

Potenciales efectos adversos de las terapias de Osteoporosis

Dra. Sofía Oviedo G.

Definición

Se define reacción adversa a medicamentos (RAM) como:

“Resultado inesperado o molesto a un producto químico que implica riesgo para su futura administración o que requiere de prevención, tratamiento específico, modificación de la dosis o suspensión de éste”

Lancet 2000;3565

Osteoporosis

- 1/3 de las mujeres mayores de 50 años
- Riesgo de fractura antebrazo distal ,
cadera y vertebral 30%
- Riesgo de fractura no vertebral 20%
- Riesgo de fractura de cadera 40%

La decisión de tratamiento consiste en obtener el **máximo** de reducción del riesgo de fractura con la **mínima** ocurrencia de reacciones adversas

Terminología para especificar RAM

A- Relacionado a dosis	A ugmented
B- No relacionado a dosis	B izarre
C- Relacionado a dosis y tiempo	C hronic
D- Relacionado a tiempo	D elayed
E- Retiro	E nd of use
F- Falla en la terapia	F ailure

Mecanismos de pesquisa RAM

- Estudos clínicos randomizados, controlados
- Farmacovigilância (FDA, ENA, ISP)
- Reporte de casos

- En un estudio se demostró:
- De 20.000 ingresos hospitalarios **6.5%** de los pacientes tuvieron alguna forma de reacción adversa a medicamentos. (Aspirina, diuréticos, anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos)
- Mortalidad **0.15%**

Reacciones adversas a Bifosfonatos

Alendronato

- Estudio FIT (Fracture Intervention Trial)
Fase III 1990. Demostró eficacia antifractura
- 21 años aprobación de uso

Risedronato

- Estudios VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy) y HIP (Hip Intervention Program) 1990
- 16 años de aprobado

Ibandronato

- Estudio BONE (Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial)
- 7 años de aprobación uso
- 8 años formulación endovenosa EMA 2007

Ácido Zoledrónico

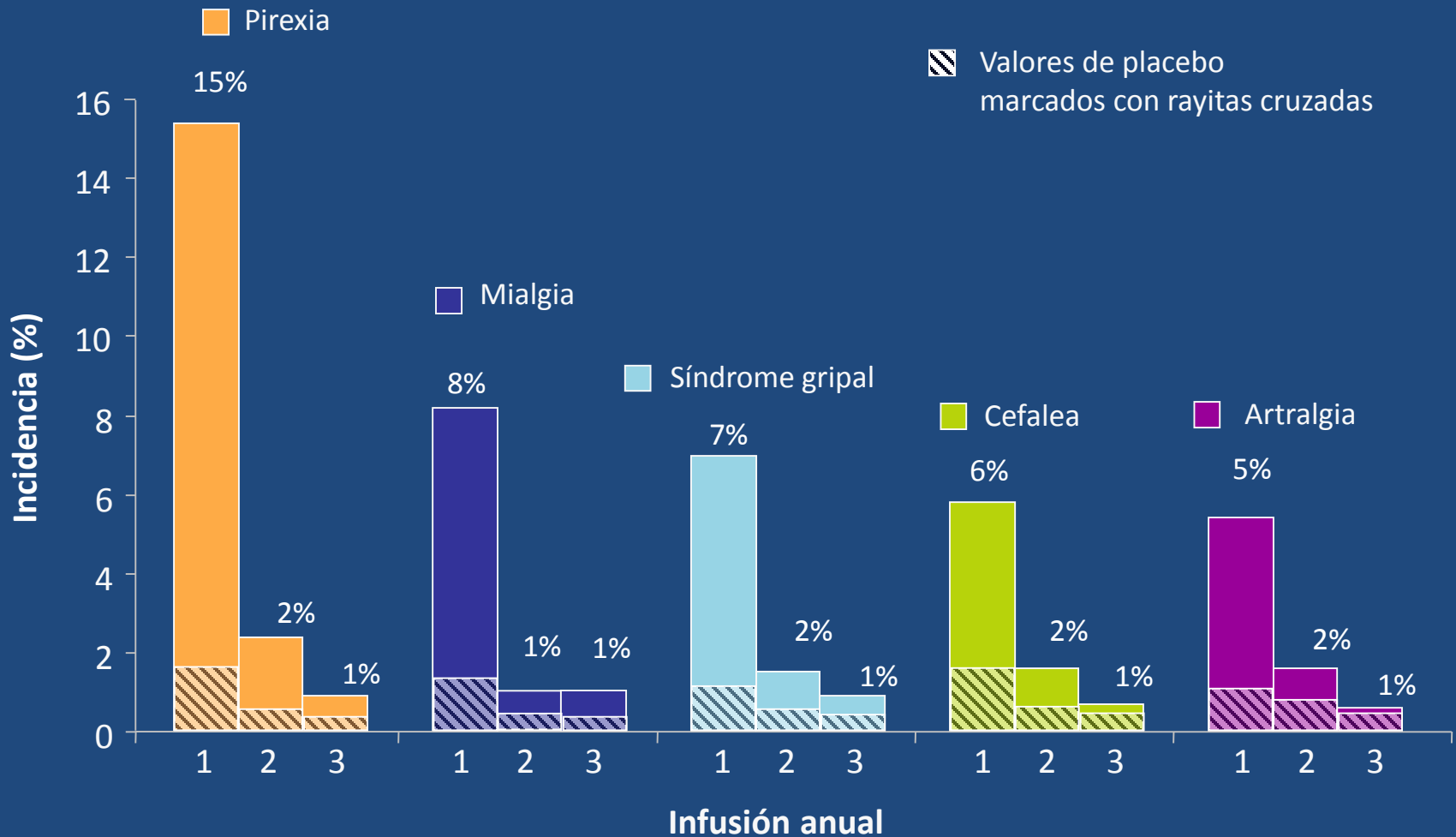
- Estudio HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid)
- Uso desde 2007
- 8 años de aprobación EMA 2008

