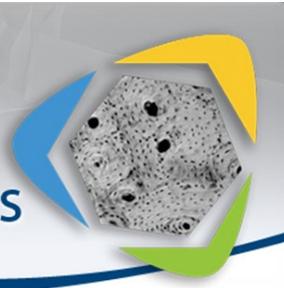




RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS EN EL POST ASBMR 2013

ACTUALIDAD EN OSTEOPOROSIS





Dr. Esteban Jodar



¿Cuál es el papel actual de los SERMs en el tratamiento de la osteoporosis?

¿Cuál sería el perfil de paciente a tratar?

Respuesta:

A la espera de la nuevas GPC de SEIOMM creo que las recomendaciones de las guías anteriores siguen siendo en gran parte validas, un subgrupo de mujeres con osteoporosis solo lumbar y con edad inferior a los 65 años, especialmente si tienen antecedentes familiares de cáncer de mama con receptor estrogénico positivo y bajo riesgo de enfermedad trombo-embolica serían las candidatas potenciales.

Página | 2

¿Ventana anabólica teriparatide, tiene interpretación en datos de aumentos de hueso trabecular y cortical en biopsias pareadas?

Respuesta:

Hasta donde sé, las biopsias realizadas en los estudios con teriparatide se realizaron más allá del momento teórico de la ventana anabólica que se deduce más bien de los cambios en marcadores de remodelado óseo.

En la toxicidad por Vit D no se han valorado temas importantes como es la producción de litiasis en pacientes propensos.

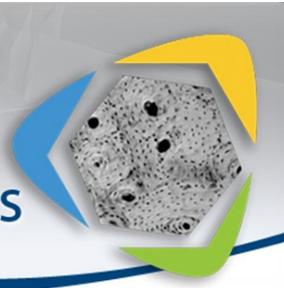
Respuesta:

Parece que la litiasis tiene una génesis más compleja que el simple aumento de calciuria por lo que, por ejemplo, ya no es indicación para el tratamiento quirúrgico de los hiperparatiroidismos primarios asintomáticos. En cualquier caso, datos recientes muestran que los suplementos de calcio (que si aumentan litiasis un 16%) junto a suplementos de vitamina D pueden producir hipercalcemia.

*¿Influye la ingesta en la absorción de la vitamina D?
¿La asociada a alendronato se absorbe igual?*

Respuesta:

Como hormona liposoluble se afecta su absorción en condiciones de malabsorción y es un problema serio en pacientes gastrectomizados y en los sometidos a cirugía de obesidad en los que puede ser necesaria la administración parenteral. En cuanto a ALN-Vit D, los estudios pre-comercialización mostraron que su absorción era indistinguible de la producida cuando se administraba sola sin ALN.



Dra Nuria Guañabens

¿Teriparatide una vez por semana reduce el riesgo de fx vertebral en un subgrupo de pacientes?

Respuesta:

La teriparatida a dosis semanal de 56.5 µg administrada a mujeres japonesas (n=542) disminuyó el RR de nuevas fracturas vertebrales (RR 0.20) comparado con placebo, en distintos subgrupos de pacientes.

¿Debemos utilizar los marcadores de remodelado óseo en la practica clínica?

Respuesta:

Esta pregunta no se abordó de forma directa en este congreso. Hubo una Mesa de marcadores óseos y DXA. En la parte referida a los marcadores óseos se defendió su uso como herramienta dinámica en la evaluación de la respuesta al tratamiento. La mayor experiencia de la ponente (del grupo del Profesor Eastell) era con NTX urinario (ya que en su centro reciben a pacientes tanto en horario de mañana como de tarde y por eso no pueden usar CTX sérico). Comentó que el esquema que ellos siguen es medición al inicio del tratamiento, revisión al mes para comprobar tolerancia y adherencia, analítica a los 3 y 6 meses para comprobar descenso de marcadores con bisfosfonatos. Su intervención fue algo cuestionada por los asistentes en el contexto del uso de NTX urinario en lugar de otros marcadores. Referido a PINP, comentó que en su grupo lo utilizan en la evaluación de adherencia y respuesta a PTH.

