

# **CURSO PRESENCIAL ANUAL AAPEC 2016**

## TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

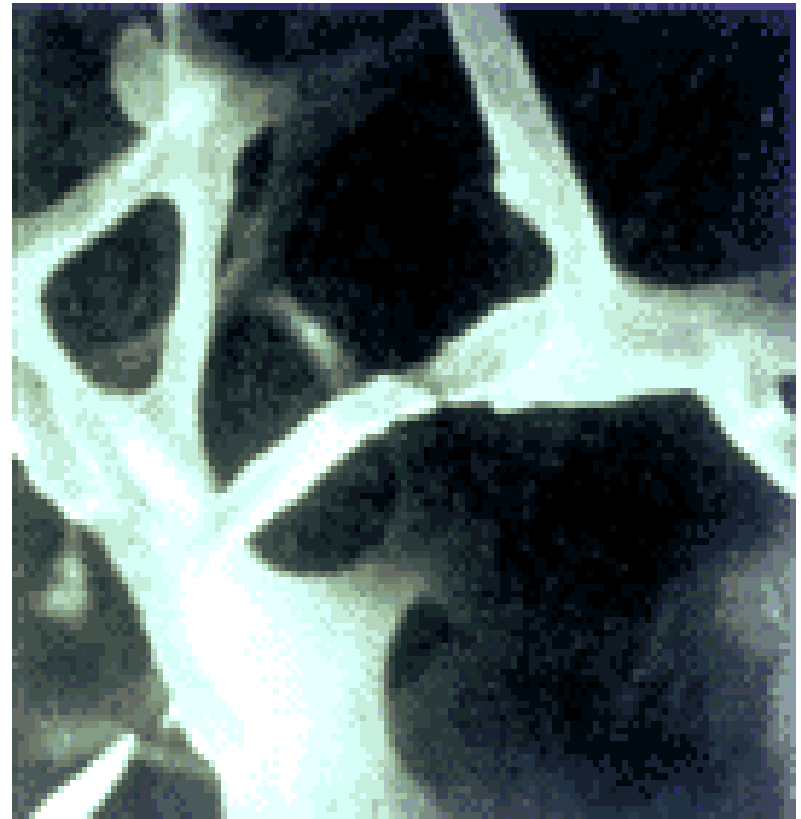
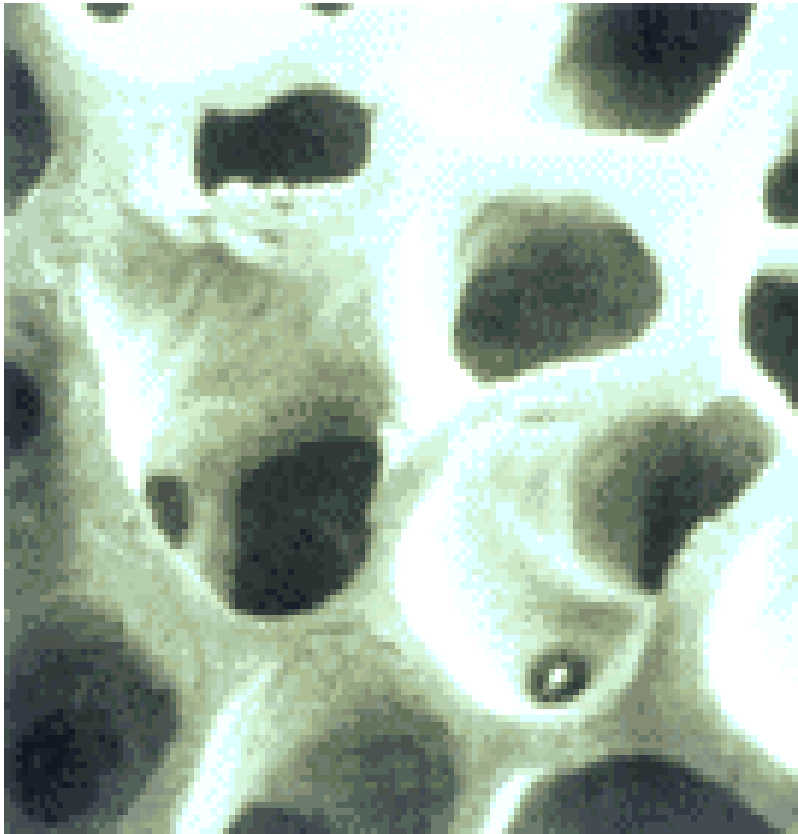
Drogas anticatabólicas

Ranelato de estroncio

Dra. PAULA REY

# TEJIDO OSEO

NORMAL                      POROSO



# Consideraciones sobre la formación ósea

---

## MODELADO

Principal actividad del tejido óseo en etapa temprana

Responsable de la forma de los huesos

Formación y resorción desacopladas y en distintas superficies óseas

## REMODELADO

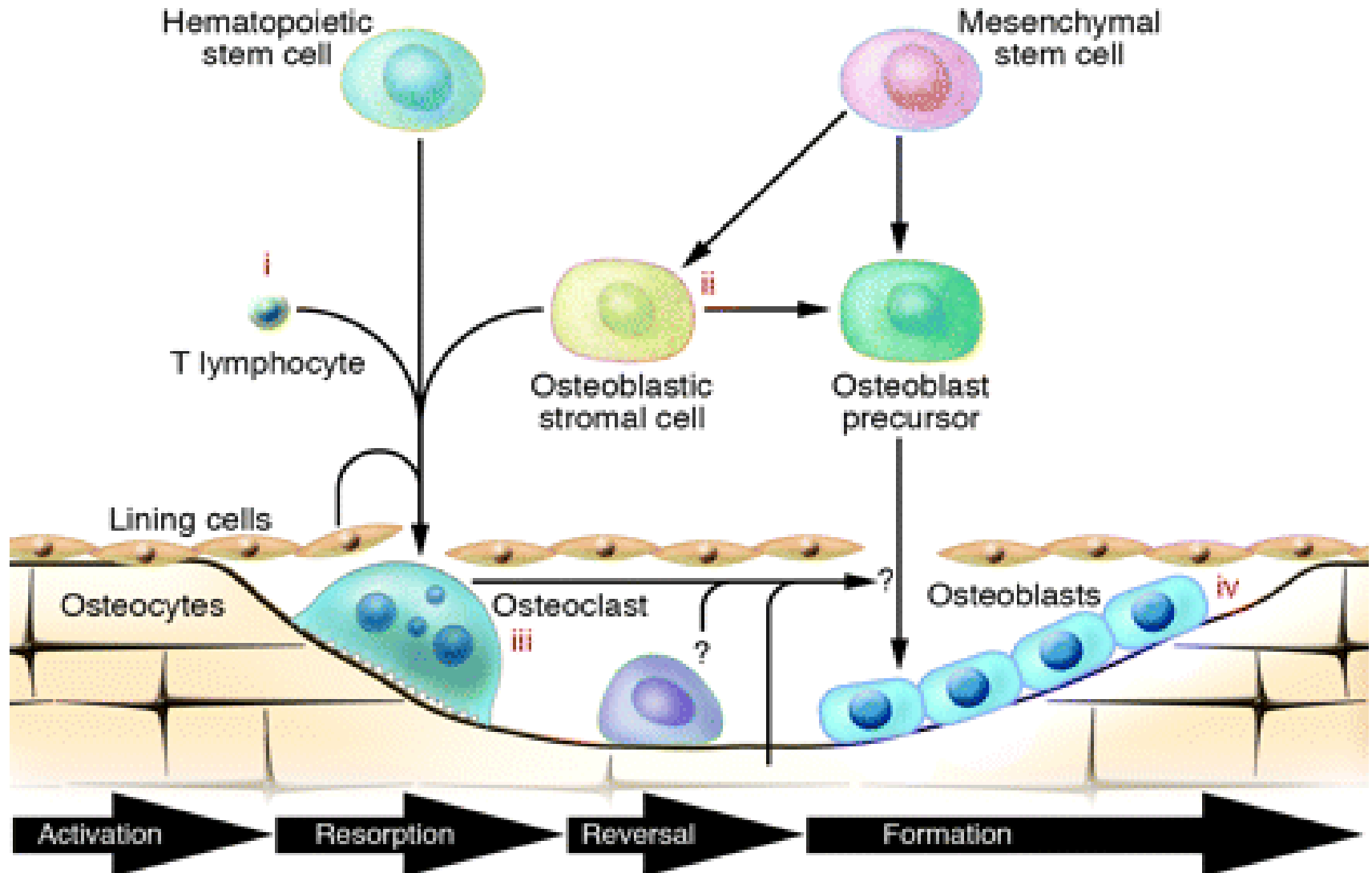
Reparación (turn-over) o recambio óseo

Mantiene la masa ósea del adulto

Formación y resorción acopladas en la BMU (Unidad multicelular básica)

# BMU

## UNIDAD DE REMODELADO ÓSEO



# INDICADORES DE REMODELADO OSEO

---

## FRECUENCIA DE ACTIVACION (RESORCION)

Número de sitios activos (2-3 millones en un tiempo)

Se activan por

- Deterioro de la calidad de la matriz
- Microfracturas
- Alteración de la viabilidad/metabolismo celular

Resorción (7-15 días)-Formación (2-3 meses)-  
Mineralización primaria y secundaria (1 año)

**MAR** mineral apposition rate y

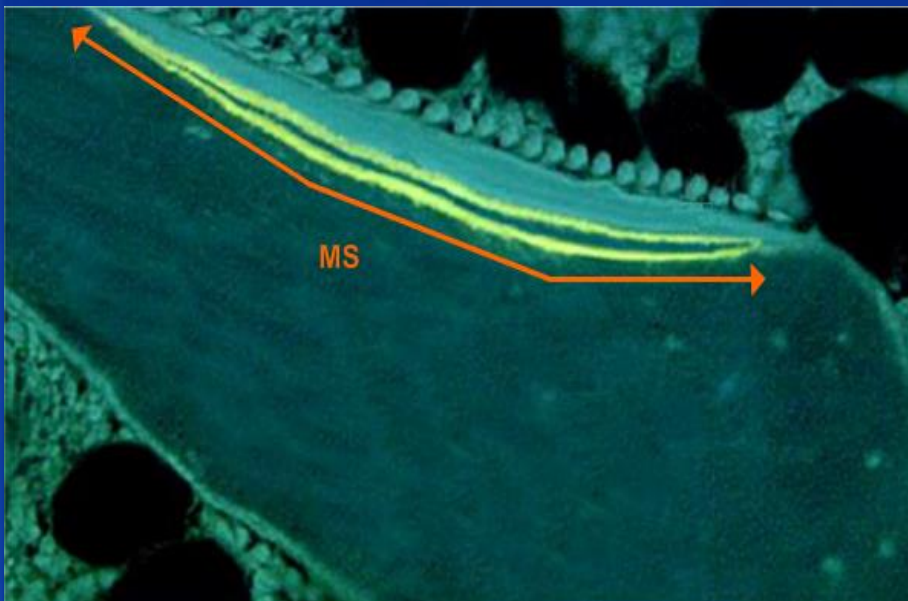
**BFR** (MAR x Superficie activa en formación) son  
indicadores de **FORMACION OSEA**

# Parámetros de Formación ósea

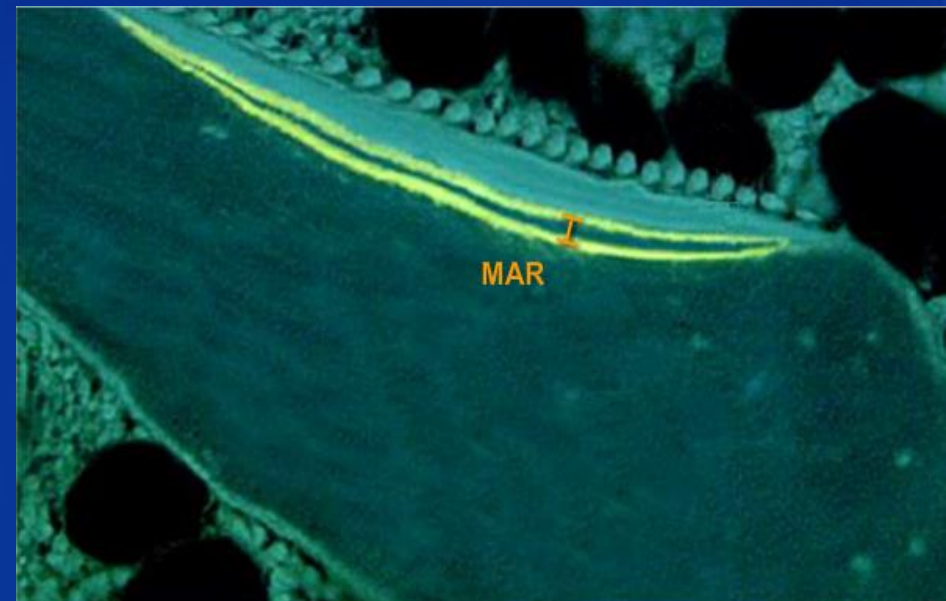
## Medición directa y calculada por Histomorfometría ósea

Superficie mineralizada, MS/BS =  
Extensión del marcado expresado en % de la  
superficie ósea total.

Tasa de aposición mineral, MAR ( $\mu\text{m}/\text{day}$ ) =  
distancia media entre las 2 marcas  
# de días entre las 2 tomas de tetraciclinas



→ Refleja superficie activa  
de formación ósea



→ Refleja actividad celular

**Parámetros calculados de formación ósea:**  
**Bone Formation Rate = MAR x MS/BS ( $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{day}$ )**

# EVOLUCION DEL OSTEOLASTO

---

- APOPTOSIS
- LINING CELLS (quiescentes en la superficie del nuevo tejido formado)
- **INCLUIDO EN LA MATRIZ OSTEOCITO** célula especializada, encargada de
  1. Participar en el metabolismo del Ca y del P (calcemia y flujo de calcio, FGF 23 y flujo P renal)
  2. Regular resorción y formación del remodelado y del modelado Esclerostina/DKK1 y RANK L (+OC)

