

# Eficacia de los tratamientos Antiosteoporóticos en personas mayores: Guías de tratamiento y desprescripción

**ALMA 2020 VI Curso de Egresados**

**Santa Marta Colombia**

**Dra. Faridy Helo Guzmán**

# Objetivos



- Realizar una breve descripción de los tratamientos farmacológicos disponibles para osteoporosis
- Mencionar aspectos relevantes de las recomendaciones de las guías de manejo de esta patología en personas mayores
- Reflexionar sobre la evidencia en relación a la eficacia y seguridad de los tratamientos disponibles en personas mayores

# Antecedentes

- El recambio óseo es un ciclo continuo de remodelación
- A pesar de que en el ciclo de vida, la historia natural del envejecimiento óseo por si solo no traduce un significado clínico; la suma de factores de riesgo a lo largo del tiempo puede favorecer la aparición de esta enfermedad
- Por lo tanto, algunos sujetos solo experimentaran la pérdida dentro de un rango fisiológico mientras que otros sufrirán pérdida patológica de masa osea produciendo osteoporosis

**Alonso C y Duque G Osteoporosis senil: una actualización Rev Esp Geriatr Gerontol 2011 46: 223-229**

# Antecedentes

- Existe un subdiagnóstico y mal manejo de la osteoporosis en pacientes geriátricos (Treatment gap)
- La mayoría de evidencia deriva de estudios de pacientes con osteoporosis postmenopáusica (OPM)



**Osteoporosis in older persons: current pharmacotherapy and future directions  
Expert Opin Pharmacother 2013, 14: 1949-1958**

- Existe evidencia aun en poblaciones mayores de 75 años de la eficacia de los tratamientos antiosteopóroticos
- Sin embargo, los reportes sobre efectos adversos han conducido a emitir alertas en la indicación y duración de algunos fármacos
- Por lo tanto es necesario una cuantificación apropiada del riesgo global para definir el manejo de esta patología en la población geriátrica

**Diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mayores de 75 años  
Rev. Esp Geriatr Gerontol 2010, 45:141-149.**

# Historia

- **1987** European Foundation for osteoporosis and bone diseases define la enfermedad
- **1994** OMS establece clasificación según densitometría mineral ósea (DMO) para manejo
- **2008** OMS pone a disposición FRAX como herramienta de cálculo de riesgo de fractura

# Evolución de tratamientos

- **1995**      **No tratamientos disponibles**
- 1996      Alendronato
- 1999      Raloxifeno
- 2001      Teriparatide
- 2009      Denosumab
- 2017      Abaloparatide
- 2019      Romosozumab



