

FARMACOS ASOCIADOS A MAYOR RIESGO DE OSTEOPOROSIS

XXX CONGRESO SOCIEDAD CHILENA DE OSTEOLÓGÍA Y METABOLISMO MINERAL

DR. CARLOS FUENTEALBA PÉREZ

REUMATÓLOGO

PROF. AGREG. MEDICINA UNIVERSIDAD DE CHILE, FACP

CLÍNICA SANTA MARÍA & CLÍNICA DÁVILA

04/2023

DISCLOSURE

SIN CONFLICTOS DE INTERES PARA ESTA PRESENTACION

AGENDA

- Medicamentos que causan ↓ DMO & ↑ Fracturas
- Algunos aspectos epidemiología problema fármacos asociados a ↓ DMO y Riesgo Fractura ↑
- Mecanismos & Implicaciones Clínicas

Medicamentos asociados a ↓DMO & ↑Fracturas: 1/2

- Glucocorticoides (GCs)**
- Inhibidores Bomba de Protones (PPIs)**
- Inhibidores Selectivos Receptores Serotonina (SSRIs)**
- Thiazolidinediones (TZDs)**
- Anticonvulsivantes**
- Acetato Medroxiprogesterona (MPA)**
- Agonistas & Antagonistas GnRH**
- Terapia Deprivación Andrógenos**

Medicamentos asociados a ↓DMO & ↑Fracturas: 2/2

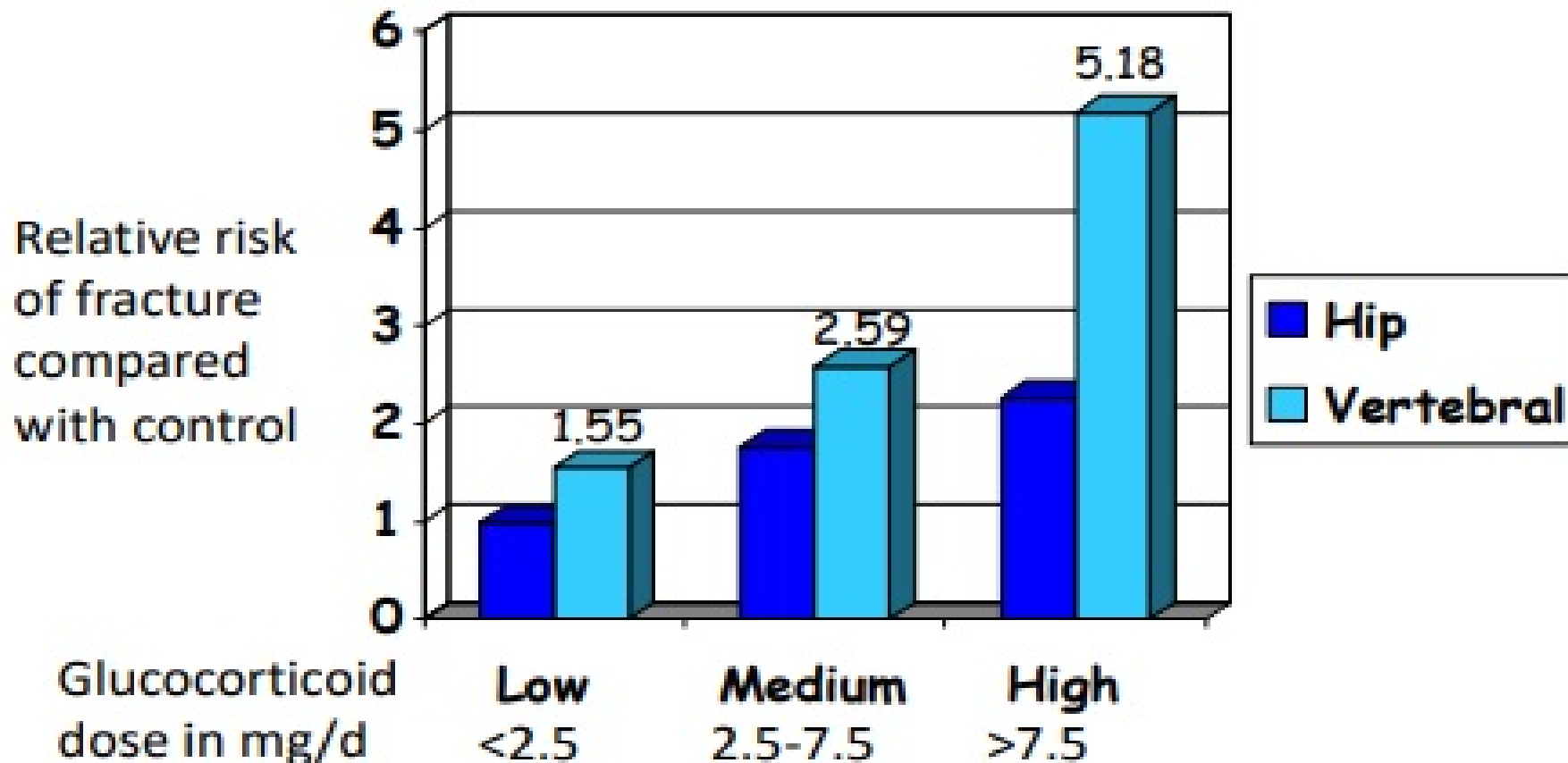
Inhibidores Aromatasa: letrozole, anastrozole, exemestane