**ESCLEROSTINA** sensa calidad de matriz, + osteoclasto para resorber tejido viejo, - osteoblasto

# TEJIDO OSEO Y DROGAS OSTEOACTIVAS

---

**HUESO CORTICAL** más dependiente del modelado en las superficies del periostio

**HUESO TRABECULAR** más dependiente del remodelado (tejido con mayor capacidad de respuesta)

**ANTI-RESORTIVOS** disminuyen la frecuencia de activación (menos sitios activos → menor formación)

**ANABOLICOS** aumento de la formación → mayor activación de sitios de resorción

- **rhPTH** > REMODELACION CON BALANCE +

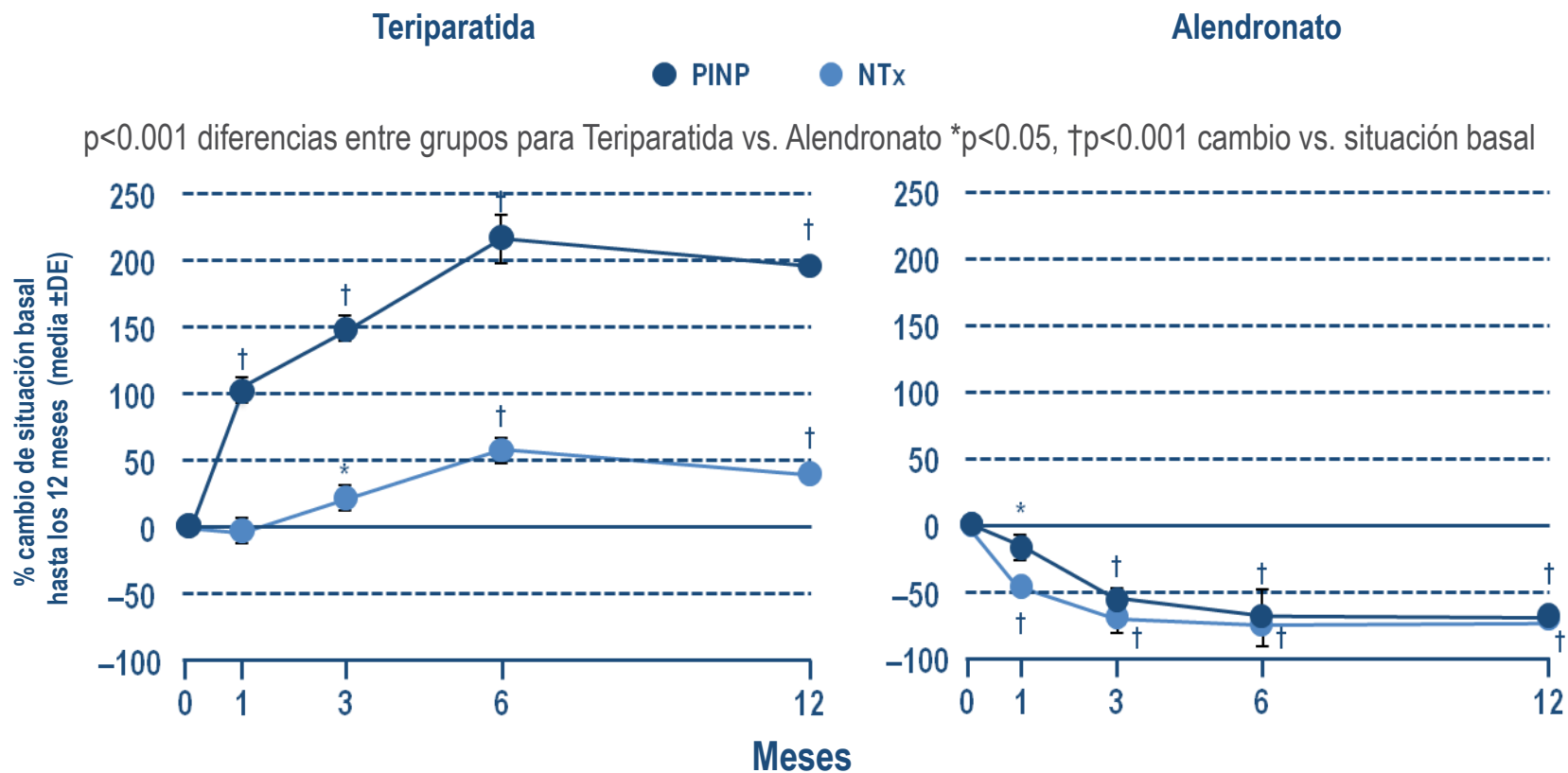
< acción sobre modelado

- **Wnt** > MODELADO

< remodelado con balance + formación

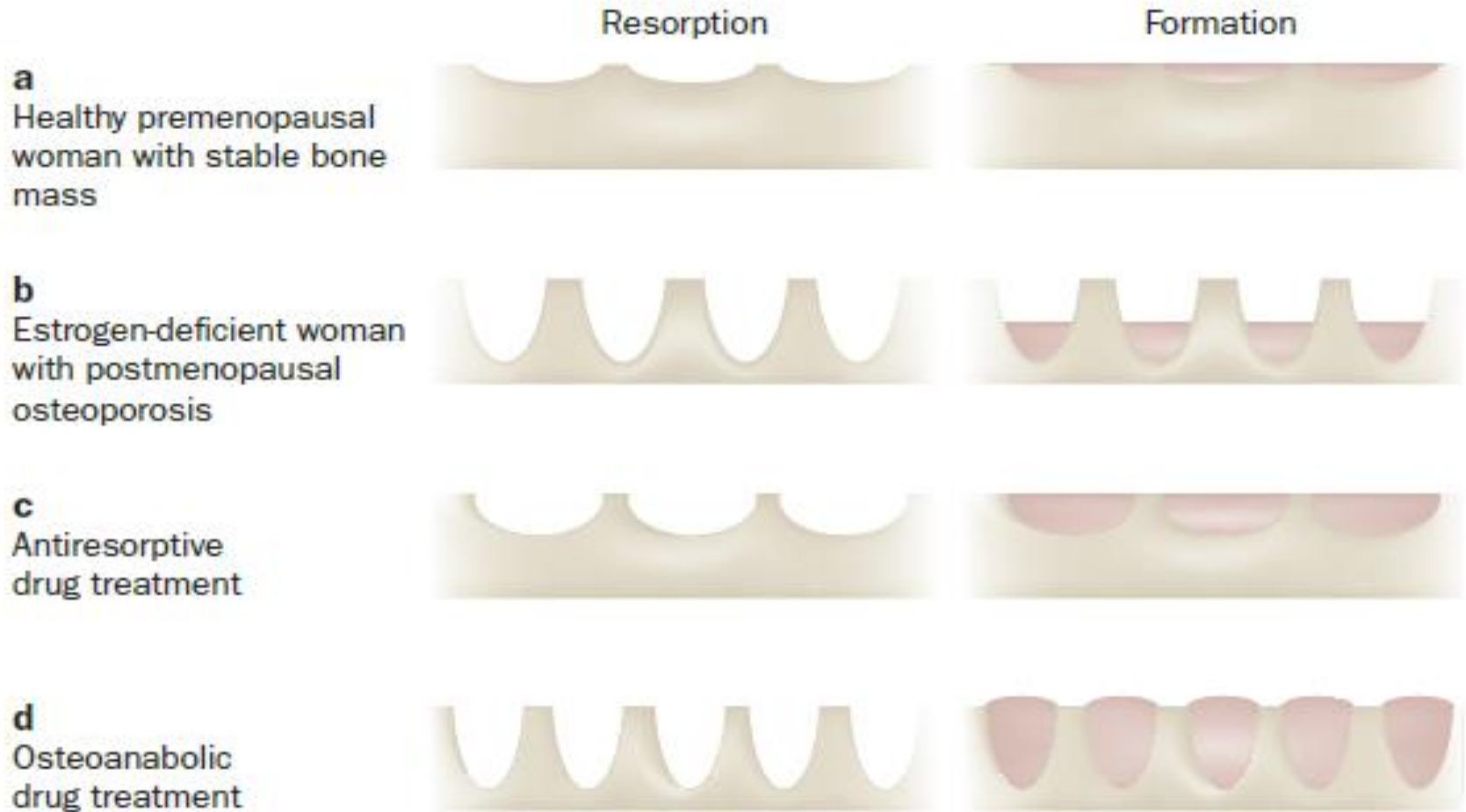


# MARCADORES DE FORMACIÓN Y RESORCIÓN ÓSEA

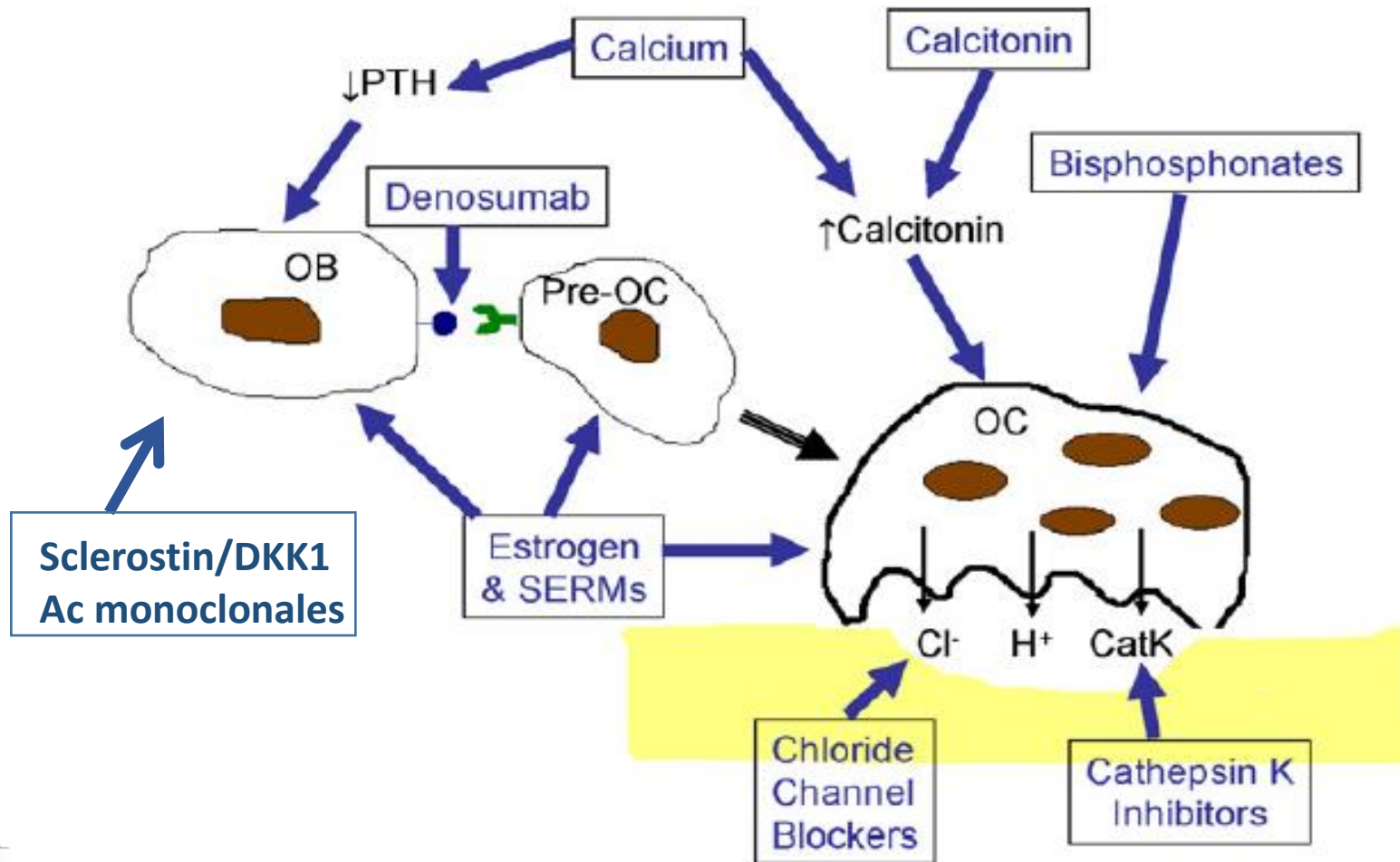


NTx=N-telopéptido urinario con corrección por creatinina; PINP= Propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1.

# REMODELADO OSEO



# Drogas osteoactivas y sitios de acción



# Drogas para tratamiento de osteoporosis

Mecanismo de acción	Familia	Drogas
Inhibidores de la resorción ósea	Bisfosfonatos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alendronato (oral)</li> <li>• Ibandronato (oral/IV)</li> <li>• Risedronato (oral)</li> <li>• Zoledronato (IV)</li> </ul>
Inhibidores de la resorción ósea	Ac. Monoclonales Anti RANKL	Denosumab
Moduladores del receptor estrogénico	SERMs	Raloxifeno (basedoxifeno y lasofox)
Anabólicos óseos	rhPTH ADNr humano	Teriparatide/ PTH (1-84)
Mecanismo mixto	Metal alcalino de la tierra	Ranelato de Estroncio

# ESTROGENOS

---

Potente agente anti-resortivo esencial para el normal desarrollo y mantenimiento de la integridad del esqueleto en adultos de ambos sexos

Receptores presentes en osteoblastos y clastos

## **ACCION ANABOLICA**

Estimula a la célula mesenquimática para favorecer producción de osteoblastos sobre adipocitos

Estimula la proliferación osteoblástica

Estimula la producción osteoblástica de proteínas (IGF1, procolágeno I, TGF  $\beta$ , BMP 6)

Inhibe la apoptosis de osteoblastos y osteocitos

# ESTROGENOS

---

## ACCION ANABOLICA Y ANTI-CATABOLICA

### HISTOMORFOMETRIA

Estimula apoptosis del osteoclasto reduciendo su actividad

Disminuye producción de RANKL (OB Y CEL ESTROMA)

Aumenta la producción de osteoprotegerina

Menor producción a nivel de células de la médula ósea estromal y de células mononucleares de IL1/6, TNF  $\alpha$  (reclutamiento y actividad osteoclástica)

Marcadores nivel premenop/ Rta + DMO y Fx

OPCION ESTROGENO-SIMIL SERMS

# CRITERIOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

- EVALUACIÓN DE RIESGO: HISTORIA CLÍNICA + DXA + MARCADORES + RADIOGRAFÍAS
- CUALQUIER TRATAMIENTO (**BIEN CUMPLIDO**) INDEPENDIENTEMENTE DEL RECAMBIO ÓSEO DA RESULTADOS + (**EFICACIA ANTIFRACTURAS**) **KLEEREKOPER 2006**
- **OPTIMIZAR RESULTADOS: USAR EL ESTADO DE LA REPARACIÓN ÓSEA (RECAMBIO-TURNOVER) PARA EL MONITOREO DEL FÁRMACO QUE MÁS BENEFICIO ANTIFRACTURA PUEDA GENERARLE AL PACIENTE.**



# Anti-resortivos: Bisfosfonatos y Denosumab

- Disminuyen intensidad del remodelado
- Mineralización del osteoide
- Distribución ósea. Acceso a la matriz
- Hueso trabecular  $> S/V$
- Hueso cortical  $< S/V$  acceso a la profundidad de los canales Haversianos.
- Acción en radio (ALN = DMO, Dmab: mejor respuesta apendicular)
- Capacidad anti-resortiva:
  - 1 extensión de la supresión por sitio
  - 2 remodelado residual persistente



# MEDICACION OSTEOACTIVA

## DENOSUMAB

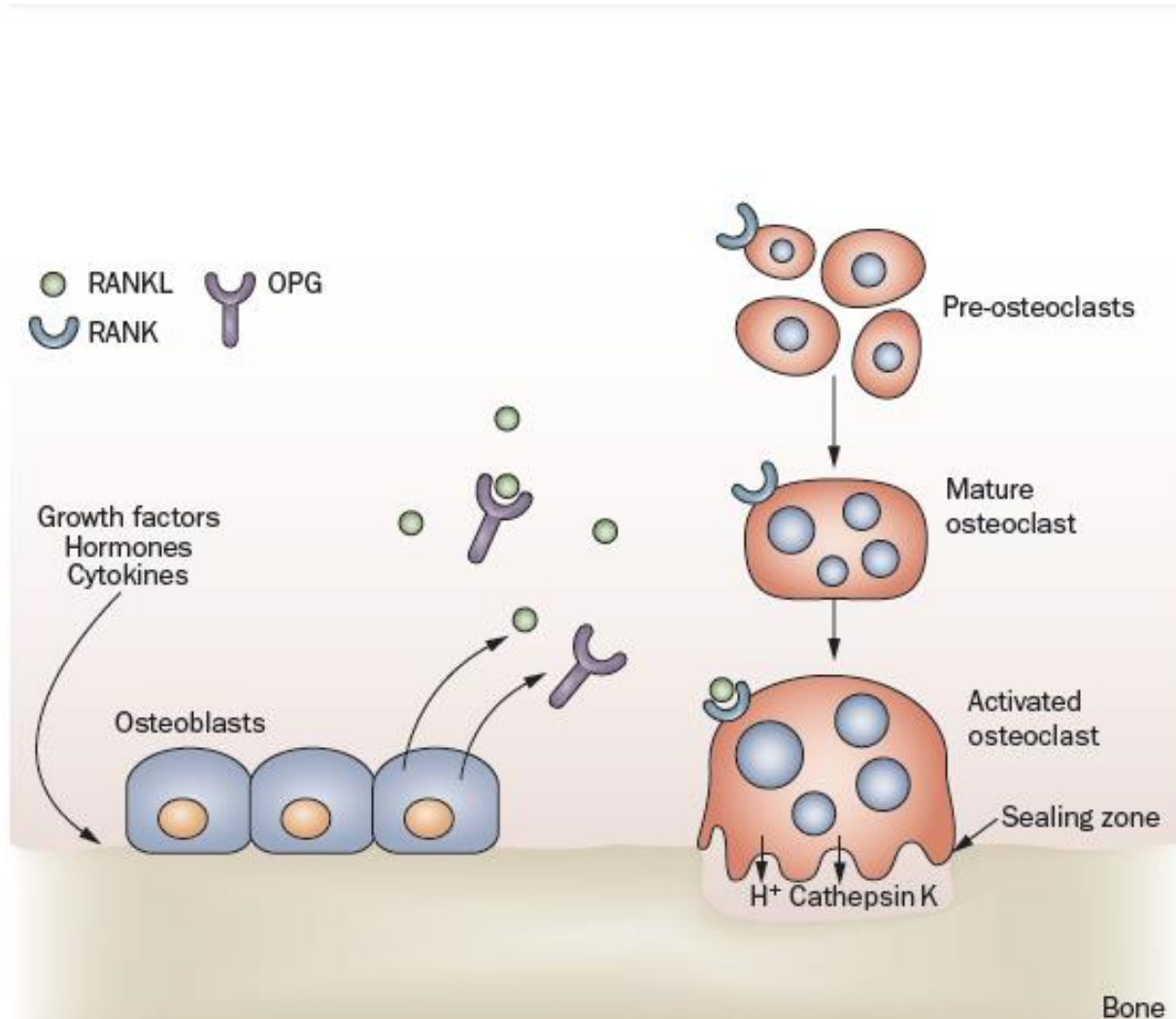
Anticuerpo humanizado contra el ligando del RANK  
(INHIBE ACTIVACION OSTEOCLASTICA)

Importante acción anti-resortiva, aprobado para la osteoporosis severa o de alto riesgo

