



**Sociedad Chilena de Osteología y  
Metabolismo Mineral**

# **Vacaciones De la Terapia Anti-osteoporótica Cuando? y Como?**

**Dr. Hernán Neira**

**Director del Posgrado de Ginecología y Obstetricia**

**Universidad Internacional del Ecuador**





# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS

## Antirresortivos

- **SERMs:**
  - Raloxifeno
  - Bazedoxifeno
- **Bisfosfonatos:**
  - Alendronato
  - Risedronato
  - Ibandronato
  - Zoledronato
- Denosumab


## Anabólicos

**TERIPARATIDA**  
**ABALOPARATIDA**

**Nuevos Fármacos**  
**Romozosumab**

**Ranelato de estroncio**

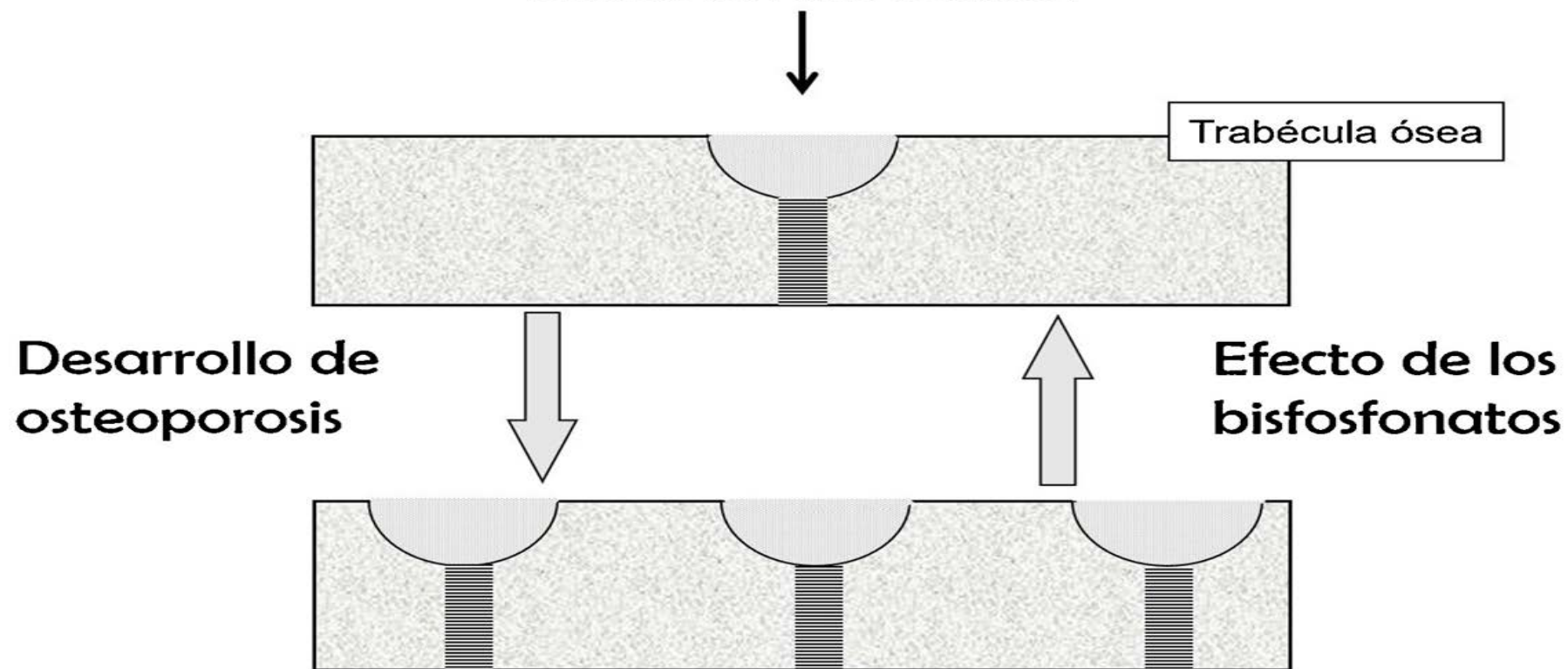
# MEDICAMENTOS APROBADOS EN AMÉRICA DEL NORTE PARA EL TRATAMIENTO DE MUJERES CON OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

Drug	Dose, route of administration, and dosing interval	Fracture risk reduction (in primary analyses of registration trials)		
		Vertebral fracture	Nonvertebral fracture	Hip fracture
Raloxifene <sup>151</sup>	60 mg/d PO	✓		
Alendronate <sup>170-172,184</sup>	70 mg q wk PO	✓		✓
Risedronate <sup>173-175,185-187</sup>	35 mg q wk PO; 150 mg q mo PO	✓	✓	✓
Ibandronate <sup>176,188,189</sup>	150 mg PO q mo; 3 mg IV q 3 mo	✓		
Zoledronate <sup>177</sup>	5 mg IV q y	✓	✓	✓
Denosumab <sup>178,179</sup>	60 mg SQ q 6 mo	✓	✓	✓
Teriparatide <sup>178,179</sup>	20 µg SQ daily	✓	✓	
Abaloparatide <sup>179,180</sup> 	80 µg SQ daily	✓	✓	
Romosozumab <sup>181,182</sup>	210 mg SQ q mo	✓	✓	✓
Calcitonin-salmon <sup>183</sup>	200 USP units by nasal spray daily	✓		



## Desarrollo de osteoporosis Aumento de las unidades de remodelación

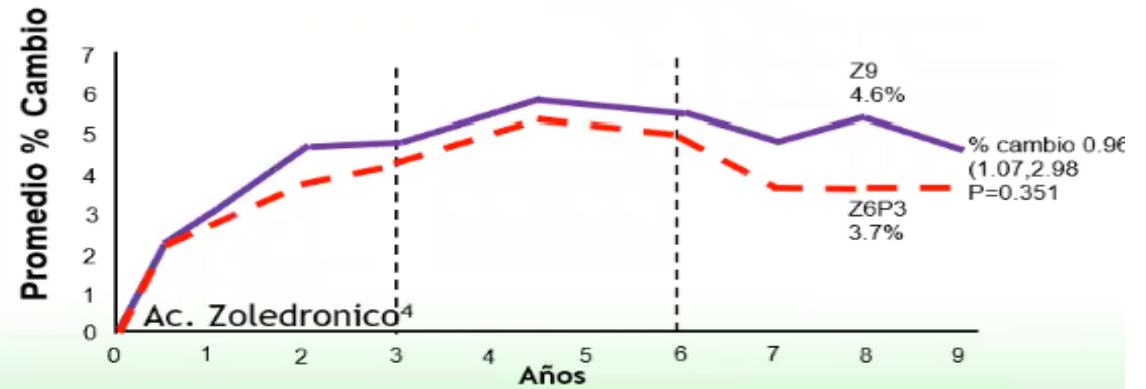
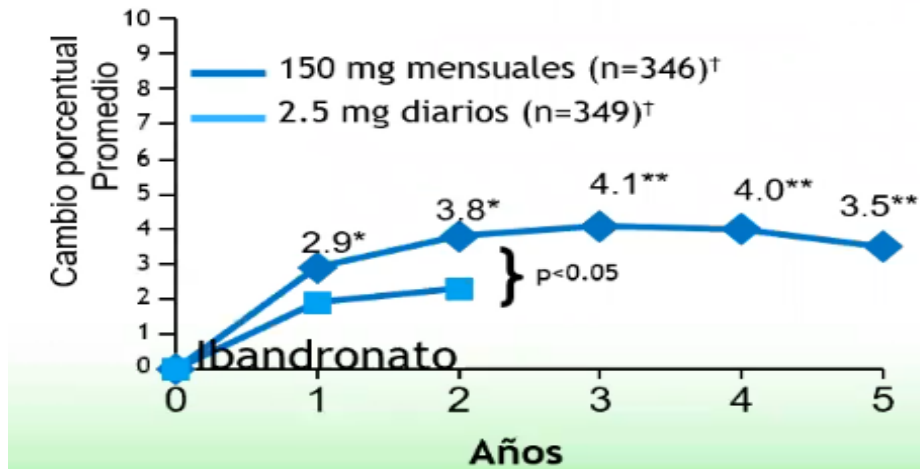
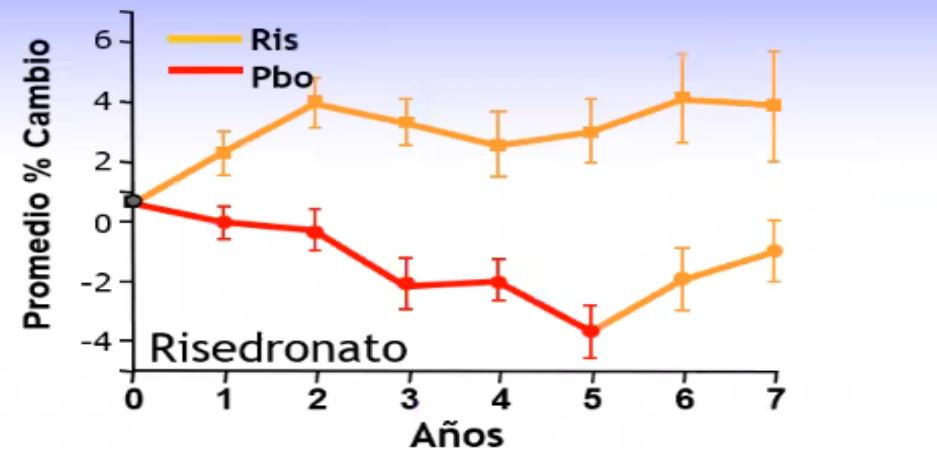
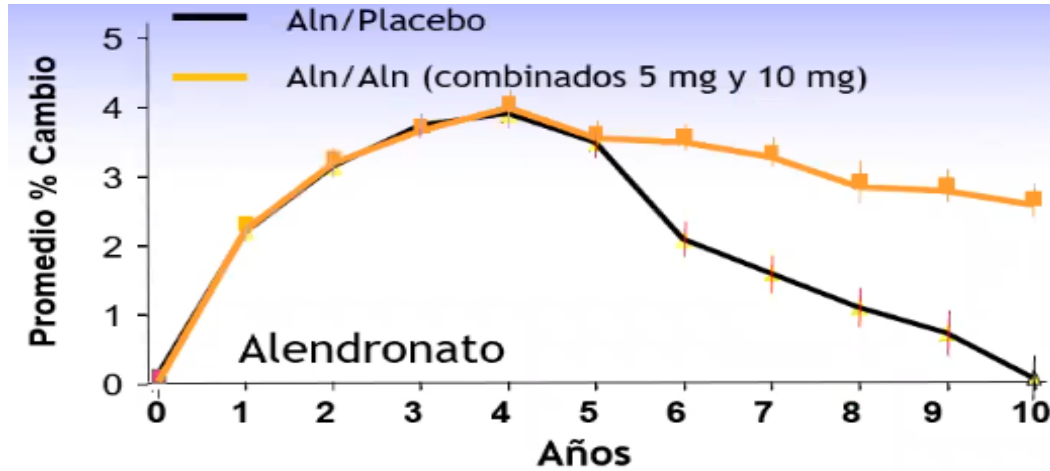
Unidad de remodelación