# Tratamientos disponibles

## FDA

- Bifosfonatos
- Teriparatide
- Raloxifeno
- Denosumab

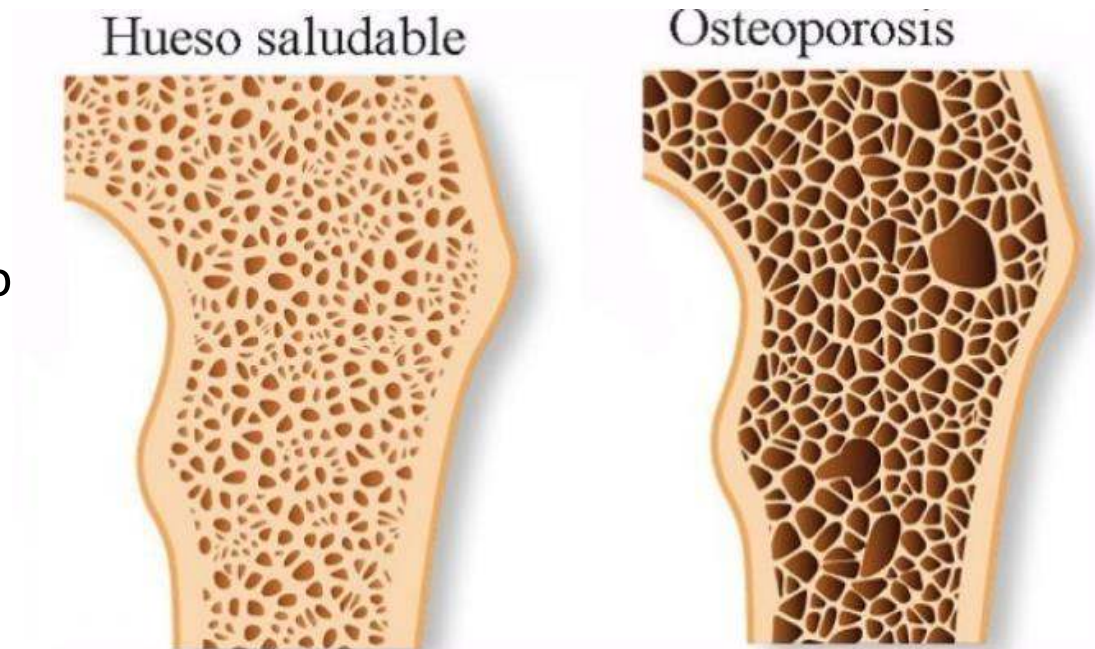
## EMA

- Tibolona
- Ranelato de estroncio
- Lasofoxifeno
- Hormona paratiroidea (1 – 84)



# Clasificación

- **Antirresortivos:**
  - SERMS: Raloxifeno, lasoxifeno, y badoxifeno
  - Bifosfonatos: Alendronato, risendronato, y ácido zolendróico
- **Osteoformadores:** Teriparatide y abaloparatide
- **Dual:** Ranelato de estroncio



- Muchos naciones a nivel de la seguridad social se rigen con Lista oficial de medicamentos (**LOM**) bajo referentes de la lista de medicamentos esenciales de la OMS, la cual no contempla ningún fármaco para osteoporosis
- Debido al envejecimiento poblacional y estimando las causas secundarias y los factores de riesgo, la cantidad de pacientes tributarios a recibir tratamiento por tiempo prolongado es considerable
- Por lo tanto la seguridad social de muchos países debe priorizar en las opciones que ofrezcan mayor costo/beneficio

## Guías de manejo

- Existen mas de 100 diferentes guías de manejo
- En la pagina oficial de la **International Osteoporosis Foundation** se encuentran organizadas por region (Asiaticas, europeas, etc.)
- La mayoría no cuenta con un apartado orientado a las personas mayores

## Guías de manejo

- National Osteoporosis Guidelines Group (NOGG) Clinicians guide prevention and treatment of osteoporosis 2014
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2015
- American College of Physicians 2017
- European Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis 2018
- American Association of Clinical Endocrinologist Guidelines (AAACE) 2019 (**Actualización 2020**)

## Guías de manejo

- A nivel latinoamericano solamente aparecen Argentina, Brasil, Chile y Colombia
- Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM) 2009



## Guías de manejo

- Las recomendaciones de abordaje ofrecen tanto puntos de consistencia como de divergencia de manejo por diversas razones
- Medicamentos disponibles según aprobación de referentes internacionales (FDA/EMA) así como recursos económicos y sistema de salud de cada país

**Osteoporosis: A review of treatment options  
Pharmacotherapy and treatment 2018, 43 (2)**

## PUNTO 1: Tamizaje de riesgo

- Un primer punto es definir los pacientes que se deben tratar y disminuir el infratratamiento
- Las herramientas actuales de medición, no contemplan factores de riesgo fundamentales de la población geriátrica (7 instrumentos validados)

## PUNTO 1: Tamizaje de riesgo

- El objetivo fundamental del tratamiento es la prevención de fracturas, pero la mayoría de fracturas ocurren en pacientes con DMO no en rango de osteoporosis
- El punto corte del FRAX se indica que debe ser establecido en cada país de acuerdo a su población

**Osteoporosis: A review of treatment options Pharmacotherapy and treatment 2018, 43 (2)**



## PUNTO 2: Eficacia de los medicamentos



- Un segundo punto es que medicamentos han demostrado mayor beneficio en la población a riesgo
- **Prevención primaria:** Osteopenia + muchos factores de riesgo y osteoporosis establecida (criterio densitométrico) sin fractura
- **Prevención secundaria:** Fractura documentada con y sin tratamiento previo