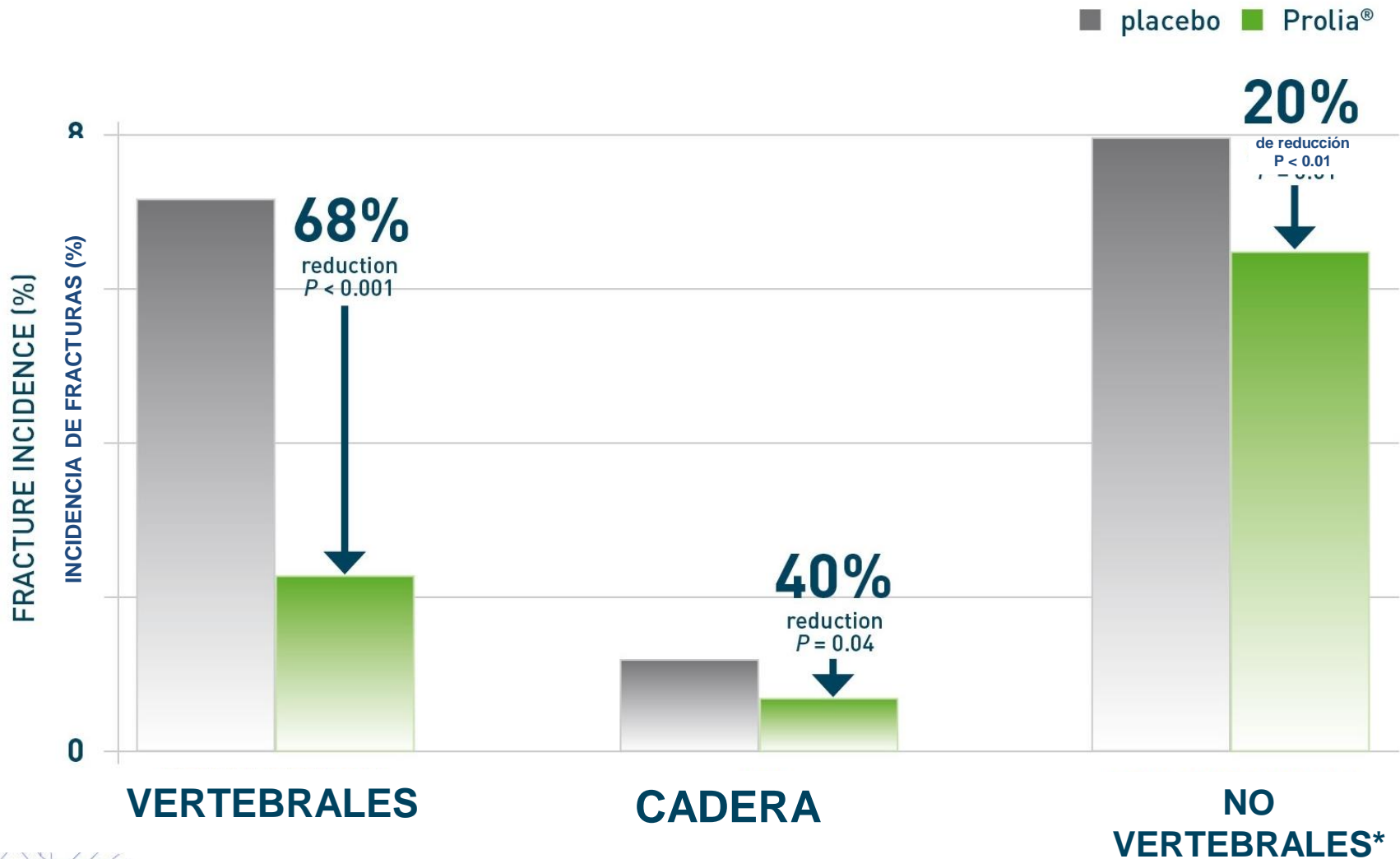
Desafíos: indicación post 5 años de bisfosfonatos, efectos de inhibición de la reparación a largo plazo

Seguimiento actual 10 años, mejoría continua de la DMO, pocos casos de efectos de supresión de remodelado, sin signos de deterioro de inmunidad, actual evaluación de cascada de fx post suspensión

# RANK-RANKL-OSTEOPROTEGERINA



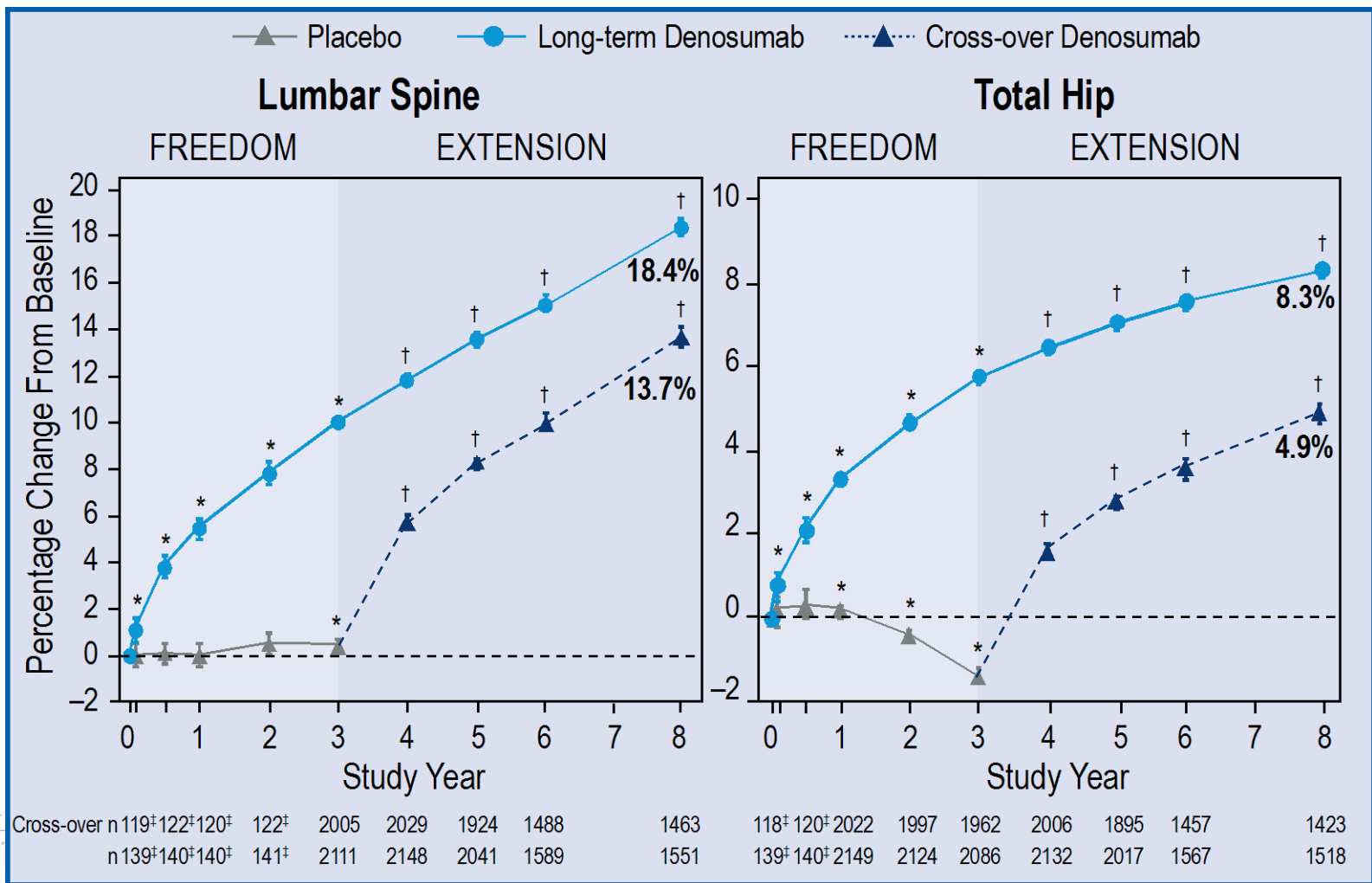
# Eficacia anti fractura



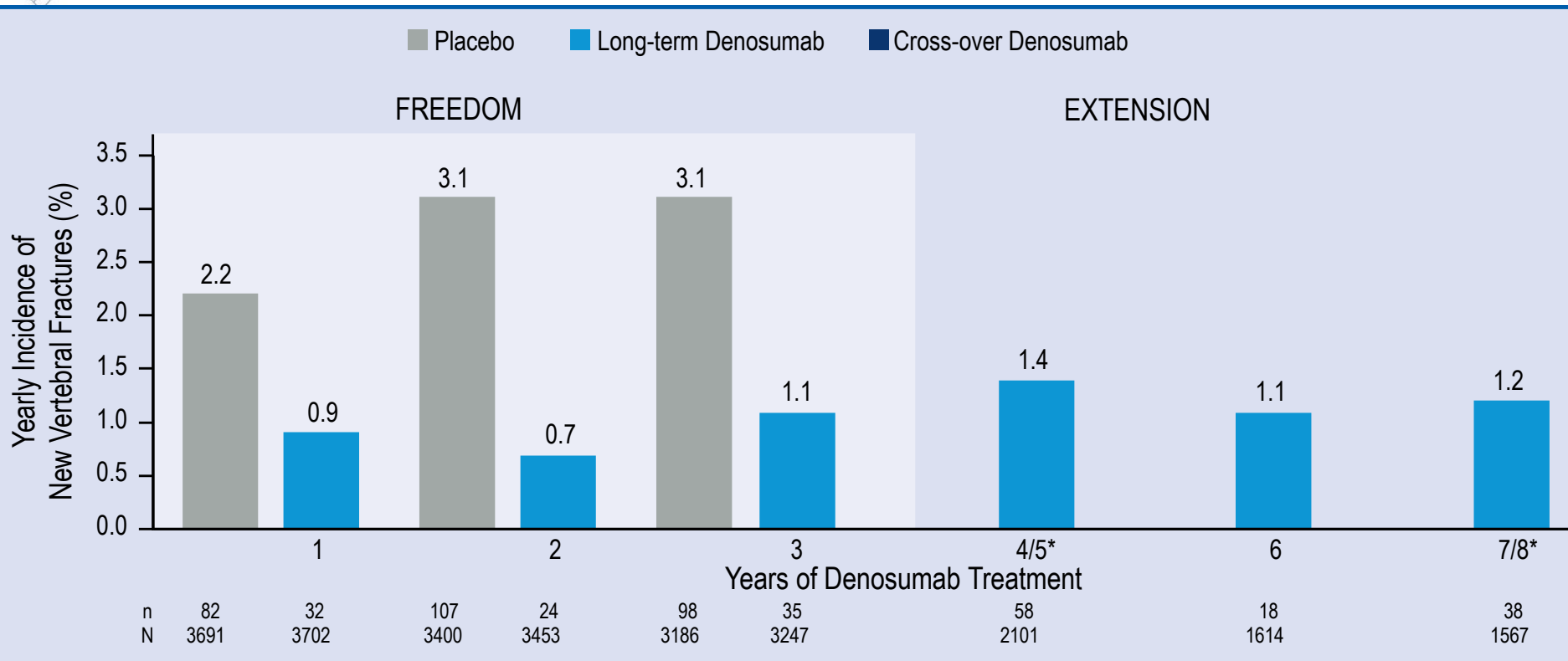
1. Cummings SR et al. N Engl J Med 2009;361:756-765.

# DENOSUMAB

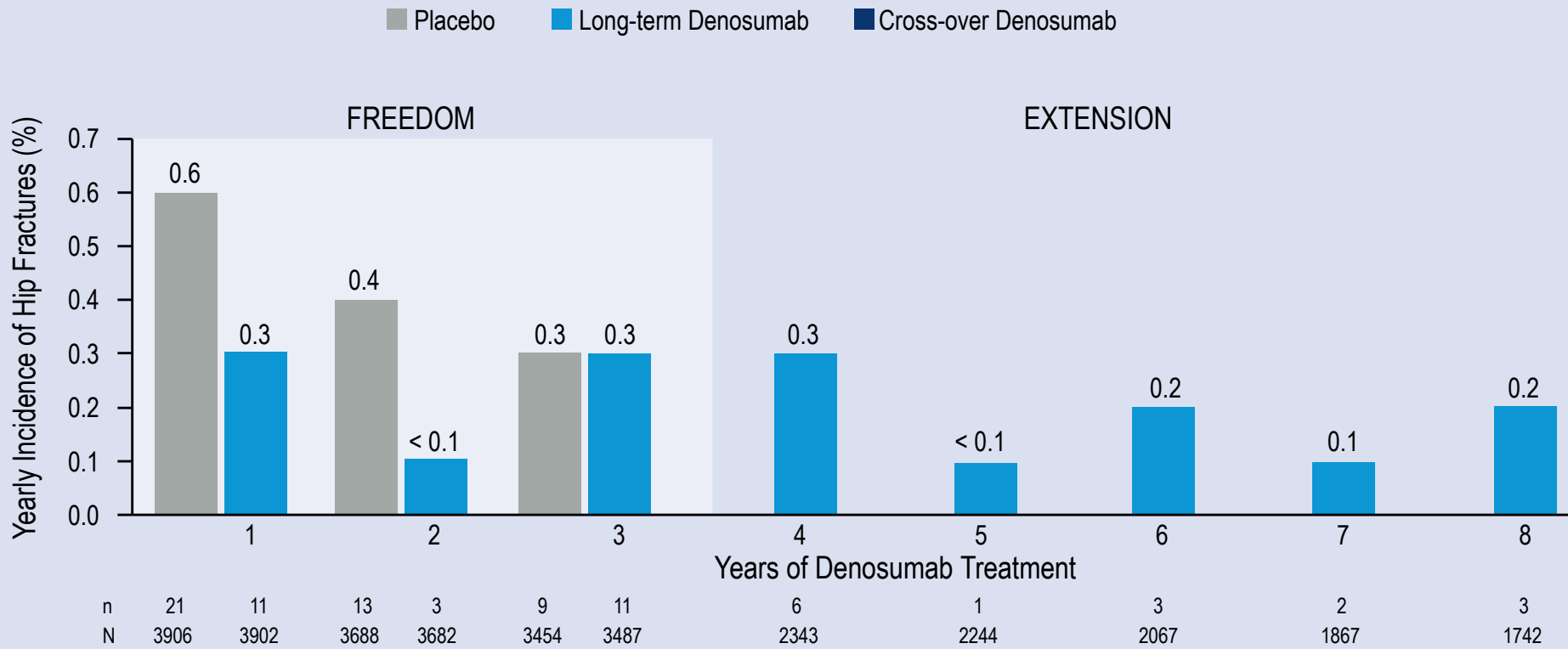
## DENSITOMETRIA OSEA



# INCIDENCIA ANUAL DE NUEVAS FRACTURAS VERTEBRALES



# FRACTURAS DE CADERA



# DENOSUMBAB

## Acción sostenida

- Reducción de riesgo de fx vert, cadera y no vertebrales

## ATRIBUÍBLE A

- Reducción de la resorción ósea sostenida
- Ganancia de la DMO a 8 años 18% col y 8% cadera  
¿Acción anabólica cortical?
- MENOR POROSIDAD CORTICAL CON MEJORA DE LA MASA Y LA RESISTENCIA ÓSEA

# Denosumab

---

- Biopsias: Arquitectura ósea normal por histología  
Histomorfometría acorde a mec. de acción  
Compartimientos trab/cort se mantienen igual  
> grado de mineralización ósea y  
< índice de heterogenicidad a 5=10 años (en todos los compartimientos endocortical, intracortical y trabecular)  
  
No patología a 10 años  
  
¿PORQUE SIGUE AUMENTANDO LUEGO DE 5 AÑOS LA DMO? Menor porosidad cortical?  
  
Aumenta la formación por modelación?



# DENOSUMAB CONTRAINDICACIONES

## **ANTE RIESGO DE HIPOCALCEMIA**

-PACIENTES CON IRC (MENOR A 30ML/MIN) O EN DIALISIS

## **ANTE REMODELADO MUY INHIBIDO**

-EVITAR PROCESOS ODONTOLOGICOS INVASIVOS EN PACIENTES CON SEVERA ENFERMEDAD PERIODONTAL (OSTEONECROSIS DEL MAXILAR)

-EVALUAR DOLOR MEDIO DIAFISARIO O INGUINAL INSIDIOSO (FX ATIPICA)

**TRASTORNOS RAROS DE INTOLERANCIA A FRUCTOSA**

**EMBARAZO/LACTANCIA/FERTILIDAD**

**HIPERSENSIBILIDAD CUTANEA A LA PRIMERA DOSIS**

**NO FUE PROBADO EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

# MEDICACION OSTEOACTIVA

## MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGENICO (SERMS)

No reducción de fx de cadera

Eventos tromboembólicos (= a TRH)

Efectos vasomotores

No beneficios cardiovasculares (RUTH)

EFFECTOS BENEFICIOSOS EN TEJIDO MAMARIO

# MEDICACION OSTEOACTIVA

## BISFOSFONATOS

**NO ESTUDIOS ENTRE ELLOS**

**PATOLOGIA DIGESTIVA ALTA (uso de antiácidos)**

**VEV IBANDRONATO / ZOLEDRONATO**

**MENOR ACCION LUEGO DE 5 AÑOS**

**INHIBICION SEVERA DEL REMODELADO (fractura atípica de fémur 1% de fx de fémur, osteonecrosis del maxilar 1/10000 a 1/100000, en 9900 pac a 3 años con zole=2, 1pbo 1 con zole)**

**BENEFICIOS SUPERAN RIESGOS**

**EVITARLOS EN IRC**

# Farmacología y farmacocinética

- Los BF se unen al cristal de hidroxapatita en el hueso y pueden permanecer durante muchos años
- Los BF con mayor afinidad son retenidos por mayor tiempo en el esqueleto
- La afinidad de unión al esqueleto de los BF es:

**Zoledronato > Alendronato > Ibandronato > Risedronato**

# Mecanismo de acción

- Entran al osteoclasto donde inhiben a la enzima Farnesil pirofosfato sintetasa (vía de la HMG-CoA reductasa) interfiriendo con la prenilación de proteínas
- Reducen la resorción ósea osteoclástica causando la pérdida de la función de resorción, así como la aceleración de la apoptosis
- La potencia de inhibición de la enzima es:

**Zoledronato > Risedronato > Ibandronato > Alendronato**

# Indicaciones

- Los bifosfonatos son los fármacos antirresortivos más ampliamente estudiados, y los más recetados para el tratamiento de la osteoporosis
  
- Están aprobados para:
  - Prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas
  
  - Hombres con osteoporosis
  
  - Hombres y mujeres con glucocorticoides crónicos

# Efectos en la DMO y fracturas

## Síntesis de efectos sobre DMO y reducción de tasa de fractura; BF aprobados en la República Argentina

En números se señala el porcentaje aproximado de reducción de fracturas

Droga	ALN	RSN	IBN	ZLN
DMO Columna	↑	↑	↑	↑
DMO Fémur	↑	↑	↑	↑
Marcadores óseos	↓	↓	↓	↓
Fracturas vertebrales	47	41	50	70
Fracturas femorales	50	40-60	↔	41
Fracturas no vertebrales	48	27	69*	25

ALN: Alendronato; RSN: Risedronato; IBN: Ibandronato; ZLN: Zoledronato.

