CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

Actualización en osteoporosis

Dra. Cristina Campos Fernández
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo

www.reuma-osteoporosis.com/hguv

Definición

La OP es una enfermedad esquelética difusa caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas por fragilidad

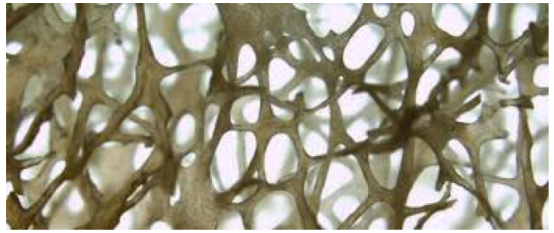
La resistencia del hueso refleja principalmente la integración de la masa ósea (cantidad) y la calidad del hueso

Resistencia = Cantidad+ Calidad

CANTIDAD ÓSEA
- Masa ósea
- Densidad mineral ósea
- Tamaño óseo

+

CALIDAD ÓSEA
- Macroarquitectura: forma, longitud…
- Microarquitectura: conectividad trabecular
- Mineralizacion: materiales
- Capacidad de reparacion: microfracturas



Osteoporosis

Es la enfermedad metabólica ósea más prevalente

- La prevalencia aumenta con la edad

Incidencia real no se conoce

- La incidencia de fractura por fragilidad está aumentando debido a una mayor esperanza de vida
  - *Azagra R, et al. Osteoporos Int. 2014; 25: 1267-74*
- 2,4 millones de españoles (1,9 millones de mujeres y 0,5 hombres) mayores de 50 años padecían OP en el año 2010 y como consecuencia de esta se produjeron 204.000 fracturas y se gastaron 2.842 millones de euros (el 2,8% del gasto sanitario en España
  - *Hernlund E, et al. Arch Osteoporos. 2013; 8:136*
  - *Kanis JA, et al. Arch Osteoporos. 2013; 8:144*
- Para el año 2025 se estima un aumento de la incidencia de fracturas del 40% y un aumento de los costes del 30%
  - *Kanis JA, et al. Arch Osteoporos. 2013; 8:144*

Osteoporosis:
¿por qué nos preocupa?

Afecta a muchas personas

Gasto sanitario

Fracturas

Incapacidad laboral

Mortalidad

Disminuye la calidad de vida

Dependencia social

Reumatol Clin. 2019;**15(4)**:188–210

Sociedad Española de Reumatología - Colegio Mexicano de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org

Artículo especial

Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis

Antonio Naranjo Hernández[a,*], Petra Díaz del Campo Fontecha[b], María Pilar Aguado Acín[c], Luis Arboleya Rodríguez[d], Enrique Casado Burgos[e], Santos Castañeda[f], Jordi Fiter Aresté[g], Laia Gifre[h], Carmen Gómez Vaquero[i], Gloria Candelas Rodríguez[k,l], Félix Manuel Francisco Hernández[a,l] y Núria Guañabens Gay[j]

[a] *Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España*
[b] *Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España*
[c] *Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*
[d] *Sección de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España*
[e] *Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Parc Taulí (UAB), Sabadell, Barcelona, España*
[f] *Servicio de Reumatología, IIS Princesa, Madrid, España*
[g] *Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España*
[h] *Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España*
[i] *Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*
[j] *Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona, España*
[k] *Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España*
[l] *Grupo de Revisores de Evidencia de la SER, Madrid, España*

Definición

Osteoporosis

Se define OP en cualquiera de las siguientes circunstancias

- T-score en columna lumbar, cuello femoral o cadera total ≦ -2.5 DE
- Fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, en mujeres posmenopáusicas y en varones > de 50 años
- Fractura por fragilidad de vértebra, humero proximal o pelvis en mujeres posmenopáusicas y en varones > de 50 años, si se constata una DMO baja (T score < -1,0 DE)

➢ Fractura por fragilidad: ocasionada por traumatismo de bajo impacto

- Cadera, vertebral, antebrazo distal

Factores de riesgo de fractura

El objetivo principal en el manejo de la OP es la prevención de fracturas, por lo cual es prioritario identificar a los individuos con mayor riesgo de presentarlas

Tabla 2
Factores de riesgo clínicos de fractura

Riesgo elevado (riesgo relativo ≥ 2)
Edad mayor de 65 años
Bajo peso: índice de masa corporal < 20 kg/m^2
Antecedente personal de fractura por fragilidad
Antecedente materno de fractura de fémur
Glucocorticoides (> 5 mg/día de prednisona o equivalente durante > 3 meses)
Más de 2 caídas en el último año
Riesgo moderado (riesgo relativo entre 1 y 2)
Tabaquismo activo
Consumo de > 3 unidades diarias de alcohol[a]
Menopausia precoz (< 45 años), amenorrea primaria y secundaria, hipogonadismo en el varón
Enfermedades que pueden reducir la DMO: artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, patología intestinal inflamatoria, celiaquía, malabsorción, hepatopatías, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anorexia y bulimia, trasplante de órgano sólido, etc.
Fármacos con capacidad de reducir la DMO / aumentar el riesgo de fracturas: hidantoínas, antirretrovirales, anticomiciales, inhibidores de aromatasa, privación androgénica, etc.
Trastornos relacionados con las caídas: trastornos de la visión, enfermedades neurológicas (ictus, Parkinson), empleo de psicofármacos

[a] Una unidad de alcohol equivale a 200 ml de cerveza o 100 ml de vino o 25 ml de un licor.