También se comentó un abstract que hacía un metanálisis de la utilidad de los marcadores en la evaluación del riesgo de fractura. Se podía concluir que el CTX sérico y PINP contribuyen moderadamente a la identificación de pacientes con riesgo elevado de fractura.

¿El HORIZON 9 justifica las vacaciones terapéuticas?

Respuesta:

En realidad el mensaje era que la administración durante 9 años de ac zoledronico 5 mg no aportaba beneficios adicionales cuando se comparaba con su administración durante 6 años.

¿En el caso de administrar PTH semanalmente seguiría siendo 24 meses la duración del tratamiento?

Respuesta:

El estudio no respondía a esta pregunta.

El artículo publicado por este grupo (Tanaka et al, Curr Med Res Opin 2014) con esta pauta y que incluye 237 pacientes tiene una duración de 72 semanas.



¿Por qué no existe recomendaciones de tratamiento intermitente BFs y PTH cuando ya la Dra. Cosman demostró en 2006 sus beneficios?

Respuesta:

Página | 4

Pues no lo sé, en este congreso la Dra Cosman no presentó datos adicionales

¿Haces por protocolo una medición de NTX y PINP a los 4 meses? ¿Quitarías la teriparatida en los pobres respondedores?

Respuesta:

Nosotros determinamos diversos marcadores incluyendo PINP y NTX como marcadores de evaluación de respuesta al tratamiento con osteoformadores. En la evaluación de teriparatida idealmente monitorizamos a 1,3 y 6 meses (con objetivo de investigación clínica), aunque en la práctica puedes ser antes y a los 3-4 meses de tratamiento. Nos fijamos particularmente en el cambio de PINP. El abstract de la ASBMR se refería a fosfatasa alcalina ósea y NTX (no evaluaba PINP) y NTX estaba aumentado en los pacientes con escasa respuesta densitométrica. Es un aspecto a valorar y a comprobar en un futuro.

No quitaría la teriparatida en los pobres respondedores. Si el cambio inicial (antes de los 6 meses) en los valores de PINP es discreto, valoraría: cumplimiento, bisfosfonatos previos,...es decir, haría un seguimiento más cercano del paciente. Es interesante el algoritmo propuesto hace unos años (Eastell et al Curr Med Res Opin 2006).

¿Debemos suspender Teriparatida si PINP no aumenta o aumenta poco por considerarlo no respondedores o debemos confirmarlo con DMO?

Respuesta:

No, yo inicialmente haría lo que he comentado en la respuesta previa. Sin embargo, si el PINP no aumenta en los primeros meses y la DMO de columna lumbar no aumenta al año, me plantearía un cambio de tratamiento, tras asegurar un buen cumplimiento.



Dr. Xavier Nogués

¿Hay algún tipo de paciente en el que será más útil la utilizar el TBS?

Respuesta:

Los estudios apuntan que TBS será un elemento complementario de diagnóstico en aquellas pacientes que se sitúen en la zona intermedia de la DXA, es decir las que no tengan osteoporosis. Parece ser que ayudará a decidir indicar tratamiento en las pacientes que por ejemplo hayan tenido una fractura y en cambio se sitúen en zona de baja masa ósea por la Densitometría. Se necesitan sin embargo más datos para incorporarlo a la rutina clínica diaria.

Página | 5

¿Que fue lo mas significativo para usted y para todos los ponentes de todo el congreso americano?

Respuesta:

Este año no hubo un elemento más destacado que los otros. Quizás destacar que las nuevas dianas terapéuticas van encaminadas hacia el tratamiento conjunto de la sarcopenia y la osteoporosis.

¿Que tipo de pacientes se incluyeron en los estudios de anti esclerostina?

Respuesta:

En el estudio de romosozuma fueron en mujeres posmenopáusicas (55-85 años) con una T-Score $\leq -2,0$ y $\geq -3,5$ en CL, CT o cuello femoral. En el estudio de Blosozumab mujeres posmenopáusicas (edad promedio: 62 años) con baja DMO (T-score en columna lumbar de -3,5 a -2,0)

¿De las nuevas antiesclerostinas en que se diferencian?