\*En pacientes con T score en cuello femoral < -3.0; estudio BONE

# Beneficios

- En general los pacientes con mayor riesgo de fractura, tienden a tener mayor reducción absoluta de dicho riesgo con el tratamiento
- También se asocian con una disminución de la mortalidad del 28% en pacientes con fractura de cadera reciente
- No hay estudios que comparen los beneficios entre los distintos BF en la reducción del riesgo de fractura (las afirmaciones sobre los beneficios de reducción de fractura de uno sobre otro son especulativas)



# Bifosfonatos: efectos adversos

- En los ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo, las tasas de eventos adversos con BF fue baja pero con relación establecida droga-efecto:
  - Intolerancia GI
  - Deterioro función renal
  - Reacción de fase aguda
  - Hipocalcemia
  
- Posterior a su comercialización se reportaron nuevos eventos con una asociación droga-evento no tan bien establecida:
  - Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)
  - Fracturas de fémur atípicas (FFA)
  - Inflamación ocular
  - Cáncer de esófago, Fibrilación auricular

# Intolerancia gastrointestinal

- Asociación definida entre BF y síntomas GI como epigastralgia, náuseas, reflujo esofágico, esofagitis y duodenitis (10%) con el uso de BF orales
- Es una de las principales causas de discontinuación del tratamiento
- Se postula que la inhibición de la vía del mevalonato por los BF nitrogenados afectaría la reparación de la mucosa gástrica y también debilitaría la barrera hidrofóbica de la mucosa gástrica
- Están contraindicados en pacientes con deterioro de la deglución

# Reacción de fase aguda

- Se produce entre 24 a 72 horas después de la primera administración de cualquier **BF intravenoso**, y en general disminuye en las aplicaciones sucesivas
- Se observa en el 20-40% de los pacientes que reciben un BF por vía intravenosa por primera vez
- Se manifiesta como un síndrome seudogripal auto-limitado: mialgias, febrículas y artralgias, también descrito con BF orales
- Posible mecanismo: el incremento de citoquinas proinflamatorias como TNF $\alpha$

# Eficacia a largo plazo

## Long-Term Efficacy against Fracture for Three Bisphosphonates in Core Registration and Extension Studies.\*

Study Phase	Alendronate (Fosamax)		Risedronate (Actonel)		Zoledronic Acid (Reclast)	
	Yr	Patients with Osteoporotic Fracture	Yr	Patients with Osteoporotic Fracture	Yr	Patients with Osteoporotic Fracture
Core registration study†	0–4	Placebo, 21.0%; alendronate, 10.6%	0–3	Placebo, 32.1%; risedronate, 20.5%	0–3	Placebo, 20.0%; zoledronic acid, 9.8%
Extension study	5–10	Alendronate/alendronate, 17.7%; alendronate/placebo, 16.9%	4–5	Placebo, 32.1%; risedronate/risedronate, 19.3%;	4–6	Zoledronic acid/zoledronic acid, 8.6%; zoledronic acid/placebo, 12.0%
			6–7	Risedronate/ risedronate/ risedronate, 13.3%		

Whitaker M, et al. Bisphosphonates for Osteoporosis. Where Do We Go from Here? *N engl j med* 2012, 366;22

# IBANDRONATO Y EFICACIA ANTI FRACTURAS

Osteoporos Int (2014) 25:349–357

DOI 10.1007/s00198-013-2518-z

---

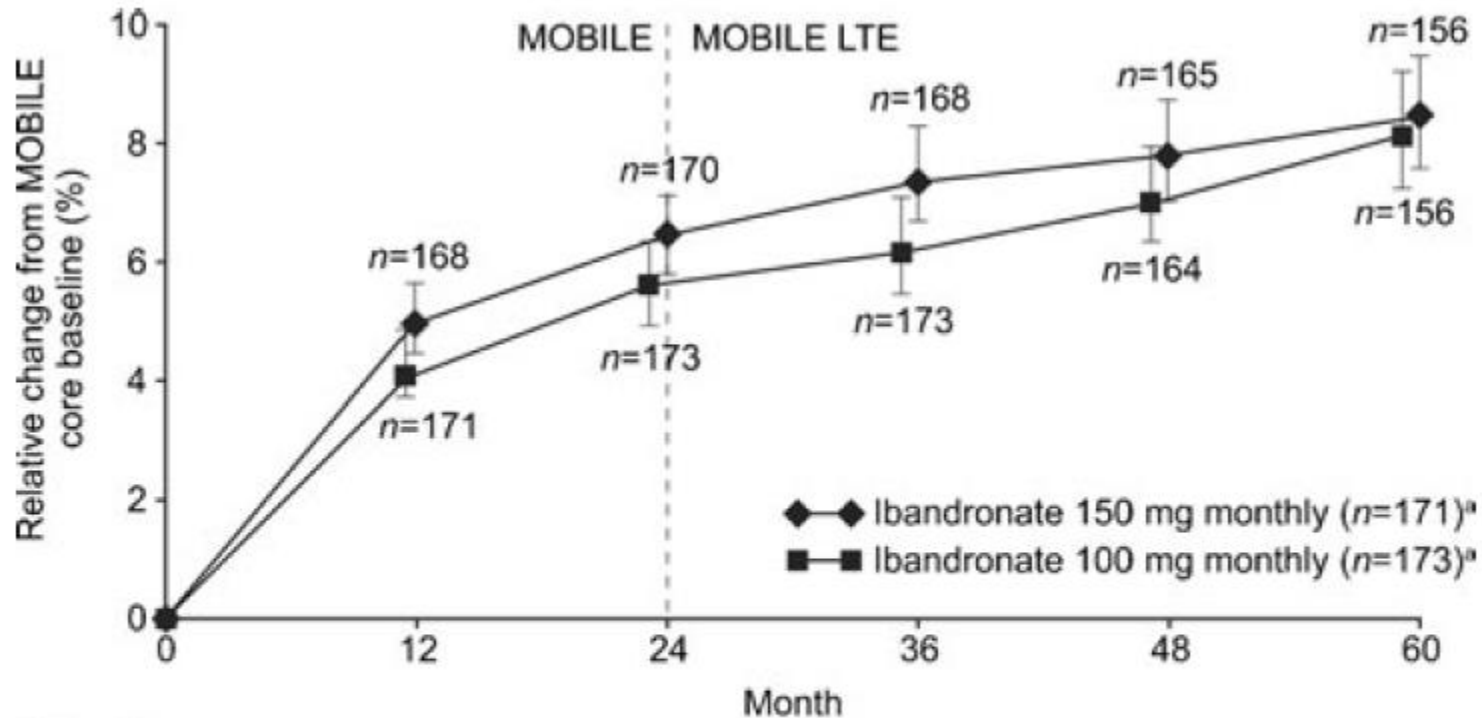
ORIGINAL ARTICLE

## **Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies**

P. D. Miller • R. R. Recker • S. Harris • S. Silverman •  
D. Felsenberg • J. Reginster • B-M. Day • C. Barr •  
D. Masanauskaitė

# IBANDRONATO 5 AÑOS

## DENSIDAD MINERAL OSEA DE COLUMNA LUMBAR

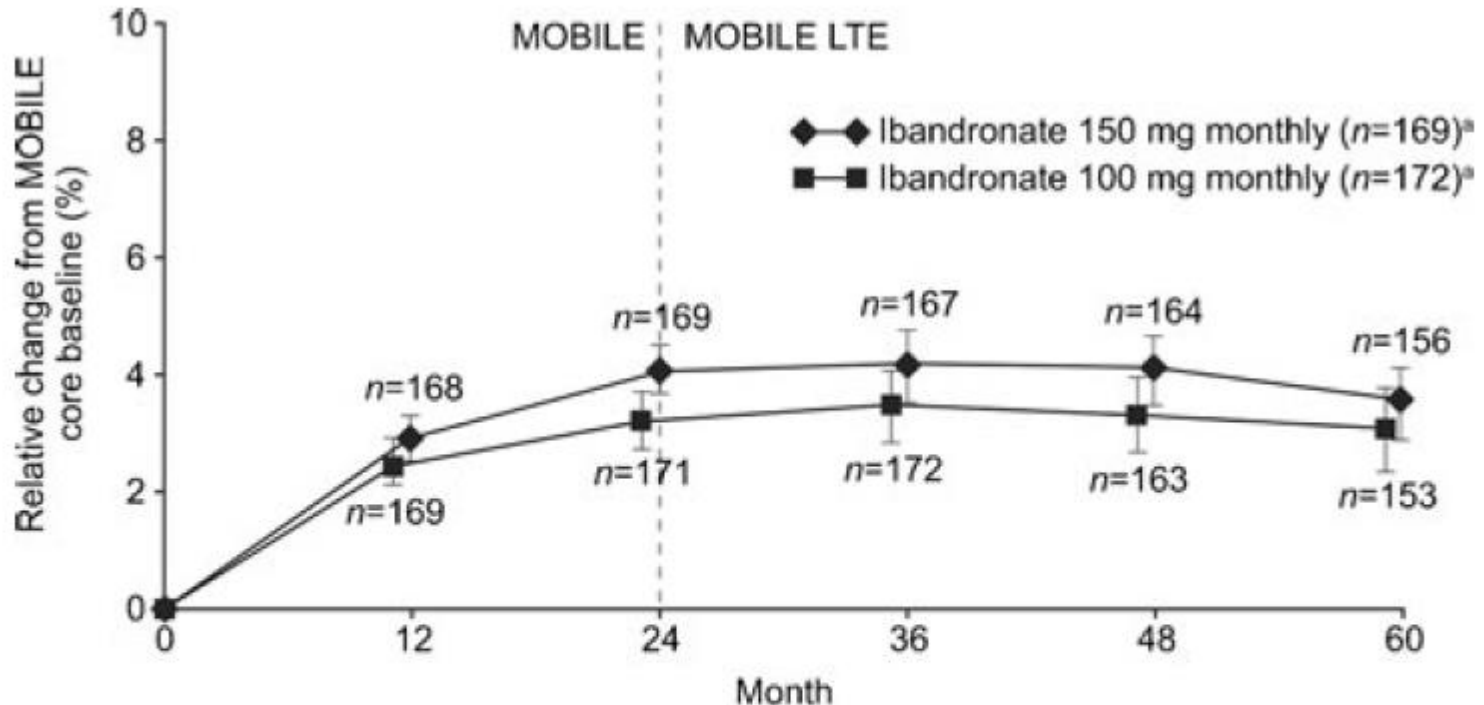


<sup>a</sup>At baseline

**Fig. 2** Mean relative change (percent) with 95% CIs in lumbar spine (L2–L4) BMD from MOBILE core baseline over 5 years with monthly ibandronate (mITT population; pooled analysis)

# IBANDRONATO 5 AÑOS

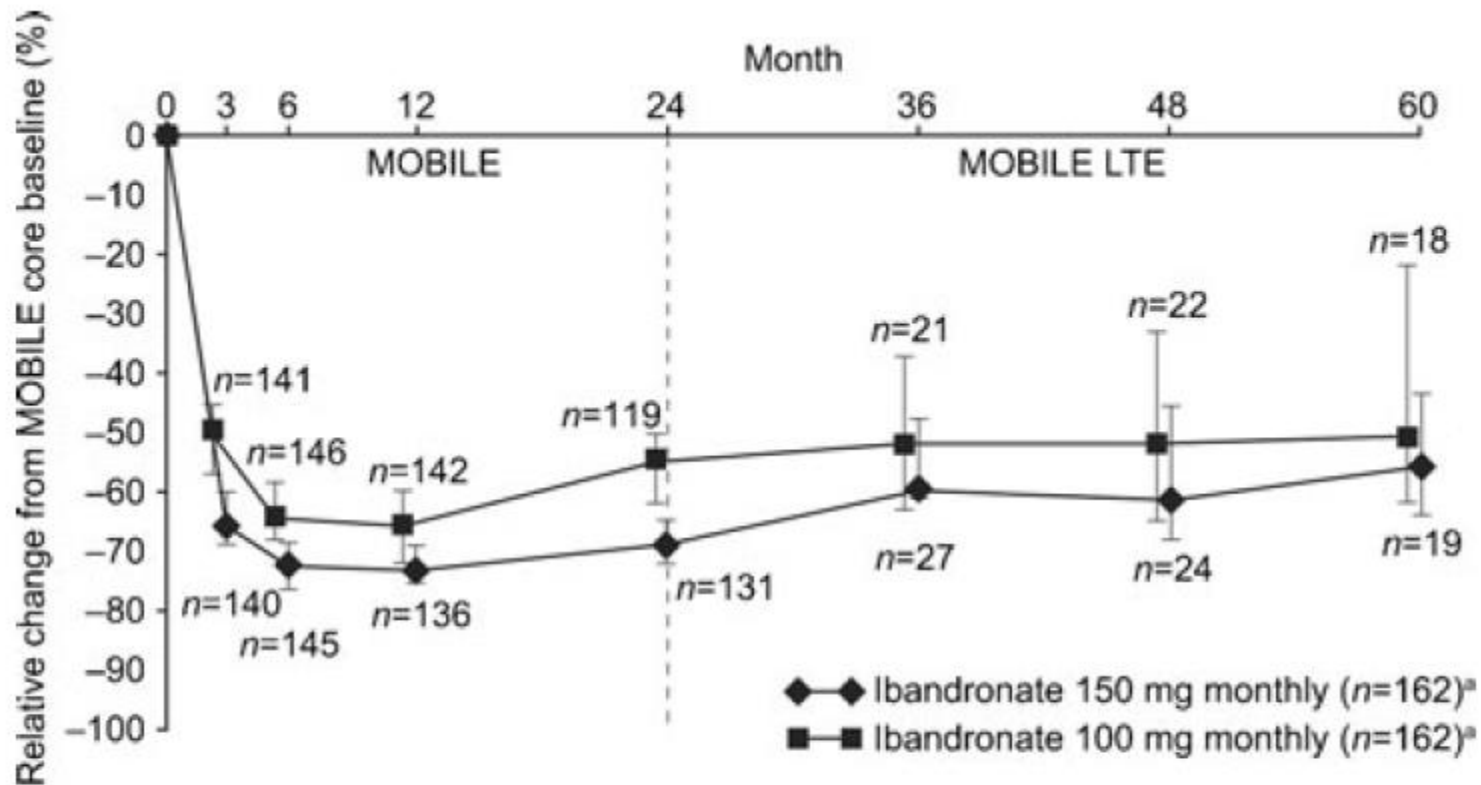
## DENSIDAD MINERAL OSEA DE CADERA TOTAL



<sup>a</sup>At baseline

**Fig. 3** Mean relative change (percent) with 95% CIs in total hip BMD from MOBILE core baseline over 5 years with monthly ibandronate (mITT population; pooled analysis)