Factores de riesgo de fractura

"Riesgo inminente de fractura"

- Pacientes con riesgo elevado a corto plazo

- Pacientes con fractura reciente
- Ancianos frágiles con caídas frecuentes
- Pacientes tratados con glucocorticoides a dosis elevadas

Recomendación: *Se recomienda que la evaluación del riesgo de fractura por fragilidad no se base exclusivamente en la medición de la DMO sino teniendo en cuenta además factores de riesgo clínicos* (GR: B; GA: 100%).

Roux C, et al. Osteoporos Int.2017; 28: 1765-9
Johansson H, et al. Osteoporos Int.2017; 28: 775-80

Tratamiento

A quien tratar

Con que tratar

Cuanto tiempo
- Duración
- Suspensión o interrupción
- Terapia secuencial
- Terapia combinada

Efectos adversos

Tratamiento

¿A quien tratar?

Recomendación: *Se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de fractura osteoporótica en las siguientes situaciones* (GR: ✓):

1. *Fractura por fragilidad de vértebra o cadera en pacientes > 50 años (GA: 100%).*
2. *Otras fracturas por fragilidad en pacientes > 50 años y baja masa ósea (T-score < −1 DE) (GA: 89%).*
3. *OP definida por T-score ≤ −2,5 DE en columna, cuello de fémur o cadera total, valorando siempre la edad, las cifras de DMO y otros factores de riesgo (GA: 100%).*
4. *Pacientes con riesgo elevado de fractura de cadera según FRAX® con DMO ≥ 3% (GA: 100%).*
5. *Varones en tratamiento de privación androgénica y T-score ≤ −2,5 DE (GA: 100%).*
6. *Mujeres en tratamiento con inhibidores de aromatasa y T-score ≤ −2 o con un T-score < −1,5 DE y un factor de riesgo adicional, o bien con ≥ 2 factores de riesgo sin DMO (GA: 100%).*
7. *Pacientes en tratamiento con glucocorticoides y: a) dosis inicial ≥ 30 mg/día de prednisona; b) mujeres posmenopáusicas y varones > 50 años con dosis ≥ 5 mg/día y fractura previa por fragilidad o T-score ≤ −1,5 DE o riesgo elevado de fractura: FRAX® para cadera ≥ 3% o para fractura principal ≥ 10% sin DMO o ≥ 7,5% con DMO (GA: 78%).*

Tratamiento

¿Con que tratar?

Objetivo final: reducir riesgo de fractura

Elección del tratamiento antifractura

Recomendación: *A la hora de elegir el tratamiento, entre otros factores, se recomienda tener en consideración* (GR: ✓; GA: 100%):

1. *La eficacia y seguridad de los fármacos.*
2. *La relación coste/efectividad.*
3. *El valor de la DMO.*
4. *La presencia de fracturas, en particular vertebrales o fracturas múltiples por fragilidad.*
5. *Los tratamientos previos y la adherencia a los mismos.*
6. *La edad.*
7. *Las comorbilidades y la polimedicación.*
8. *Las limitaciones para la administración por vía oral.*

Tratamiento

ANTIRRESORTIVO

SERM
- Raloxifeno
- Bazedoxifeno

BIFOSFONATOS
- Alendronato
- Risedronato
- Ibandronato
- Zoledrónico

DENOSUMAB

OSTEOFORMADOR

Teriparatida

Romosozumab

Tratamiento

Los avances de la osteoinmunología en las últimas décadas han permitido conocer las vías moleculares que intervienen en el remodelado óseo, siendo las fundamentales:

- ✓ El sistema RANK-RANKL-OPG que regula la resorción ósea osteoclástica
- ✓ La vía Wnt que controla la actividad de la formación osteoblástica

NUEVOS TRATAMIENTOS

Vías de señalización

Vía Wnt

- Actúa en múltiples tejidos de vertebrados e invertebrados
- Desempeña un papel fundamental en los procesos de diferenciación, proliferación y muerte celular

➢ Participa en:

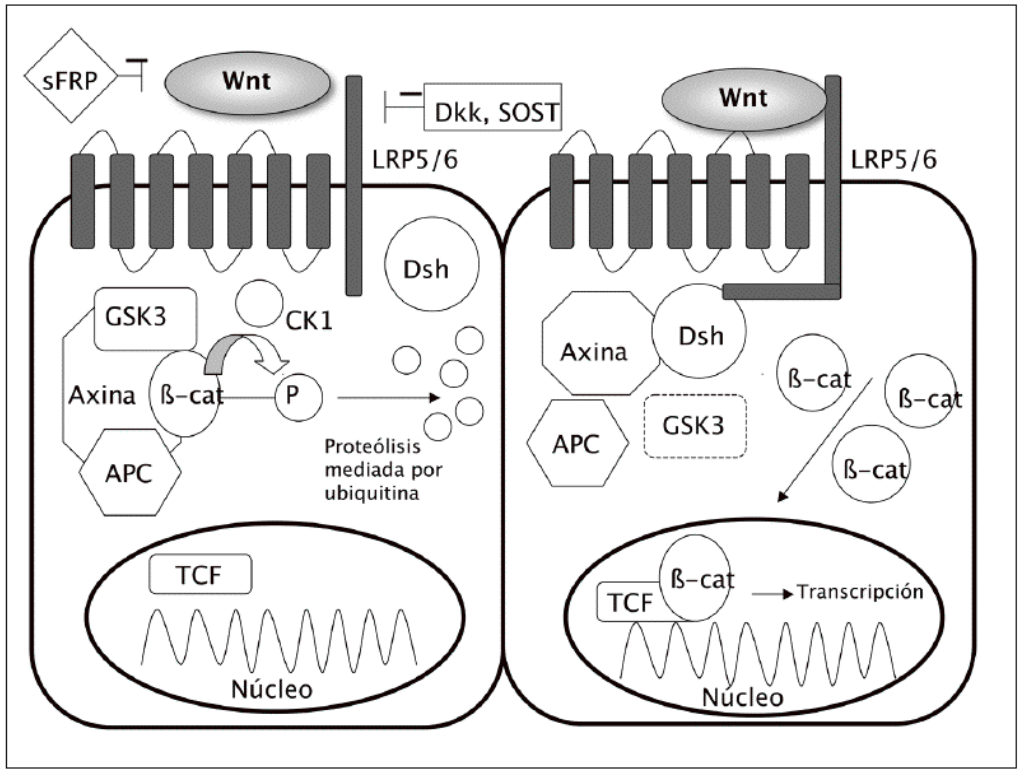
- Desarrollo embrionario
- Crecimiento
- Procesos neoplásicos
- Homeostasis

Regulación de la formación ósea osteoblástica

Vías de señalización

Vía de señalización Wnt

- El sistema es complejo
- Tiene diferentes antagonistas con acción inhibidora sobre la vía Wnt
  - Las principales moléculas inhibidoras en el hueso
    - Esclerostina, codificada por el gen SOST, y que se expresa en los osteocitos
      - Se fija a las lipoproteinas LRP5/6
    - *Dickkoopf-1*
      - Se fija a los correceptores LRP5/6



Velasco J, Riancho J.A. REEMO. 2008; 17(1):5-9

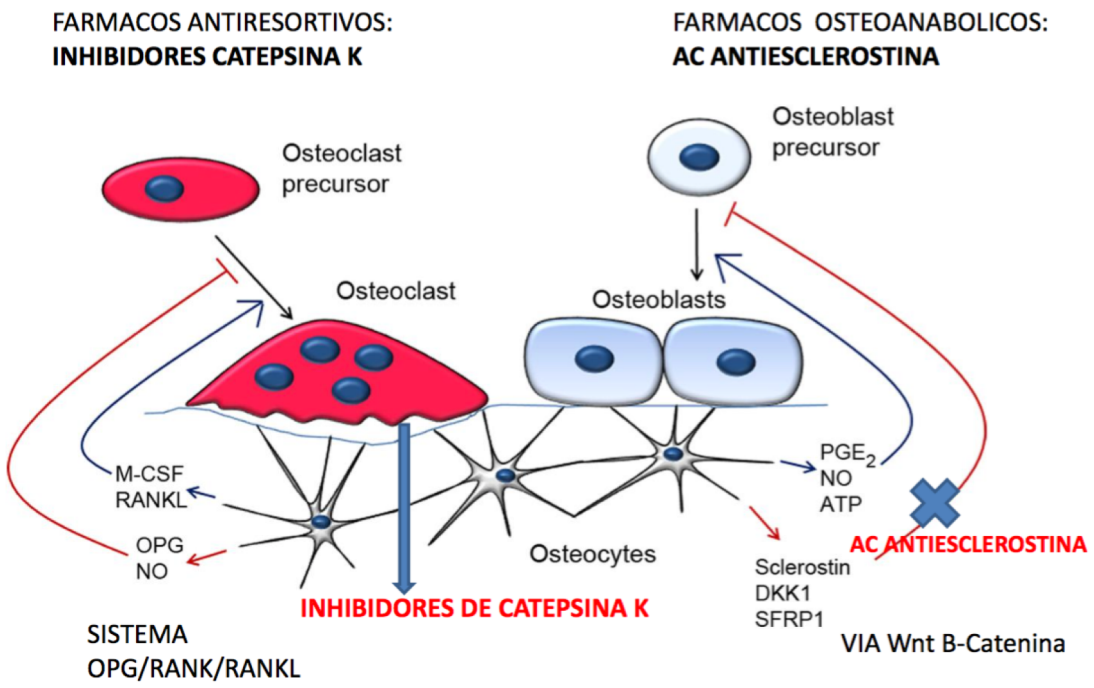
Nuevos tratamientos

Anabólicos

- Anticuerpo anti-esclerostina
- Ac anti-Dickkopf 1
- Péptido relacionado con la Hormona paratiroidea (PTHrP)

Antirresortivos

- Inhibidores catepsina K



Inhibidores de catepsina K

Inhibidores de Catepsina

- ONO-5334 (Ono Pharmaceutical) 2012
- MIV 7001 (Medivir) 2009
- Relacatib (GSK)
- Balicatib (Novartis) 2006

Se interrumpieron porque no eran inhibidores específicos de Catepsina K e inhibían otras catepsinas presente en los fibroblastos.
Provocaban efectos secundarios como esclerodemia-like, rash, pulmonares

- ODANACATIB: inhibidor selectivo de Catepsina K

La compañía decidió suspender el desarrollo por los efectos cardiovasculares

?