Bifosfonatos orales

Reacciones gastrointestinales

- Menos del 22% semanal o mensual. Mayor en uso diario
- Contenido de lactosa
- Baja frecuencia de efectos esofágicos graves
- Asociación con CA esófago, incidencia de $<1/1.000.000$ paciente /año
- No emplear en pacientes con Esófago de Barret

Síntomas frecuentes postdosis ($\geq 5\%$ en ZOL) a los 3 días después de la infusión





Fibrilación auricular

- Alendronato (FIT) 1.5% vs 1.0% placebo
- Risedronato Incidencia <1/1.000.000 pacientes/año tratados

Fractura atípica subtrocantérica. Formación callo óseo

- Uso de bifosfonatos por tiempo prolongado
- Inicio terapia a edad temprana
- Uso concomitante de corticoides
- Uso de inhibidores de bomba de protones
- Asociación con otros antireabsortivos
- Sin evidencia de aumento de riesgo de fx subtrocantérica con cualquier bifosfonato

Resultados de seguridad CV y diferencias observadas con Ácido Zoledrónico

Origen de Eventos	Estudio 2301		Estudio 2310 (Nuevos datos)	
	Zol n(%) HR (95% CI)	Placebo n(%)	Zol n(%) HR (95% CI)	Placebo n(%)
EA Arritmias Cardiacas	266 (6.9) 1.33 (1.11, 1.60)	203 (5.3)	72 (6.8) 0.84 (0.62, 1.15)	85 (8.0)
EAs Fibrilación Auricular/Flutter	96 (2.49) 1.29 (0.95, 1,74)	75 (1.9)	30 (2.9) 1.07 (0.64,1.79)	28 (2.7)
EASs Fibrilación Auricular/Flutter Auricular	51 (1.3) 2.33 (1.41,3.84)	22 (0.6)	12 (1.1) 0.80 (0.37,1.71)	15 (1.4)
EASs Adjudicados Arritmia	82 (2.1) 1.72 (1.21, 2,46)	48 (1.3)	19 (1.8) 0.68 (0.38, 1.21)	28 (2.7)
EAs Síndrome de seno Enfermo	11 (0.3) NA	6 (0.2)	0 (0.0) NA	1 (0.1)
EAs Relacionados a Ictus	154 (4.0) 1.03 (0.82, 1.28)	151 (3.9)	62 (5.9) 0.96 (0.68, 1.37)	64 (6.1)