# IBANDRONATO Y RESORCION OSEA CTX



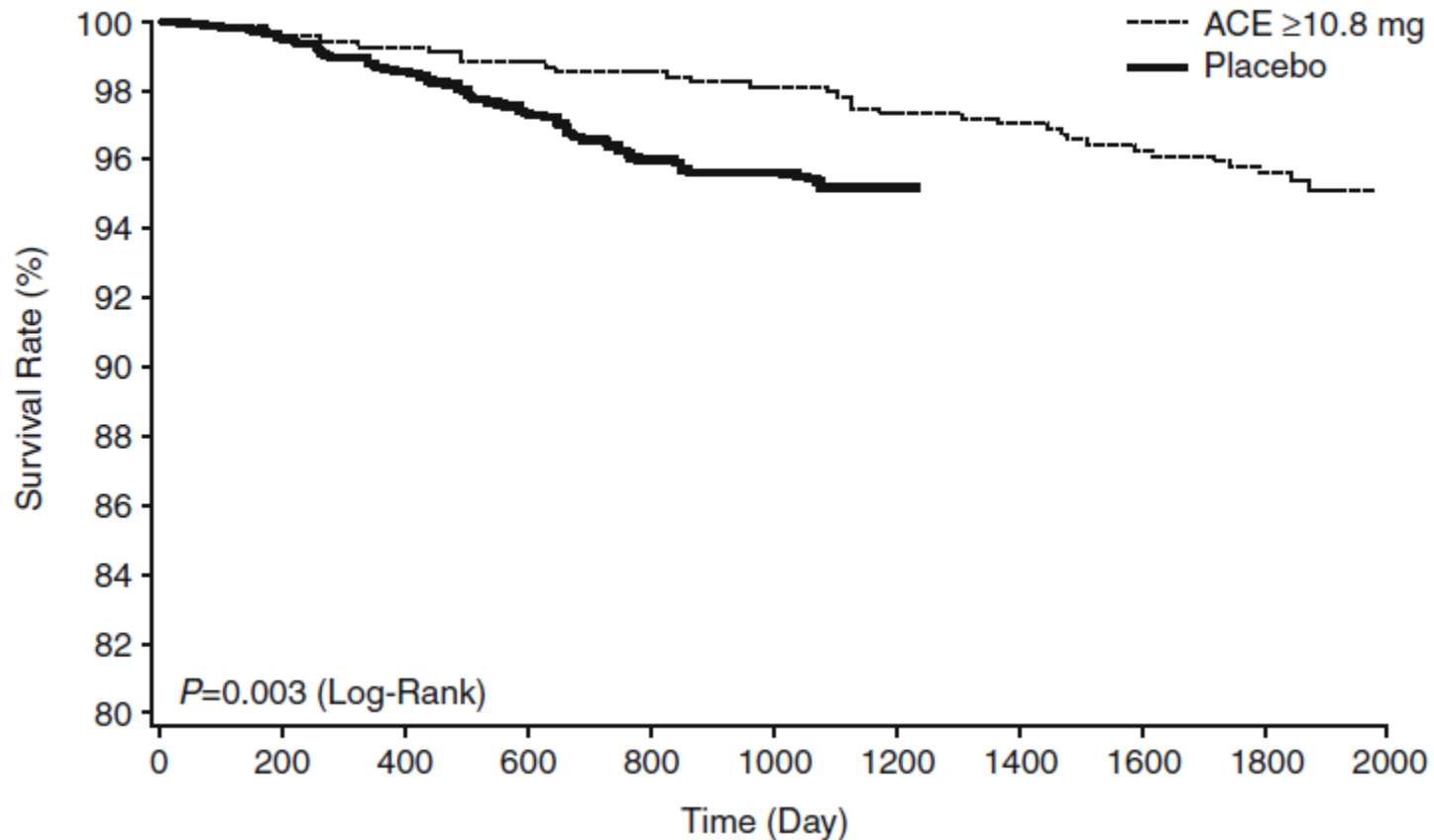
<sup>a</sup>At baseline

**Fig. 4** Median relative change (percent) with 95% CIs in serum CTX levels from MOBILE core baseline to year 5 with monthly ibandronate (PP population; pooled analysis). *Numbers of patients available for evaluation at each visit are shown for each data point*

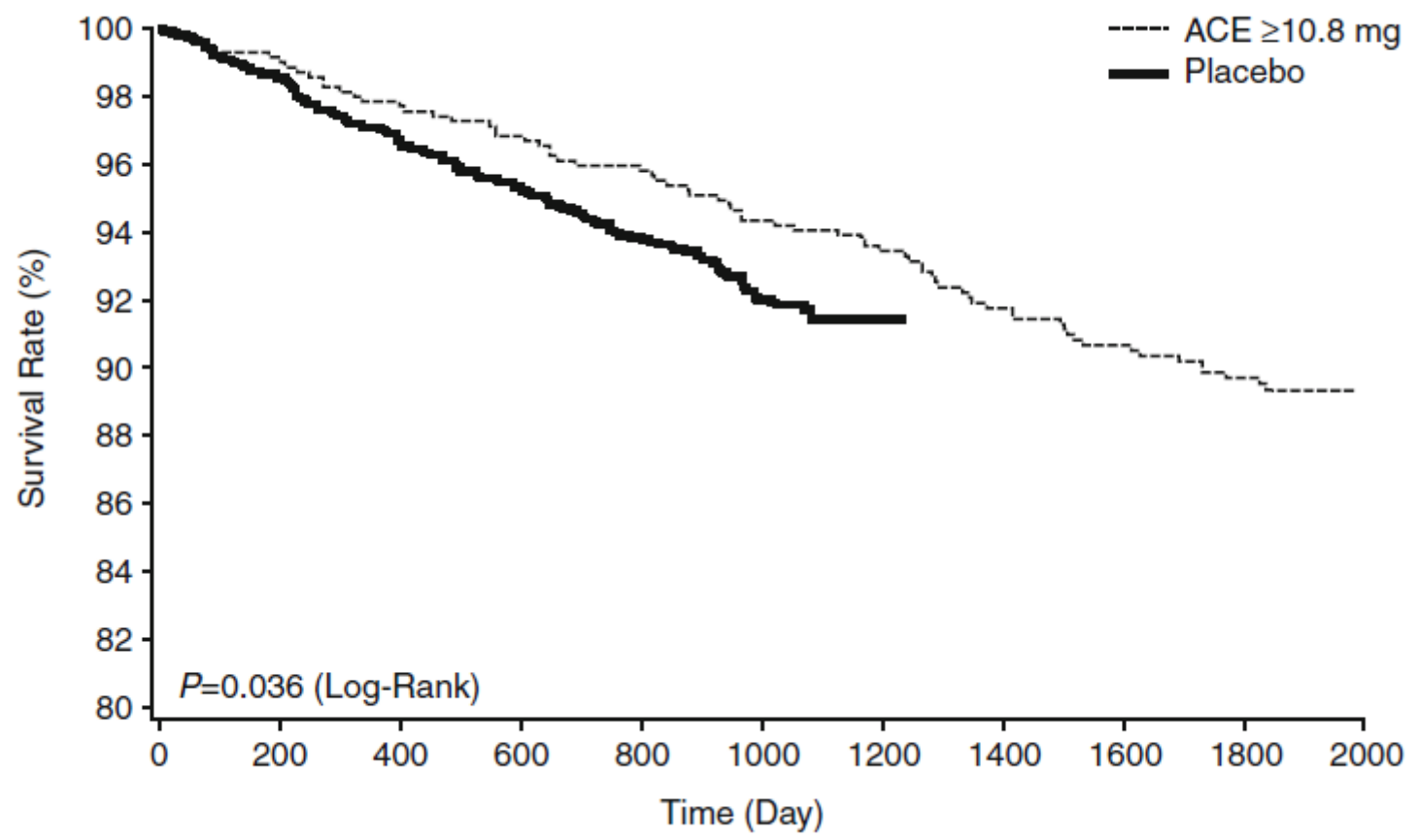


# TIEMPO NECESARIO PARA FRACTURAS VERTEBRALES A 5 AÑOS CONTRA PLACEBO

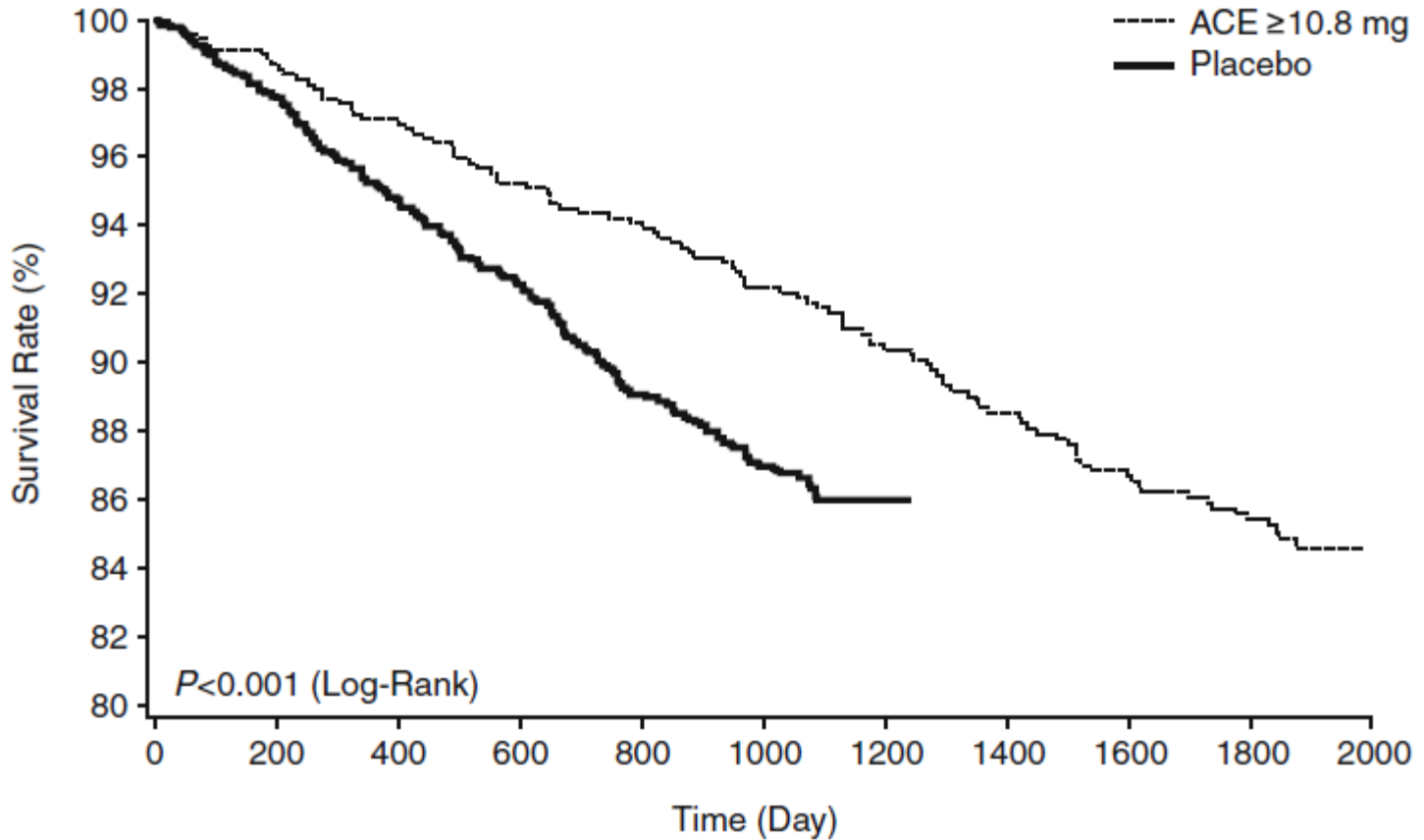
Osteoporos Int (2014) 25:349–357



# TIEMPO NECESARIO PARA FRACTURAS NO VERTEBRALES A 5 AÑOS CONTRA PLACEBO



# TIEMPO NECESARIO PARA FRACTURAS CLINICAS A 5 AÑOS CONTRA PLACEBO



# Recomendación BF “Drug Holiday”

Patient Category	Recommendation	Comment
High-risk: T-score still $\leq -2.5$ at the hip, previous fracture of the hip or spine or ongoing high-dose glucocorticoid therapy.	Drug holiday not justified.	Re-assess the need for therapy at regular intervals.
Moderate risk: Hip bone mineral density value is now $> -2.5$ (T-score), and no prior hip or spine fracture.	Consider drug holiday after 3-5 years of alendronate, risedronate, or zoledronic acid therapy. No information about ibandronate and drug holidays.	These patients should not be forced to take a drug holiday—decision should be an individual, informed choice with discussion of the potential benefits and risks.
Low risk: Did not meet current treatment criteria at the time of treatment initiation.	Discontinue therapy	Re-start when indications for therapy are met.

# Conclusiones

- Los BF son fármacos seguros, ampliamente usados en el tratamiento de la osteoporosis
- Su uso durante 3 a 5 años demostró efectividad en reducir riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres post menopáusicas con osteoporosis y este efecto persiste con el tratamiento prolongado

# Conclusiones

- Hay controversia sobre la duración ideal del tratamiento por reportes sobre efectos no deseados probablemente relacionados con su acumulación en el hueso por tiempo prolongado (ONM y FFA)
- Peso el riesgo de los mismos es muy bajo comparado con el beneficio demostrado por estas drogas en pacientes con riesgo de fractura
- Según la evidencia actual hay que evaluar en forma individual según el riesgo de cada paciente la extensión del tratamiento

# Fracturas atípicas de fémur

Características mayores	Características menores
<b>Se ubican por debajo del trocanter menor</b>	Generalmente el grosor cortical de la diáfisis esta engrosado
<b>Se produce con trauma mínimo o sin trauma</b>	Retraso en la curación
<b>Trazo oblicuo o transverso</b>	Síntomas prodrómicos: dolor en ingle o muslo
<b>No conminutas</b>	Fracturas y síntomas bilaterales
<b>Pueden ser incompletas (compromete solo cortical lateral) o completas (se extienden a las dos corticales)</b>	Reacción perióstica en la corteza lateral
	Comorbilidades: AR, Déficit de vitamina D, Hipofosfatasa, uso de GC, BF, inhibidores de la bomba de protones.

# Fractura de fémur atípica



Fractura de  
cuello femoral



Fractura  
diafisaria  
típica



**Fractura femoral  
atípica completa**



**Fractura femoral  
atípica incompleta**

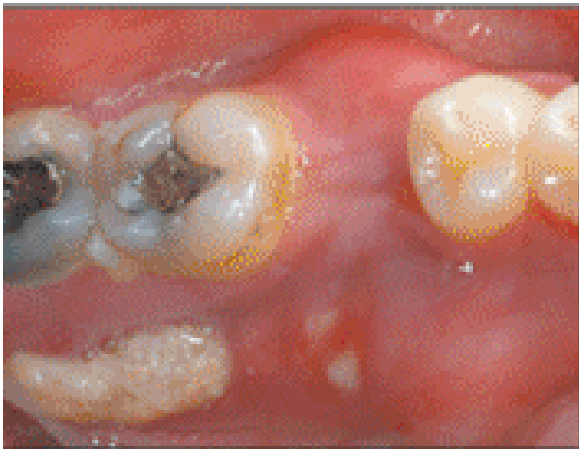
Engrosamiento  
de la cortical y  
un trazo de  
fractura en  
pico.

En la mayoría  
de los casos  
fractura por  
estrés del lado  
contralateral a  
la misma  
altura



# Osteonecrosis de mandíbula

Espontáneamente



Post extracción dental



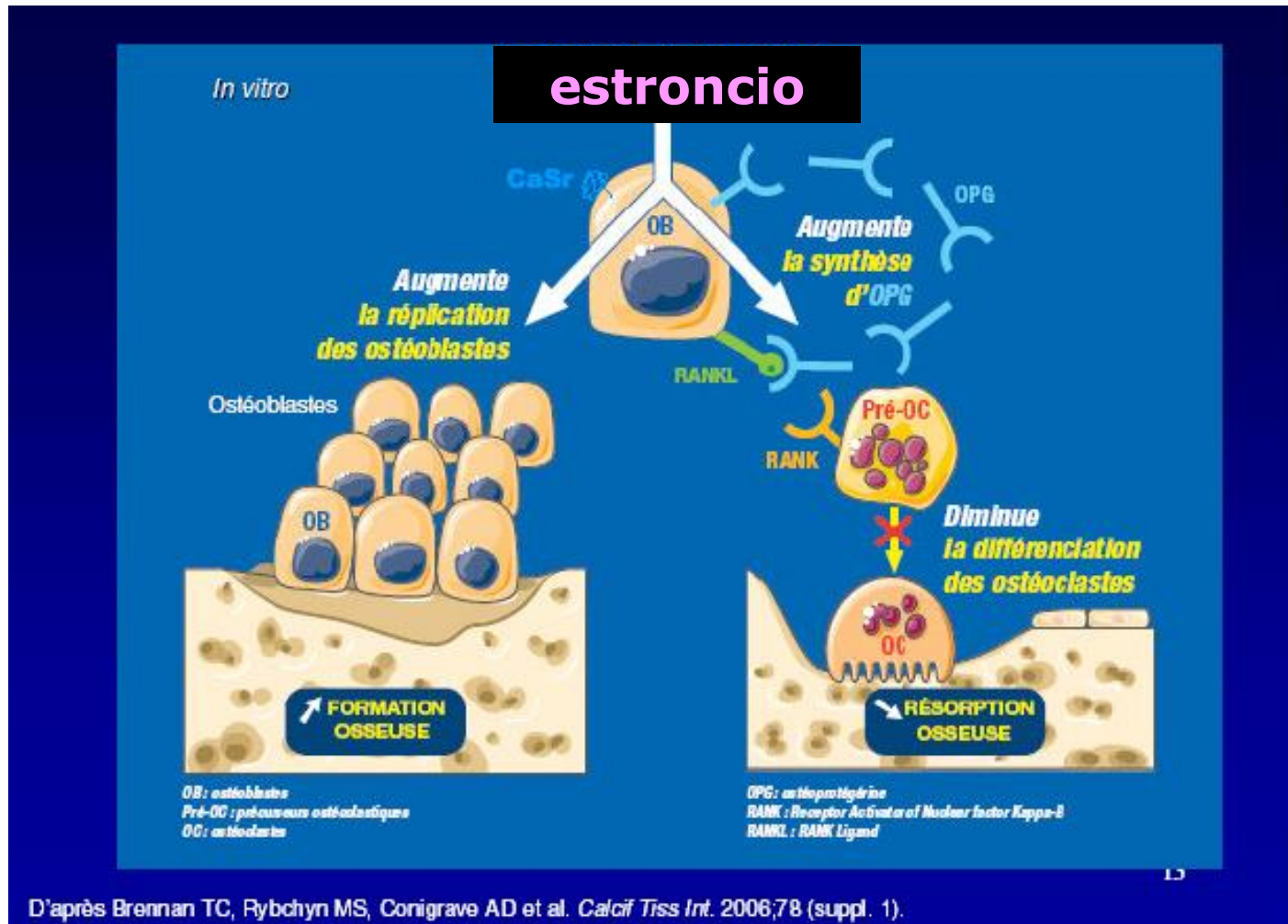
# Osteonecrosis de mandíbula (ONM)

- Es un área de hueso alveolar expuesto de la región maxilofacial que no cicatriza en 6 a 8 semanas en un paciente previamente tratado con BF y sin antecedente de radioterapia en la región
- La incidencia de ONM es relativamente baja en pacientes con diagnóstico de osteoporosis tratados con BF
  - incidencia de  $<1.2/100.000$  pacientes-año para RSN
  - $<0.5-2.5/100.000$  pacientes-año para ALN

# RANELATO DE ESTRONCIO

## MECANISMO de Acción

El osteoblasto: target principal del ranelato de estroncio



D'après Brennan TC, Rybchyn MS, Conigrave AD et al. *Calcif Tiss Int.* 2006;78 (suppl. 1).