- **Tamoxifeno**
- **Hormona Tiroidea** (en exceso)
- **Inhibidores Calcineurina:** ciclosporina, tacrolimus
- **Quimioterapias Cáncer:** metotrexato dosis altas, ciclofosfamida
- **Anticoagulantes**
-

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES (GIOP)

Glucocorticoid Use and Fracture Risk in Users 18 Years and Older

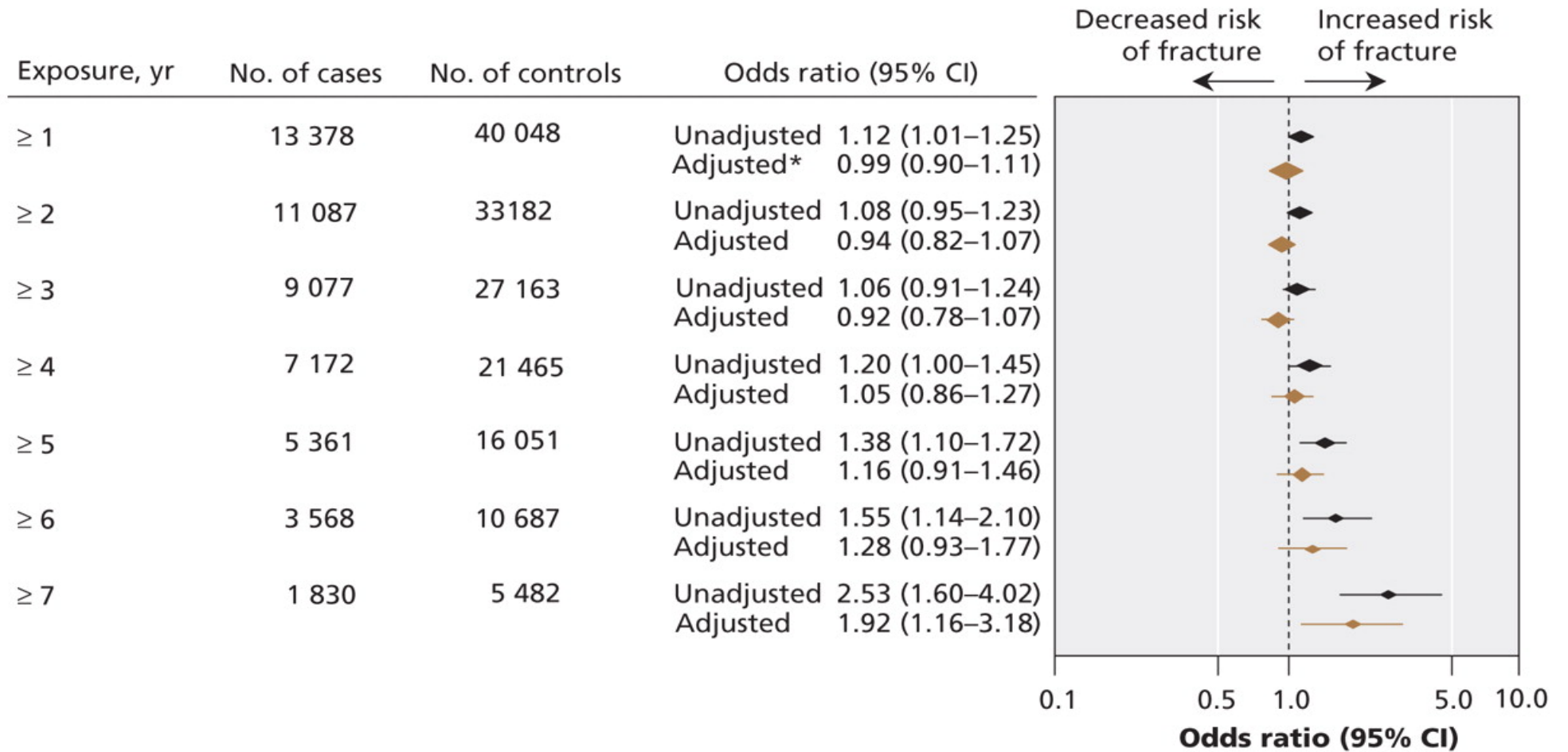
AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals



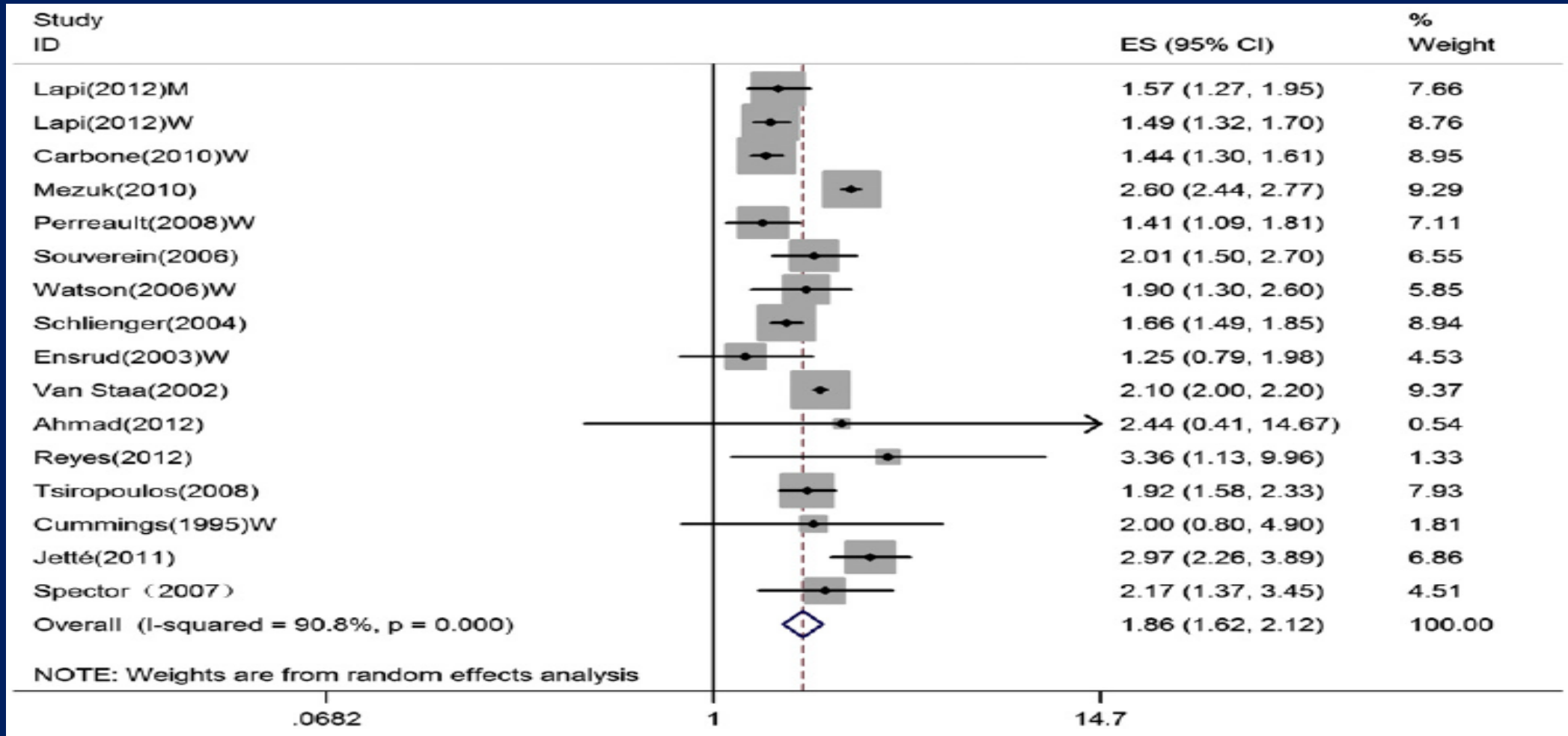
N=244K cases and controls

Van Staa TP, et al. Rheumatology 2000

Exposición continua Inhibidores Bomba de Protones vs. Riesgo Fractura Osteoporótica (cadera, vértebra o muñeca)*



Effect estimates for the use of Antiepileptic Drugs and Fracture Risk: fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, ac.valproico, clonazepam, gabapentina, topiramato, lamotrigina



C. Shen et al. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk:
A systematic review and meta-analysis. Bone (2014) 246-253

Meta-Análisis: Riesgo Relativo Fractura asociada a Antidepresivos-SSRI/SNRI*: fluoxetina, sertralina. Paroxetina, citalopram, duloxetina

Table 3 Summary of the results of the meta-analysis: relative risk of fracture associated with use of SSRI in overall and in subgroups defined by characteristics of study design, quality score, confounder adjustment, age, sex, study location, and fracture site

Analyses	Number of studies	Random effects	I^2 statistics (Heterogeneity)	Q test p value
Overall	16	1.61 (1.49–1.74)	89.54	<0.0001