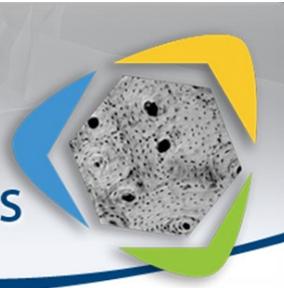
Respuesta:

Las dos inhiben la acción de la esclerostina y su desarrollo ha sido paralelo en cuanto a su investigación básica pero han sido desarrolladas por dos laboratorios diferentes. Los resultados indican una acción favorable en ambos casos y las diferencias las veremos en la capacidad final de cada una de ellas en la formación de masa ósea.

¿Las fracturas por clopidogrel se da en pacientes que han sufrido ACV podrían ser debidas a la propia enfermedad?

Respuesta:

Realmente el estudio que se presentaba en el congreso demostraba que por si sola la enfermedad vascular cerebral produce un aumento de fracturas aunque de forma independiente clopidogrel también lo hacía. Por lo tanto se sumarían dos factores de riesgo, el propio AVC y el tratamiento con clopidogrel.



Dr. Carlos Gómez

Paciente fractura de cadera subcapital o pertrocantérea y que tomaron tratamiento antirresortivo. ¿Qué hacer?

Página | 6

Respuesta:

Una vez efectuado el tratamiento ortopédico valorar.

¿El antirresortivo era apropiado para prevenir ese tipo de fractura?

Si SERM o calcitonina, sería para BPs.

¿Factores de riesgo para fracaso terapéutico?

Si déficit de vitamina D, mal cumplimiento de las normas o de la adherencia: adecuarlo.

Si "todo bien", recordar que los antirresortivos disminuyen un 50% el riesgo, no lo anulan.

Podría valorarse, en función de tiempo en Bps orales (y tipo de Bp) y grado de remodelado, teriparatide o antirresortivos parenterales (DMAB o ZOLE) siempre y cuando consideremos unas expectativas de vida razonables.

¿Cómo se valora el FGF23?

Respuesta:

La determinación de FGF23 es útil en el estudio de hipofosforemias no asociadas a hiperparatiroidismo o en algunos casos raros de hiperfosforemias sin hipoparatiroidismo y con función renal normal.

Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante

Mutación de FGF23 (resistente a degradación)

Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo

Mutación de *DMP1/ENPP1* (aumento de FGF23)

Raquitismo hipofosfatémico ligado a X

Mutación de *PHEX* (aumento de FGF23)

Displasia fibrosa McCune-Albright

Mutación de *GNAS-1* (aumento de FGF23)

Osteomalacia oncogénica

Producción de FGF23 tumor mesenquimal

Calcinosis tumoral

Mutación de FGF23/*GALNT3*/Klotho

(Disminución o FGF23 no funcional)

En pacientes con IRC Terminal es un poderoso marcador de riesgo cardiovascular.

¿No ha habido ningún estudio interesante en ABSMR sobre la utilización del FRAX en práctica clínica?

Respuesta:



Se presentaron algunos estudios del uso del FRAX en condiciones especiales (inh de aromatasa, IRC Terminal, déficit de vitamina D) o sobre asociaciones con otras técnicas (como TBS, poblaciones específicas (países) o si realmente se influye el riesgo predicho con los tratamientos. No hubo sin embargo ninguno de ellos que presentase resultados espectaculares como para ser de aplicación clínica relevante.

Página | 7

¿En que consiste exactamente la prueba TBS?

Respuesta:

El Trabecular Bone Score es una análisis particular de la imagen de columna lumbar obtenida mediante DXA en el que se puntúa la distribución espacial de las microceldas (pixeles) de manera que según como se distribuyan se “asimile” al grado de deterioro de la microarquitectura. De hecho el TBS se correlaciona positivamente con algunos parámetros histomorfométricos como el volumen trabecular, índice estructural o número de trabéculas. LA DXA utilizaría la media de la densidad de todos los pixeles para calcular el contenido mineral, el TBS utiliza como se distribuyen los pixeles más o menos densos.

Piensa que la incidencia de fibrilación auricular en pacientes con acido zoledronico esta incrementado o esa asociación es casual. Algo nuevo sobre BF y fibrilación auricular.