# MEDICACION OSTEOACTIVA

## ESTRONCIO

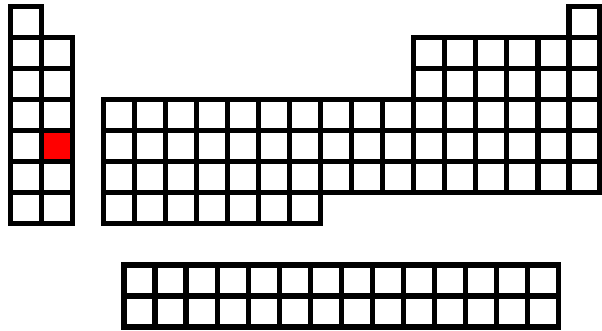
Efecto dual con inhibición de resorción y estimulación osteoblástica

Acción probada en añosos (Reginster, Seeman 2004, 2005)

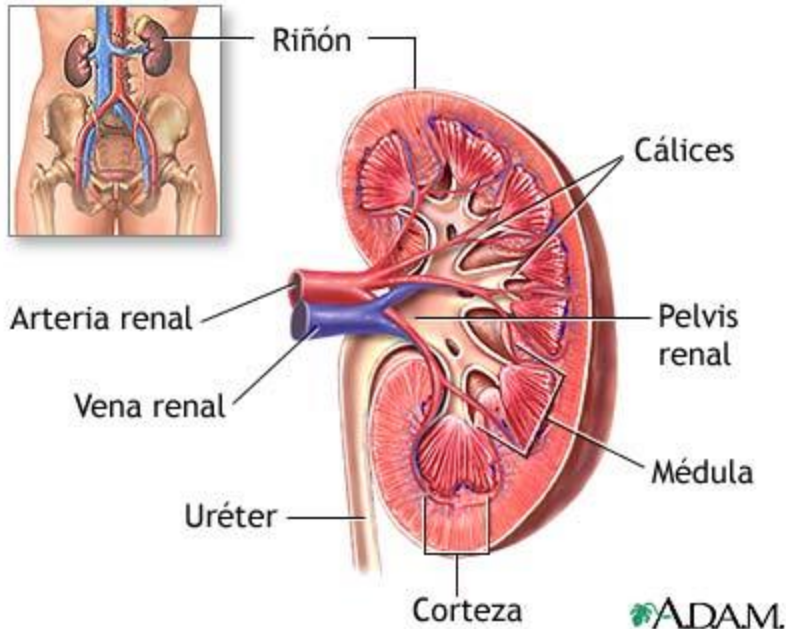
Efecto de curación de fx de no unión y en osteointegración de implantes dentales

Advertencia reciente contraindicación en IAM/ACV/arteriopatía periférica/ HTA descontrolada/inmovilización/TEP (ECCEO Roma 2013)

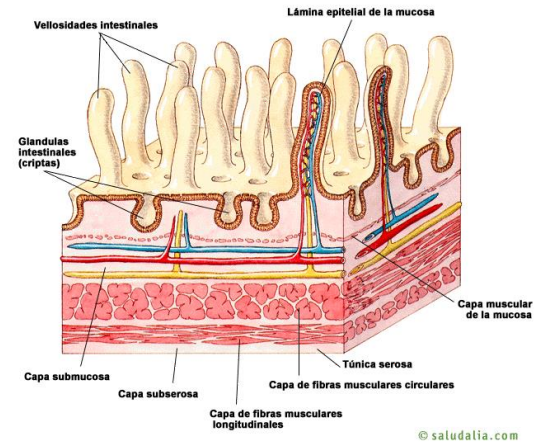
# ESTRONCIO EN LA TABLA PERIÓDICA



# MANEJO RENAL



Esquema de las capas del intestino delgado

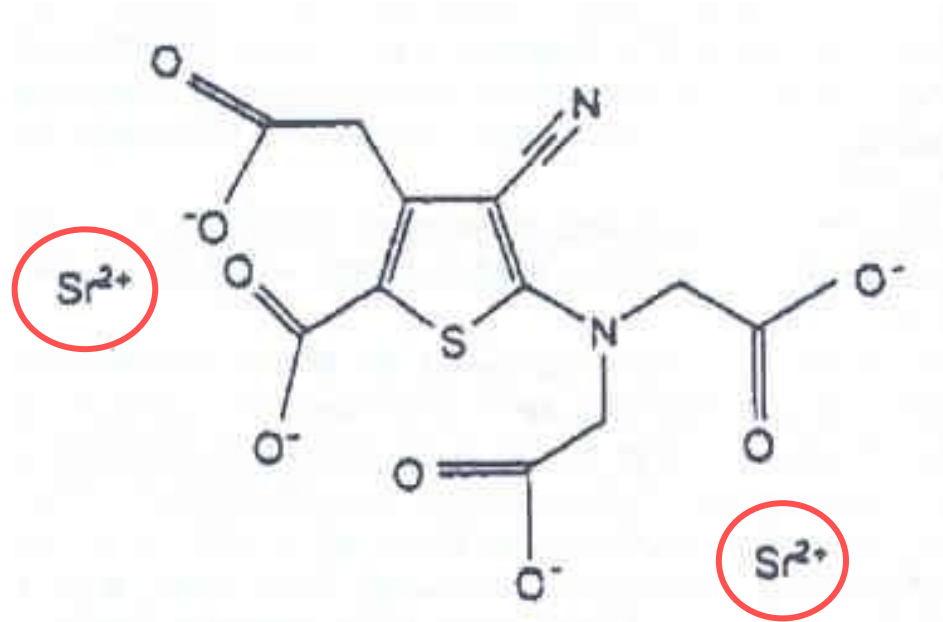


# ABSORCION INTESTINAL



# EN HUESO

# Qué es el Ranelato de Estroncio?



**ESTIMULA AL OSTEOBLASTO  
INHIBE AL OSTEOCLASTO**

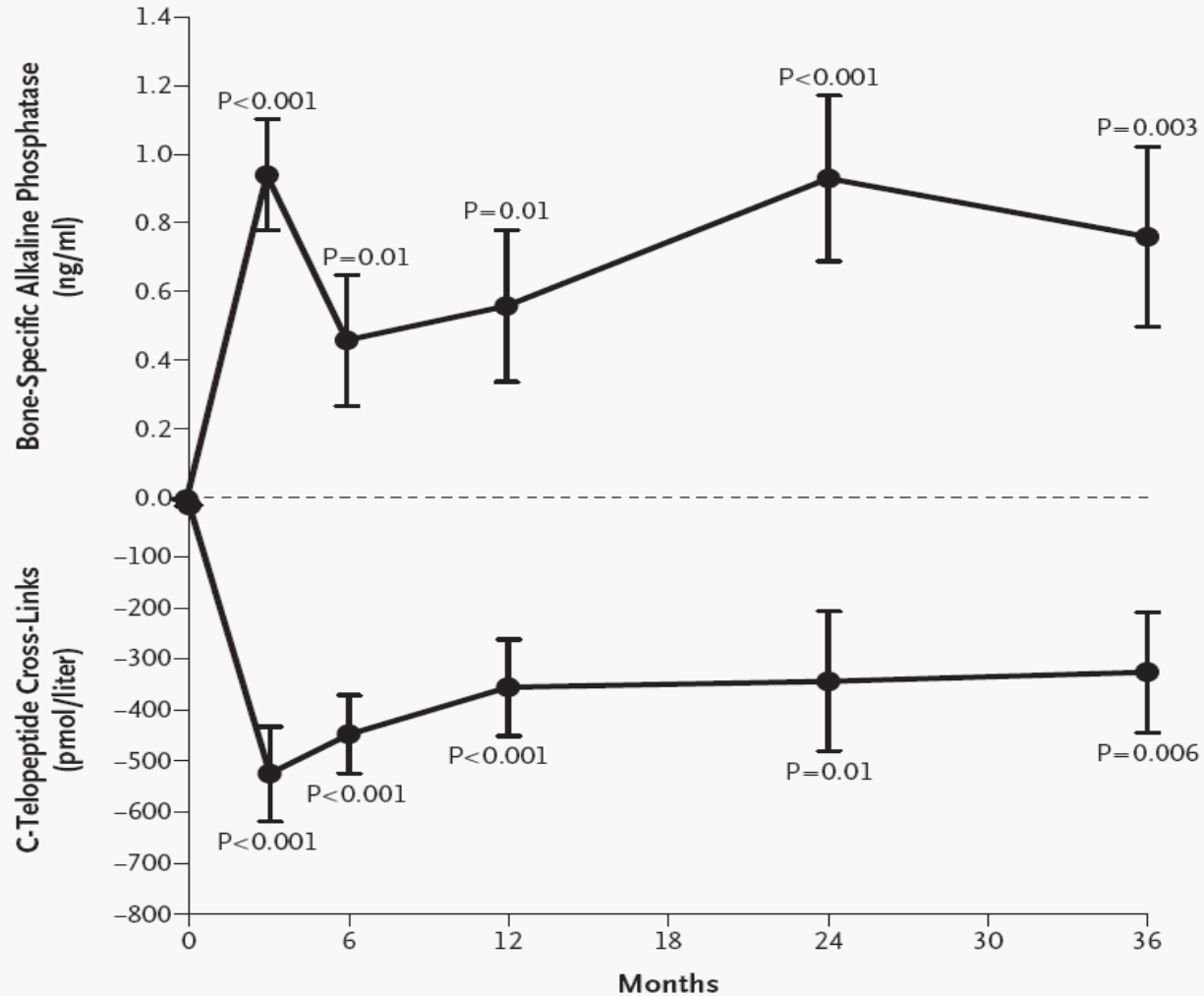


**AUMENTA FOSFATASA ALCALINA  
BAJA EL TELOPEPTIDO**

**SIN DEFECTOS EN LA MINERALIZACIÓN ÓSEA**

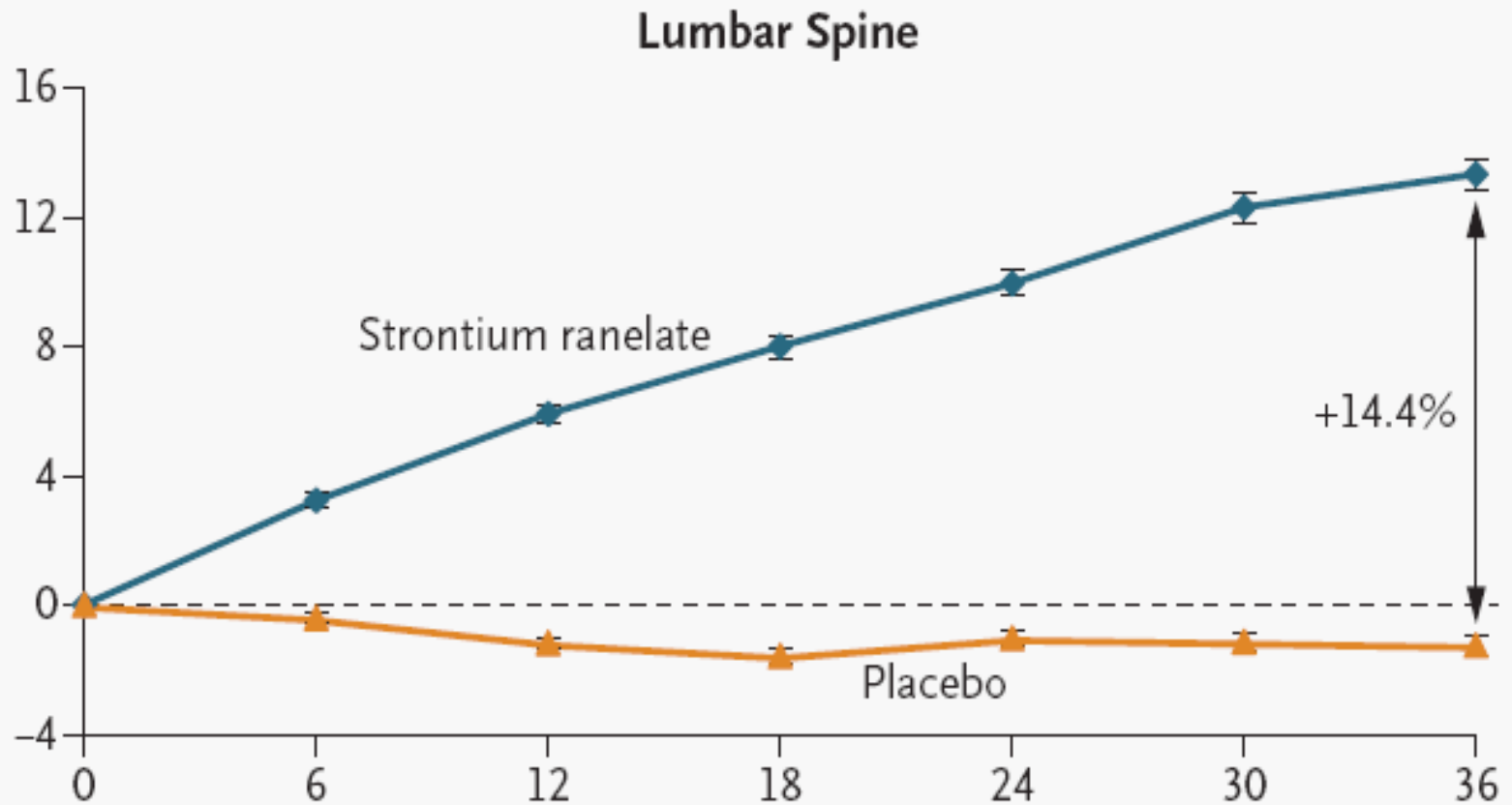
# Confirmación clínica del mecanismo de acción

Difference over Time between Groups



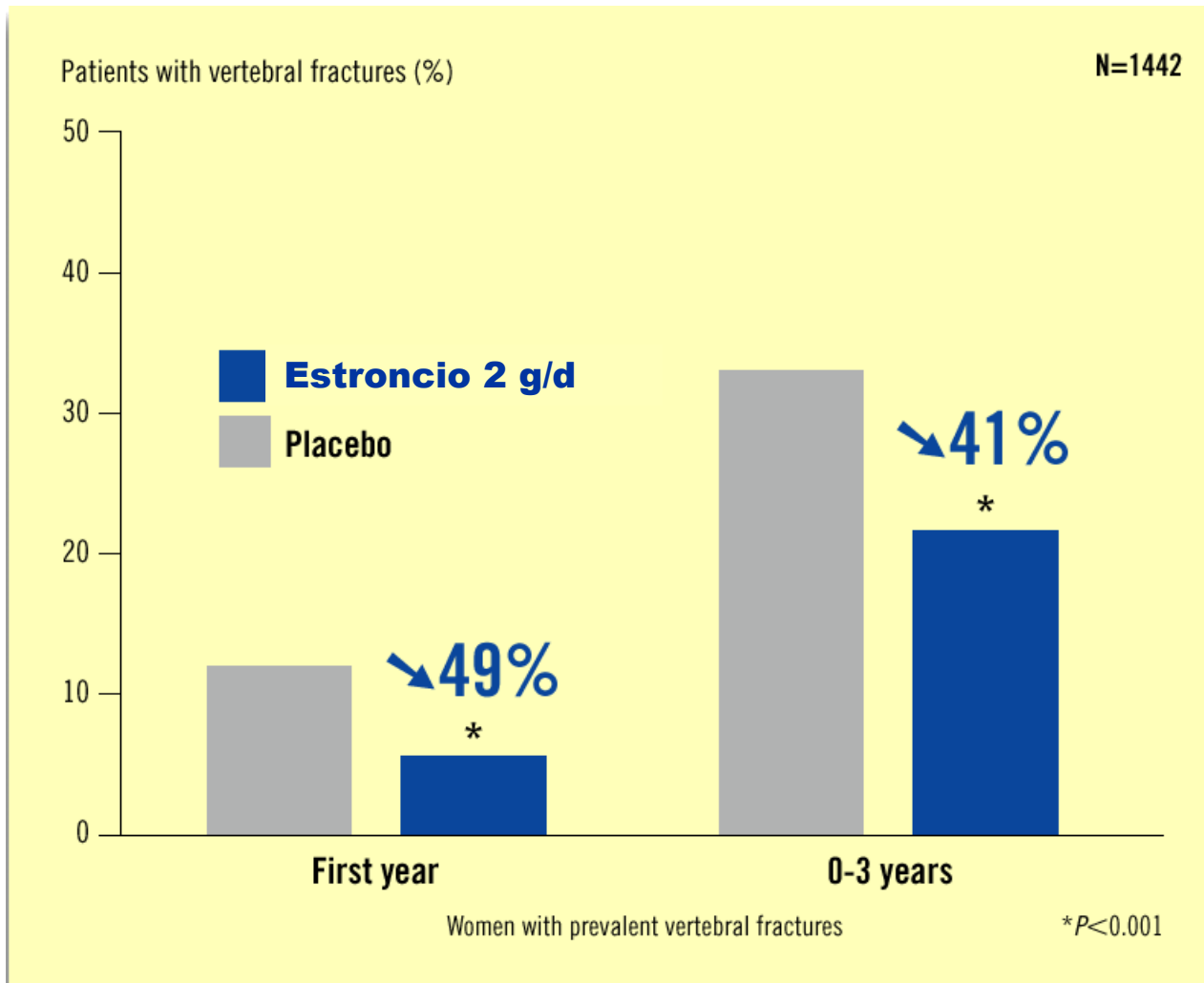
**Meunier PJ et al. N Engl J Med. 2004;350:459-468**

