. Análogos Vitamina D (superagonistas)

"2MD" aumenta CMO 8-10% en ratas tiene > actividad anabolica y < catabolica que Vitamina D.

2. SERMs y Lasofoxifene vs Raloxifeno mas robusto sobre marcadores.
3. SARMs (LGD 226) parece prevenir la perdida ósea y aumenta formación de hueso periosteal.

# Tratamiento Perspectivas

(ClimOs)

**4. Reguladores del recambio óseo**

**RANK** (secretado osteoblastos) **RANKL es inh.**

**por Osteoprotegerina** (secretada osteoblastos).

**Exceso RANKL favorece osteopenia.**

- **Antagonistas del RANKL ( Frag Fc OPG en 13 mujeres e/ 40 7 70 años inyección diaria mostró disminución de N Telopeptidos urinarios pero se perdió su efecto.**

# Tratamiento.

(ClimOs)

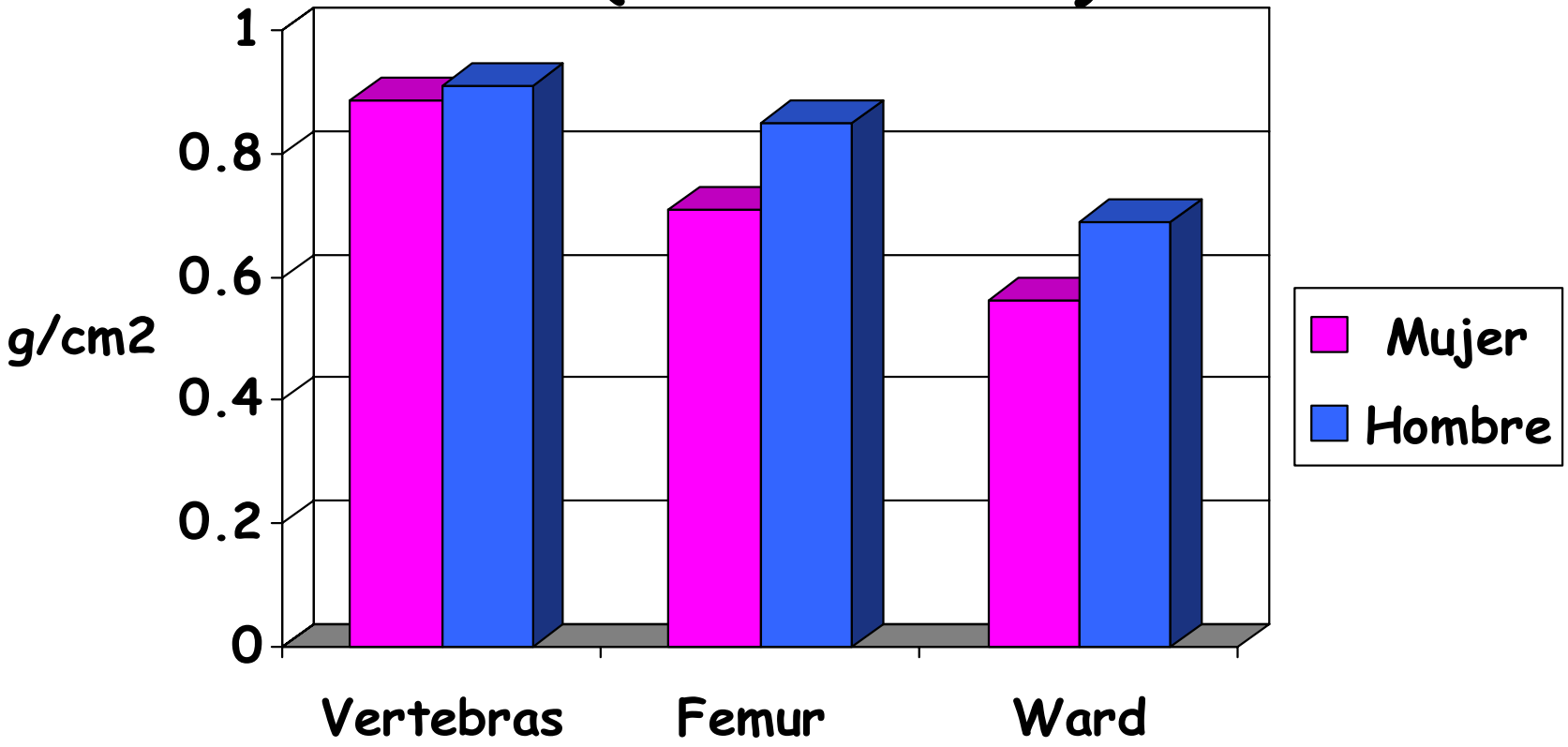
- BPS + PTH o rhPTH NO USAR
- BPS luego PTH UTIL
- PTH o rhPTH luego BPS EFECTO aditivo.
- PTH O rhPTH + Raloxifeno o Estrogenos: se puede usar
- BPS luego Raloxifeno es útil
- BPS + Estrógenos efecto aditivo

# Algunas referencias nacionales

referencias

# Limite de riesgo de DMO en hombres y mujeres cubanas

## (20-29 años)

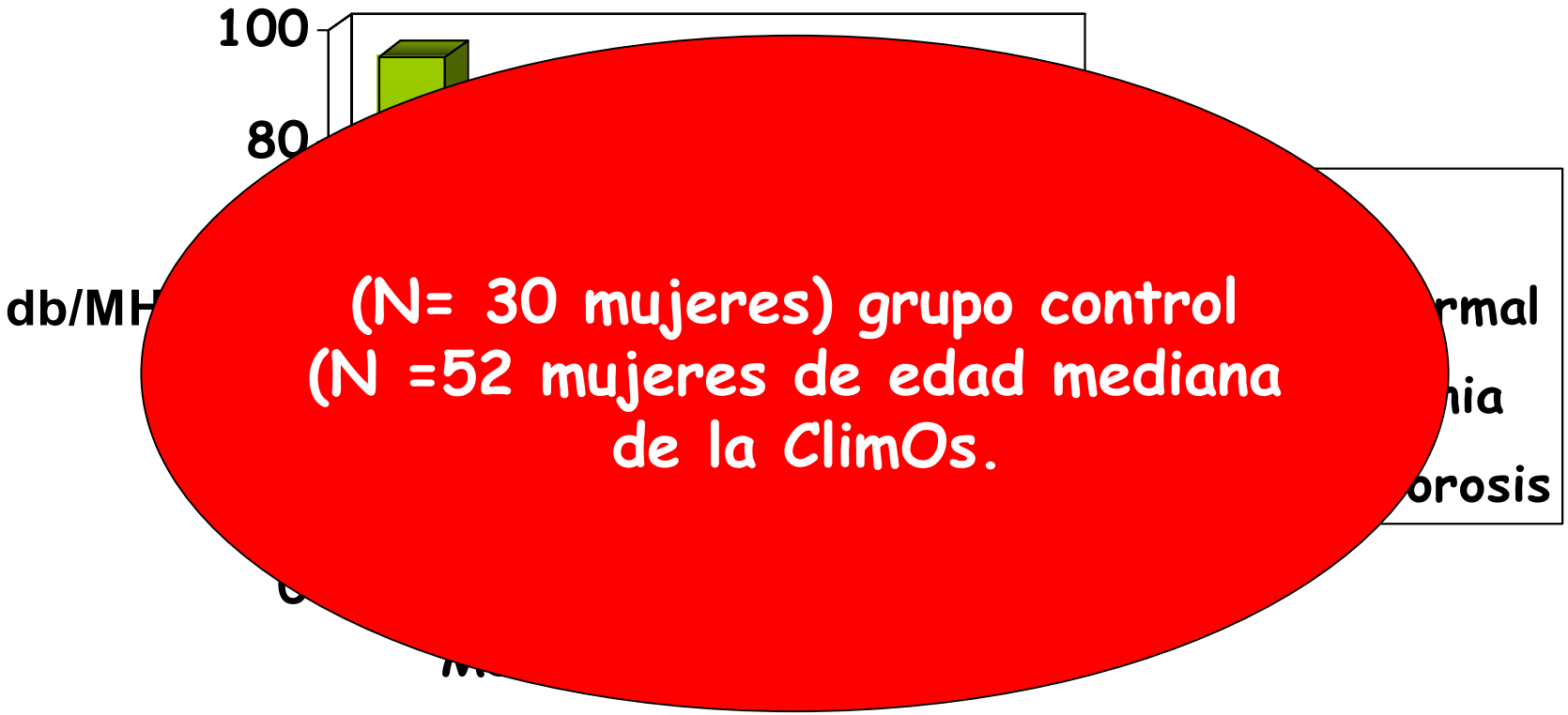



Santos C., et al, CIMEQ 2003.

# Valores BUA en población joven de C. Habana

Nicolau, O., Navarro D., Garcia D., Rubio J. , Guevara A. CITED 2005.

# Valores BUA en población joven de C. Habana




Nicolau, O., Navarro D., 2004.

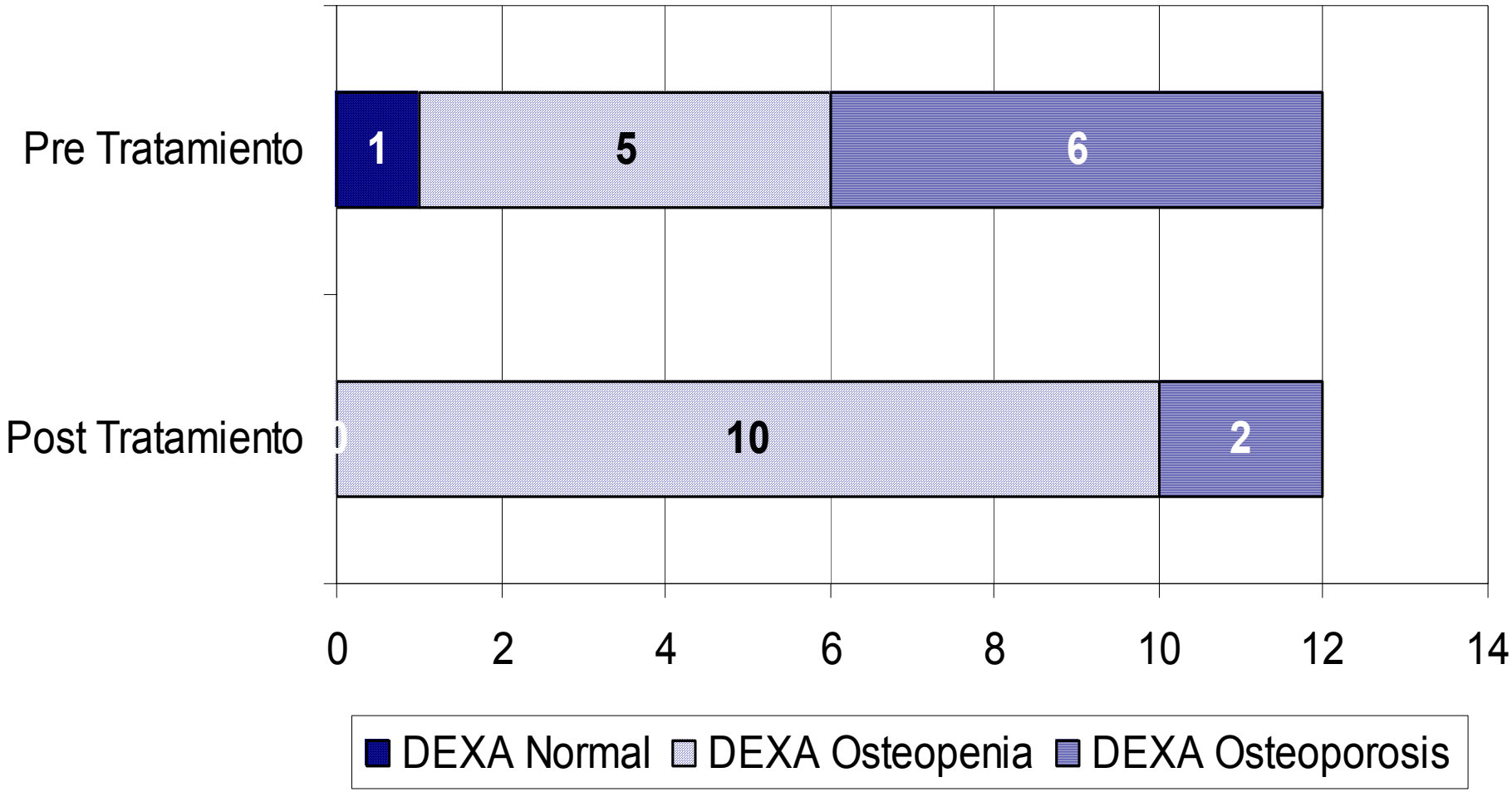
# Frecuencia de osteoporosis/osteopenia en mujeres de edad mediana con y sin Diabetes Mellitus