## AUMENTO DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA POR LOS BISFOSFONATOS RESPECTO A PLACEBO A LOS 3 AÑOS DE SU ADMINISTRACIÓN

	Columna lumbar, %	Cuello femoral, %	Cadera total, %
<i>Alendronato</i>			
Ensayos fase III <sup>13 a</sup>	8,8	5,9	-
FIT 1 <sup>14 b</sup>	6,2	4,1	4,7
FIT 2 <sup>15 c</sup>	6,6	4,6	5,0
<i>Risedronato</i>			
VERT-NA <sup>17 d</sup>	6,5	2,8	-
VERT-MN <sup>18 e</sup>	5,9	3,1	-
HIP <sup>19 f</sup>	-	3,4	-
<i>Ibandronato</i>			
BONE <sup>21 g</sup>	2,2	3,4	4,1
<i>Zoledronato</i>			
HORIZON-PFT <sup>24 h</sup>	6,7	5,1	6,0
HORIZON-RFT <sup>25 i</sup>	-	4,3	6,4

# CAMBIOS A LARGO PLAZO EN DMO DE LA CADERA CON BISFOSFONATOS 5 A 10 AÑOS



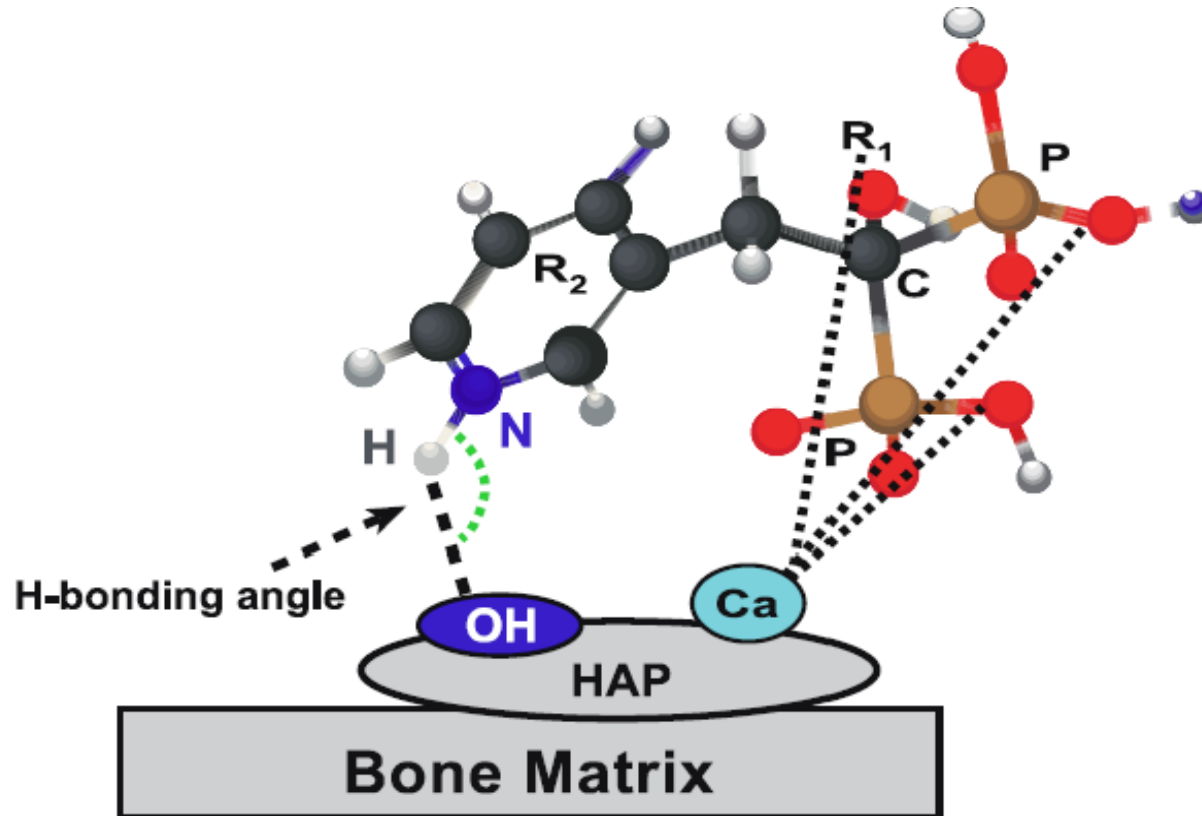
1. Bone HG y cols. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *New Engl J Med* 2004; 350:1189-1199  
 2. Mellström DD. y cols. Seven Years of Treatment with Risedronate in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* (2004) 75:462-468.  
 3. Miller PD y cols. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporosis Int* 2012; 23: 1747-1756  
 4. Black DM y cols. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the Horizon-pivotal fracture trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2015;30:934-44

# EFECTO DE LOS AMINOBISFOSFONATOS SOBRE LOS DISTINTOS TIPOS DE FRACTURAS (RR O HR)

	41 %-70 % Fracturas vertebrales morfométricas	20%-38%, Fracturas no vertebrales	28%-50 % Fracturas de cadera	Fracturas clínicas	Fracturas vertebrales clínicas	Fracturas de muñeca
<b>Alendronato</b>						
<i>EC fase III<sup>13 a</sup></i>	0,52 (0,28-0,95)	0,79 (0,52-1,22)	-	-	-	-
<i>FIT 1<sup>14 b</sup></i>	0,53 (0,41-0,68)	0,80 (0,63-1,01)	0,49 (0,23-0,99)	0,72 (0,58-0,90)	0,52 (0,31-0,87)	-
<i>FIT 2<sup>15 c</sup></i>	0,56 (0,39-0,80)	0,88 (0,74-1,04)	0,79 (0,43-1,44)	0,86 (0,73-1,01)	-	1,19 (0,87-1,64)
<i>FIT 1 + 2, T &lt; -2,5 o fractura vertebral<sup>16 d</sup></i>	0,52 (0,42-0,66)	0,64 (0,51-0,80)	0,47 (0,26-0,79)	0,70 (0,59-0,82)	0,55 (0,36-0,82)	0,70 (0,49-0,98)
<b>Risedronato</b>						
<i>VERT-NA<sup>17 e</sup></i>	0,59 (0,43-0,82)	0,60 (0,39-0,94)	-	-	-	-
<i>VERT-MN<sup>18 f</sup></i>	0,51 (0,36-0,73)	0,67 (0,44-1,04)	-	-	-	-
<i>HIP total<sup>19 g</sup></i>	-	0,8 (0,7-1,0)	0,7 (0,6-0,9)	-	-	-
70-79 a	-	-	0,6 (0,4-0,9)	-	-	-
≥ 80 a	-	-	0,8 (0,6-1,2)	-	-	-
<b>Ibandronato</b>						
<i>BONE<sup>21 h</sup></i>						
Rama 2,5 mg/d	0,38 (0,25-0,59)	-	-	-	0,51 (p= 0,01)	-
Rama intermitente	0,50 (0,34-0,74)	-	-	-	0,52 (p= 0,01)	-
<b>Zoledronato</b>						
<i>HORIZON PFT<sup>24 i</sup></i>	0,30 (0,24-0,38)	0,75 (0,64-0,87)	0,59 (0,42-0,83)	0,67 (0,58-0,77)	0,23 (0,14-0,37)	-
<i>HORIZON RFT<sup>24 j</sup></i>	0,54 (0,32-0,92)	0,73 (0,55-0,98)	0,70 (0,41-1,19)	0,65 (0,50-0,84)	-	-