# DMO Lumbar





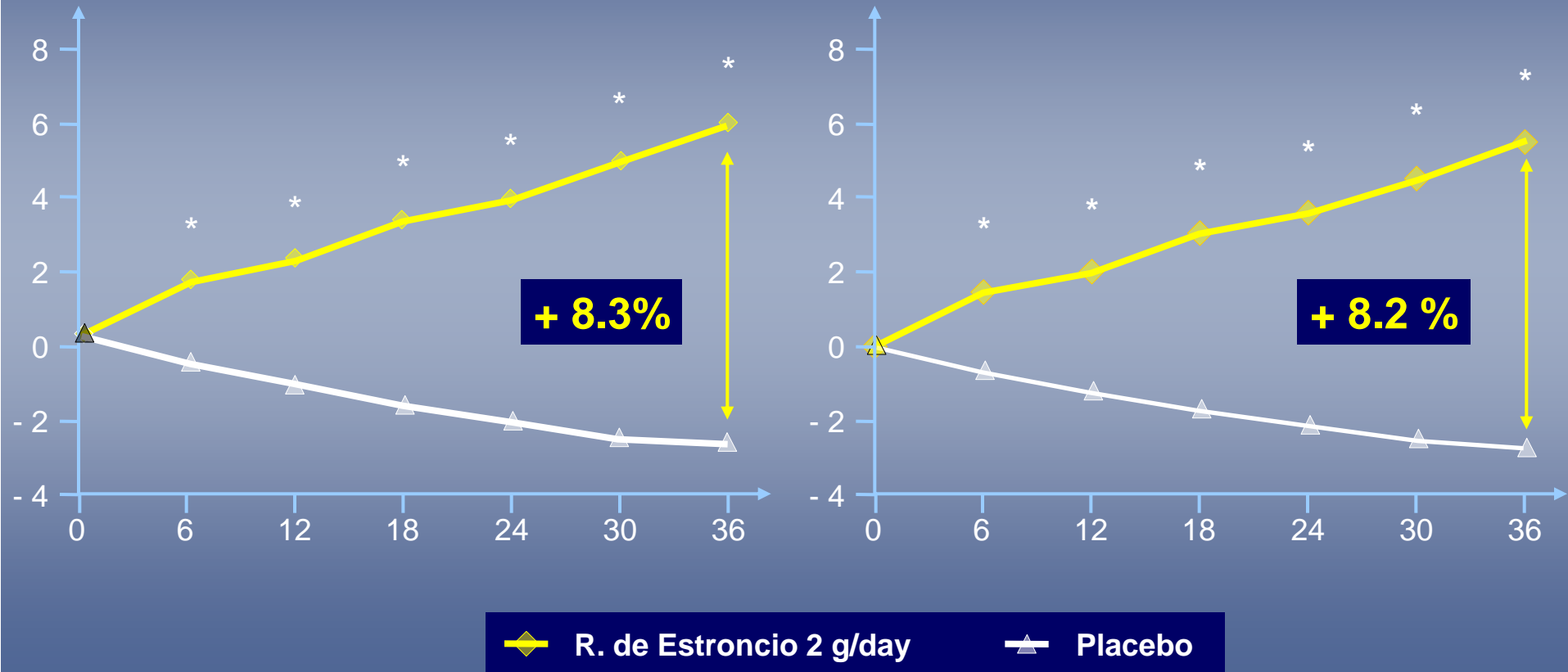
# Eficacia contra las fracturas vertebrales



**Meunier PJ et al. N Engl J Med. 2004;350:459-468**

# DMO de cuello de fémur

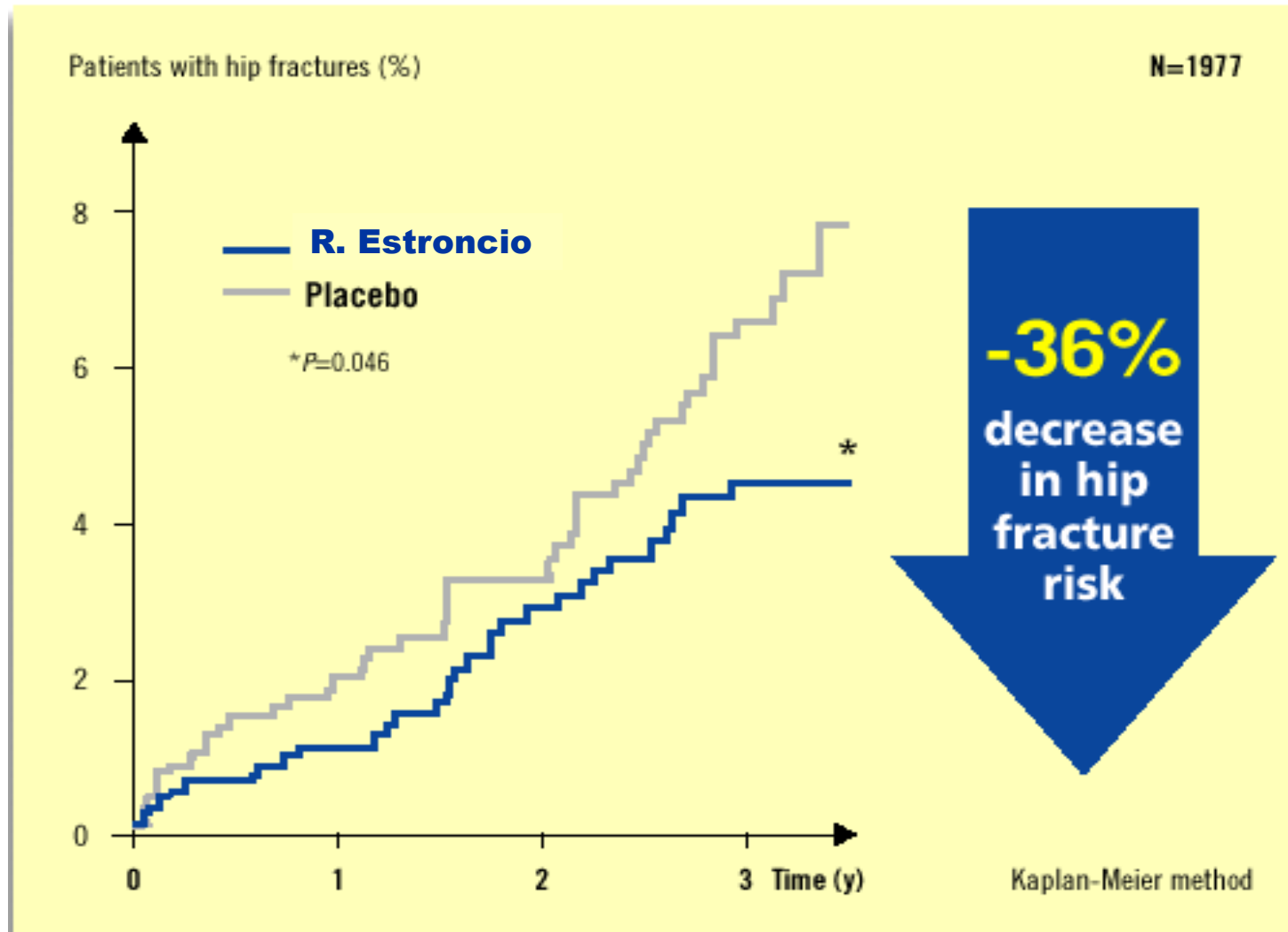
## Relative Change From Baseline



Meunier PJ et al. NEJM 2004

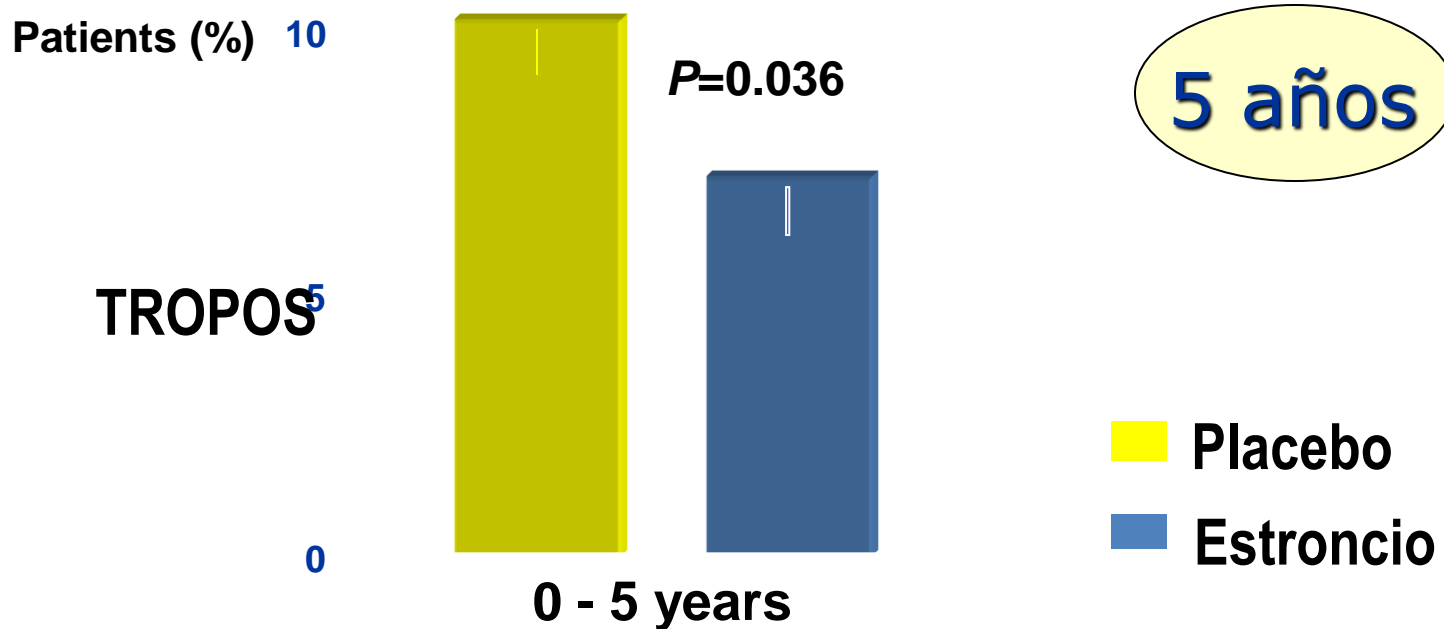
Reginster J.Y et al. JCEM 2005

# Eficacia Contra la Fractura de Cadera



# Eficacia contra la de fractura de cadera

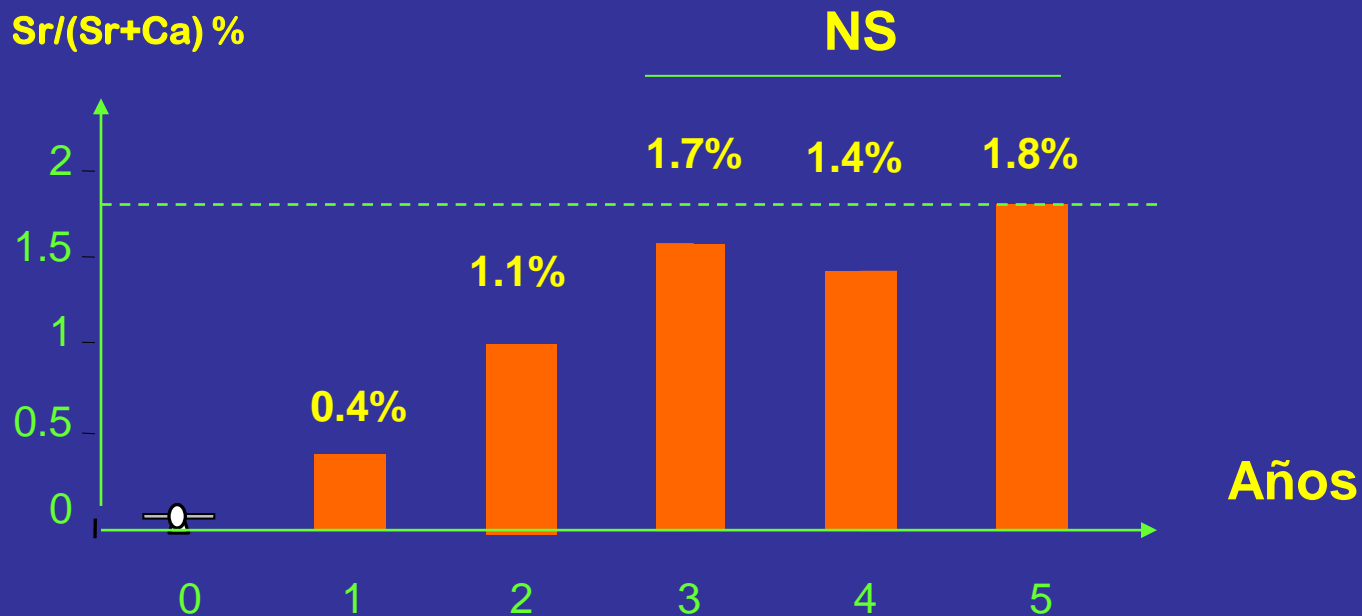
↓ RR: - 43%



Patients aged 74 years or more and with lumbar and femoral neck BMD  $\leq -2.4$

# Luego de 3 años de tratamiento el Ranelato de Estroncio acumulado en el hueso llega a un plateau.

Contenido de estroncio óseo  
 $Sr/(Sr+Ca)$  %



# Eficacia contra las fracturas en pacientes de 80 años o >

Riesgo de fractura vertebral

n = 895

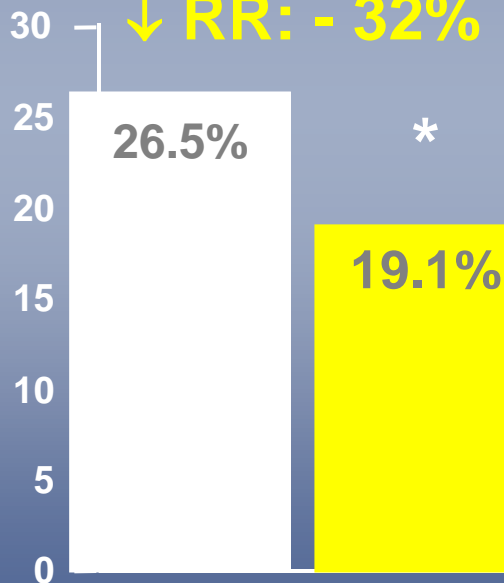
Pacientes (%)