Treinta mujeres de edad mediana con y 40 sin DM
Estudio US calcáneo
Enero 2003-diciembre 2004
Autores: Dres. Navarro D., Nicolau O, Rivas E

DS

Gráfico # 9

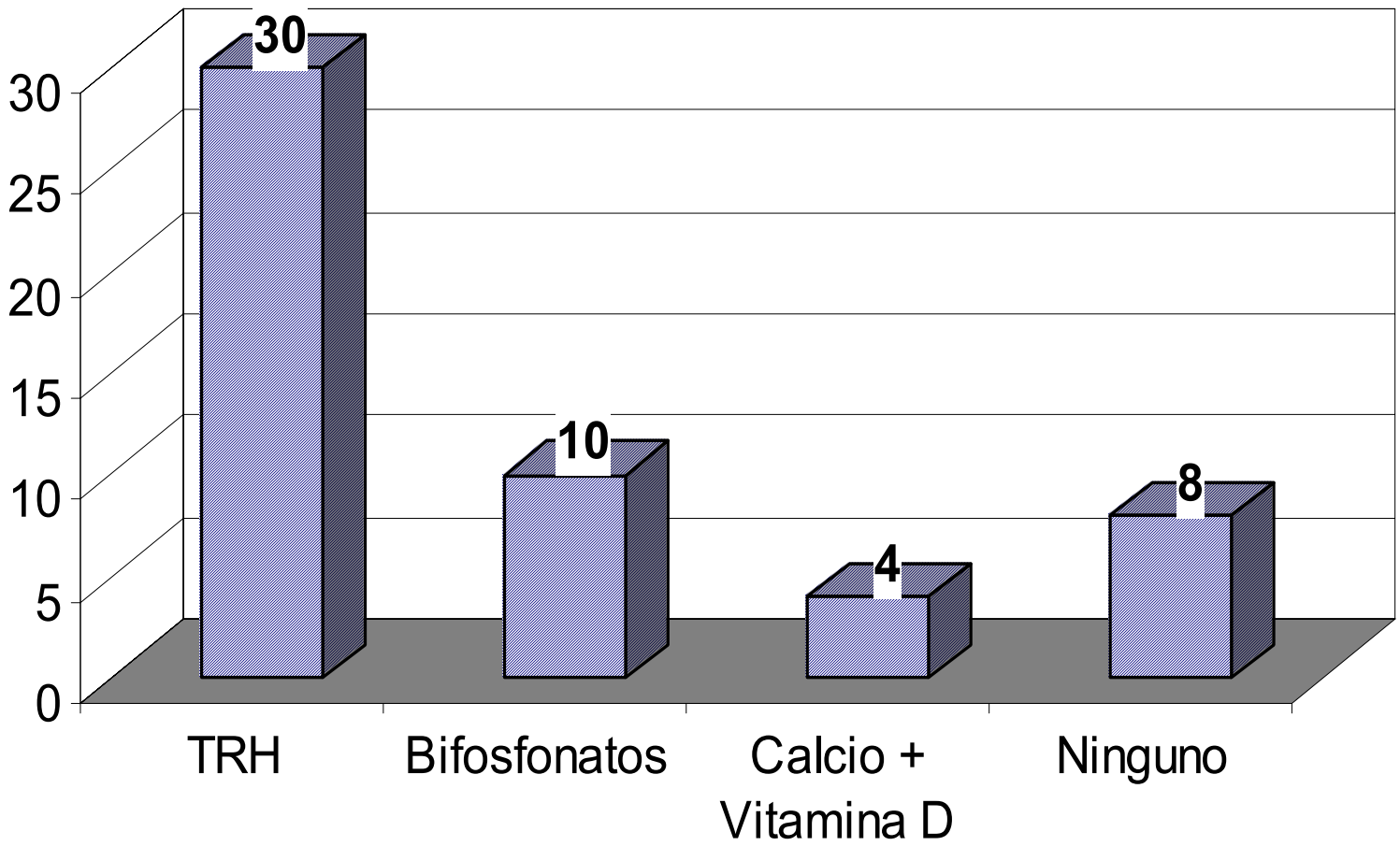
Distribución de las pacientes, pre y post tratamiento, respecto a la calidad de hueso en pacientes con densitometría por DEXA.




**Nicolau O., Navarro D 2004.**

Gráfico # 7

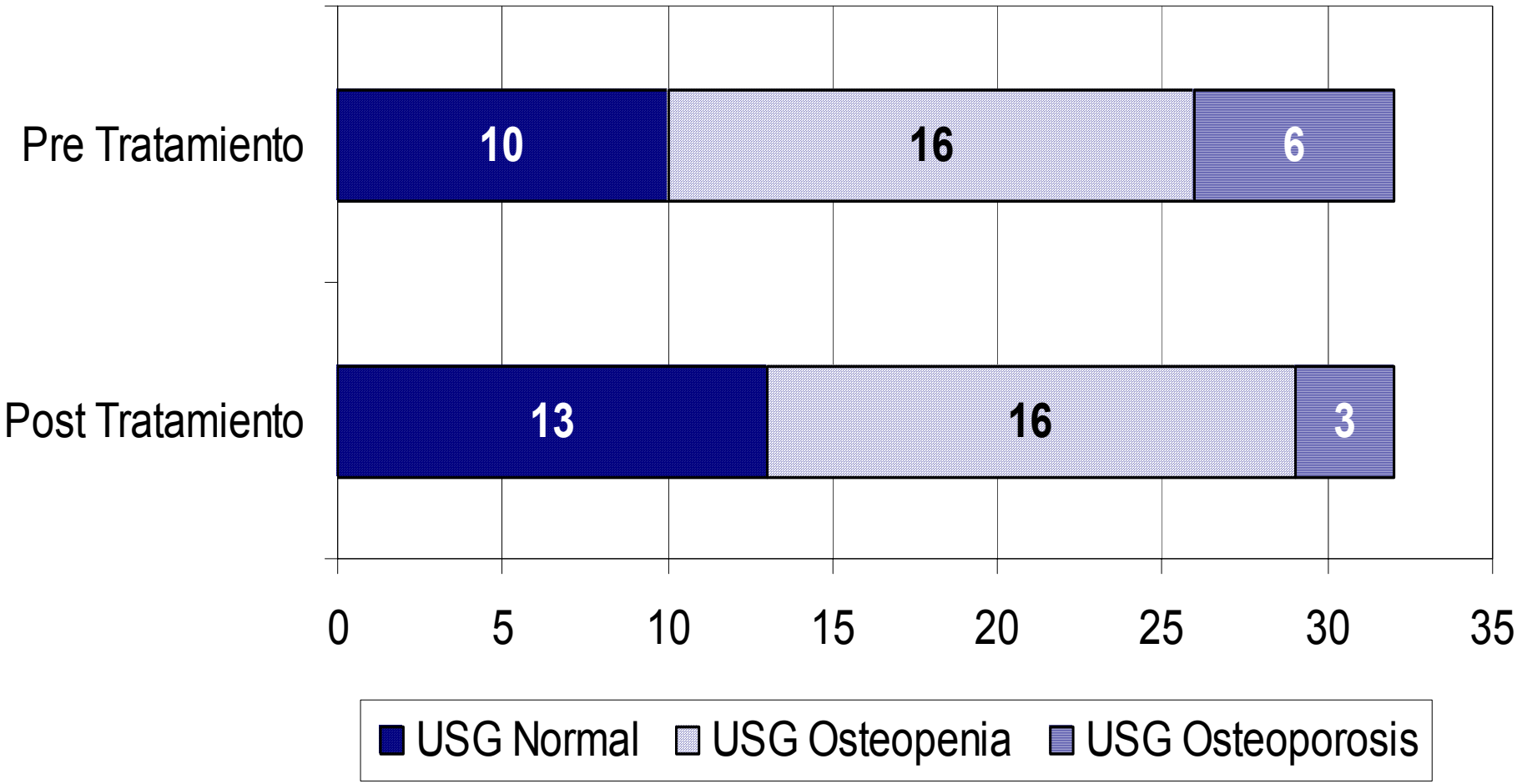
Distribución de las pacientes según tipo de tratamiento.




**Nocolau O., Navarro D, 2004**

Gráfico # 8

Distribución, pre y post tratamiento, respecto a la calidad de hueso en pacientes con densitometría por USG.




**Nicolau O, Navarro D, 2004.**

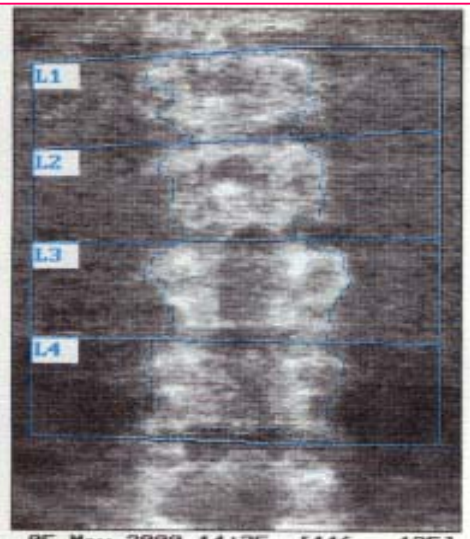
# Algunos casos clínicos

casos

# Caso Clínico I

*FJA, Hombre de 58 años*

1. **RS & AP:**
    a) **Alcoholismo**
    b) **Tabaquismo**
    c) **Ingesta de lácteos 200 mg**
    d) **Fractura de cadera**

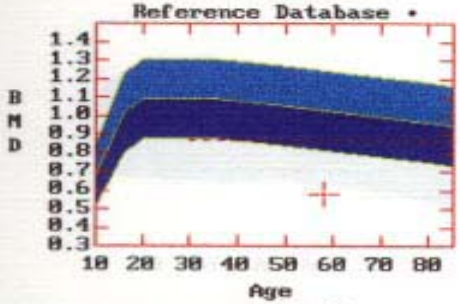



·05.May.2000 14:25 [116 x 135]
Hologic QDR-4500W (S/N 47176)
Lumbar Spine V8.26f:5

UNIDAD DE OSTEOP(

f Lumbar Spine

Reference Database •




BMD(L1-L4) = 0.575 g/cm$^2$

| Region | BMD | T(30.0) | | Z | |
|---|---|---|---|---|---|
| L1 | 0.488 | -4.73 | 48% | -4.20 | 51% |
| L2 | 0.530 | -5.12 | 48% | -4.55 | 51% |
| L3 | 0.549 | -5.04 | 50% | -4.46 | 53% |
| L4 | 0.782 | -4.02 | 61% | -3.43 | 65% |
| L1-L4 | 0.575 | -4.69 | 53% | -4.12 | 56% |

·05.May.2000 14:26 [115 x 119]
Hologic QDR-4500W (S/N 47176)
Left Hip V8.26f:5

I.D.: 3.426.959 Sex: M
S.S.#: 109-05- Ethnic: H
ZIPCode: Height: 165.00 cm
Operator: MES Weight: 66.00 kg
BirthDate: 24.Apr.42 Age: 58
Physician: C HERNANDEZ
Image not for diagnostic use

TOTAL BMD CV 1.0%

| | | | |
|---|---|---|---|
| C.F. | 1.039 | 1.020 | 1.000 |

| Region | Est.Area (cm$^2$) | Est.BMC (grams) | BMD (gms/cm$^2$) |
|---|---|---|---|
| Neck | 5.87 | 3.04 | 0.517 |
| Troch | 12.10 | 6.33 | 0.523 |
| Inter | 27.32 | 22.85 | 0.837 |
| TOTAL | 45.29 | 32.23 | 0.711 |
| Ward's | 1.27 | 0.46 | 0.363 |