Study design				
CC study	9	1.70 (1.55–1.87)	93.20	<0.0001
CH study	7	1.42 (1.23–1.64)	28.45	0.211
Quality score				
NOS score <7	3	1.44 (1.13–1.83)	11.64	0.322
NOS score \geq 7	13	1.63 (1.50–1.78)	91.33	<0.0001
Confounder adjustment				
Crude RR	1	1.54 (1.16–2.03)	NA	NA
Adjusted RR	15	1.62 (1.49–1.77)	90.23	<0.0001
Adjusted for BMD				
Yes	3	1.51 (1.17–1.96)	41.10	0.18
No	12	1.62 (1.49–1.76)	92.08	<0.001
Adjusted for depression				
Yes	5	1.41 (1.21–1.65)	40.55	0.15
No	10	1.69 (1.54–1.87)	92.61	<0.001
Population \geq 50 years ^a	10	1.56 (1.38–1.77)	90.5	<0.001
Gender				
Women	3	1.33 (1.08–1.63)	0	0.86
Men	2	1.69 (1.30–2.20)	0	0.92
Men and women	10	1.68 (1.51–1.86)	92	<0.001
Study location				
USA	7	1.41 (1.23–1.61)	45.68	0.09
International	9	1.75 (1.58–1.94)	93.37	<0.001
Fracture site				
Non-vertebral fractures	12	1.65 (1.44–1.89)	92.87	<0.0001
Hip fractures	9	1.64 (1.42–1.89)	91.23	<0.0001
Spine fractures	2	1.22 (1.05–1.42)	0	0.805

* Rabenda et al. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures:
A meta-analysis Osteoporosis Int (2013) 121-137