# VACACIONES DE MEDICAMENTOS CON BISFOSFONATOS DURABILIDAD DEL EFECTO

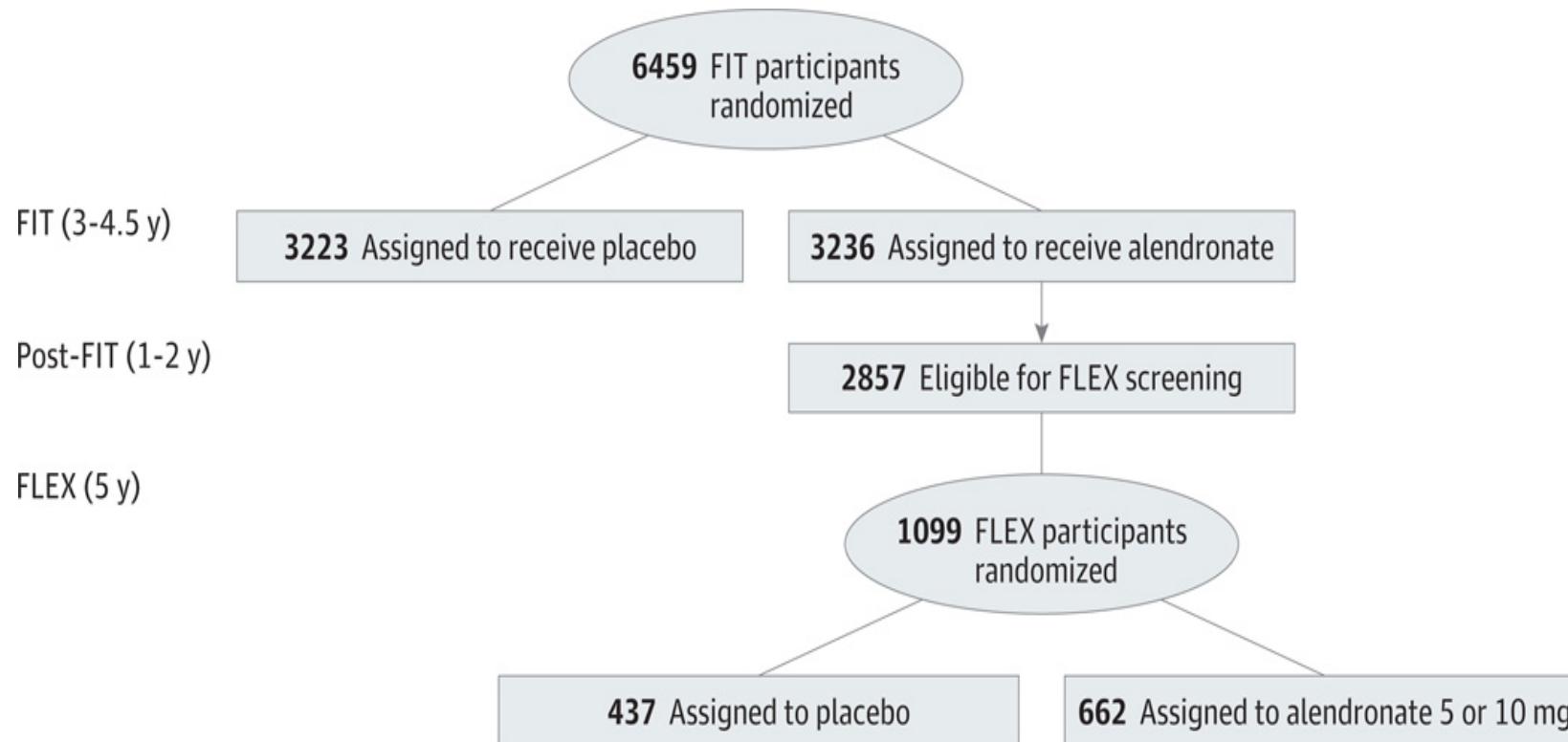


- Unión prolongada a la matriz mineral
- Afinidad con los iones de calcio
- Potencial "reciclado" de los BP
- Liberados en las fosas de reabsorción activa
- Unión a las regiones adyacentes del mineral óseo.

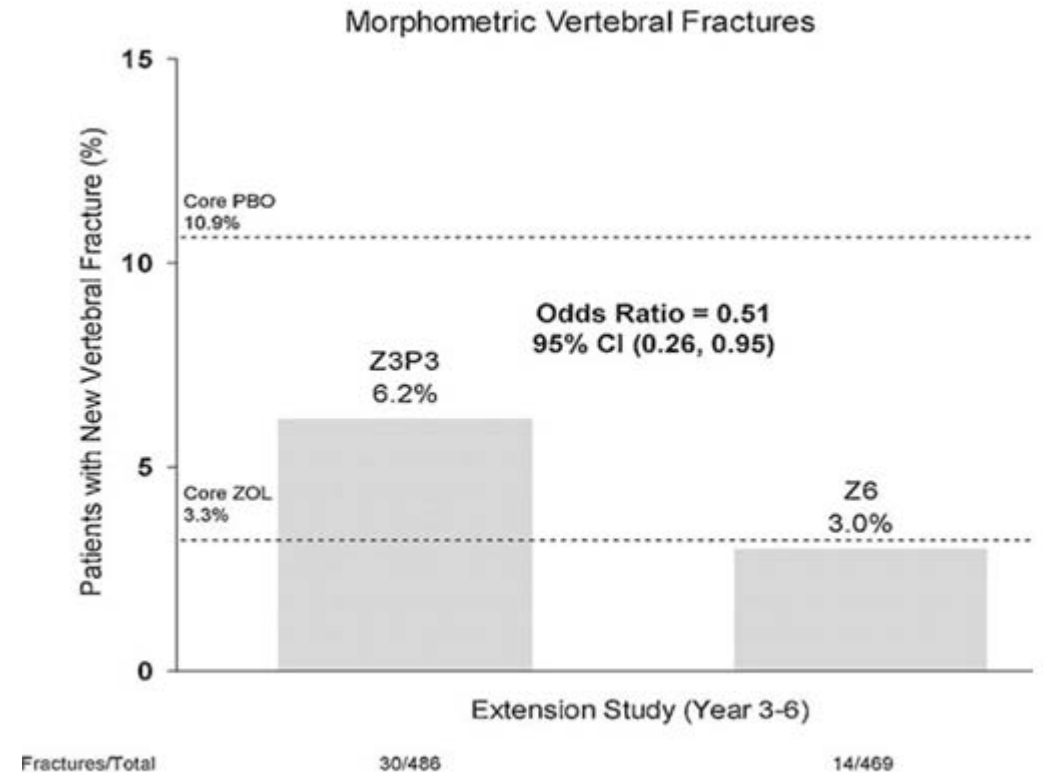
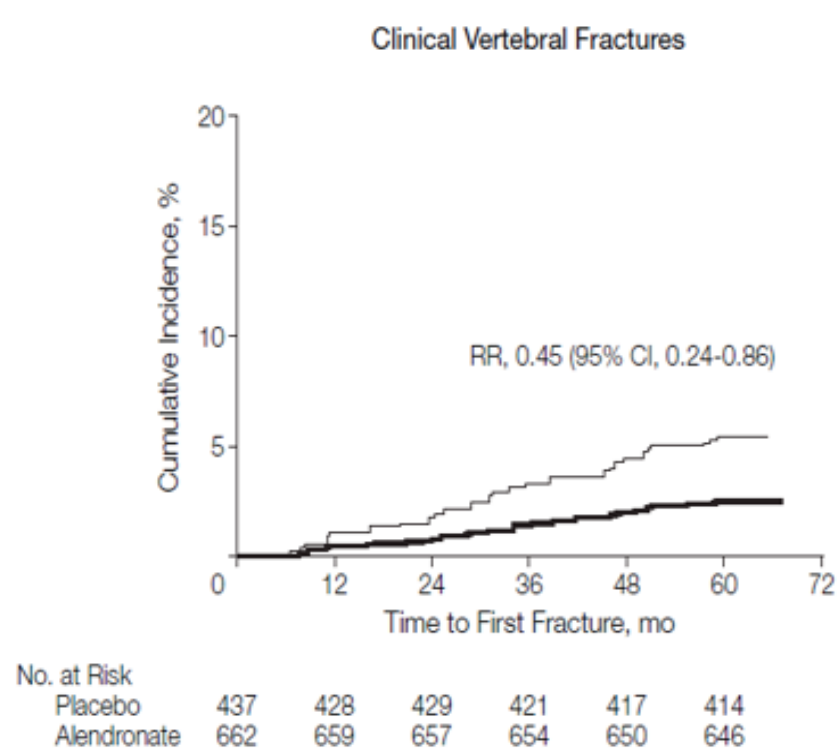
# VACACIONES DE LA TERAPIA ANTI-OSTEOPORÓTICA CUANDO? Y COMO?

El concepto de una suspensión del fármaco después del tratamiento con bisfosfonatos se basa en la idea de que la DMO permanece bastante estable y el recambio óseo se reduce sustancialmente durante años, aunque la duración de la estabilidad varía según la vida media y la potencia del bisfosfonato utilizado.