DUDAS sobre el desarrollo de inhibidores de Catepsina K:

- El riesgo de ACV es un efecto de clase o algo relacionado con la molécula de Merck
- Otros fármacos de esta familia que estaban en estudio se han retirado

Abaloparatida

Aprobado por la FDA (2017)

No aprobado por la EMA (2018)

- El estudio principal no demostró que sea eficaz en prevención de FNV
- Problemas cardiacos
- No se pudo identificar un grupo de pacientes en los que los beneficios superaran los riesgos

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

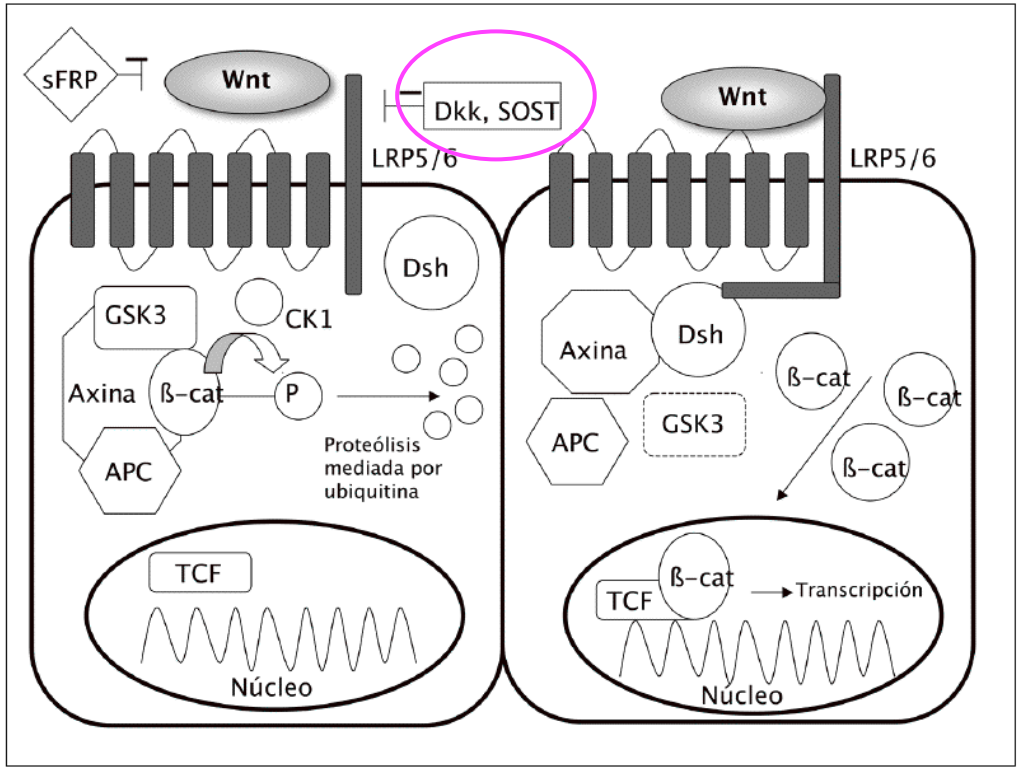
27 July 2018
EMA/504599/2018
EMEA/H/C/04157

Refusal of the marketing authorisation for Eladynos (abaloparatide)

Outcome of re-examination

Se rechazó la autorización de comercialización: los beneficios no superaban los riesgos

Nuevos tratamientos

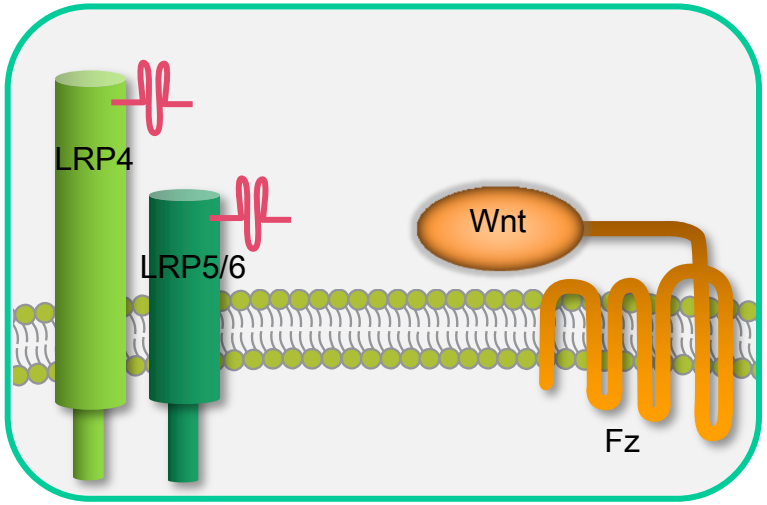


Inhibición vía Wnt

- Ac DKK1
- Ac. Anti-esclerostina
  - Blosozumab (Lilly)
  - Romosozumab (Amgen-UCB)