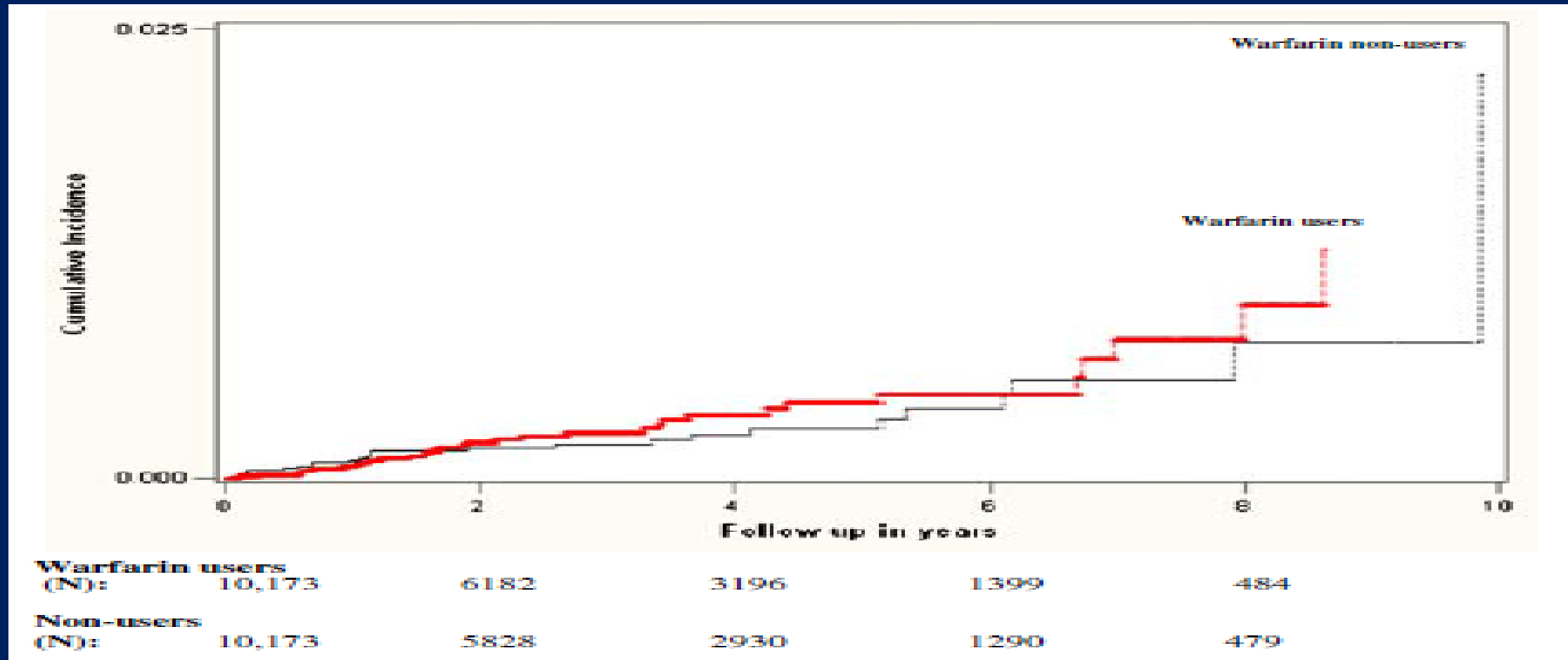
Resumen Meta-Análisis: Riesgo Relativo Fractura asociada a Antidepresivos Triciclicos *