# DISEÑO DEL ENSAYO DE INTERVENCIÓN DE FRACTURA ENSAYO DE EXTENSIÓN A LARGO PLAZO (FLEX)

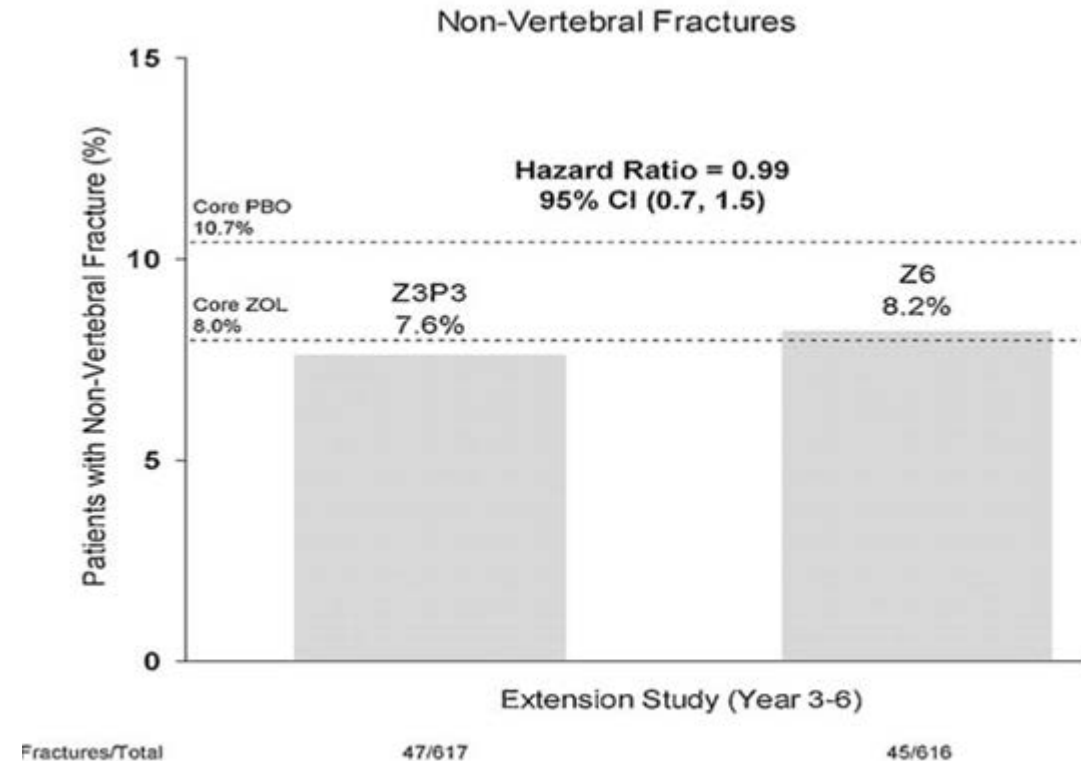
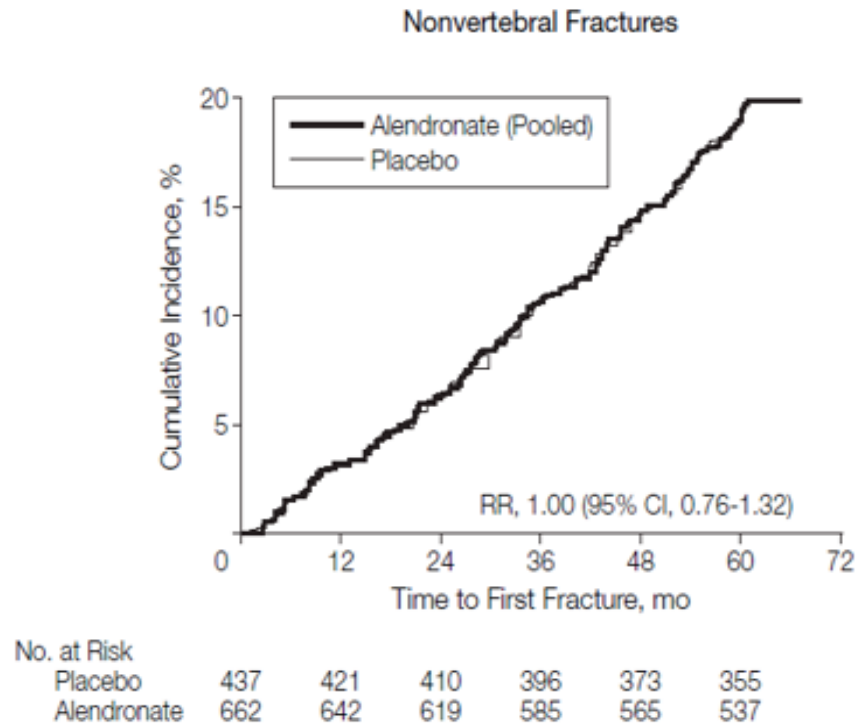