Respuesta:

Sólo se ha visto esa asociación en uno de los ECA con Zoledronico (Horizon I). En el estudio Horizon de refracturas de cadera pese a ser una población de mayor edad (y por tanto de mayor riesgo) no se ha observado. Hay meta-análisis de FA y BPs para todos los gustos. Aunque parece que la asociación no es firme si es conveniente, sobretudo con BPs IV, asegurarse de que no va hacer hipocalcemia, que podría condicionar una caída en ACxFA.



Dr. Manuel Muñoz Torres

Rol de la esclerostina en el lesionado medular espinal.

Respuesta:

Esta situación es un modelo de osteoporosis por inmovilización y por lo tanto el papel de esclerostina puede ser relevante. Los datos disponibles indican que esclerostina podría ser un target terapéutico en la fase aguda y un biomarcador de de severidad de la osteoporosis en la fase crónica. (Bone. 2012 Sep;51(3):600-5)

Tratamiento con PTH para ayudar a consolidación de fractura durante 3 meses. Podría después de dos años hacerse un tto completo de 24 meses.

Respuesta:

Existen datos preliminares que muestran una discreta mejoría en fracturas de radio distal aunque poco concluyentes y descripciones de casos aislados. Los resultados de EECC en marcha deben aclarar esta potencial indicación. En cuanto a la administración de posterior administración de un ciclo de 24 meses no existen publicaciones, aunque mi opinión personal es que se podría hacer.

Hay datos sobre retratamientos con TPTD.

Respuesta:

Existen estudios que han analizado diferentes pautas cíclicas con TPTD con resultados favorables, pero la indicación aprobada sigue siendo 24 meses.

Hay algún dato de reducción de fracturas con la terapia combinada dmab teriparatide A que pacientes estaría indicada la terapia combinada.

Respuesta:

No hay datos sobre fracturas de esta terapia combinada solo sobre masa ósea (Estudio DATA, ASBMR 2012, 2013). Se podría considerar como una terapia experimental en pacientes de muy alto riesgo.

PTH/DENOSUMAB Sería necesario en la paciente con fracturas denosumab y teriparatida o mejor en paciente de alto riesgo primero teriparatida y luego denosumab.

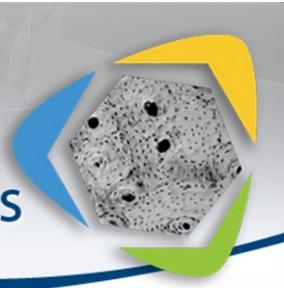
Respuesta:

Los resultados del Estudio DATA (ASBMR 2012, 2013) indican que la terapia combinada es más efectiva en términos de ganancia de masa ósea. No existen datos sobre esta modalidad de TX secuencial aunque si tiene sentido biológico.

¿Sería eficiente el uso cíclico de Forsteo Denosumab cada 6 meses?

Respuesta:

No existen estudios disponibles sobre esta modalidad de tratamiento.



Dr Jesús González Macías

Tengo entendido que denosumab no estimula marcadores de formación ósea P1NP. ¿Qué datos tuvo en el FREEDOM en fracturas no vertebrales. Al no haber aumento en marcadores se puede decir de denosumab forma hueso?

Respuesta:

Efectivamente, el denosumab no aumenta el P1NP, sino que lo disminuye. Y, al menos hasta donde hoy sabemos, no puede decirse que el denosumab estimule la formación ósea. En cuanto a los datos de fracturas no vertebrales, en el FREEDOM redujo el riesgo de las mismas en un 20 % (HR 0,80; IC 95% 0,67-0,95). El riesgo de fractura de cadera lo redujo en un 40% (HR 0,60; IC 95% 0,37-0,97).

¿Paciente con fractura habiendo tomado bifosfonatos tras 5 años sería recomendable iniciar denosumab o antes ciclo teriparatida?