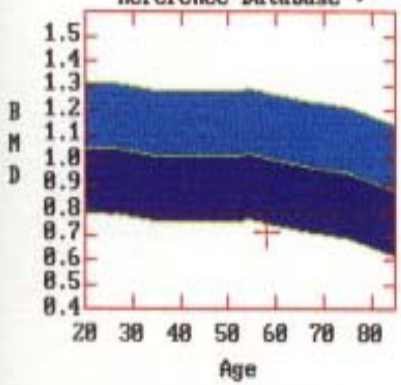
Midline (126,142)-(214, 58)
Neck -49 x 15 at [ 24, 14]
Troch 16 x 51 AXIS 12.592 cm
Ward's -11 x -11 at [ 7, 0]

| Region | BMD | T | | Z | |
|---|---|---|---|---|---|
| Neck | 0.517 | -3.51 (25.0) | 53% | -2.61 | 60% |
| Troch | 0.523 | -2.41 (25.0) | 67% | -2.13 | 70% |
| Inter | 0.837 | -2.34 (25.0) | 69% | -2.20 | 70% |
| TOTAL | 0.711 | -2.60 (25.0) | 67% | -2.20 | 70% |
| Ward's | 0.363 | -3.37 (25.0) | 44% | -1.83 | 59% |

UNIDAD DE OSTE

f Left Hip

Reference Database •




T0505000S Fri 05.May.2000 13:48
Name: ARBOLEDA GARCIA FRANCISCO
Comment:
I.D.: 3.426.959 Sex: M
S.S.#: 109-05- Ethnic: H
ZIPCode: Height: 165.00 cm
Operator: MES Weight: 66.00 kg
BirthDate: 24.Apr.42 Age: 58
Physician: C HERNANDEZ

# Caso clínico I

## *Exámenes de laboratorio*

- HLG, VSG: normal
- Calcio: 9.8 (8.1-10.4)
- Fósforo: 4.0 (2.5 - 4.6)
- PTH: 15.8 (12 - 72)
- P. hepático: normal
- TSH: 1.57

- FSH: 14.3 (1 - 8)
- LH: 10.59 (2 - 15)
- Testosternona libre: 5.9 pgs/ml (9- 30)
- PSA: 0.53 (0.5 - 3.5)
- NTx orina: 59.33 (3 - 51)

# Caso clínico 2
# Sintomas

- Mujer 53 años
- Síndrome vasomotor severo
- Cree disminuye su capacidad intelectual
- Preocupación por sus huesos pues su madre tuvo fractura de cadera  ella tiene dolores óseo generalizados y decaimiento.
- Ultima menstruación 2 años antes

# Caso clínico 2
# Resultados

- Rx columna dorsal sin alteraciones aparentes.
- Densitometria
- Score T – 2.1 DS  en L1-L4.
- Calcemia normal
- PTH normal
- FSH y LH elevadas

# Caso clínico 2
# Diagnostico , conducta, y evolución

- Etapa temprana postmenopausia
- Osteopenia
- Terapia hormonal de reemplazo
- Calcio + Vitamina D .
- M
- N espués
- S

Estrés familiar y laboral
Vida sedentaria
Mantuvo habito de fumar

# Caso clínico 3

- Mujer 52 años
- Menstruación regular
- Fractura humero al caerse de sus pies
- Se remite por poca consolidación de la fractura, como probable efecto secundario al uso de hormonas tiroideas o por la menopausia.

# Caso clínico 3

- Rx de humero se detecta perdida o afinamiento de la cortical ósea por lo que se solicita:
- PTH y Calcemia cuyos resultados muestran altos niveles de ambos.
- Diagnóstico:

Hiperparatiroidismo primario.

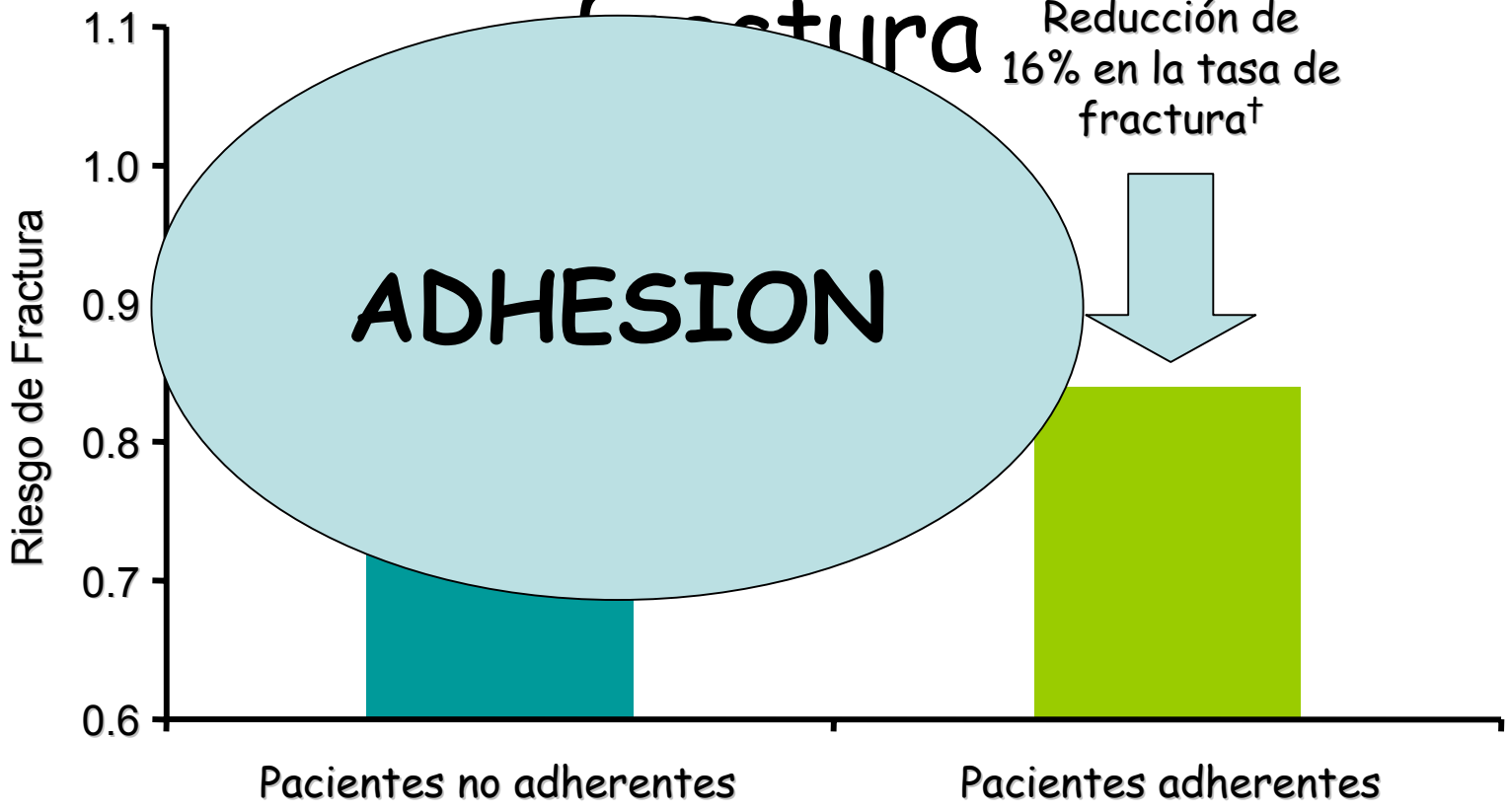
# Problemas
# o Lecciones aprendidas

1. Adhesión
2. Aumento del CMO disminuye el riesgo de fractura
3. Son aplicables los resultados de los ensayos aleatorizadoas en la practica clínica diaria
4. Son equiparables los resultados de todos los  antireabsortivos

# Problemas o Lecciones aprendidas

5. Hay preocupación por el diagnostico precoz de la Osteoporosis
6. Cuidado con la terminología: post menopausia, fracturas vertebrales. Osteoporosis por DEXA
7. Es posible conocer el metabolismo óseo.

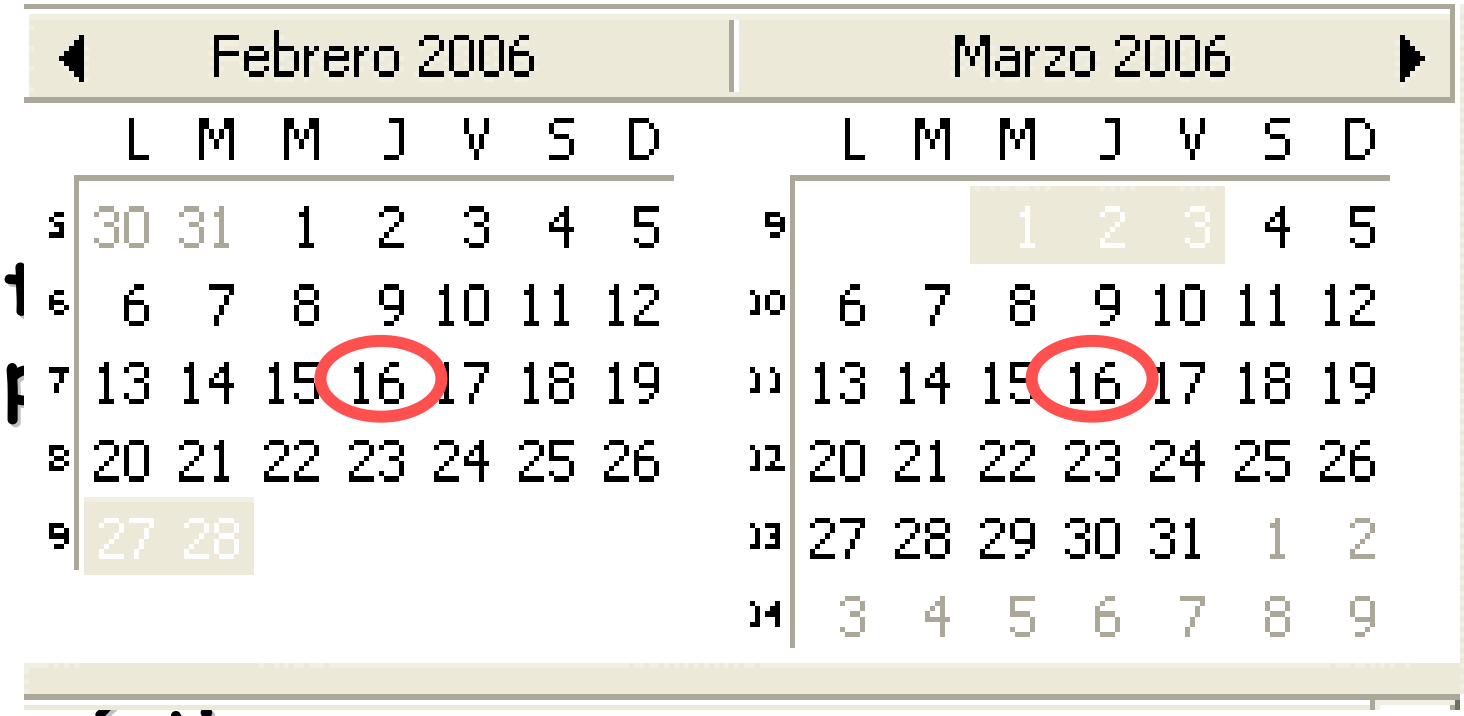
# 1. Buena adherencia impacta positivamente en el riesgo de fractura




Información en: Caro JJ, et al. Osteoporos Int 2004 (In press)

*Alto cumplimiento = medicamento disponible para cubrir ≥ 80% del tiempo†p<0.005 vs low compliance patients

# Ibandronato mensual es




práctica,

Provee la protección de los bisfosfonatos actuales.

# 2.-Riesgo fractura vs CMO

Table 1. Non–head-to-head comparisons between changes in spinal BMD by DXA and 3-year incident fracture reduction between the antiresorptive agents

| Trial | Increase in spine BMD, % | Decrease in vertebral Fx, % |
|---|---|---|
| FIT II | 8.3 | 44 |
| FIT I | [illegible] | 47 |
| RVE | [illegible] | [illegible] |
| RVN | [illegible] | [illegible] |
| MORE | [illegible] | [illegible] |
| PROOF | [illegible] | [illegible] |

(Adapted fr[illegible]
BMD—bone [illegible]
absorptiometry; [illegible] ple
Outcomes for Raloxifene [illegible] ecurrence of
Osteoporotic Fractures; RVE—Risedronate Vertebral European;
RVN—Risedronate Vertebral North America.