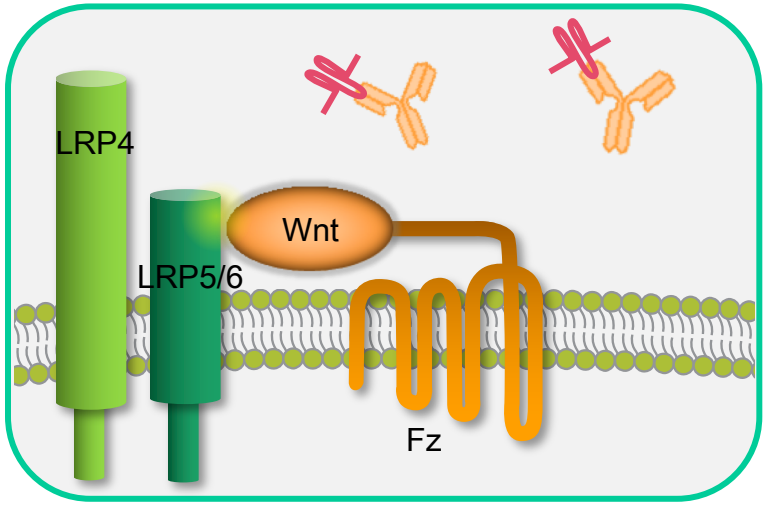
Esclerostina

Esclerostina inhibe señalización Wnt



Inhibe la función osteoblástica

Ac anti-esclerostina bloquea la esclerostina permitiendo la señalización Wnt



Estimula la función osteoblástica

Esclerostina

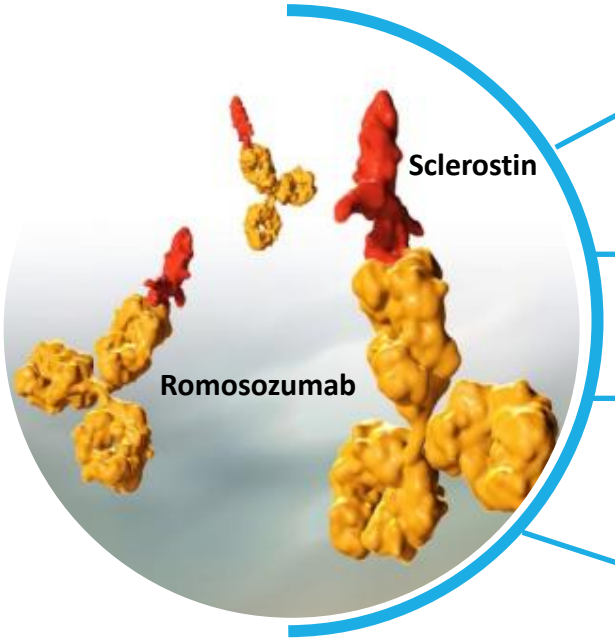
Ac anti-esclerostina

Agente anabólico

Fz: receptor Frizzled, LRP: proteína relacionada con el receptor de la lipoproteína de baja densidad

Romosozumab

- **Romosozumab** es un anticuerpo monoclonal que se une e inhibe la esclerostina



Anticuerpo monoclonal humanizado IgG2 que se une a la esclerostina con alta afinidad y especificidad[1,2,3]

Se une a la esclerostina humana con K_d de 11pM[3]

Vida media efectiva de 12.8 días[4]