Analyses	Number of studies	Random effects	<i>I</i> ² statistics (Heterogeneity)	<i>Q</i> test <i>p</i> value
Overall	14	1.40 (1.29–1.51)	81.21	<0.0001
Study design				
CC study	8	1.46 (1.34–1.58)	83.16	<0.0001
CH study	6	1.21 (1.05–1.40)	57.79	<0.05
Quality score				
NOS score <7	2	1.12 (0.89–1.40)	85.15	<0.01
NOS score ≥7	12	1.43 (1.33–1.54)	76.46	<0.0001
Confounder adjustment				
Crude RR	2	1.57 (1.25–1.97)	33.39	0.22
Adjusted RR	12	1.38 (1.27–1.50)	83.54	<0.0001
Adjusted for BMD				
Yes	3	1.28 (1.01–1.63)	56.35	0.10
No	11	1.41 (1.30–1.53)	83.88	<0.001
Adjusted for depression				
Yes	3	1.31 (1.06–1.61)	18.14	0.30
No	11	1.41 (1.30–1.54)	84.52	<0.001
Population ≥50 years ^a	9	1.39 (1.22–1.57)	75.01	<0.001
Gender				
Women	2	1.26 (1.004–1.57)	23.75	0.25
Men	1	2.39 (1.23–4.65)	NA	NA
Men and women	11	1.41 (1.30–1.53)	84	<0.001
Study location				
USA	6	1.32 (1.15–1.50)	76.98	<0.01
International	8	1.44 (1.31–1.59)	82.57	<0.001
Fracture site				
Non-vertebral fractures	11	1.42 (1.27–1.58)	81.89	<0.0001
Hip fractures	9	1.43 (1.28–1.61)	80.62	<0.0001
Spine fractures	0	–	–	–

NA not applicable

* Rabenda et al. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: A meta-analysis Osteoporosis Int (2013) 121-137

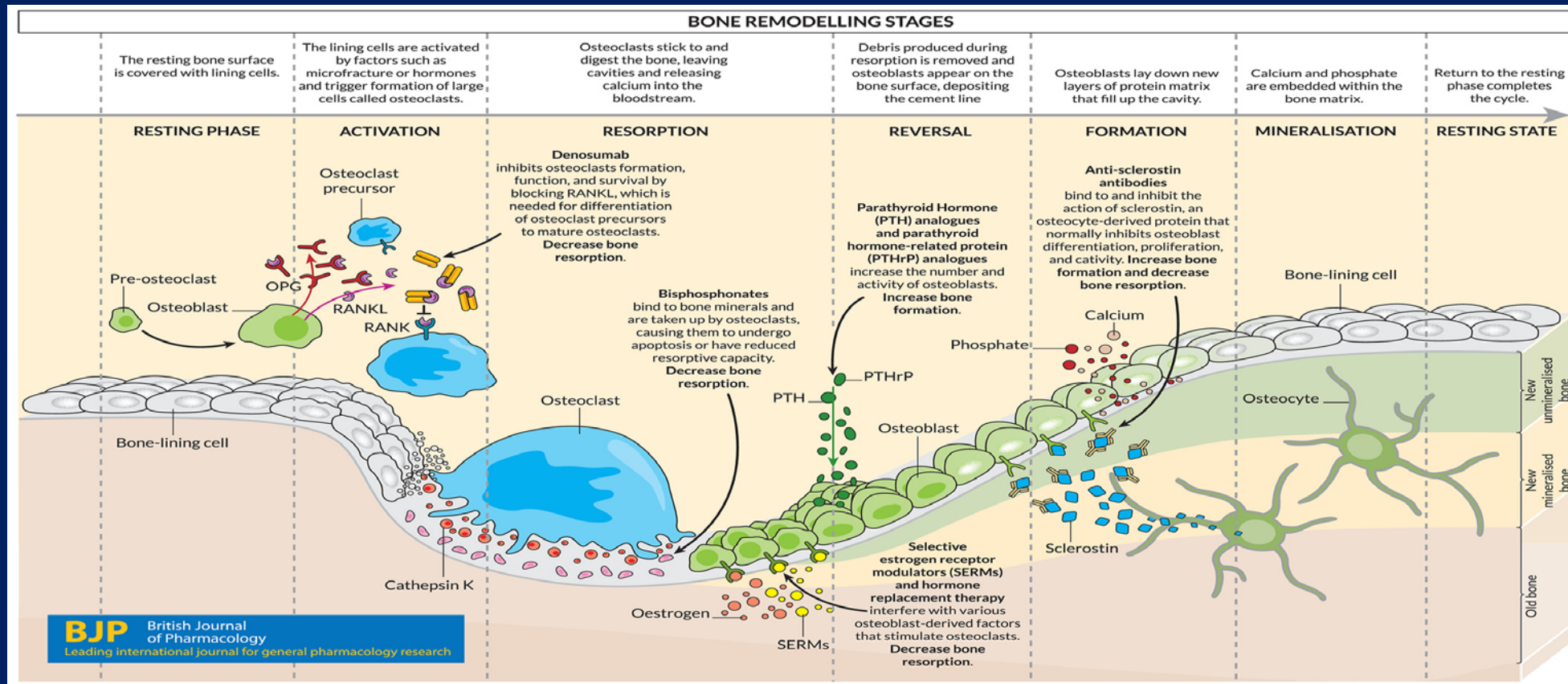
Fractura Cadera usuarios Warfarin ≥ 1 año: Incidencia acumulativa *