# CURVA DE SUPERVIVENCIA PARA EL TIEMPO HASTA LA PRIMERA FRACTURA NO VERTEBRAL Y LA PRIMERA FRACTURA VERTEBRAL CLÍNICA

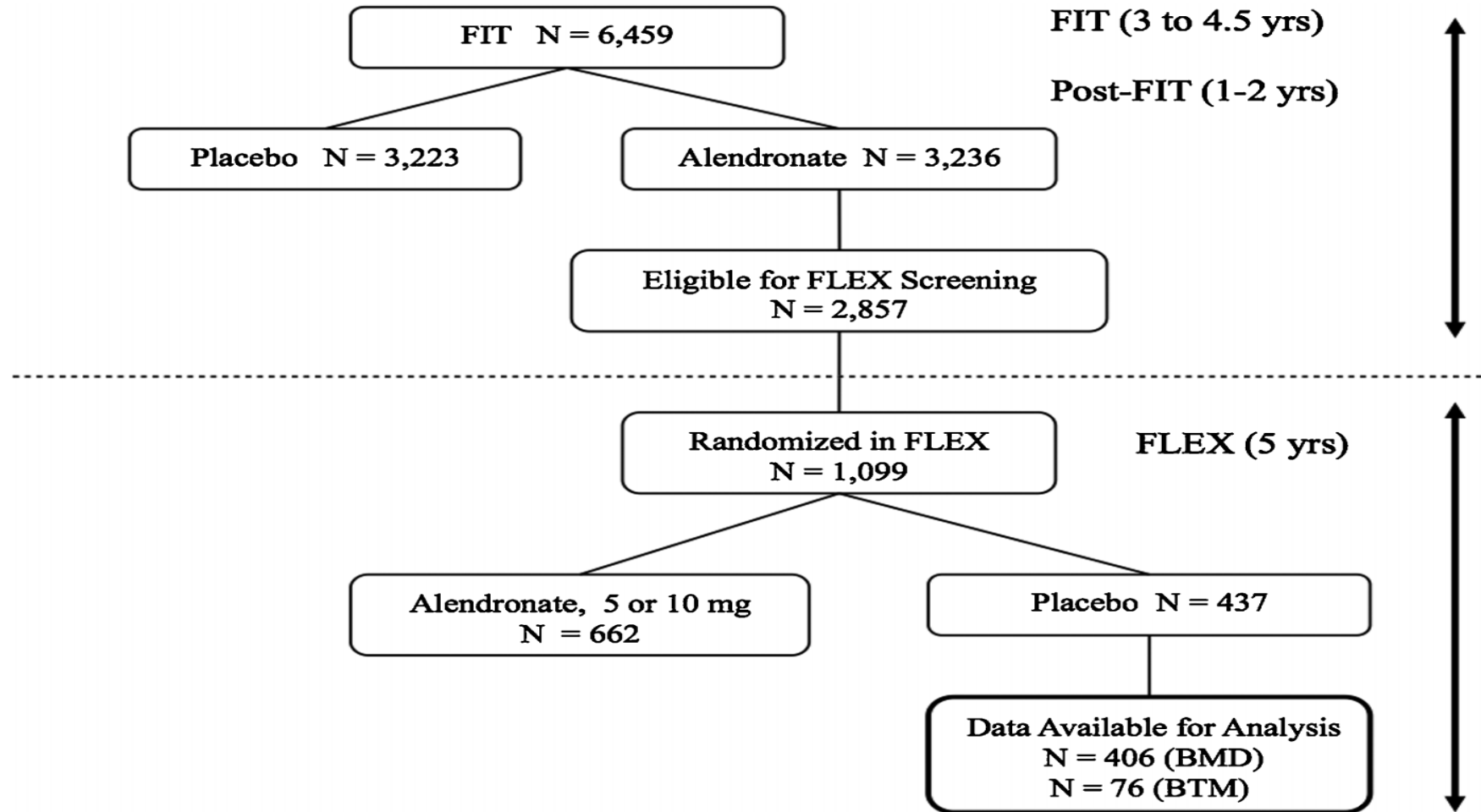




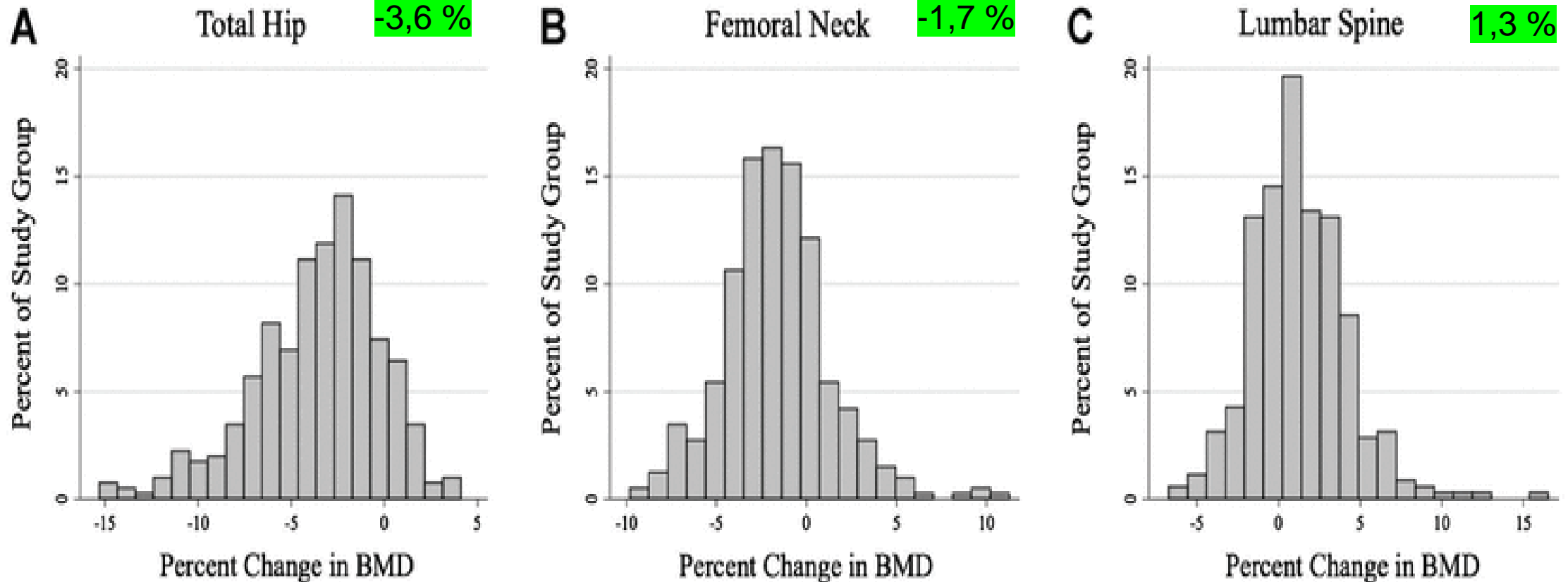
# CURVA DE SUPERVIVENCIA PARA EL TIEMPO HASTA LA PRIMERA FRACTURA NO VERTEBRAL Y LA PRIMERA FRACTURA VERTEBRAL CLÍNICA



# MEDICIÓN DE LA DMO DURANTE LA TERAPIA ANTIRRESORTIVA O VACACIONES TERAPÉUTICAS REPETIR O NO REPETIR



# CAMBIOS EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA TOTAL DE LA CADERA (DMO) 5 AÑOS DESPUÉS DE COMPLETAR UN CICLO DE TRATAMIENTO DE 5 AÑOS CON ALENDRONATO EN LA EXTENSIÓN A LARGO PLAZO Del FIT



## RESULTADOS DEL METANÁLISIS

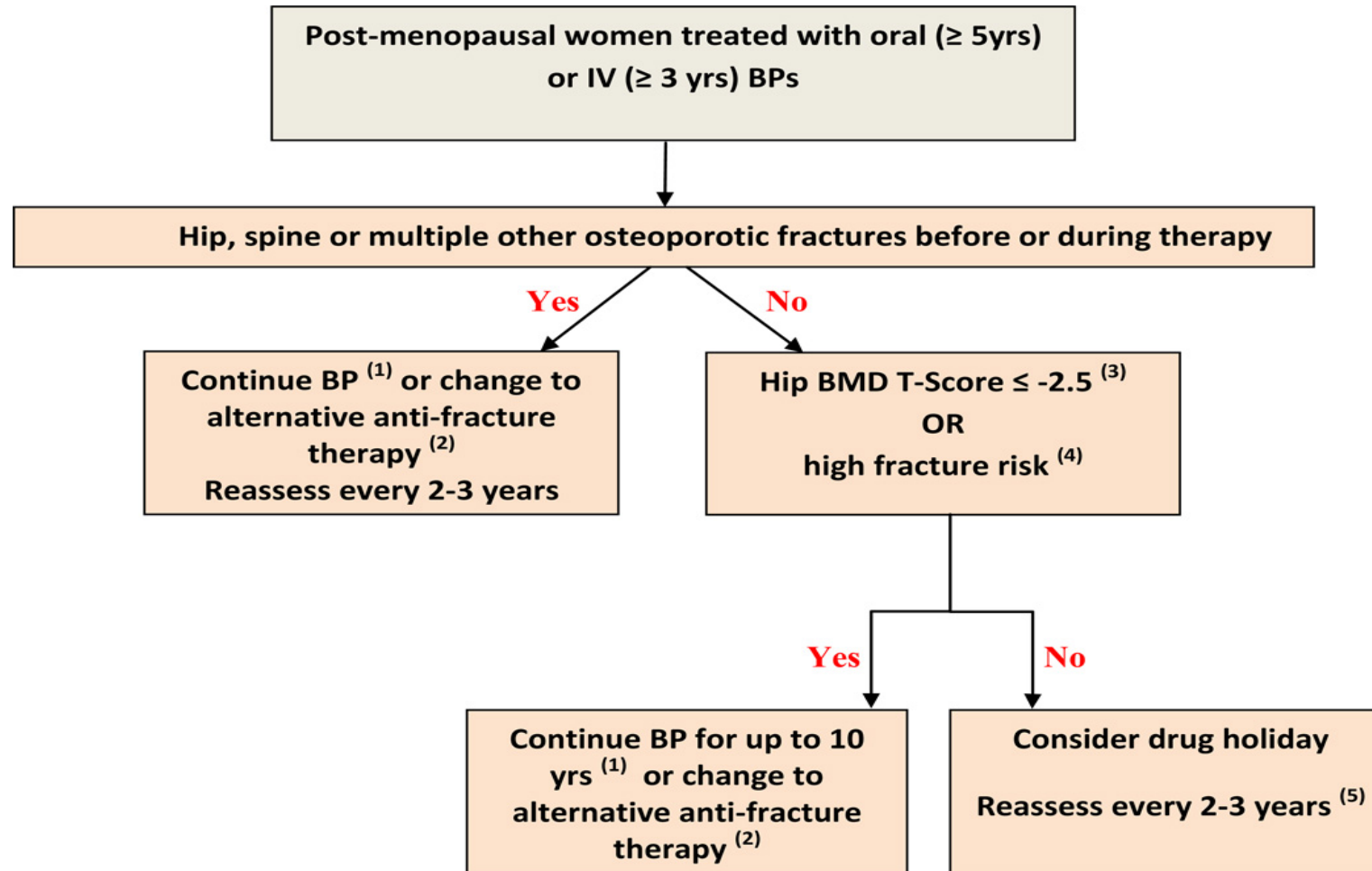
Resultado de la fractura	Estudios de cohorte incluidos	Estimación resumida de la razón de riesgos instantáneos (HR) <sup>a</sup> (IC del 95 %; valor de $I^2$ <sup>b</sup> )
Fractura de cadera	Adams, 2018 [ <a href="#">13</a> ]; Curtis, 2008c [ <a href="#">19</a> ]; Curtis, 2017 <sup>d</sup> [ <a href="#">20</a> ]	1,09 (0,87–1,37; $I^2 = 74,1$ %)
Cualquier fractura osteoporótica clínica	Adams, 2018 [ <a href="#">13</a> ]; <del>Mignot, 2017 [ <a href="#">22</a> ]</del>	1,13 (0,75–1,70; $I^2 = 94,3$ %)



# PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y RECOMENDACIONES ACTUALES SOBRE LA DURACIÓN DE LAS VACACIONES DE LOS FÁRMACOS PARA LOS BISFOSFONATOS MÁS UTILIZADOS

	Potencia	Afinidad de unión a la	Potencial de	Medicamento actual
bisfosfonato	inhibidora de	hidroxiapatita [ <a href="#">12</a> ,	Acumulación y	recomendado Duración
	FPPS [ <a href="#">12</a> , <a href="#">51</a> ]	<a href="#">52</a> ]	Saturación [ <a href="#">12</a> , <a href="#">52</a> ]	de vacaciones [ <a href="#">17</a> ]
alendronato	Bajo	Alto	Alto	2-3 años
risedronato	Alto	Bajo	Bajo	1-2 años
Zoledronato	Alto	Alto	Bajo	2-3 años

# MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS A LARGO PLAZO CON BP ALGORITMO



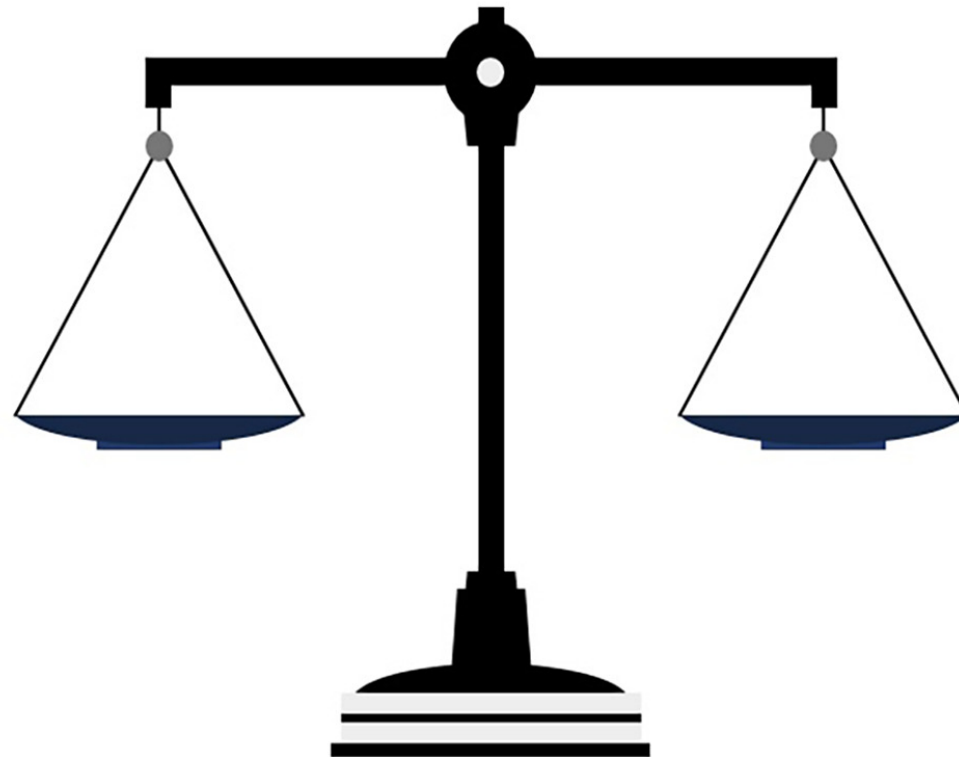
# CALCULANDO EL RIESGO DE FRACTURA POR FRAGILIDAD VERSUS AFF

## Bisphosphonate Drug Holiday

**REDUCE** the risk of  
**Atypical Femoral Fracture**

Individual factors:

- Treatment duration > 5-8 years
- Asian ethnicity
- Glucocorticoid use
- Femoral geometry
- Anthropomorphic features

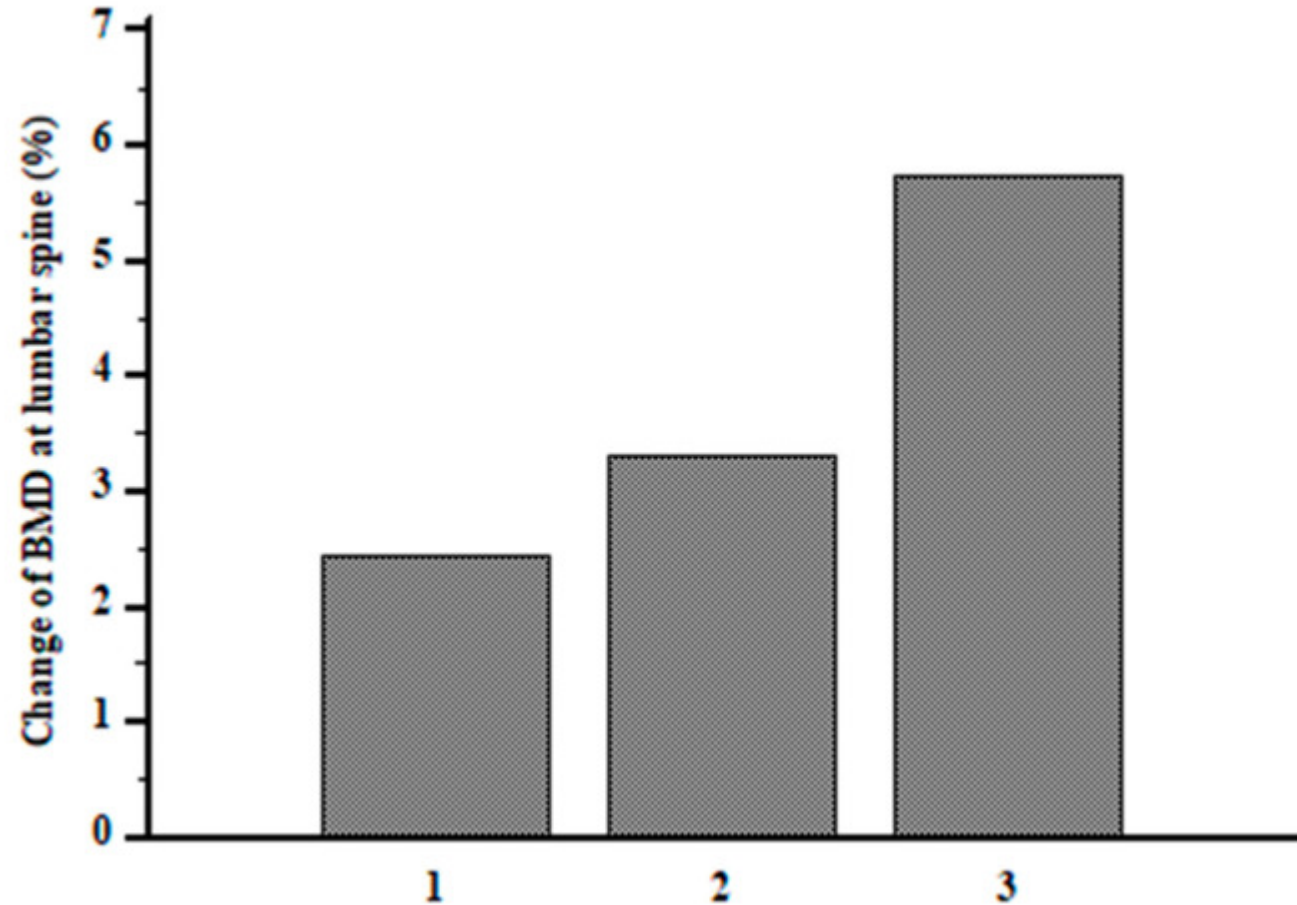


**INCREASE** the risk of  
**Fragility Fracture**

Individual factors:

- Prevalent/incident fracture
- Low hip BMD  $\leq -2.5$  S.D. at end of treatment
- Older age
- Underweight
- Low adherence

# LA VITAMINA D AUMENTA EL EFECTO DE COLA DE ALENDRONATO SOBRE LA DMO EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS



Cambio de la DMO en la columna lumbar después de la suspensión de ALN según los terciles de variación



## Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates

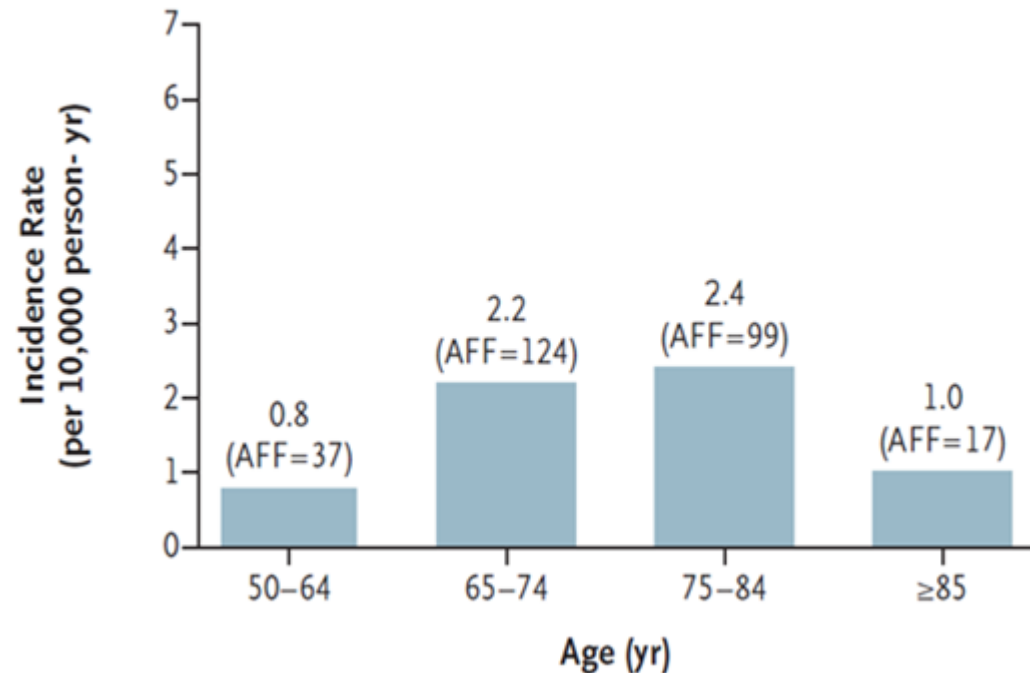
**Métodos:** Estudiamos a mujeres de 50 años o más que recibían bisfosfonatos del sistema de atención médica Kaiser Permanente del Sur de California; las mujeres fueron seguidas desde el 1 de enero de 2007 hasta el 30 de noviembre de 2017

**RESULTADOS** Entre 196.129 mujeres, ocurrieron 277 fracturas de fémur atípicas.

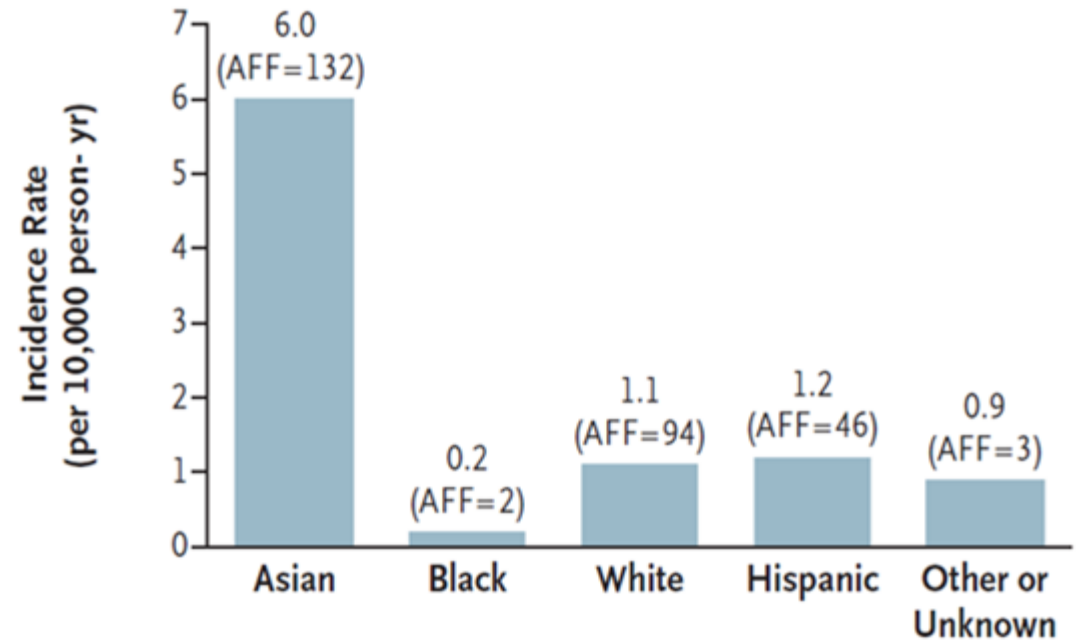
Las tasas de incidencia de fracturas se calcularon por 10 000 años-persona y se tabularon según la edad, la raza, la duración del uso de bisfosfonatos y el tiempo transcurrido desde la interrupción del bisfosfonato.