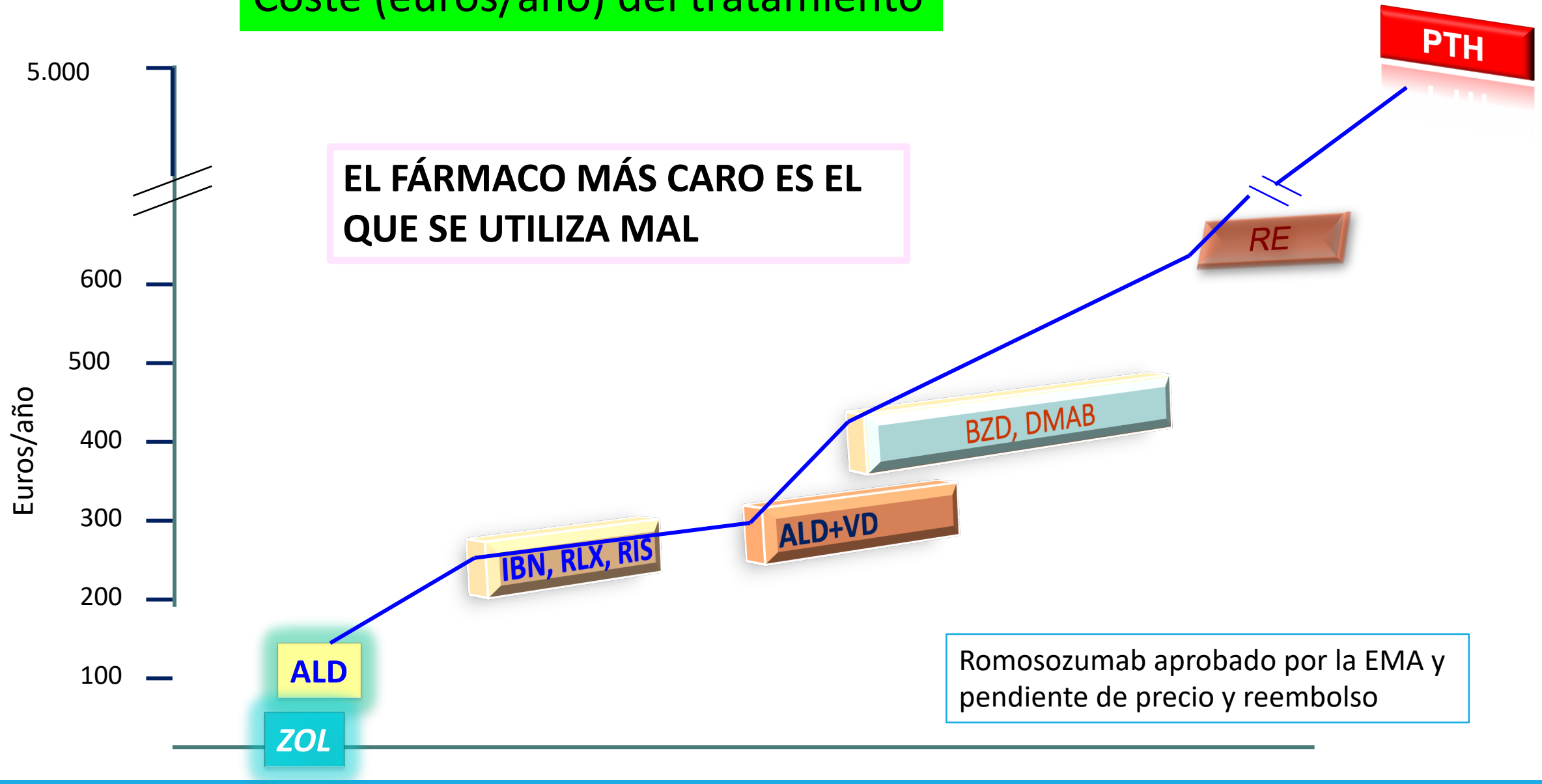
Romosozumab bloquea la unión de la esclerostina a los dos co-receptores de señalización Wnt LRP5 y LRP6, pero no a LRP4, lo que interfiere con la interacción esclerostina-LRP.[3]

Romosozumab tiene un mecanismo dual sobre el hueso: aumenta la formación y disminuye la resorción

IgG = immunoglobulin G; Kd = dissociation constant; LRP = low-density lipoprotein

1. Paszty C, et al, inventors; UCB SA, Amgen Inc., assignees. US patent 7592429 B2. September 22, 2009; 2. Padhi D, et al. J Bone Miner Res. 2011;26:19-26; 3. Gong J, et al. Presented at: ASBMR annual meeting, September 16-19, 2016. Atlanta, GA. Poster MO0300. 4. . Data on file – 2.7.2 Romosozumab Summary of Clinical Pharmacology Trials, Amgen; Section 2.2.1.3; p38

Coste (euros/año) del tratamiento



Tratamiento

Comodidad de administración

- Bifosfonatos orales:
  - Diarios, semanales, mensuales
  - Ayunas
- Bifosfonatos IV: zoledrónico (anual)
- SERMs:
  - Orales, diarios
  - Sin requisitos
- PTH: 1 inyección subcutánea diaria durante 2 años
- Denosumab: 1 inyección subcutánea cada 6 meses
- Romosozumab: dosis de 210 mg, que se administra como 2 inyecciones subcutáneas (pluma precargada de 105 mg) una vez al mes durante 12 meses

Eficacia

Fármaco	Vertebral	Cadera	No vertebral
Alendronato	Sí	Sí	Sí
Risedronato	Sí	Sí	Sí
Raloxifeno	Sí		
Ibandronato	Sí		
Zoledronato	Sí	Sí	Sí
Teriparatida	Sí		Sí
Denosumab	Sí	Sí	Sí
Bazedoxifeno	Si		
Romosozumab	Si	Si	Si

Duración del tratamiento

Es una enfermedad crónica

El tratamiento debe mantenerse de forma indefinida o al menos durante varios años

No existe una duración máxima recomendada para cada uno de los fármacos que se utilizan

Objetivo terapéutico: reducir riesgo de fractura

Duración del tratamiento

SERMs

Bifosfonatos

Denosumab

PTH 1-34

Romosozumab

- Hay datos de eficacia y seguridad hasta 8 años
- La duración máxima está condicionada por el riesgo de complicaciones como tromboembolismo, o hasta que aumente el riesgo de fractura de cadera
- Sustituir por BF o DNS

Ettinger B, et al. *Jama. 1999; 282(7): 637-645.*
Siris ES, et al. *J Bone Miner Res. 2005; 20(9): 1514-1524.*

Duración del tratamiento

SERMs

Bifosfonatos

Denosumab

PTH 1-34

Romosozumab

- Su eficacia se mantiene como mínimo hasta los 3 años de tratamiento
- Tras 5 años de tratamiento con BF orales o 3 con zoledrónico es recomendable valorar el riesgo/beneficio de continuar el tratamiento
- Los grupos de expertos coinciden en recomendar mantener el tratamiento (hasta 10 años con BF orales o hasta 6 años con zoledrónico) en pacientes con alto riesgo de fractura