**Iguales disminuciones del riesgo de fractura Ocurren con diversos incrementos del CMO**

Tomado de Miller PD 2005.

Table 2. Differences in populations in the antiresorptive clinical trials

| Trial | Change in spine BMD, % | Reduction in vertebral Fx, % | Spine T score | Baseline vertebral Fx, % |
|---|---|---|---|---|
| FIT II | 8.3 | 44 | -2.1 | 0 |
| FIT I | 7.9 | 47 | -2.1 | 100 |
| RVE | 7.1 | 49 | -2.8 | 100 |
| RVN | 5.4 | 41 | -2.4 | 100 |
| MORE | ~3.0 | 30 | -2.6 | 37 |
| PROOF | ~1.2 | 36 | ≤-2.0 | 100 |

(Adapted from Faulkner [13••].)

FIT—Fracture Intervention Trial; MORE—Multiple Outcomes [illegible] PROOF—Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures; RVE—Risedronate Vertebral Europe[illegible]

**Iguales disminuciones del riesgo de fractura Ocurren con diversos incrementos del CMO**

**Tomado de Miller P[illegible]**

# 3.-Ensayo aleatorizado vs clínica

- Selección no similar **(sanos, enfermos)**
- Atención diferenciada ensayos
- Indicación particularizada e integral
- Objetivos evitar fractura ?, no continuar perdiendo CMO?

# 4.-No son equiparables los antireabsortivos

Bisfosfonatos

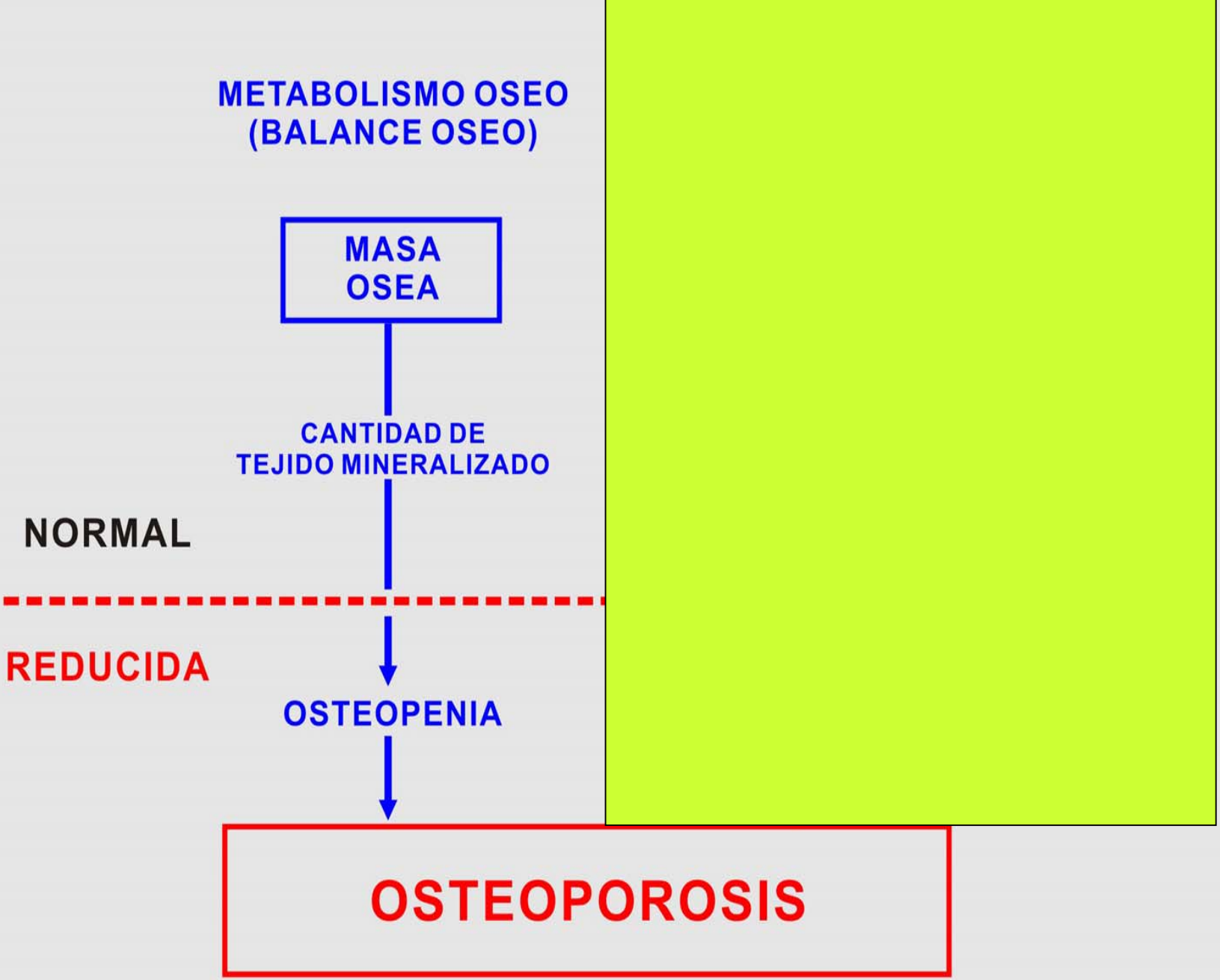
**Efecto antireabsortivo por diferentes mecanismos**

Estrógenos

SERMS

# 5.-Diagnostico precoz vs. Búsqueda activa.

- Se piensa en la osteoporosis en el hombre
- En la mujer post menopausia siempre es esta la causa de la osteoporosis
- Fracturas en personas menores de 60 años se le busca la causa ?
- Se protege el hueso cuando se emplean glucocorticoides Existe preocupación por lograr masa ósea adecuada
- Se protege la masa ósea durante la etapa reproductiva.?


METABOLISMO OSEO
(BALANCE OSEO)
MASA
OSEA
CANTIDAD DE
TEJIDO MINERALIZADO
NORMAL
REDUCIDA
OSTEOPENIA
OSTEOPOROSIS

**Geometría ósea** a mayor longitud
mayor riesgo fractura

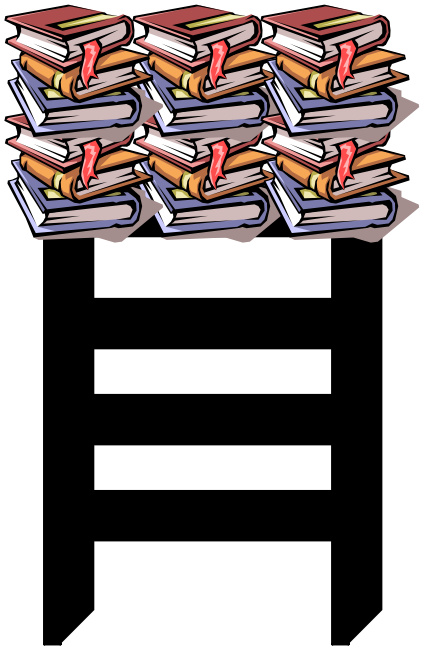
**Arquitectura trabecular:** numero y grosor , cavidades

**Adelgazamiento de la cortical**
mayor riesgo fractura

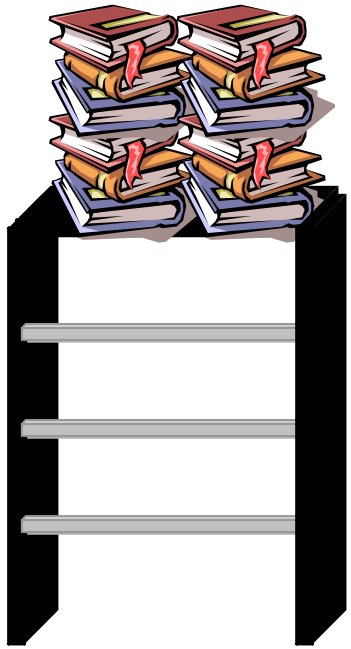
**Propiedad de los materiales**
Grado de mineralización y matriz colágena.

CALIDAD DEL HUESO

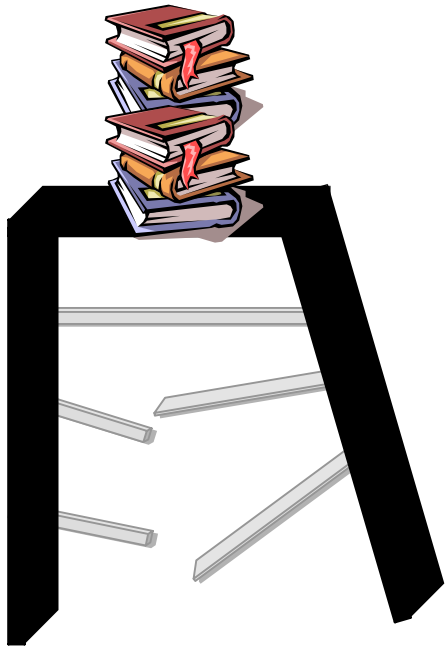
# Importancia de la Arquitectura



**Cantidad y Arquitectura Normales**



**Pérdida de Cantidad**



**Pérdida de Arquitectura**

# Composición del hueso

Celulas

Minerales.
Calcio, fosforo Cristales de hidroxiapatita

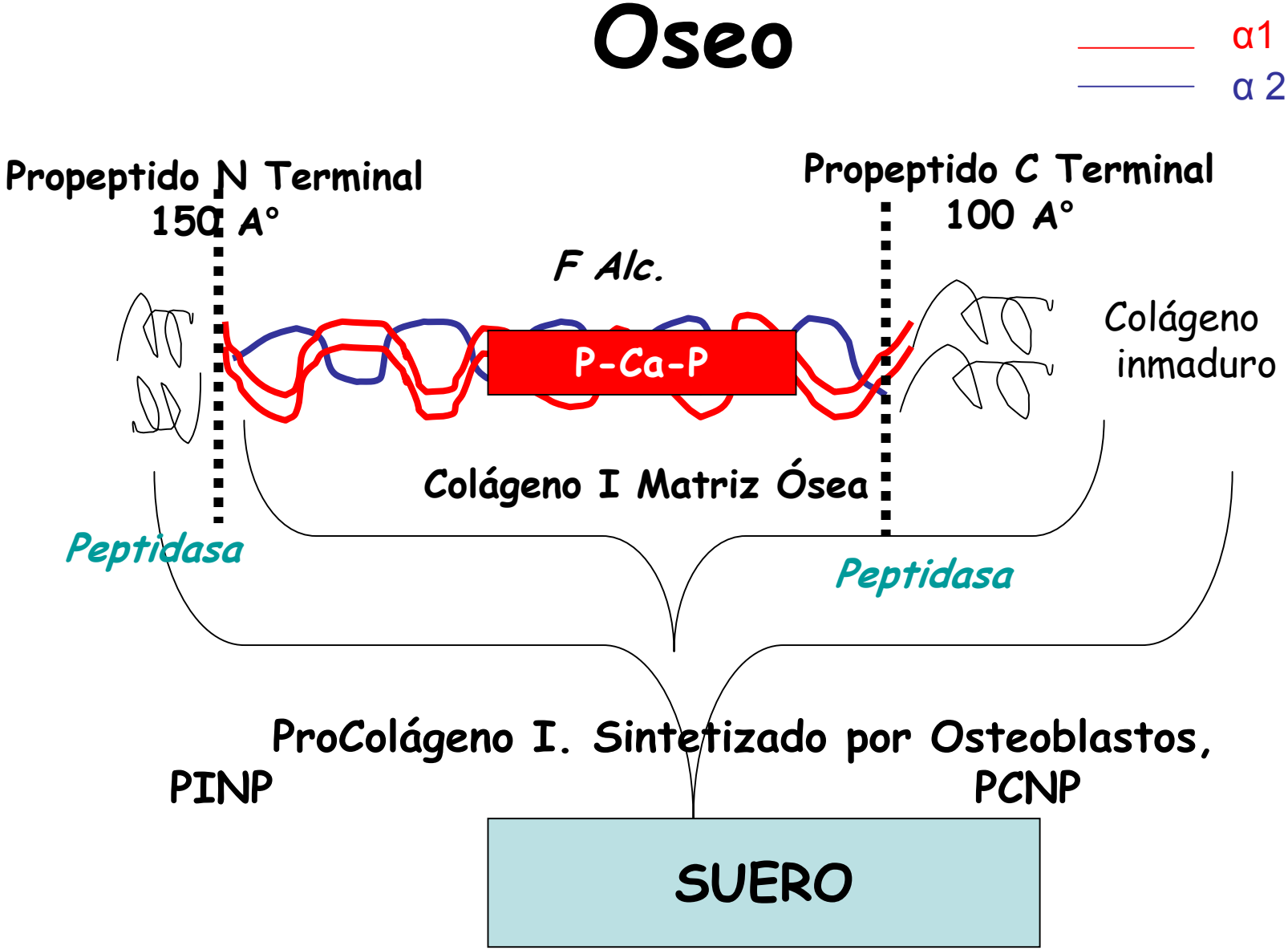
MATRIZ PROTEICA,
COLAGENO TIPO 1
PROTEINAS NO COLAGENA OSTEOCALCINA
Osteonectina

REMODELAMIENTO OSEO
Quiescencia
Activación
Formación
3 - 6 meses
Células de revestimiento
Osteocitos?
Osteoclastos
teoblastos
eso
alizado
l óseo
estructural
Liberan mineral y disuelven matriz
2-4 semanas
Forman matriz y depositan mineral
2 fases hasta 11 meses
Guthie, J E. Maturitas Women's Health 5 (2), 2000
Manolagas S C. Endocrine Reviews 2000;21:115-137.