# TASA DE INCIDENCIA DE FRACTURAS ATÍPICAS DE FÉMUR (FFA) Y FRACTURAS DE CADERA, SEGÚN CATEGORÍAS DE FACTORES DE RIESGO

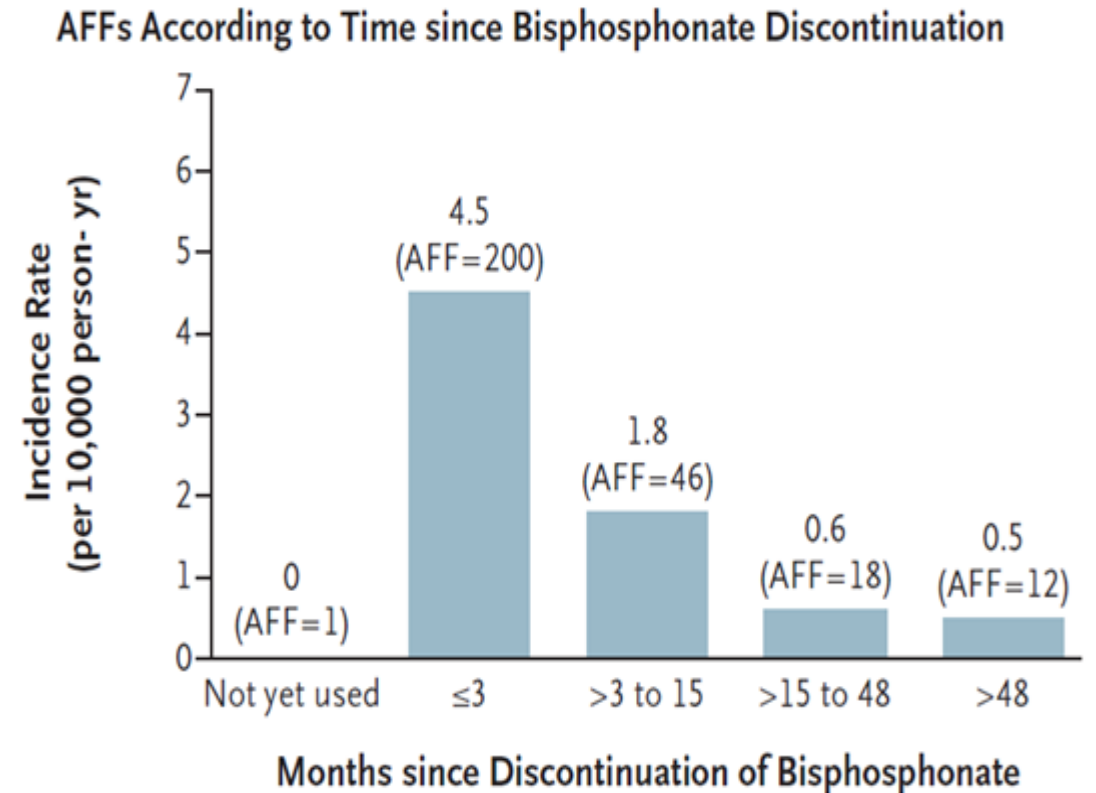
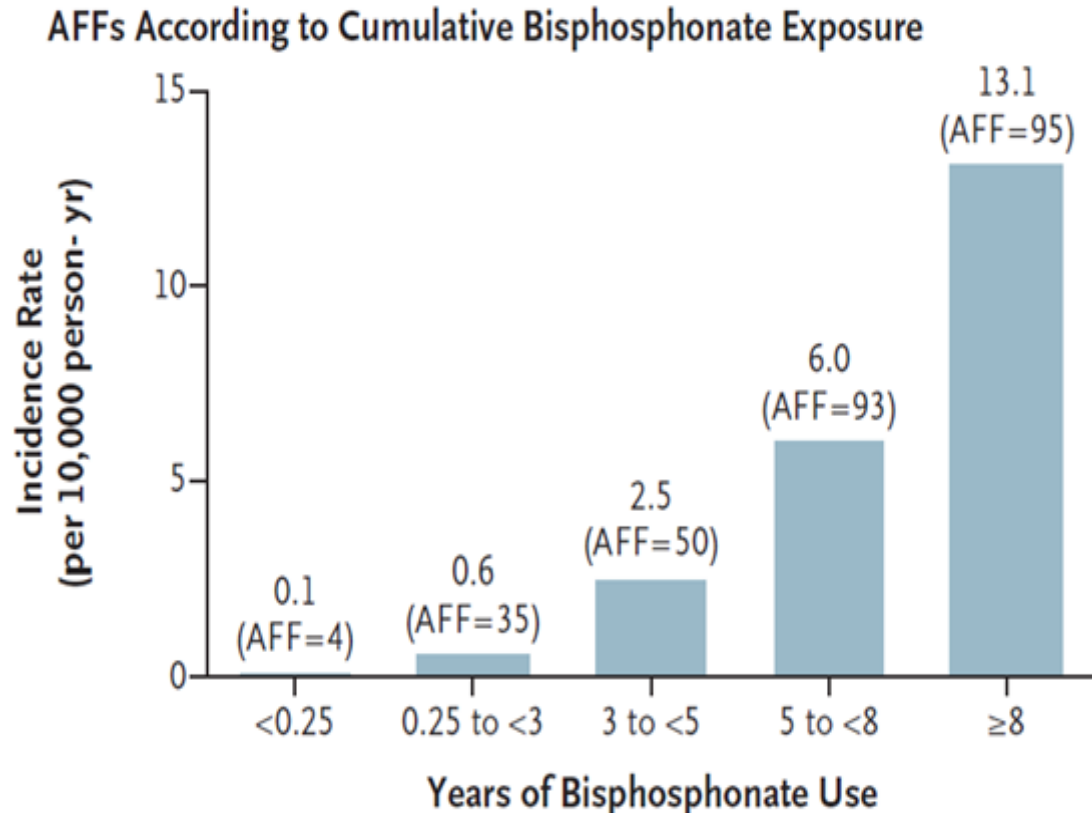
AFFs According to Age