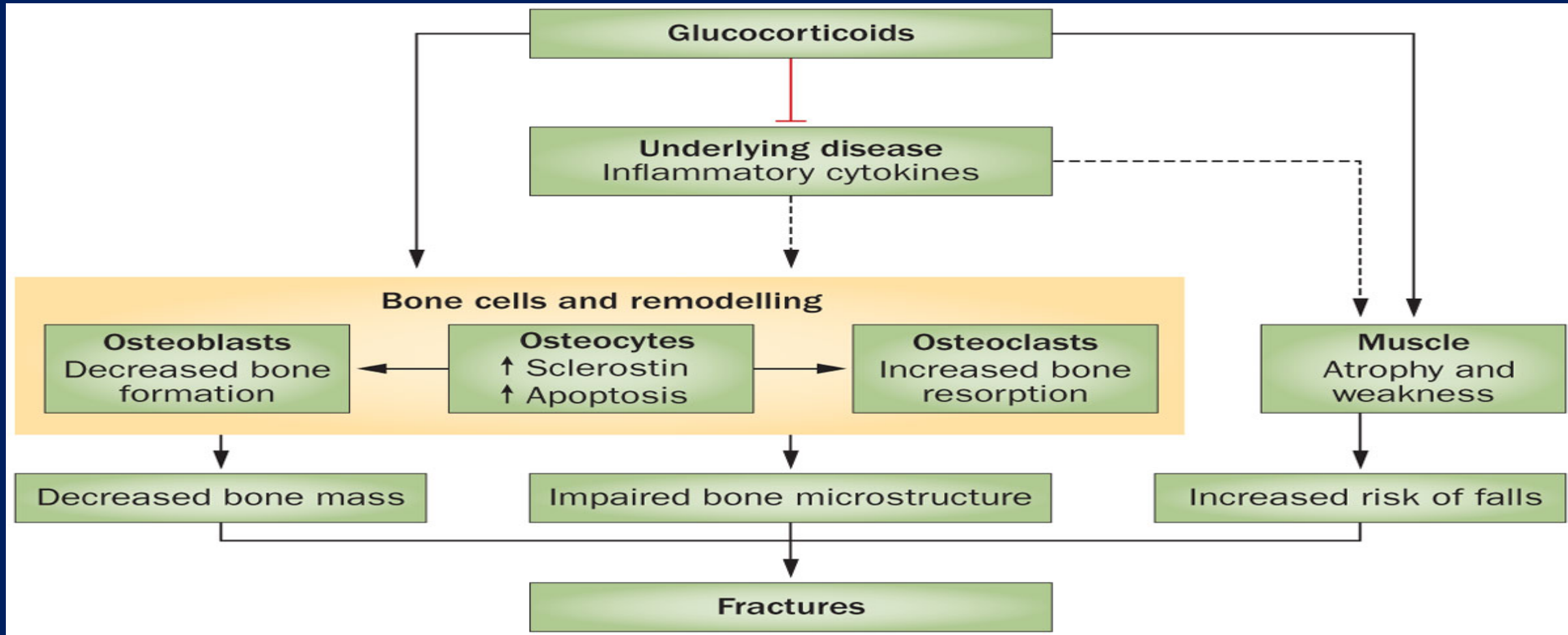
* D. Misra et al. Incident long-term warfarin use and risk of osteoporotic fractures: Propensity-score matched cohort of elders with new onset atrial fibrillation. *Osteoporosis Int* (2014) 1677-1684