# Unidad de remodelación

- Aprox 1 000 000 duran entre 3 meses y 2 años.
- Renuevan e/8-10% del hueso anualmente
- Renuevan el mineral
- Reparan el daño

# Características del colágeno Óseo



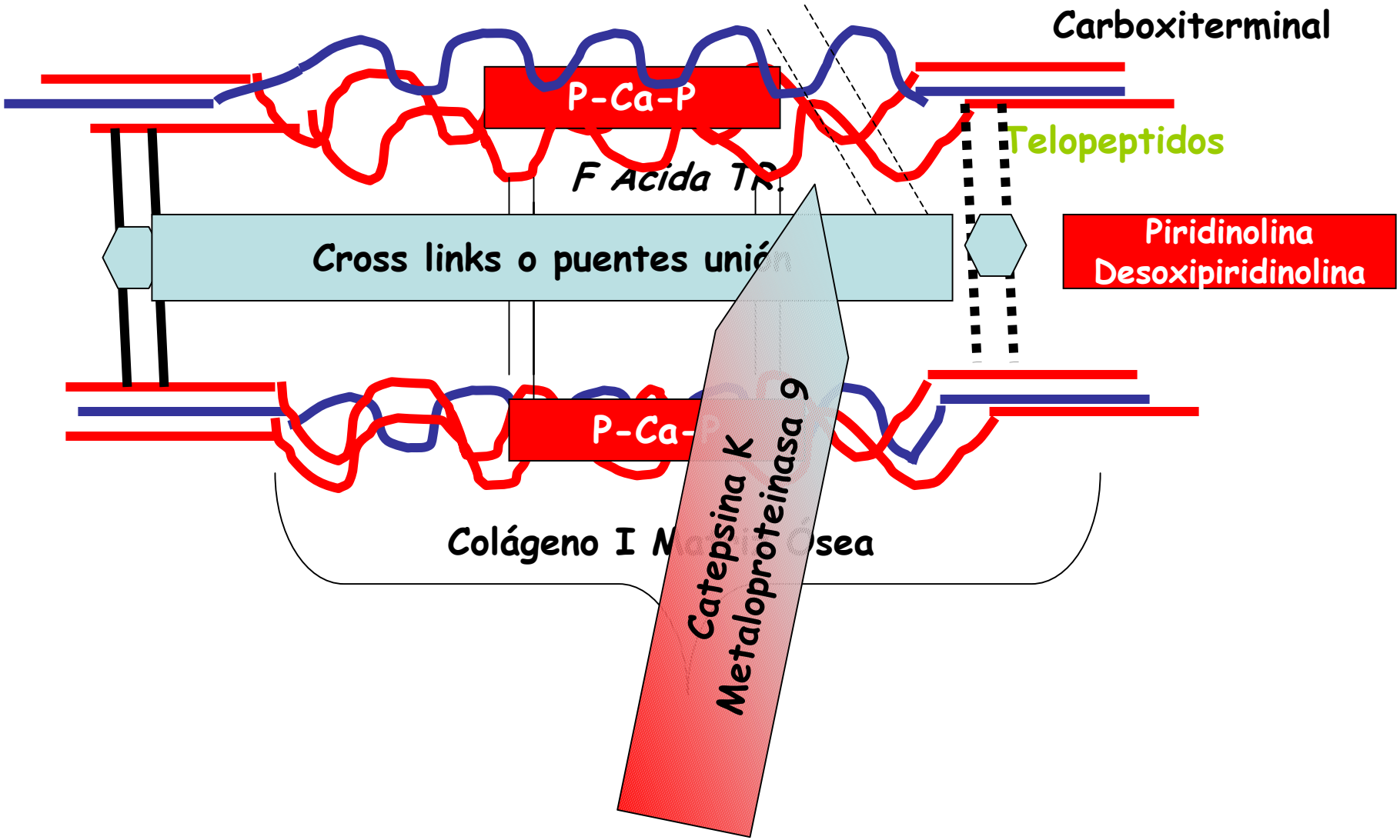
# Marcadores de recambio óseo formación

Fosfatasa alcalina especifica del hueso,
Osteocalcina,
Pro péptido amino terminal del Procolageno tipo 1 (PINP)
Pro péptido carboxi terminal del Procolageno tipo 1 (PICP)

Estudio Osteoporosis sensibilidad PINP > PICP

PCIP aclara hígado, hormonas tiroideas aumentan su tasas de captación Y por tanto disminuye sus niveles sericos.

# Características del colágeno Óseo



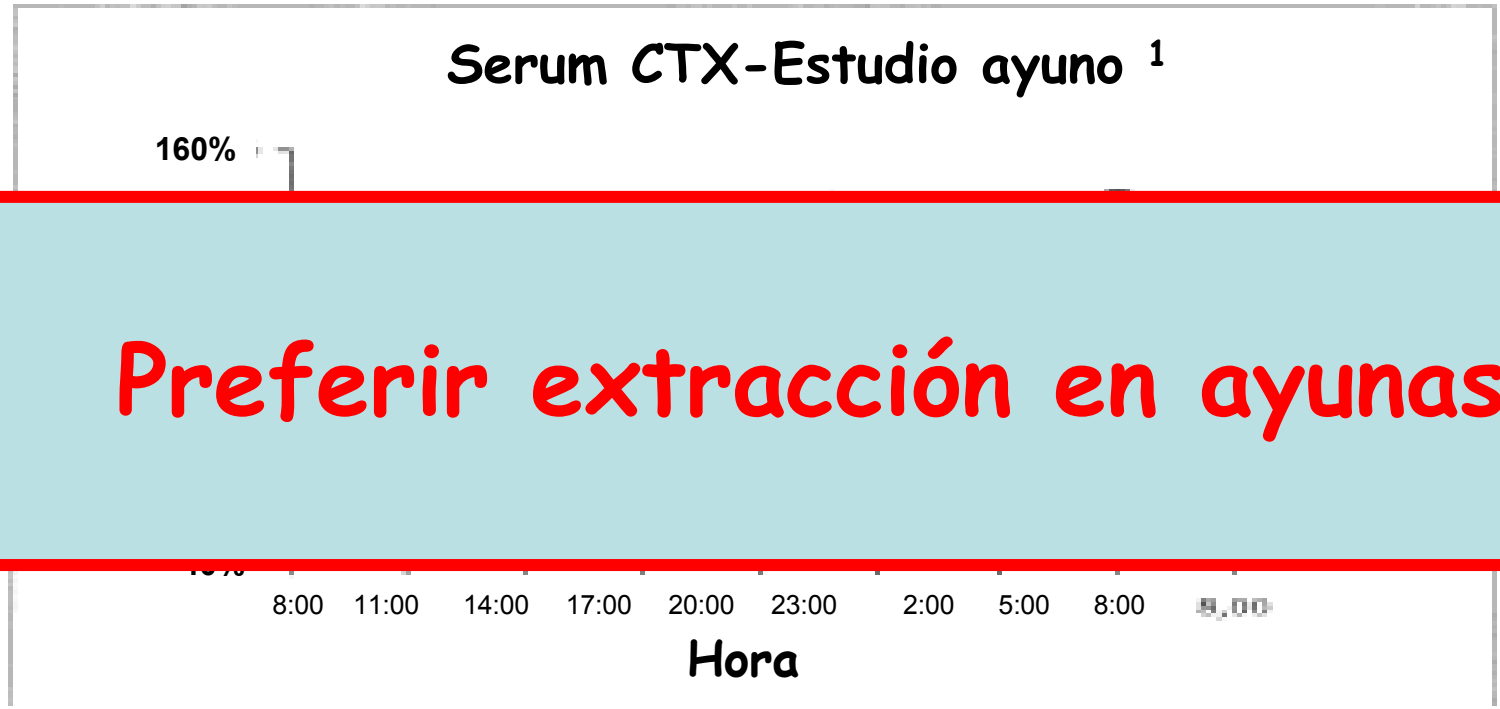
# Marcadores recambio óseo resorción

Hidroxiprolina
*Piridinolina –Desoxipiridinolina*
Telopéptido carboxiterminal del colageno I unido a puente de Pyr (ICTP).
Telopéptido amino terminal del colágeno I unido a puente piridinolina *NTX*
Telopéptido carboxi terminal Cadena α1 ( isomerizacion β) o β cross laps.
CTX

*Orina,* SUERO

Catepsina destruye ICTP

# Muestras de sangre. Ritmo circadiano.




**Preferir extracción en ayunas**

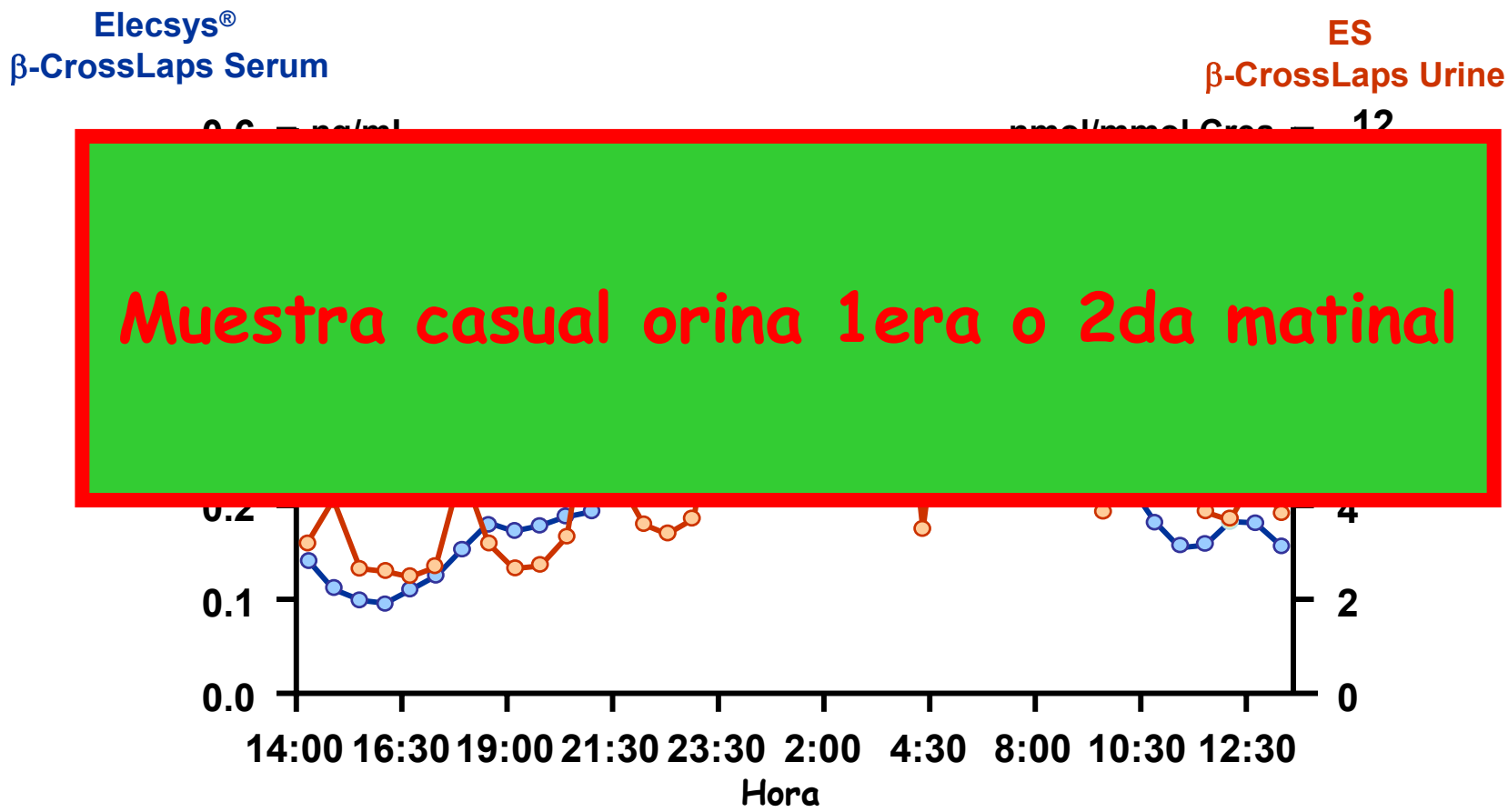
## Sample stability [2, 3, 4]