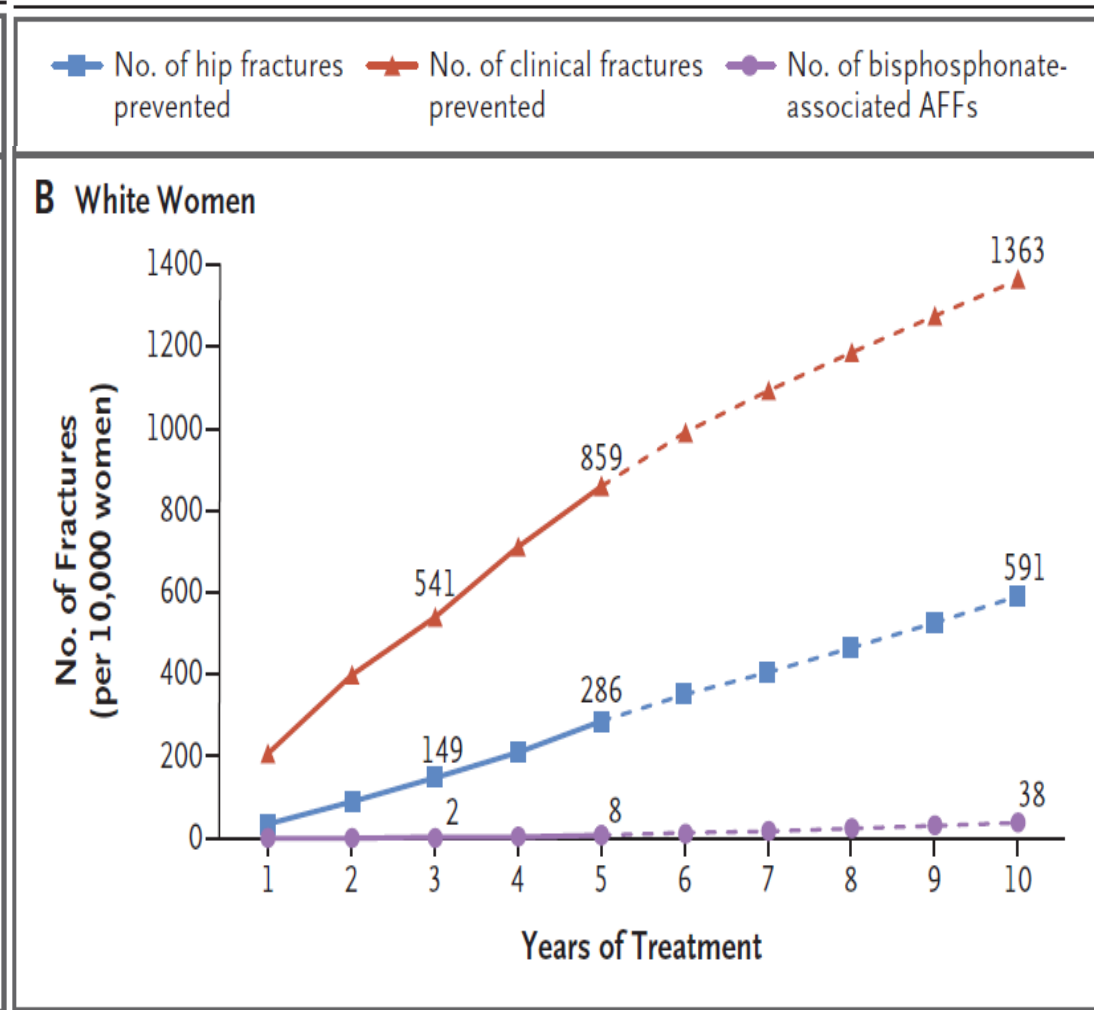
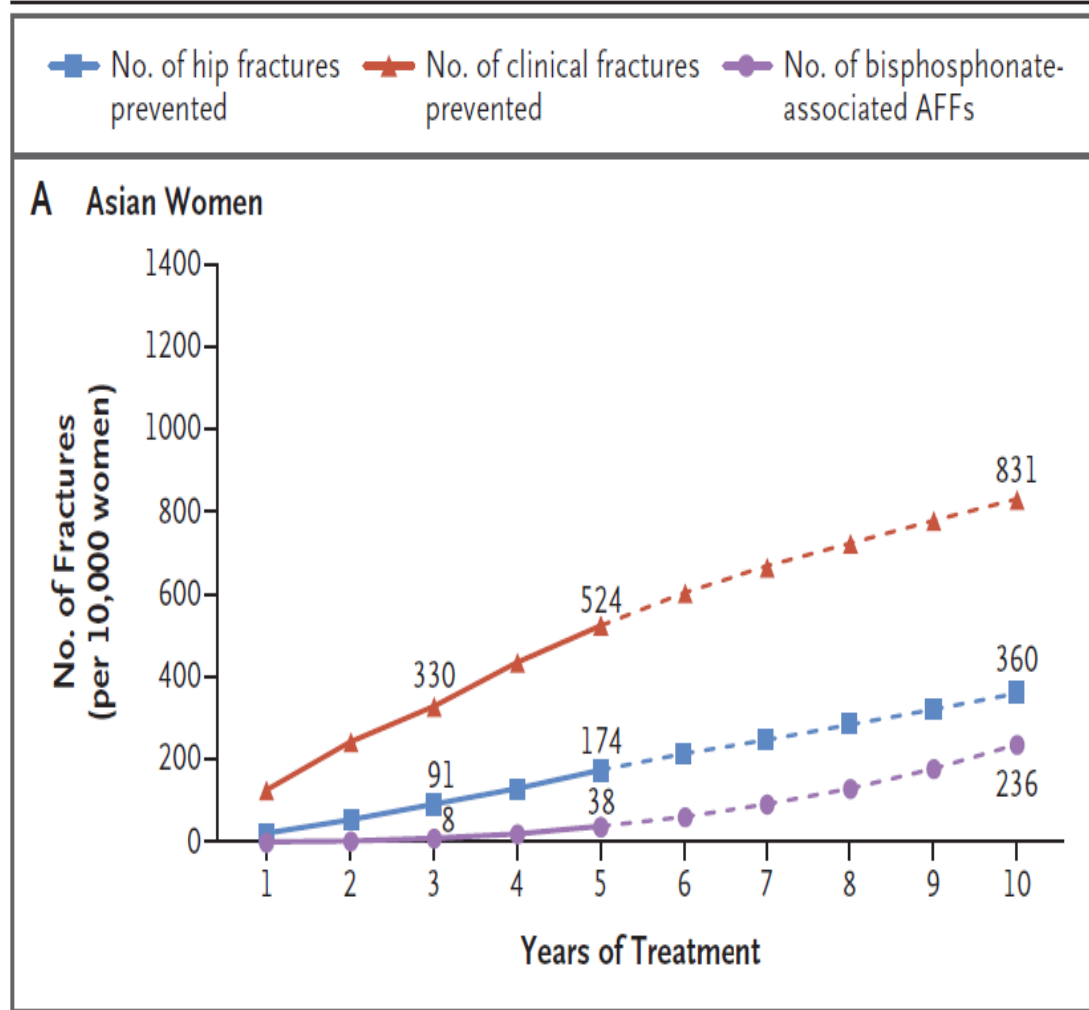
AFFs According to Race or Ethnic Group



# TASA DE INCIDENCIA DE FRACTURAS ATÍPICAS DE FÉMUR (FFA) Y FRACTURAS DE CADERA, SEGÚN CATEGORÍAS DE FACTORES DE RIESGO.



# FRACTURAS CLÍNICAS Y DE CADERA PREVENIDAS EN COMPARACIÓN CON LAS AFF ASOCIADAS CON EL USO DE BISFOSFONATOS.





# CONCLUSIONES - ESTATEGIAS

**MODIFICAR HABITOS NOCIVOS  
CALCIO – VIT. D**

**R. BAJO FRACTURA**

**T.H. - RALOXIFENO**

**BIOFOSTONATO**

3 - 5 AÑOS

**T – SCORE CADERA SUPERIOR – 2,5**

- A.F: PREVIA C-C U OTRAS MÚLTIPLES
- VALORES DMO DE CADERAS EN RANGOS OSTEOPOROSIS
- FACTORES DE RIESGO

A Y Z : 2 – 3 AÑOS

**R. MODERADO ALTO DE FRACTURA**

**DENOSUMAB**

10 AÑOS

**ALTO RIESGO**

**CONTINUAR TRATAMIENTO**

**CUMPLIR OBJETIVO**

**R. MUY ALTO DE FRACTURA DE CADERA**

**TERIPARATIDA**

**ABALOPANATIDA**

24 MESES

**ROMOSUZUMAB**

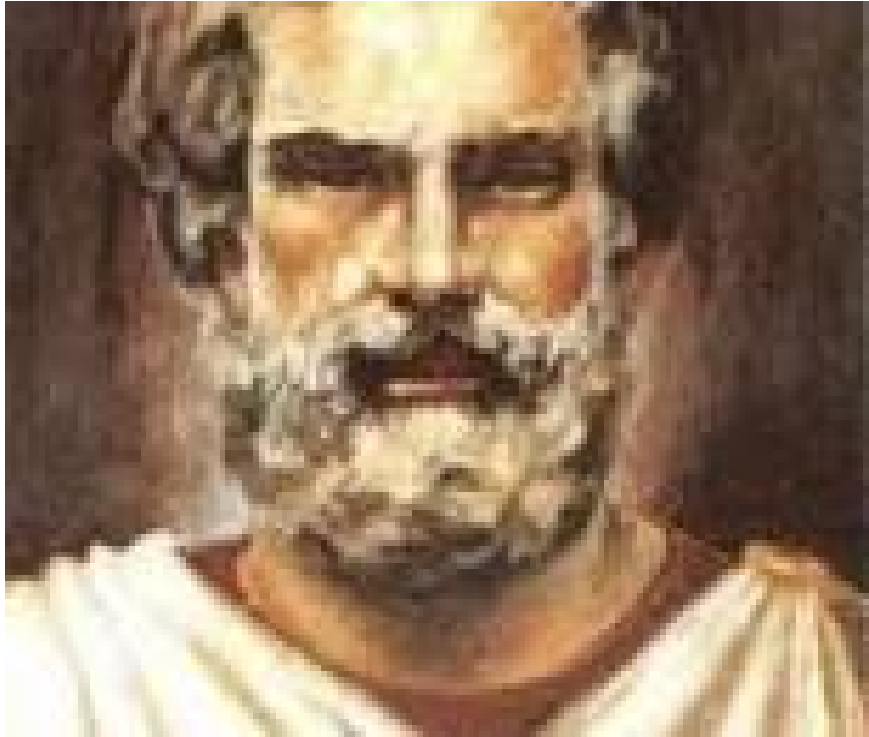
12 MESES

**BIFOSFONATO**

**DENOSUMAB**

## CONSIDERACIONES FINALES

- Las vacaciones de drogas no deben ser una práctica universal para todos.
- Con un entorno positivo individualizado las vacaciones son seguras.
- El riesgo de fractura aumenta nuevamente sin tratamiento durante 2-3 años. Reiniciar.
- Para los pacientes que continúan en alto riesgo después de 3 a 5 años de terapia con bisfosfonatos. Continuar.



Heráclito

“Que las cosas no son, sino que cambian, se transforman constantemente, es la filosofía del pensamiento científico y el medico debe acostumbrarse a este sistema.”



**CUENCA - ECUADOR**

**GRACIAS**