Black DM. *J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(11); 4118-4124.*
Black DM. *J Bone Miner Res. 2012; 27(2): 243-254.*
Ensrud KE. *J Bone Miner Res. 2004; 19(8): 1259-1269.*
Cummings SR. *J Bone Miner Res. 2017; 32(1): 3-10.*
Black DM. *Jama. 2006; 296(24): 2927-2938.*

Duración del tratamiento

SERMs

Bifosfonatos

Denosumab

PTH 1-34

Romosozumab

- Produce un aumento progresivo de DMO durante al menos 10 años de tratamiento, manteniendo su eficacia antifractura a lo largo del tiempo
- No hay consenso sobre la duración del tratamiento
- Utilizar un tratamiento alternativo si se suspende

Bone HG. *Presented at: ASBMR 2015 Annual Meeting; Oct. 9-12, 2015. Seatle*
Ferrari S AS, et al. *Presented at: ECTS 2016 Annual Meeting: May 14-17, 2016. Rome*.

Duración del tratamiento

SERMs

Bifosfonatos

Denosumab

- Reducen el riesgo de fractura a partir de los 12-18 meses
- El efecto se reduce o desaparece tras interrumpir el tratamiento
- No tienen una duración máxima aprobada

En cuanto a los pacientes que reciben tratamiento con glucocorticoides, inhibidores de la aromatasa o terapia de privación androgénica, se considera que el tratamiento antirresortivo debería mantenerse al menos mientras el paciente reciba el fármaco inductor de OP

Inderjeeth CA, et al. *J Bone Miner Metab. 2012; 30(5): 493-503.*
Ettinger B, et al. *Jama 1999; 282(7).: 637-645.*
Cummings SR, et al. *N Engl J Med. 2009; 361(8); 756-765*
Camacho PM, et al. *Endocr Pract. 2016; 22 (Suppl 4): 1-42.*
Adler RA, et al. *J Bone Miner Res. 2016; 31(1); 16-35.*

Duración del tratamiento

SERMs

Bifosfonatos

Denosumab

PTH 1-34

Romosozumab

- Ha demostrado reducir el riesgo de fractura tras 6-12 meses de iniciado el tratamiento
- Se recomienda durante 24 meses
- Continuar con antirresortivos

Camacho PM, et al. *Endocr Pract. 2016; 22 (Suppl 4): 1-42.*
Adler RA, et al. *J Bone Miner Res. 2016; 31(1); 16-35.*
Obermayer-Pietsch BM, et al. *J Bone Miner Res. 2008; 23(10); 1591-1600.*

Duración del tratamiento

SERMs

Bifosfonatos

Denosumab

PTH 1-34

Romosozumab

- Indicado en tratamiento de OP grave en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas
- Aumenta la DMO
- Reduce el riesgo de fracturas tras 1 año de tratamiento
- Se recomienda durante 12 meses
- Continuar con antirresortivos

Suspensión o interrupción del tratamiento

Decisión individualizada

Suspensión o interrupción del tratamiento

Recomendación: *Se recomienda reevaluar el riesgo de fractura tras 5 años de tratamiento con bisfosfonatos orales o tras 3 años de tratamiento con ácido zoledrónico* (GR: D; GA: 100%).

Recomendación: *Cuando se suspenda el tratamiento con denosumab debería contemplarse un tratamiento alternativo para la osteoporosis* (GR: D; GA: 100%).

Recomendación: *En pacientes con alto riesgo de fractura como aquellos con fractura previa por fragilidad, o con T-score de fémur proximal < –2,5 DE, no se recomienda discontinuar el tratamiento de la osteoporosis* (GR: D; GA: 89%).

Suspensión o interrupción del tratamiento

“Vacaciones terapéuticas”

Estrategia de interrupción temporal del tratamiento con BF para reducir los efectos adversos, debido a que estos se acumulan en el tejido óseo y mantienen su efecto incluso años después de ser suspendidos.

- Este efecto residual no se observa con otros farmacos: SERM, denosumab o teriparatida

Decisión individualizada

- Pacientes con bajo riesgo de fractura y que no han presentado fracturas incidentes tras 5 años de tratamiento con BF orales o 3 años con ácido zoledrónico.

La duración de esta interrupción es desconocida y ha llegado a estimarse entre 2-3 años, dependiendo del BF utilizado

Suspensión o interrupción del tratamiento

Denosumab

La suspensión del tratamiento produce un “efecto rebote” con un aumento del remodelado óseo con descenso de la DMO

↓

Incremento del riesgo de fractura

↓

Riesgo de fracturas múltiples

Si se decide suspender el tratamiento con denosumab, se debe contemplar siempre un tratamiento alternativo

Terapia secuencial

Estrategia secuencial

- Riesgo de complicaciones a largo plazo de los tratamientos para la OP
- Aumento del riesgo de fractura tras la suspensión de los mismos

- Osteoformador (PTH) seguida de antirresortivo (denosumab o BF)
  - Más eficaz en términos de ganancia de DMO
  - No se dispone de resultados sobre reducción de fracturas

- Romosozumab seguido de antirresortivo (denosumab o BF)
  - Reducción del riesgo de fractura vertebral y no vertebral

Terapia combinada

Osteoformador + antirresortivo

- Zoledronico + PTH se ha asociado con con mayor incremento de DMO femoral al año de tratamiento comparado con PTH en monoterapia
  - *Cosman F, et al. J Bone Miner Res. 2011; 26: 503-11*
- DNS + PTH se ha asociado con mayor incremento de DMO en columna y femur comparado con ambos fármacos en monoterapia
  - *Leder BZ, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 1694-700.*

- No hay evidencia en reducción de fracturas con estas combinaciones

No se puede recomendar de forma generalizada

Casos muy seleccionados de OP grave ???