- EDTA plasma is the preferred sample material. In serum occurs about 5% degradation after 24 hours at room temp [2]


*1. Qvist P, et al. Bone. 2002;31:57-61.*
*2. Herrmann M, et al. Clin Chem. 2001;47:939-940.*
*3. Okabe R, et al. Clin Chem. 2001;47:1410-1414.*
*4. Elecsys® ß-CrossLaps Package Insert*

# Muestras suero vs orina.

- Valores en suero tiene menor variabilidad




**Muestra casual orina 1era o 2da matinal**

***Source**: Roche 2000*

# Cambios en β-CrossLaps sericos segun edad y menopausia

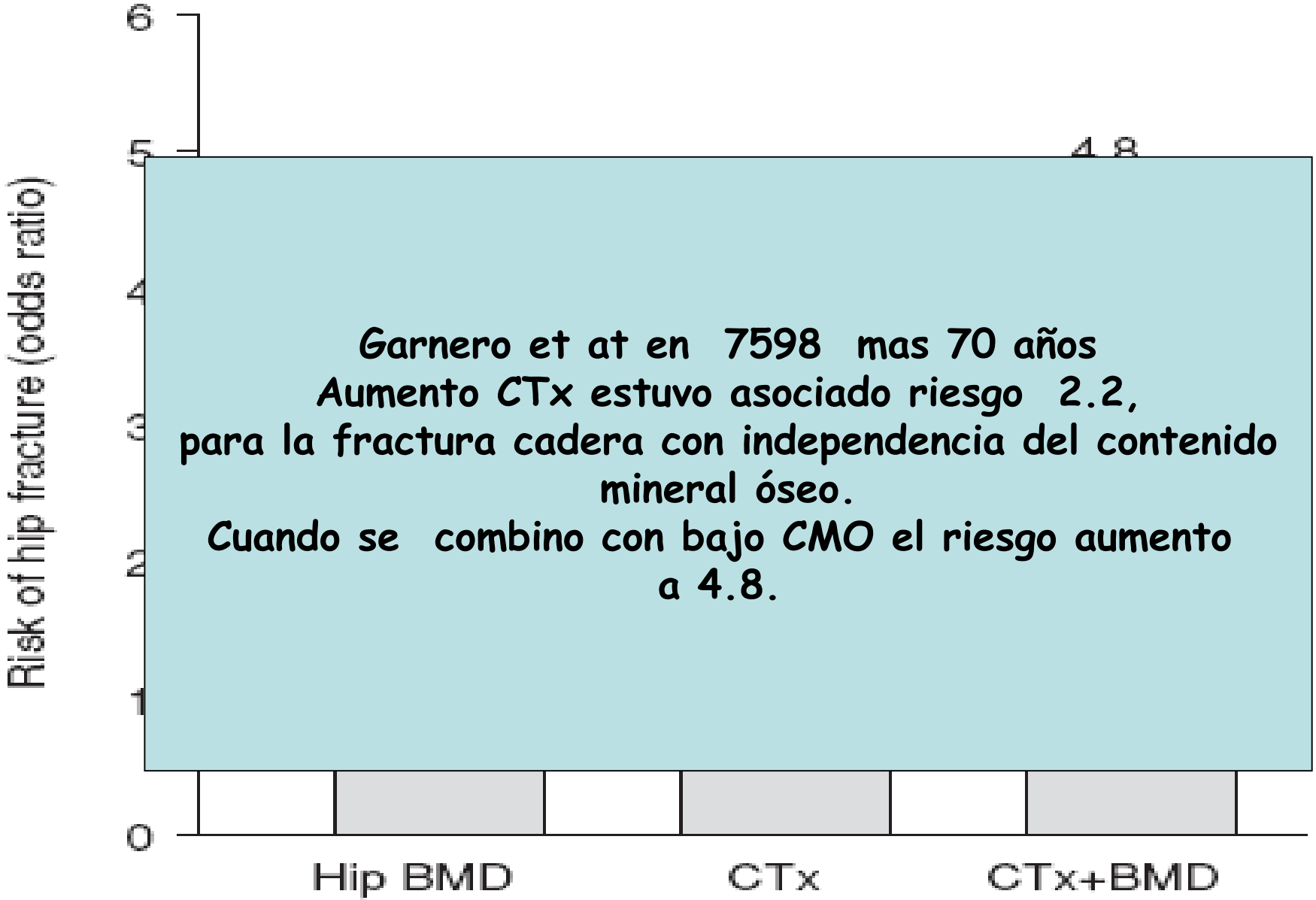
**Considerar elevados encima media + 1DE**
**Etapa premenopausia**

○, premenopausal women (r = 0.04; *P* = 0.94 vs age); ▲, perimenopausal women;
■, postmenopausal women (r = -0.026; *P* = 0.94 vs years since menopause). Horizonta/lines indicate the means.
*M*, menopause.

***Source**: Garnero et al.; Clin Chem 2001; 47:694-702*

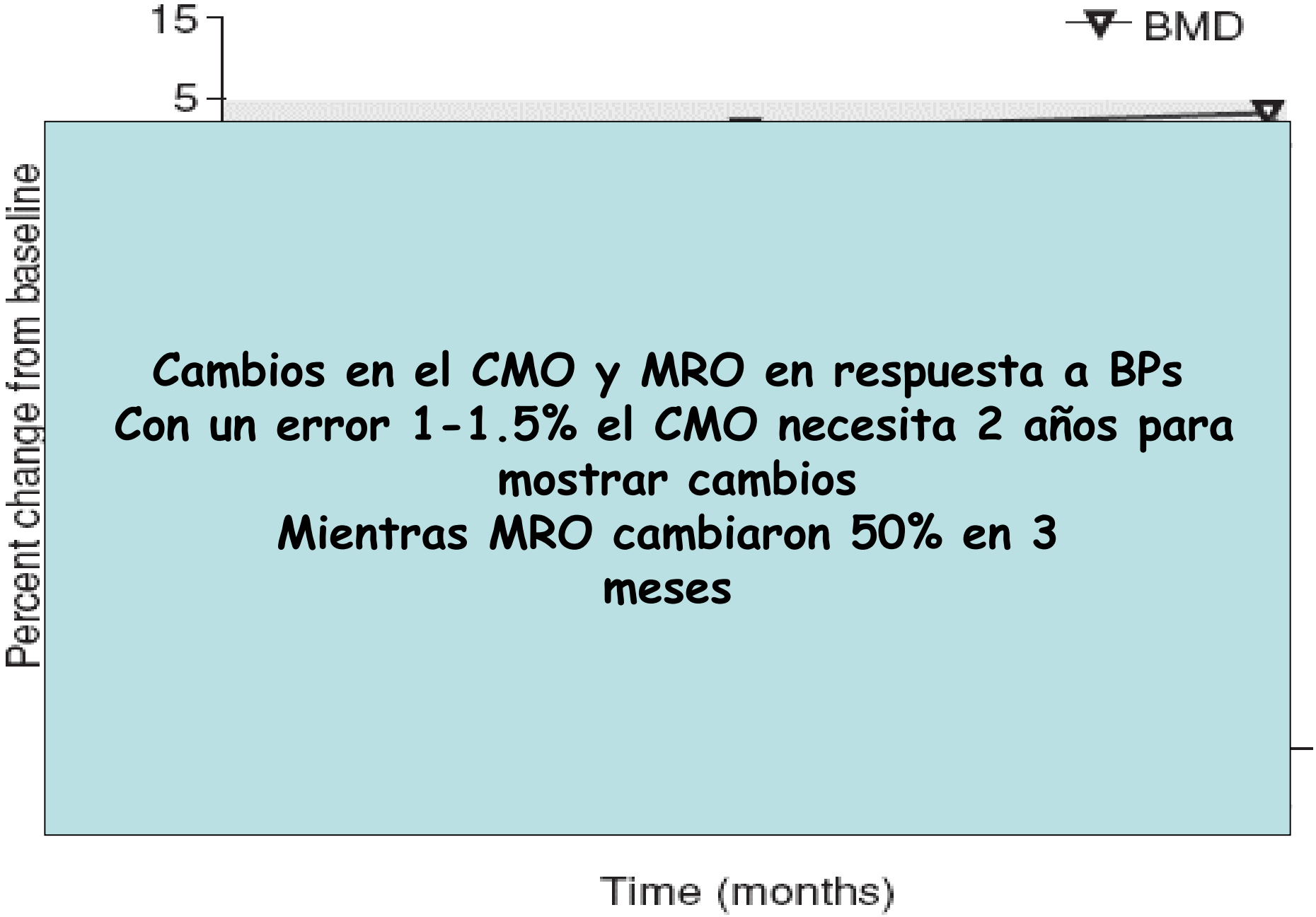
# Indicaciones de los MRO

- Riesgo de fractura
- Decisiones terapéuticas
- Evaluar la respuesta terapéutica