Respuesta:

Tras cinco años con bisfosfonatos pueden ocurrir dos cosas : a) que el enfermo ya no tenga un riesgo de fractura elevado (DMO en cuello femoral > -2,5 T y ausencia de fracturas), en cuyo caso se puede retirar el tratamiento ("vacaciones terapéuticas"); b) que siga con riesgo de fractura elevado, en cuyo caso se debe mantener el tratamiento; dado que cinco años no son muchos, se puede seguir con un antirresortivo (bien con los propios bisfosfonatos, bien con denosumab); pero si el médico se siente incómodo porque tiene miedo (poco fundado, por cierto) de que le enfermo pueda desarrollar una fractura atípica de fémur, puede cambiar a PTH; lo que no puede hacer, si pretende evitar ese riesgo, es cambiar de bisfosfonatos a denosumab, porque es otro antirresortivo que también produce fractura atípica de fémur.

¿Que riesgo existe de desarrollo de cáncer de colon mediante la activación de la vía wnt en el tto de osteoporosis?

Respuesta:

Aún no disponemos de datos para contestar con total seguridad a esa pregunta. Pero es probable que no esté aumentado, por dos razones. La primera, que no lo está en la esclerosteosis o la enfermedad de van Buchem, que son equivalentes naturales del tratamiento de la osteoporosis con anticuerpos anti-esclerostina. La segunda, que la esclerostina es muy específica del hueso, de manera que su modificación no debe repercutir sobre las vías Wnt-betacatenina extraóseas.

¿Cuánto tiempo se plantearía asociar PTH al antirresortivo como tratamiento combinado?

Respuesta:

En este momento no tenemos información suficiente para contestar con precisión a esta pregunta. Simplemente se han realizado algunos estudios con resultados favorables (otros no, depende de la pauta de asociación). Habrá que hacer nuevos estudios que señalen cuales son las condiciones idóneas para utilizar este régimen terapéutico, incluido el tiempo que debe mantenerse.



¿Como se mide la porosidad cortical?

Respuesta:

Página | 10

La técnica para medir la porosidad varían dependiendo del tipo de muestra. En biopsias o huesos de animales pequeños se puede medir con diversos procedimientos histológicos o con microCT. In vivo en el hombre suele medirse con TC periférica de alta resolución, utilizando un software especial; la medición se hace en huesos de las extremidades (radio, tibia).

¿Por qué entonces denosumab no inhibiría la formación ósea a pesar de ser un antirresortivo?

Respuesta:

Debe distinguirse la formación ósea que sigue a la resorción ósea (la llamada formación por remodelación) de la formación que se produce en lugares que no han sufrido resorción previa (la llamada formación por modelación). Los antirresortivos (denosumab incluido) inhiben primariamente la resorción, y secundariamente (por el fenómeno de acoplamiento) la formación por remodelación. Sin embargo, en principio no tienen por qué actuar sobre la formación por modelación, ya que esta no sigue a un proceso de resorción, que es sobre lo que en realidad actúan los antirresortivos (y por tanto el denosumab). De manera que la contestación sería que el denosumab inhibe un tipo de formación ósea, pero no otro.

En realidad, el que es cuantitativamente más importante, con mucho, es el primero. Pero cabe la posibilidad de que el segundo, aunque sea poco importante cuantitativamente, si tiene lugar en lugares estratégicos -como por ejemplo el cuello de fémur- pueda llegar a tener mucha importancia. Eso es lo que plantea el abstract de la ASBMR que se comentó.



Dr Federico Hawkins

En el caso de una osteonecrosis del maxilar cual es su opinión acerca de la utilidad de la teriparatide para su tratamiento.

Respuesta:

En el momento actual no existe ningún tratamiento aceptado por todos para la curación de la osteonecrosis del maxilar (OM) y en general se recurre a métodos paliativos, antibióticos y cirugía. La propuesta de usar Teriparatide (T) tiene fundamento, en su acción anabólica ósea, en pacientes que han recibido Bisfosfonatos y/o

Denosumab prolongadamente, que pueden implicar una supresión del remodelado.

La Teriparatide podría aumentar el numero de unidades de remodelado, aumentando la formación y promoviendo la cicatrización del hueso dañado. Se postula también que la Teriparatide al aumentar la vía Wnt potenciara este efecto.

Respuesta:

Hasta la fecha no se ha descrito un ensayo randomizado placebo controlado, sino algunos casos con tratamiento de alrededor de 6 meses con Teriparatide, con respuesta aceptable. Esta se ha traducido en menos dolor, regeneración ósea (gammagrafía ósea) y aumento significativo de los marcadores de formación y resorción. También se han descrito resultados claramente negativos en pacientes con OM y otras comorbidades.