Efectos secundarios

Manifestaciones digestivas:
- dispepsia, pirosis, dolor abdominal, disfagia

Manifestaciones oculares:
- conjuntivitis, uveítis anterior

Reacción de fase aguda

Fibrilación auricular ??

Mialgias, poliartralgias, calambres

Osteonecrosis de mandíbula

Fracturas atípicas de fémur

Riesgo cardiovascular

TRATAMIENTO PROLONGADO

NUEVOS TRATAMIENTOS

Osteonecrosis de maxilares

Se ha asociado al uso prolongado de BF o DNS, aunque su incidencia en paciente con OP es muy baja (entre 1/10.000 y 1/100.000)

Osteonecrosis de los maxilares

Recomendación: *Si al paciente con OP se le indica algún procedimiento odontológico invasivo (exodoncia o implante) se aconseja posponer el inicio del tratamiento antirresortivo hasta la cicatrización completa de la herida quirúrgica* (GR: D; GA: 100%).

Recomendación: *En pacientes tratados con antirresortivos a los que se vaya a realizar un procedimiento dental no se recomienda interrumpir el tratamiento con BF ni con denosumab. Si existen otros factores adicionales de riesgo de osteonecrosis de los maxilares o el procedimiento quirúrgico va a ser extenso, se puede considerar una suspensión temporal del tratamiento con BF* (GR: D; GA: 78%).

Las guías recomiendan correcta higiene dental y revisión por un odontólogo si se objetiva mala salud dental

Fractura atípica de fémur

Complicación potencial del tratamiento prolongado con BF o DNS, aunque su incidencia real es muy baja.

Se localiza entre el trocánter menor y la cresta supracondilea

Fractura atípica de fémur

Recomendación: *En pacientes con alto riesgo de fractura y tratamiento prolongado con bisfosfonatos (>5 años para los orales o >3 años para los intravenosos) se recomienda no suspender el tratamiento, ya que el riesgo de fractura atípica de fémur es muy bajo y los beneficios en reducción de fracturas superan en gran manera el riesgo de fractura atípica* (GR: D; GA: 100%).

Fractura atípica de fémur

Identificar precozmente la fractura atípica

- Aparición de dolor en muslos
- Se recomienda realizar radiografías para detectar fractura de estés o engrosamiento cortical
- Gammagrafía ósea o RM para confirmar diagnóstico

Riesgo cardiovascular

El tratamiento con BF no aumenta el riesgo cardiovascular

- Efecto cardioprotector ??????

El tratamiento con DNS no aumenta el riesgo cardiovascular

Aumento de acontecimientos cardiovasculares graves: IAM y ACV

- Romosozumab
- Odanacatib

Romosozumab

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. (ver sección 4.4)
- Hipocalcemia (ver sección 4.4)
- Antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (ver sección 4.4)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular
En los estudios aleatorizados y controlados se ha observado un aumento de los acontecimientos cardiovasculares graves (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en las pacientes tratadas con romosozumab en comparación con los grupos de control (ver sección 4.8).

Romosozumab está contraindicado en pacientes que hayan sufrido infarto de miocardio o accidente cerebrovascular con anterioridad (ver sección 4.3).

A la hora de determinar el uso de romosozumab para una paciente determinada, se debe considerar el riesgo de fractura durante el siguiente año y el riesgo cardiovascular basado en los factores de riesgo (p. ej., enfermedad cardiovascular establecida, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, tabaquismo, insuficiencia renal grave, edad). Romosozumab solo debe usarse si el médico y la paciente están de acuerdo en que el beneficio justifica el riesgo. Si una paciente experimenta un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con romosozumab.

Nuevos tratamientos

Eficacia

- Eficacia reducción riesgo de fracturas
- Aumento de DMO

Seguridad

- Eventos CV
- Efectos sobre la piel, pulmón
- Fracturas atípicas
- ONM

Conclusiones

Infratratada

LUCES

Conocimiento de osteoinmunología

Vías de señalización del remodelado óseo

Nuevas dianas

Fármacos muy potentes

SOMBRAS

Varios fármacos no han continuado con su desarrollo

Actúan en distintos tejidos, no solo en hueso, por lo que los eventos adversos pueden ser diversos

Eventos cardiovasculares ????

Fármacos muy potentes: efectos reversibles después de suspender el tratamiento

- Terapia secuencial

Conclusiones

Eficacia demostrada de los fármacos

- Reducción del riesgo de fractura

El balance riesgo/beneficio del uso de los tratamiento es favorable

La duración óptima del tratamiento no se conoce

Mantener el tratamiento en pacientes con “riesgo alto de fractura”

Valorar riesgo/beneficio del tratamiento de manera individualizada en cada paciente

Gracias por su atención