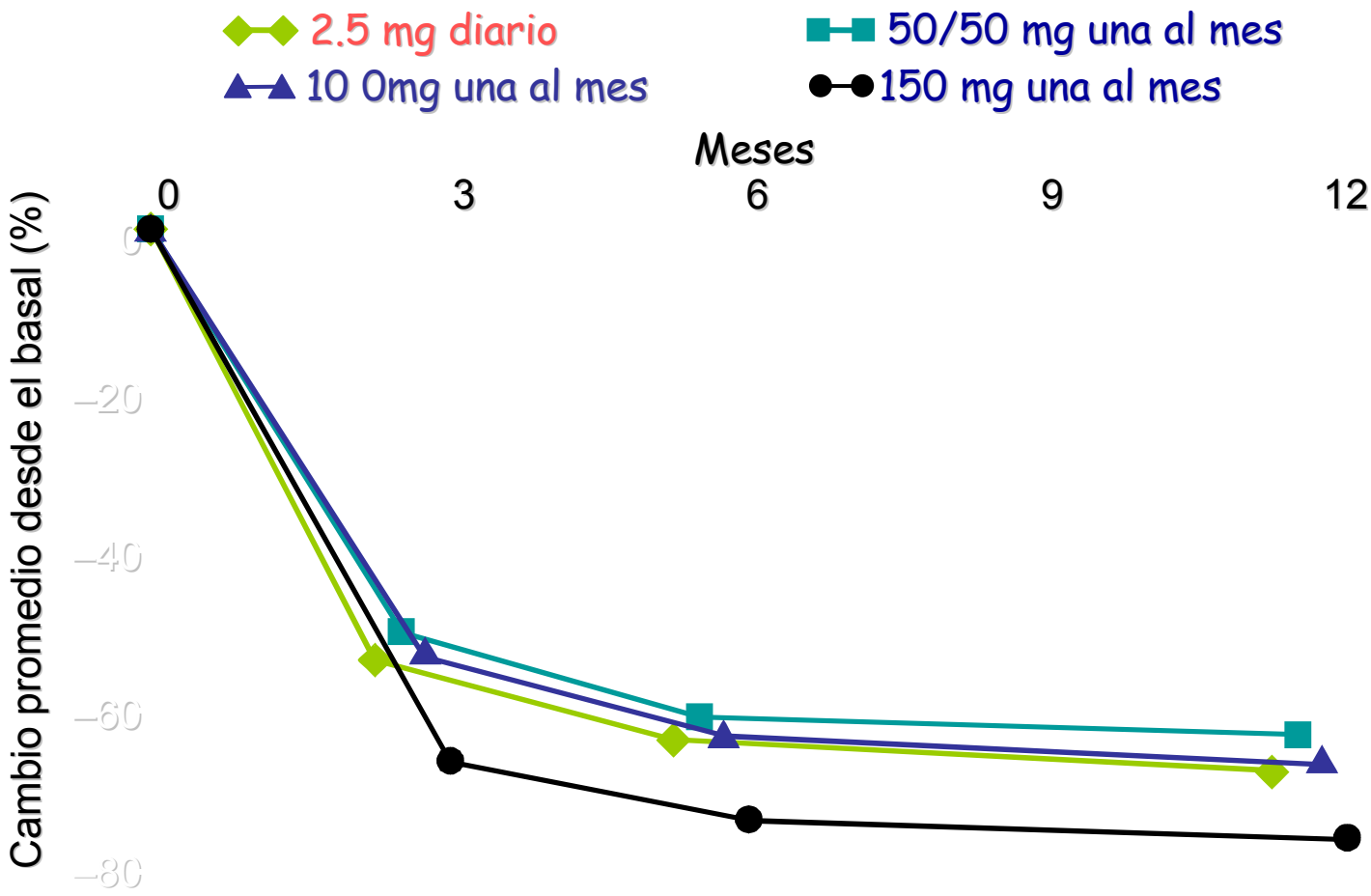

Garnero et at en 7598 mas 70 años
Aumento CTx estuvo asociado riesgo 2.2,
para la fractura cadera con independencia del contenido mineral óseo.
Cuando se combino con bajo CMO el riesgo aumento a 4.8.

Source: Curr Med Res Opin © 2005 Librapharm Limited




**Cambios en el CMO y MRO en respuesta a BPs**
**Con un error 1-1.5% el CMO necesita 2 años para mostrar cambios**
**Mientras MRO cambiaron 50% en 3 meses**

# Reducción sustancial en sCTX con Ibandronato una vez al mes*

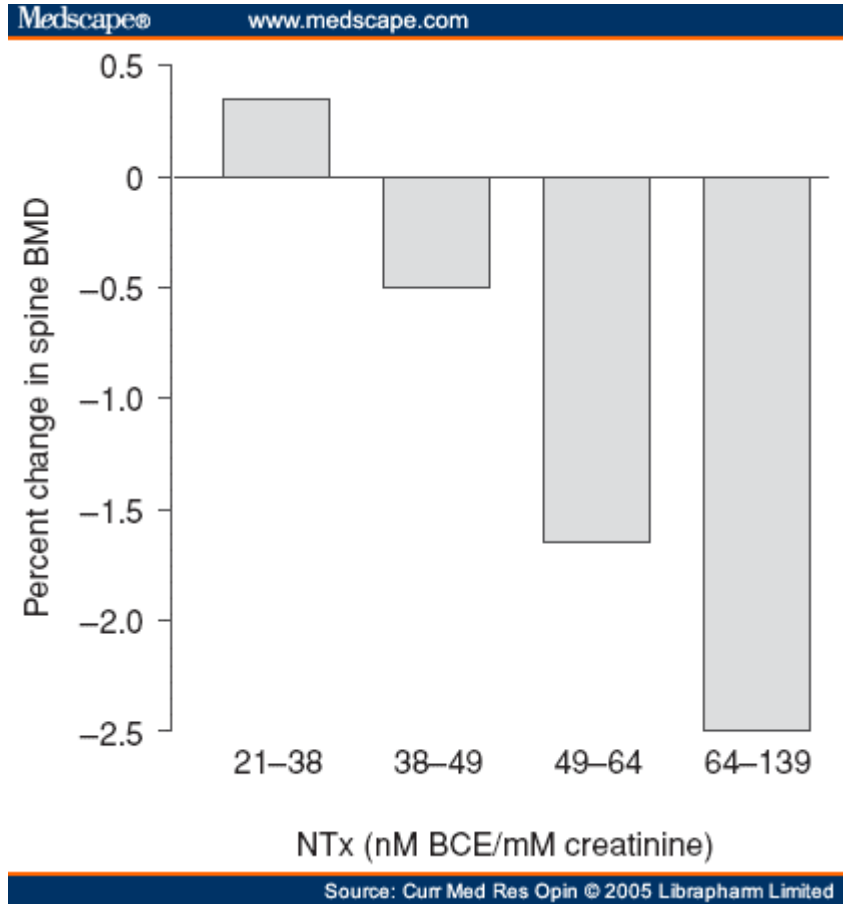



*PP

Recker R, et al. J Bone Miner Res 2004;19(Suppl 1):S94 (F406)

# MRO y decision terapéutica

- Los pacientes con un recambio rápido tendría mayor riesgo y por tanto necesitan ser identificados altos niveles de NTx indicarían mayor riesgo para Ox de no recibir TTo.




Perdedor rápido se define por valores mayores a la X y 1 DS

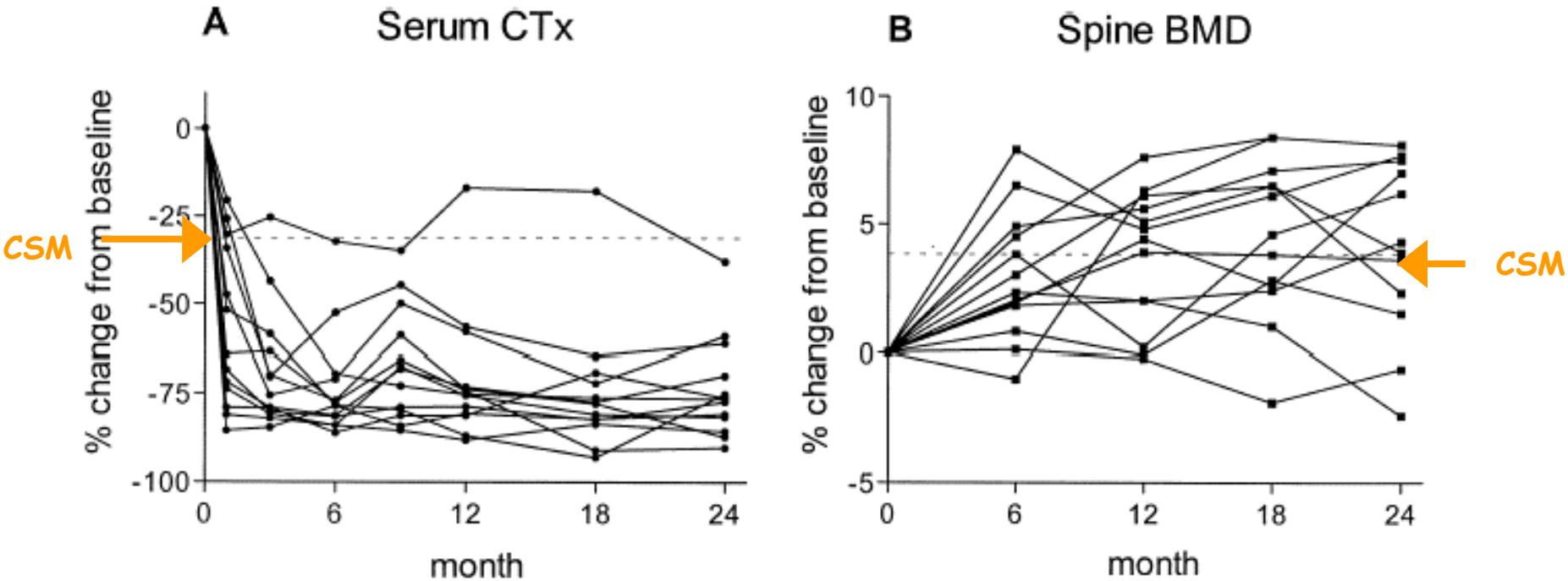
# MRO y respuesta terapéutica

Para evaluar la respuesta es necesario
Tener presente el
**cambio significativo mínimo**
Que se define como el verdadero cambio biologico independiente de las variaciones analiticas

Source: Curr Med Res Opin © 2005 Librapharm Limited

# Monitoreo terapéutico MRO vs CMO

## Alendronato mostró eficacia a los 3 meses (β-CrossLaps)




**(A)** Serum CTx ELISA measurements at baseline and after 1, 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months in each woman in the group receiving 10 mg of bisphosphonate daily.

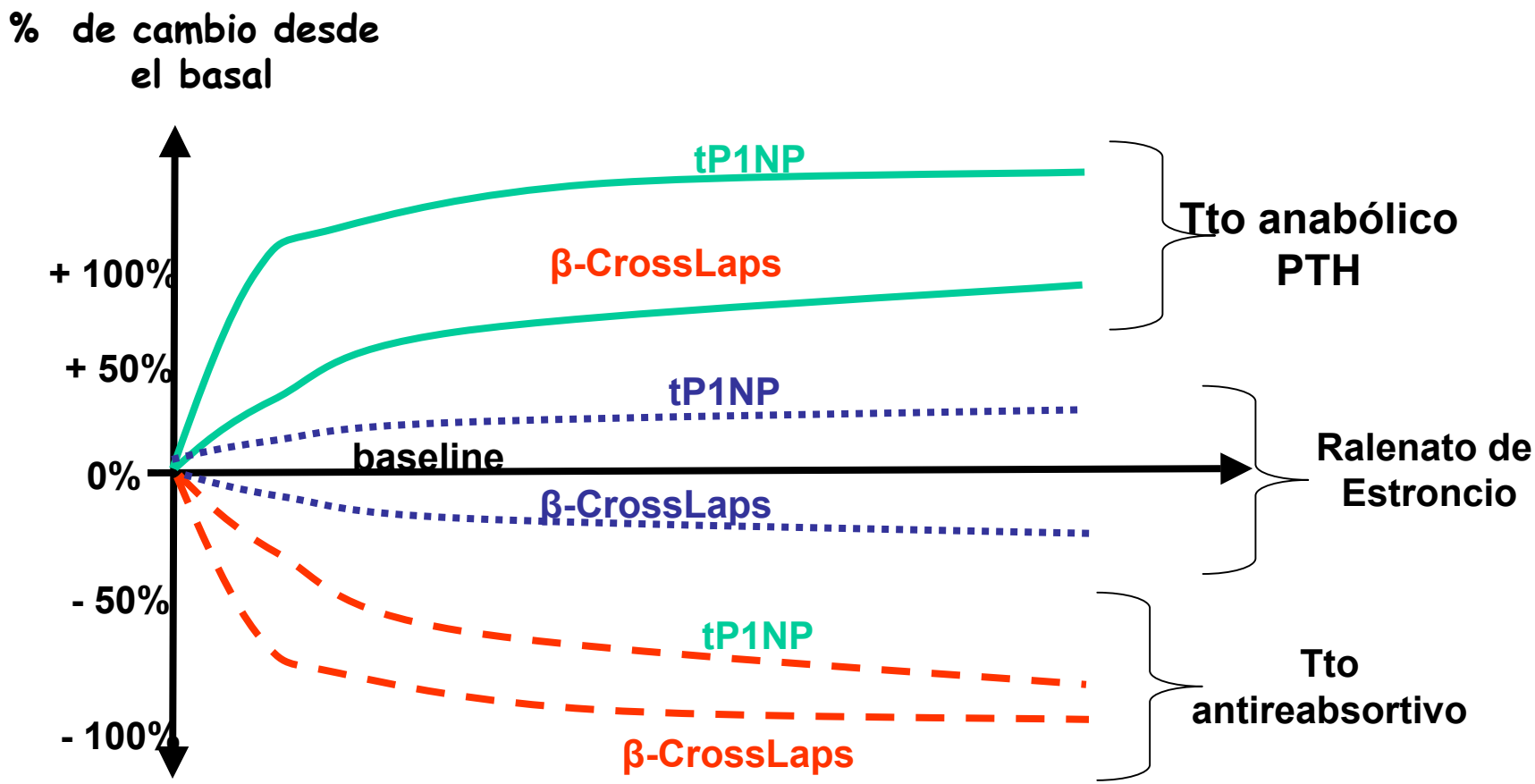
**(B)** Corresponding spine BMD measurements for the women. Dotted lines: LSC for the two markers.