- Acoplamiento resorción osteoclastos con formación ósea por osteoblastos es crítica para preservar homeostasis ósea
- Muchos medicamentos alteran el acoplamiento las respuestas celulares acopladas de osteoclastos y osteoblastos, llevando a osteopenia/ osteoporosis

- Acoplamiento resorción osteoclastos con formación ósea por osteoblastos es crítica para preservar homeostasis ósea
- Muchos medicamentos alteran el acoplamiento las respuestas celulares acopladas de osteoclastos y osteoblastos, llevando a osteopenia/ osteoporosis



Fisiopatología Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides en Enfermedades Inflammatorias *



OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES (GIOP)

- Corticoterapia esta asociada con \uparrow riesgo fractura que puede iniciarse tempranamente en el curso de la terapia, vinculado a la dosis diaria y acumulativa
- \downarrow formación ósea & \uparrow porosidad cortical son elementos patogénicos claves GIOP
- La enfermedad subyacente también contribuye a la perdida ósea & \uparrow riesgo fractura en pacientes con corticoterapia
- Para pacientes con corticoterapia crónica se recomiendan medidas anti-osteoporosis preventivas tempranas basadas en umbrales de intervención –FRAX
- Estilo de vida & medidas nutricionales para pacientes con GIOP son idénticos a los de osteoporosis primaria
- Farmacoterapia anti-osteoporótica puede detenerse luego de la suspensión de la corticoterapia a menos que el paciente continúe con riesgo fractura aumentada

Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids

- Assess risk by prednisone dose
- Dose response taken from the General Practice Research Data Base
 - Population is primarily Caucasian
 - Assume risk of major osteoporotic fracture was equivalent to nonvertebral fracture

Table 1 Average adjustment of 10-year probabilities of a hip fracture or a major osteoporotic fracture in postmenopausal women and older men according to dose of glucocorticoids

Dose	Prednisolone equivalent (mg/d)	Average adjustment over all ages
Hip fracture		
Low	<2.5	0.65
Medium	2.5–7.5	No adjustment
High	≥7.5	1.20
Major osteoporotic fracture		
Low	<2.5	0.8
Medium	2.5–7.5	No adjustment
High	≥7.5	1.15

Adapted from [54], with kind permission from Springer Science+ Business Media B.V.

Algunos Medicamentos con efectos nocivos homeostasis ósea

⇒ ↓DMO & ↑Fracturas **Mecanismo de Acción** 1/2 *

- Glucocorticoides: ↓formación ósea & ↑Resorción Ósea
- Inhibidores Bomba Protones: ? (podría ser por ↓ absorción intestinal calcio)
- Anticonvulsivantes: ? (podría incluir inactivación vitamina D)
- Inhibidores Aromatasa: ↓producción estrógenos ⇒ ↑resorción ósea
- Inhibidores selectivos recaptación Serotonina: ?

*,*K. Panday, A. Gona & M.B. Humphrey; Medication-induced osteoporosis: screening & treatment strategies. Ther Adv Musculoskel Dis 2014, vol.6(5)185-202*

Algunos Medicamentos con efectos nocivos homeostasis ósea

⇒ ↓DMO & ↑Fracturas **Mecanismo de Acción** 2/2 *

- Thiazolidinediones: ↓formación ósea
- Inhibidores Calcineurina: resorción ósea osteoclastos excesiva con glucocorticoides
- Heparina: inhibición osteoblastos con ↓formación ósea; resorción ósea ↑
- Warfarina: ↓mineralización ósea

RESUMEN

- Osteoporosis inducida por medicamentos (OIM) es un problema de salud significativo
- muchos medicamentos frecuentemente prescritos contribuyen a pérdida ósea significativa y fracturas
- Aumento conciencia médica de estos efectos colaterales puede incentivar monitoreo salud ósea e intervenciones terapéuticas para prevenir o tratar OIM
- Se necesitan mas estudios para determinar las mejores estrategias de tratamiento y prevención de muchas medicamento que ↑ pérdida ósea & fracturas

GRACIAS