## PUNTO 2: Eficacia de los medicamentos



Medicamento	Estudio	Población	Edad prom	Resultados Fx vert	Resultados Fx no vert	Resultados Fx cad
Alendronato	FIT	3658	No	+	-	+
Risedronato	VERT/ HIP	1392	83	+	-	-
Ácido zolendronico	Horizon (PTF-RTF)	3688 (> 75)	79	+	+	-
Ranelato de estroncio	TROPOS	1488 (80 – 100)	83	+	+	-
Denosumab	FREEDOM	2471 (> 75)	78	+	-	-
Teriparatide	FPT	244 (> 75)	78	+	+	-

**Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old  
Clinical interventions in aging 2017: 12 1065 - 1077**

## PUNTO 2: Eficacia de los medicamentos



- Un aspecto relevante ha sido el nivel de adherencia a los fármacos por vía oral prescritos (Bifosfonatos), algunas investigaciones indican hasta un 50 % de abandono de tratamiento por intolerancia gástrico y un 50% de efectividad promedio
- La evidencia en cuanto a eficacia o disminución de fracturas con terapia prolongada y en poblaciones muy envejecidas es menos robusta y limitada a reducción de fracturas vertebrales (Proveniente estudios con análisis posteriores)

**Factors associated with osteoporosis medication and adherence  
Osteoporosis and sarcopenia 2018, 4:1**

## PUNTO 2: Eficacia de los tratamientos

- Dado que el objetivo es disminuir el riesgo (abstracto) No es posible asegurar cuando una fractura (concreto) ha sido prevenida por el tratamiento
- Mejoría en la medición de DMO no implica necesariamente una disminución del riesgo real de aparición de nuevas fracturas
- Existen poca evidencia de estudios “head to head” que puedan orientar o guiar el juicio clínico en la selección de tratamientos

## PUNTO 3: Seguridad de los medicamentos



- Un tercer punto es los eventos adversos reconocidos para el uso de los medicamentos.
- Existe evidencia respecto a la duración recomendada del tratamiento, y alguna información sobre la secuencia sugerida de medicamentos que ofrece el mayor beneficio
- En general, la tolerancia y el reporte de efectos secundarios ha sido similar en la mayoría de estudios entre los pacientes de todas las edades

# PUNTO 3: Seguridad de los medicamentos



Medicamento	Efectos adversos
<b>Bifosfonatos</b>	Contraindicado tasa de filtración glomerular < 35 ml/min <b>Comunes:</b> Intolerancia gastrointestinal <b>Raros:</b> Osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas (Uso prolongado)
<b>Denosumab</b>	Perdida osea acelerada posterior a suspensión <b>Infrecuentes:</b> Hipocalcemia y reacciones dermatológicas <b>Raros:</b> Riesgo de infecciones bacterianas y los anteriores de bifosfonatos
<b>Moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMS)</b>	<b>Infrecuentes:</b> Molestias gastrointestinales, síntomas vasomotores, espasmos musculares y calambres sobretudo e nivel de miembros inferiores y trombosis venosa profunda
<b>Análogos de hormona paratiroidea</b>	<b>Comunes:</b> Nauseas y calambres musculares Precaución en casos con riesgo aumentado de osteosarcoma, radioterapia ósea previa, Enfermedad de Paget, metástasis óseas, hipercalcemia, historia de cáncer de próstata y linfoma

**Osteoporosis in older persons: Old and new players JAGS 2019, 67831-840**

## PUNTO 3: Seguridad de los medicamentos



- La evidencia indica que el beneficio supera el riesgo del uso de los medicamentos
- Sin embargo, no se debe superar el rango de tiempo sugerido:
  - 10 años para bifosfonatos (FDA safety communication 2010)
  - 5 años para ácido zolendróico
  - 2 años para teriparatide
- El problema a nivel clínico se presenta en el seguimiento de los casos

**Osteoporosis The Lancet 2019, 393: 364-376**

# PUNTO 3: Seguridad de los medicamentos



- En relación a la secuencia para prevención primaria:
  - Tratamiento inicial con bifosfonatos por 5 años
  - Reevaluación de riesgo
  - Considerar continuación versus “holiday” por período de 3 a 5 años
  - Analizar terapias alternativas:
    - Denosumab
    - Teriparatide

**Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An endocrine society guideline update 2020**



## PUNTO 4: Costo/efectividad

- Los recursos económicos de los sistemas de salud influyen en la selección de los medicamentos disponibles en la seguridad social de un país
- Las opciones que han demostrado mejor relación han sido los bifosfonatos para prevención primaria y secundaria

## PUNTO 4: Costo/efectividad

Medicamento	Costo anual/paciente	Aplicacion
Alendronato	\$ 990	Via oral – Dosis semanal
Acido zolendronico	\$ 1000	IV – Dosis anual
Risendronato	\$ 2510	Via oral – Dosis semanal
Raloxifeno	\$ 2436	Via oral – Dosis diaria
Denosumab (Prolia)	\$ 2700	SC – Dosis semestral
Teriparatide (Forteo)	\$ 3953	SC – Dosis diaria
Abaloparatide (Tymlos)	\$ 1950	SC – Dosis diaria

**Osteoporosis: A review of treatment options Pharmacotherapy and treatment 2018, 43 (2)**

## PUNTO 4: Costo/Efectividad

- El umbral de tratamiento al cual la osteoporosis resulta costo/efectivo está calculado para \$60000 por QALY que equivale a un FRAX de 3% a 10 años
- Se ha propuesto aplicar el concepto de TTB (Time to benefit) en razón de la expectativa de vida, por ejemplo para los bifosfonatos es en > 70 años 8 meses y en < 70 años 19 meses Si la expectativa de vida es < al TTB no se recomienda

## PUNTO 4: Costo/eficacia

- **Objetivo** : Evaluar costo/eficacia de los tratamientos como el costo del tiempo del NNT para prevenir una fractura
- Se analizaron 43 ensayos clínicos aleatorizados
- 71809 mujeres con seguimiento por 24 meses
- Comparaciones de costos fueron realizados con alendronato como tratamiento inicial
- Denosumab \$46000 /fractura
- Teriparatide \$455000/fractura

**Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: A meta-analysis Endocr Pract 2017, 23: 841-856**

# Consideraciones

- Énfasis en factores de manejo no farmacológico como prevención de caídas, y que son tan efectivas como los medicamentos, un paciente tratado, sin intervención en caídas tiene el mismo riesgo que uno no tratado
- Inclusion en guías de los aspectos de manejo particulares de los pacientes geriátricos
- El modelo de atención que ha sido mas efectivo es Fracture liaison service en prevención secundaria para mantener control y adherencia y en disminución de refracturas

# Investigaciones recientes



- **Odacatinib, relacatinib y balacatinib**

- Inhibidores de la proteasa catepsina C degradadora osea
- Estudios de fase II y III fueron prometedores pero el riesgo superó el beneficio en los estudios fase III y se decidió suspender el desarrollo

- **Abaloparatide**

- Análogo de la hormona paratiroidea (Aprobado por FDA 2017)

- **Romozumab (Biosozumab)**

- Anticuerpos antiesclerotina (Aprobado por FDA 2019)

# Perspectivas futuras



- Cambio de visión a tratar la osteoporosis como un ente aislado
- Asociación de fragilidad ósea y disminución de masa muscular:  
Osteosarcopenia
- Se debe valorar riesgo desde un enfoque global para influir en el manejo de los múltiples factores involucrados en la prevención de fracturas

**Osteoporosis in older persons: Old and new players JAGS 2019, 67831-840**

## Conclusiones

- A pesar de que existen instrumentos útiles en el cálculo del riesgo existe un espacio de mejora en la identificación de los individuos tributarios de tratamiento
- Probablemente en casos de OPM y/o  $< 75$  la evidencia existente permite tomar decisiones sobre el tratamiento
- En personas  $> 75$  con importante comorbilidad, síndromes geriátricos (sarcopenia, fragilidad, deterioro cognitivo, trastornos de movilidad, caídas, etc), la decisión del tratamiento debe ser **INDIVIDUALIZADA**



## Conclusiones

- A pesar de que las terapias actuales han demostrado ser efectivas y seguras incluso en poblaciones muy envejecidas sin embargo a futuro, se esperan nuevas innovaciones terapéuticas aplicables en una visión más integral del manejo de esta enfermedad



Muchas gracias por su  
atención

**¿Preguntas o comentarios?**