**Cambio significativo minimo**

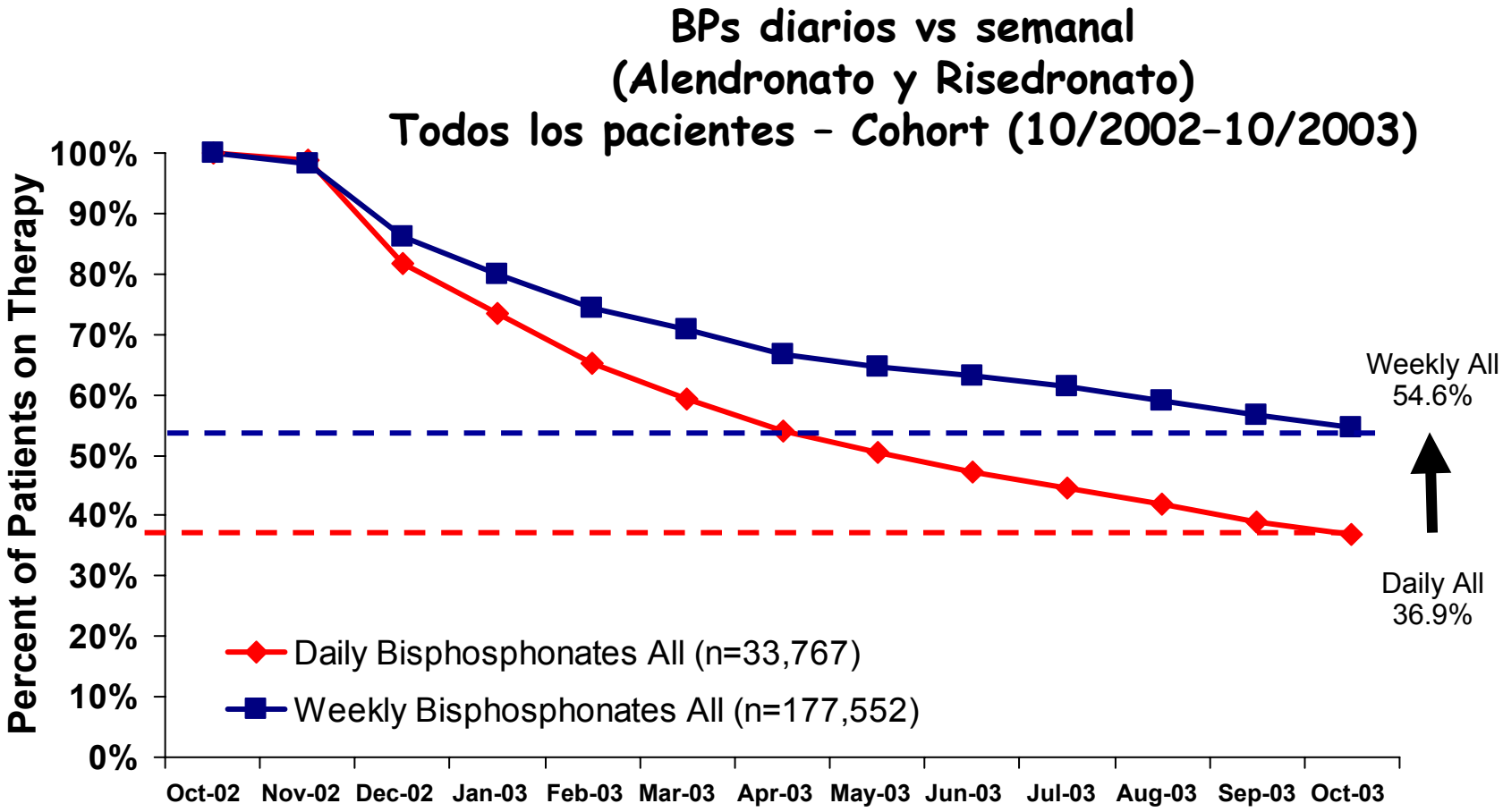
***Source:*** *Christgau et al., Bone 2000;26:505-511*

# Monitoreo terapéutico

## β-CrossLaps y tP1NP en respuesta a anabólicos y antireabsortivos



# Adhesion al tratamiento



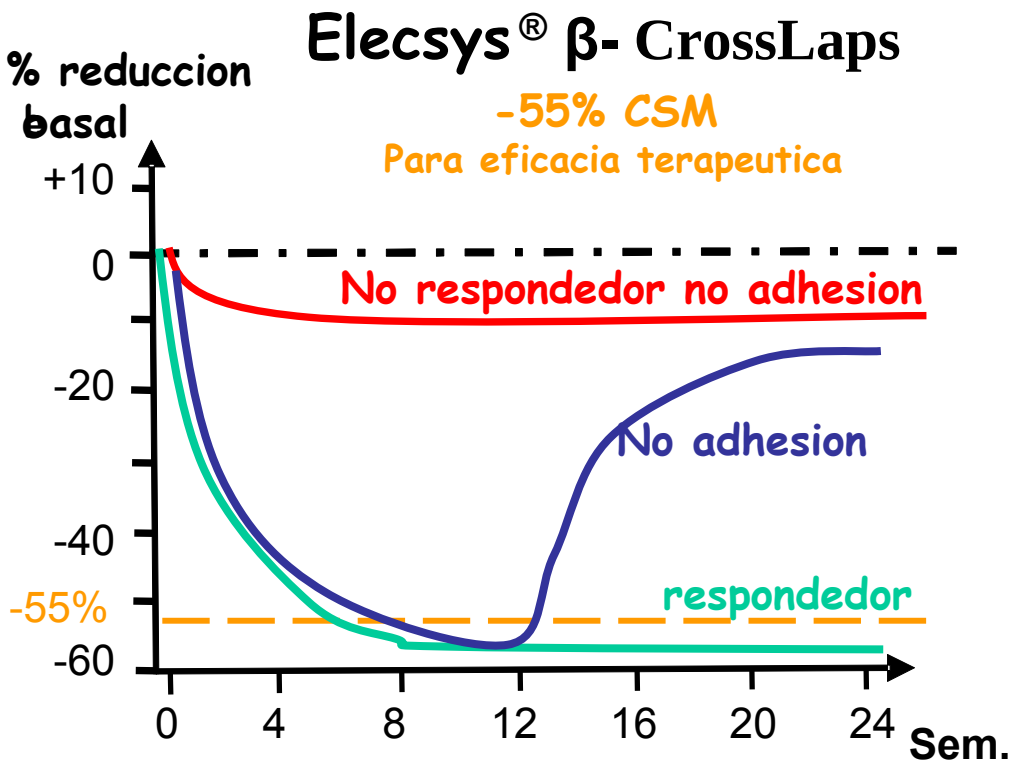

A HIPAA-compliant, longitudinal patient database of prescriptions dispensed from ~25% of US retail pharmacies was used to assess discontinuation of bisphosphonates over a 12-month period in women aged ≥50 years.*

* Primary usage in osteoporosis; however, data may include use in other indications.


- *Ettinger M, et al. Arthritis Rheum. 2004;50(suppl):S513-S514. Abstract 1325.*
- *Data on file (Reference # 161-040), Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, NJ 07110.*

# Monitoreo terapéutico

## Marcadores de reabsorción bajo tratamiento antireabsortivo




Respondedor: paciente que cumple tratamiento. Reducción del MRO..

No respondedor o no adherencia= no disminución MRO lo que significa a toma medicamento o no tiene respuesta.

**Sources**: adapted from Tanko et al. (2003) Bone, 32: 687-693.

# Recomendaciones de la IOF para el monitoreo con MRO

**Cuando indicarlos ?**

- **Antes de iniciar tratamiento**
- **3 o 6 meses después de iniciado el tratamiento indicar MRO de reabsorción**
- **6 meses indicar MRO de formación**

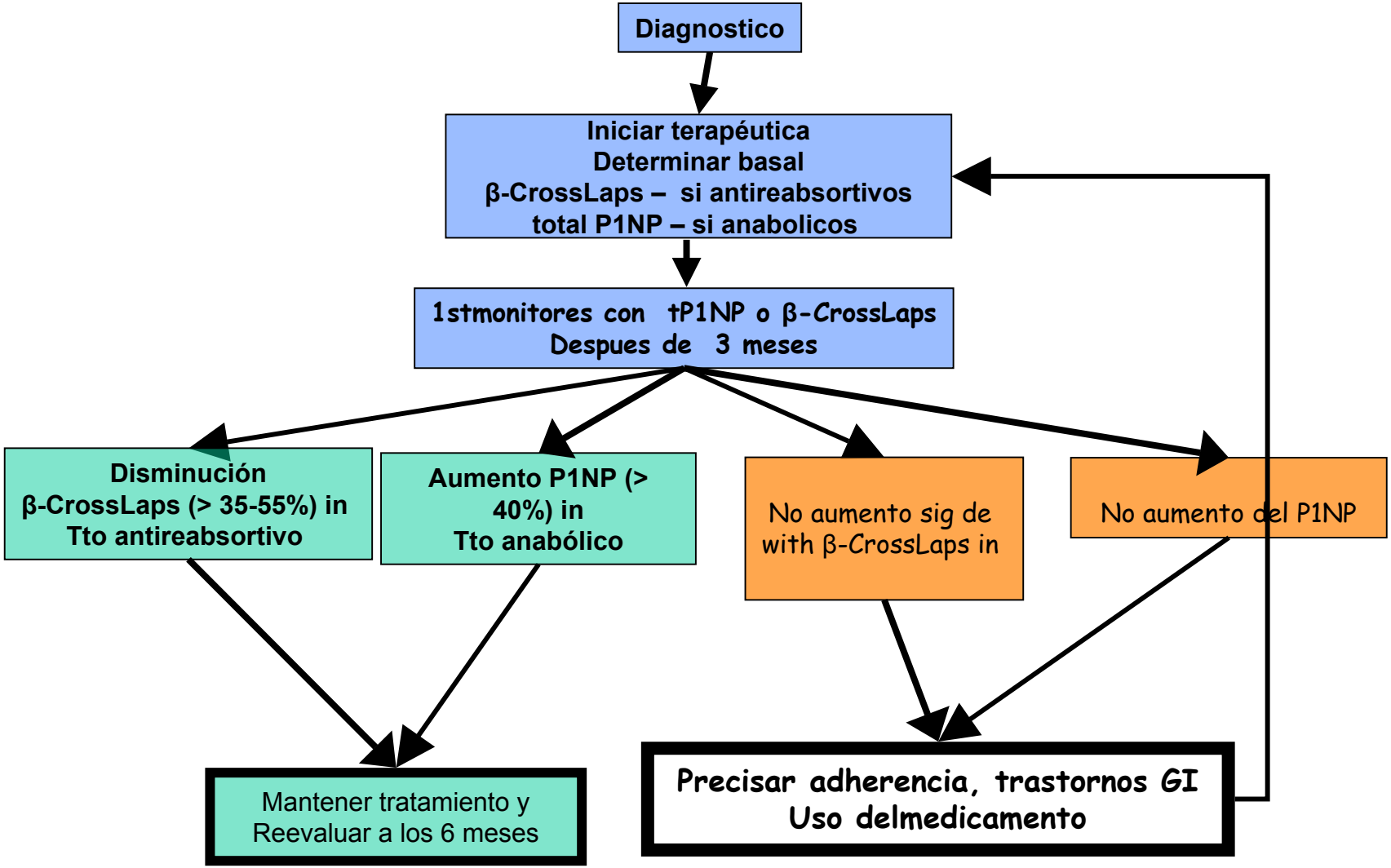
**En que momento ?**

- **Determinación en suero: antes de las 9:00 am y después del ayuno nocturno.**
- **Orina: utilizar la 1era o 2da muestra de la mañana.**

**Cual ?**

- **<u>Reabsorcion</u>: S-, U-CTX, and U-NTX Para BPs.**
  **S-, U-CTX, U-NTX, y U-DPD Para THR.**
- **<u>Formation</u>: BAP, osteocalcina, y P1NP**

(S = suero U = orina)

***Source**: Delmas PD, et al. Osteoporos Int. 2000;6:S2-S17.*

# Monitoreo terapéutico algoritmo tP1NP y β-CrossLaps