Bibliografía recomendada: 1) Teripartide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the Jaw. Cheun A, Seeman E, N Engl J med 2010; 2473-4; 2) Lack of response to teriparatide therapy for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: reply to Subraminan and Quek. Narvaez J, Osteoporosis Into 2013; 24:737; 3) Short thermo tripartite therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate related osteonecrosis of the Jaws. Known YD; Lee DW, Lee JW, Dy K. Osteoporos Int 2012; 23:2721

En que rango se debe dejar los niveles vitamina D en hiperparatiroidismo primario.

Respuesta:

La deficiencia de vitamina D es un dato muy frecuente en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HP) en comparación a la población general. La base para corregir este déficit, sería que la optimización del status de vitamina D, disminuiría los niveles de PTH y la resorción ósea, con posible aumento de masa ósea. En general los pacientes con normalización de los niveles de vitamina D tienen menos fenómenos del hueso hambriento. Algunas guías recomiendan medir los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D en todos los pacientes con HP. y realizar su suplementación siempre que los niveles sean inferiores a los 20 ng/mL (50 mmol/L). Los autores de la comunicación presentada en el ASBMR 2013 (Rolighed L y cols), trataron a los pacientes con niveles de insuficiencia (<32 ng/mL). Los datos sugieren que el tratamiento es seguro en pacientes con HP leve y asintomático con deficiencia de vitamina D. Debe controlarse la calcemia y la hipercalcemia para su seguridad. Por tanto es recomendable corregir cualquiera deficiencia y situar los niveles de vitamina D en rangos normales (>32 ng/ml). Una pauta prudente, es la recomendada por Grey y cols, de administrar 50.000 UI/7 días/4 semanas, de vitamina D3, seguidos de su administración mensual.

Bibliografía recomendada: 1) Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D. Tucci JR. European Journal of Endocrinology 2009;161:189;2) Vitamin D



repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. Grey A et al., JCEM 2005; 90:2122

¿La grasa de la medula ósea es proporcional a la grasa corporal?

Página | 12

Respuesta:

El desarrollo de la grasa de la medula ósea (GMO) en humanos es específica de la edad y del sitio. Así mientras en el recién nacido no hay GMO, en la medula esquelética es principalmente hematopoyética, esta aumenta con la edad sobre todo en los sitios apendiculares. En un individuo de 30 o más años, la mayoría de la cavidad femoral medular ya está ocupada por tejido adiposo. En algunos estudios se señala que el 70% o más del espacio medular está ocupado por grasa en el esqueleto apendicular del adulto. Por tanto el espacio ocupado por la grasa medular en el cuerpo humano es notablemente inferior al aproximadamente 23% que puede ocupar la grasa corporal en un organismo de similar edad.

¿Cuál su opinión personal sobre la influencia de la grasa marrón en relación a la obesidad?

Respuesta:

Aunque este no ha sido un tema tratado en ASBMR 2013, conviene recordar que si se habla del papel en la termogénesis de la grasa marrón (GM) y de que los recientes estudios con radionucléotidos han confirmado la existencia de cantidades considerables de GM en adultos, con datos que indican que tiene un papel regulatorio significativo en el gasto energético y en el depósito de grasa corporal.

En humanos se ha confirmado una relación inversa entre la actividad/prevalencia de la GM y otros parámetros de adiposidad como IMC, contenido de grasa total y grasa visceral. Esta asociación debe ser evaluada cuidadosamente por la edad: el envejecimiento se caracteriza en general por una acumulación de grasa corporal con disminución de la actividad de GM.

Más recientemente se ha implicado la GM en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos por mecanismos independientes de la grasa corporal, sugiriendo que podría estar involucrada en la etiología de la intolerancia glucosada.

Bibliografía recomendada: 1) Adipose tissue stem cells: the great WAT hope. Cawthorn WP, Scheller EL, MacDougall OA. Trends Endocrinol Metab. 2012 Jun;23(6):270-7. 2) Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. Saito M, Diabet Metab J 2013; 37:22.