Osteonecrosis de mandíbula



Osteonecrosis de mandíbula

- **Definición:** Exposición ósea mandibular y/o maxilar que persiste por mas de 8 semanas en ausencia de metástasis o radioterapia
- Incidencia por cualquier causa 2 a 3/100.000
- Pacientes en tratamiento por metástasis óseas .Mediado por un factor inflamatorio y/o infeccioso
- Risedronato <2/100.000 Ibandronato 0.9/100.000 pac/año
- Ác Zoledronico 0.9/100.000

- **Prevención: En paciente oncológico:**
- **Higiene oral**
- Evaluación dental previo al inicio de la terapia
- Discontinuar 3 meses antes de realizar un tratamiento dental
- Pacientes en tratamiento **por Osteoporosis** emplear antibióticos por 3 semanas en caso de un procedimiento dental

Seguridad de Denosumab

- La evidencia de seguridad se ha basado en el estudio FREEDOM Fase III (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis) y en HALT (Hormone Ablation Bone Loss Trial)
- **Infecciones:** 4.4 % vs 3.6% placebo (Piel, oído, gastrointestinal, urinaria)
Estaría relacionado con la inhibición de RANKL que se expresa en activación de linfocitos T y B que tienen relación con el reconocimiento de Ag .

Denosumab

- **Efectos cutáneos:** Raro <1/10.000 paciente/año
Predisposición en casos de solución de continuidad o estasia venosa periférica
- **Osteonecrosis de mandíbula:** Ninguno en estudio FREEDOM
En pacientes oncológicos 34 casos en los tratados por metástasis
- **Cáncer:** Incidencia catalogada como muy rara 4.0% vs 3.3%
(Páncreas, GI, y reproductivo) Mama 0.5% vs 0.3%

Efectos adversos Ranelato de estroncio

Estudios SOTI y TROPOS (6.669 pacientes)

EA	RE (%)	Placebo (%)
Náuseas	6.6	4.3
Diarrea	6.5	4.6
Cefalea	3.0	2.4
Dermatitis	2.1	1.6
Eczema	1.5	1.0

Ranelato de Estroncio

- Evaluado en estudio SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) a 3 años y TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) a 5 años
- **Tromboembolismo venoso:** En pool de ambos estudios a 5 años 0.9% vs 0.6%
- **Reacciones de hipersensibilidad:** 1/54.000 pacientes/año
- **No indicar** en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular o aquellos con HTA no controlada o establecida

Teriparatide o PTH (1-84)

- Tiempo de tratamiento **hasta 24 meses**
- **Alteraciones neurológicas:** Para PTH (1-84) Cefalea, náuseas, mareos. Alteración común para EMA
- Teriparatide: **Mialgias** en extremidades inferiores muy común para EMA. También presente en caso de asociación con Raloxifeno
- **Osteosarcoma:** No hubo casos en PTH (1-84)
Con Teriparatide se ha reportado en animales de experimentación. 1 caso en mujer de 70 años con historia clínica compleja. 1/100.000 paciente/año.
- **FDA** plantea un alerta en casos de metástasis óseas, Enfermedad de Paget o patología epifisiaria

Conclusiones

- El tratamiento de la Osteoporosis se asocia en muy baja frecuencia a reacciones adversas. (Osteonecrosis de mandíbula, fracturas atípicas o fibrilación auricular)
- La prevalencia de éstas reacciones es de 1 en 10.000 pacientes
- Los beneficios de la terapia en Osteoporosis son mayores y más relevantes que las posibles reacciones adversas