↓ RR: - 32%

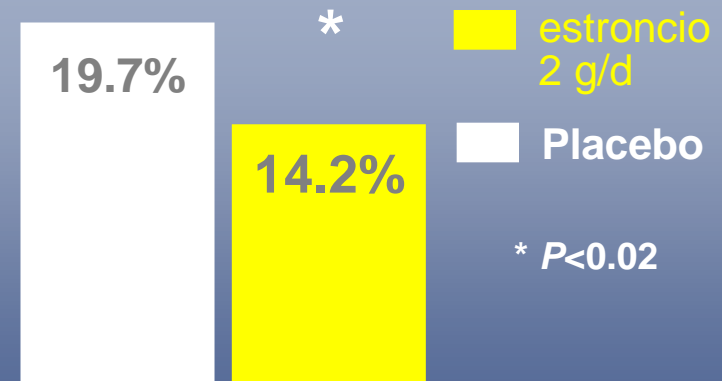
Riesgo de fractura periférica

n = 1488

↓ RR: - 31%



0-3 años



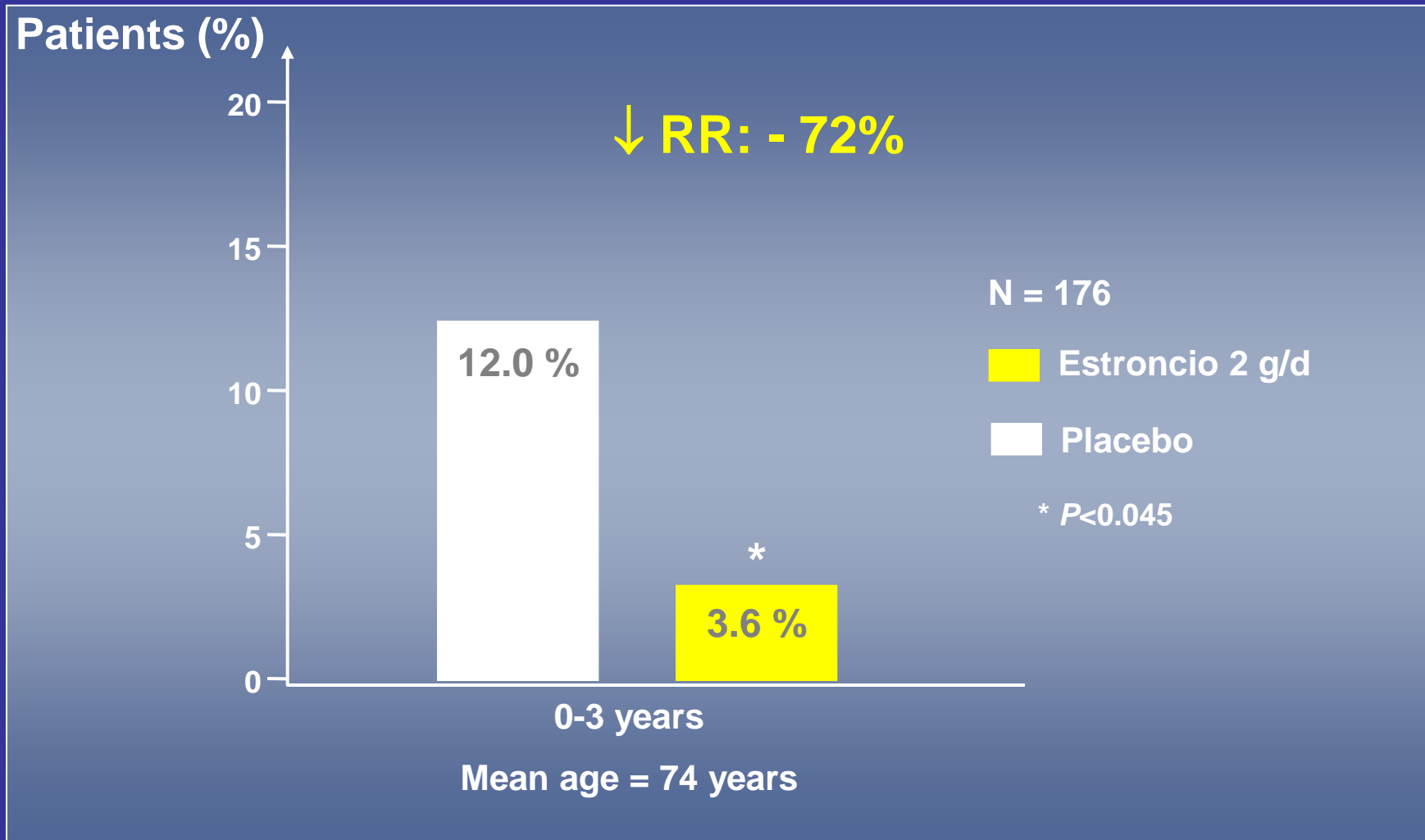
0-3 años

estroncio 2 g/d

Placebo

\* P < 0.02

# Eficacia contra fracturas vertebrales en Pacientes con Osteopenia



# ESTRONCIO: buena tolerancia a los 5 años

Fase III	Eventos adversos	
	Rn Str N=3352	Placebo N=3317
Síntomas (% de pacientes)		
Náuseas	7.1	4.6
Diarrea	7.0	5.0
Cefaleas	3.3	2.7
Dermatitis	2.3	2.0
Eczema	1.8	1.4
Incidencia anual de TVP	0.9	0.6

**Experiencia Post Marketing:** 16 casos de hipersensibilidad (DRESS)  
sobre 570.000 pacientes tratados/año.



# DRESS y ESTRONCIO

- Raro caso de hipersensibilidad entre la 3<sup>o</sup> y 8<sup>o</sup> semana luego de iniciado el tratamiento.
- Reacciones cutáneas, temperatura, eosinofilia, ...
- Experiencia Postmarketing
  - 16 casos en 570 000 pacientes tratados por año
  - No muy bien documentados
  - Pacientes polimedicados con otros tratamientos que pueden inducir DRESS.

\* *DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

# Incidencia de fracturas vertebrales en 10 años

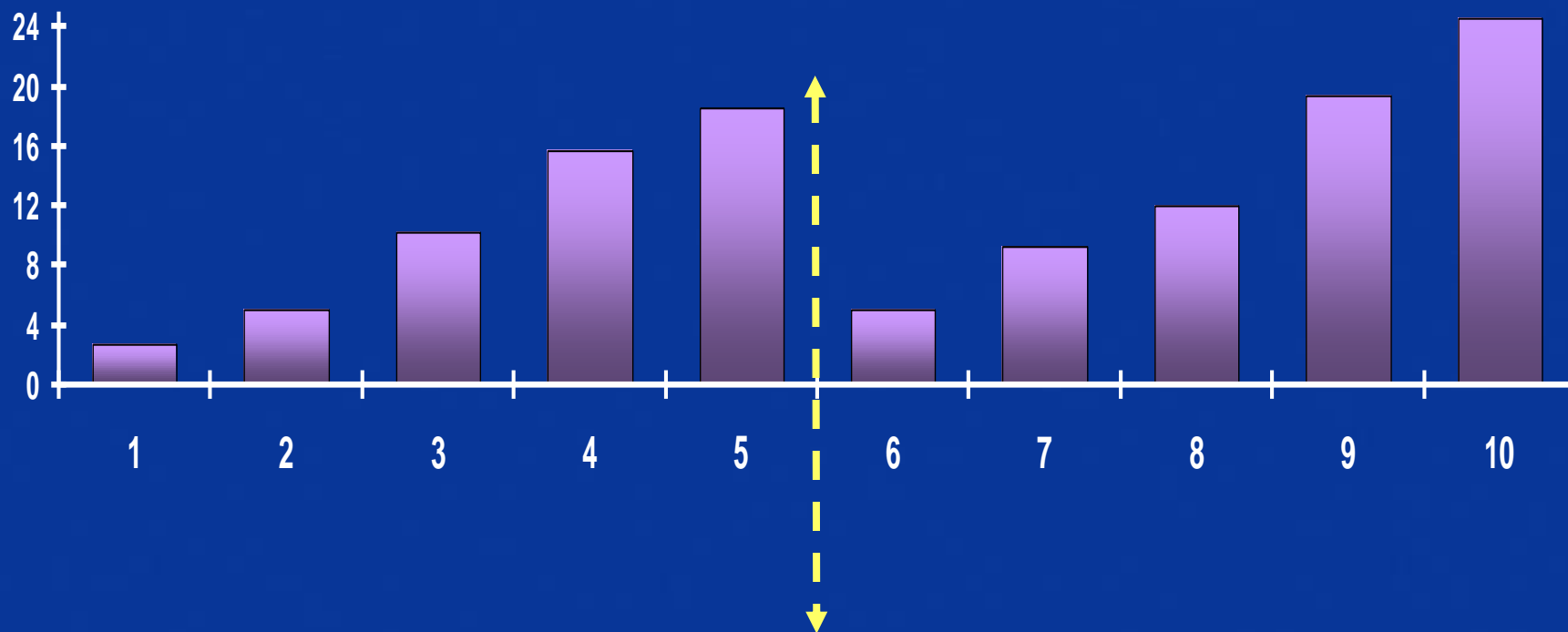
Incidencia acumulativa  
de fracturas (%)

NS

n=233

18.5%

20.6%



# Incidencia de fracturas no vertebrales en 10 años

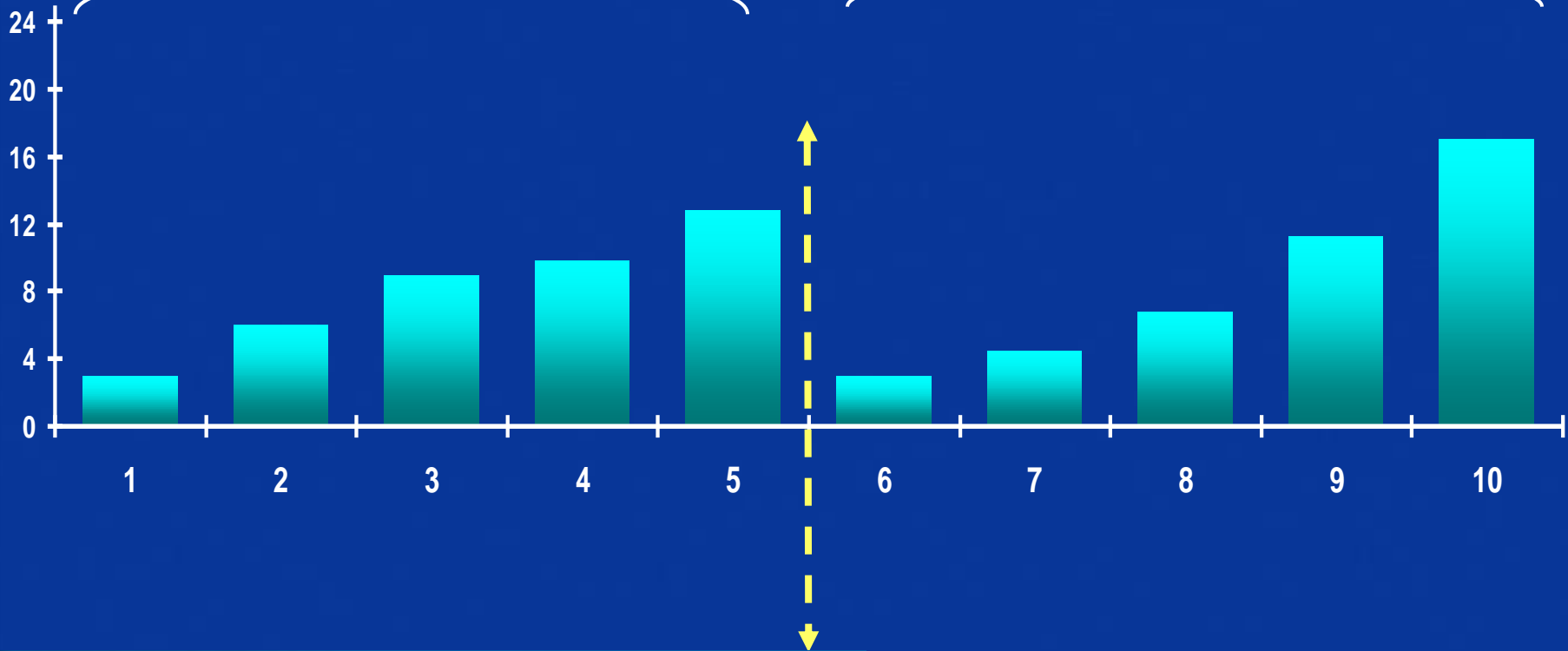
NS

n=233

Incidencia acumulativa  
de fracturas (%)

12.9 %

13.7%



# **DESAFIOS DE LA INDICACION DEL RANELATO DE ESTRONCIO**

**DROGA DE SEGUNDA ELECCION PARA**

**5 AÑOS DE BISFOSFONATOS O ANTE INHIBICION FRANCA DEL  
REMODELADO OSEO CON OSTEOPOROSIS SEVERA  
INTOLERANCIA A BISFOSFONATOS VO Y NEGATIVA A VEV O  
SUBCUTANEA.**

**FALTA DE RESPUESTA A BISFOSFONATOS.**

**ANTE CONTRAINDICACION DE BP GASTRICA, RENAL , OCULAR O  
DE DENOSUMAB, O DE TERIPARATIDE.**

**OSTEOPOROSIS A PREDOMINIO VERTEBRAL.**

**OSTEOPOROSIS Y RECAMBIO ÓSEO DISMINUÍDO.**

**OSTEOPENIA QUE EMPEORA Y NO PUEDE RECIBIR BP.**

# Isolated increase in non fatal Myocardial Infarction in PMO women

## Post-menopausal osteoporotic women

Strontium ranelate  
N=3803 (11269.6 PY)

Placebo  
N=3769 (11250.1 PY)

### SMQ Myocardial Infarction (Standard MedDRA Queries)

	Strontium ranelate	Placebo
n (%)	<b>64 (1.7)</b>	<b>40 (1.1)</b>
Per 1000 PY	5.7	3.6
OR [95% CI]	1.60 [1.07; 2.38]	

**Fatal Myocard. Infarct. n (%)**      10 (0.3)      10 (0.3)

### SMQ Ischaemic Heart Disease

	Strontium ranelate	Placebo
n (%)	325 (8.5)	299 (7.9)
Per 1000 PY	28.8	26.6
OR [95% CI]	1.08 [0.92; 1.28]	

### SMQ Embolic & thrombotic arterial events

	Strontium ranelate	Placebo
n (%)	143 (3.8)	132 (3.5)
Per 1000 PY	12.7	11.7
OR [95% CI]	1.18 [0.85;1.37]	

### Cardiovascular death

	Strontium ranelate	Placebo
n (%)	80 (2.1)	81 (2.1)
Per 1000 PY	7.1	7.2
OR [95% CI]	0.98 [0.71;1.34]	

### Sudden death

	Strontium ranelate	Placebo
n (%)	18 (0.5)	30 (0.8)
Per 1000 PY	1.6	2.7
OR [95% CI]	0.59 [0.33; 1.06]	

### MI or CV death

	Strontium ranelate	Placebo
n (%)	132 (3.5)	108 (2.9)
Per 1000 PY	11.7	9.6
OR [95% CI]	1.22 [0.94;1.58]	

### Total mortality

	Strontium ranelate	Placebo
n (%)	146 (3.8)	142 (3.8)
Per 1000 PY	13.0	12.6
OR [95% CI]	1.02 [0.80;1.29]	

N : number of patients and number of patient-years (PY) by group  
n(%) : number of patients with at least one emergent AE

Per 1000 PY : number of patients with at least one AE per 1000 PY  
OR [95% CI]: odds ratio and confidence interval (Mantel-Haenszel estimate)



# Cardiac safety in the subgroup of patients without history of IHD, nor DBP > 90 mmHg, nor SBP > 160 mmHg

El aumento de riesgo de IM desaparece cuando los pacientes con cardiopatía isquémica y/o hipertensión moderada a severa (SBP>160 mmHg y/o DBP>90 mmHg) son excluidos

59% of Post-menopausal osteoporotic women

Strontium ranelate  
N=2238 (6467.5 PY)

Placebo  
N=2192 (6393.8 PY)

## SMQ Myocardial Infarction (Standard MedDRA Queries)

n (%)	<b>20 (0.9)</b>	<b>19 (0.9)</b>	ns
Per 1000 PY	<b>3.1</b>	<b>3.0</b>	
OR [95% CI]		<b>1.04 [0.55;1.95]</b>	

## Fatal Myocard. Infarct. n (%)

3 (0.1)	5 (0.2)	ns
---------	---------	----

## SMQ Ischaemic Heart Disease

n (%)	95 (4.2)	107 (4.9)	
Per 1000 PY	14.7	16.7	
OR [95% CI]		0.86 [0.65;1.15]	ns

## SMQ Embolic & thrombotic arterial events

n (%)	68 (3.0)	65 (3.0)	
Per 1000 PY	10.5	10.2	
OR [95% CI]		1.03 [0.73;1.45]	ns

## CV death

n (%)	39 (1.7)	36 (1.6)	
Per 1000 PY	6.0	5.6	
OR [95% CI]		1.06 [0.67;1.68]	ns

## Sudden death

n (%)	8 (0.4)	17 (0.8)	
Per 1000 PY	1.2	2.7	

**PRAC confirma el balance positivo riesgo beneficio del Ranelato de Estroncio en esta población**

# Anti-fracture efficacy in the subgroup of patients without history of IHD, nor DBP > 90 mmHg, nor SBP > 160 mmHg

In favor of Strontium ranelate

## Vertebral fractures

Whole population



$p < 0.0001$

Subgroup



$p < 0.001$

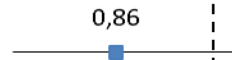
## Non vertebral fractures

Whole population



$p = 0.013$

Subgroup



$p = 0.118$

0,50 0,60 0,70 0,80 0,90 1,00 1,10 1,20

**EFICACIA  
ANTIFRACTURA  
SOSTENIDA EN  
ESTA POBLACIÓN**

**PRAC confirma el balance positivo riesgo beneficio del Ranelato de Estroncio en esta población**

ORIGINAL ARTICLE

## Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case–control study in the CPRD

C. Cooper • K. M. Fox • J. S. Borer

*Conclusions* Analysis in the CPRD did not find evidence for a higher risk for cardiac events associated with the use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis.

SHORT COMMUNICATION

## Nationwide registry-based study of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate

B. Abrahamsen • E. L. Grove • P. Vestergaard

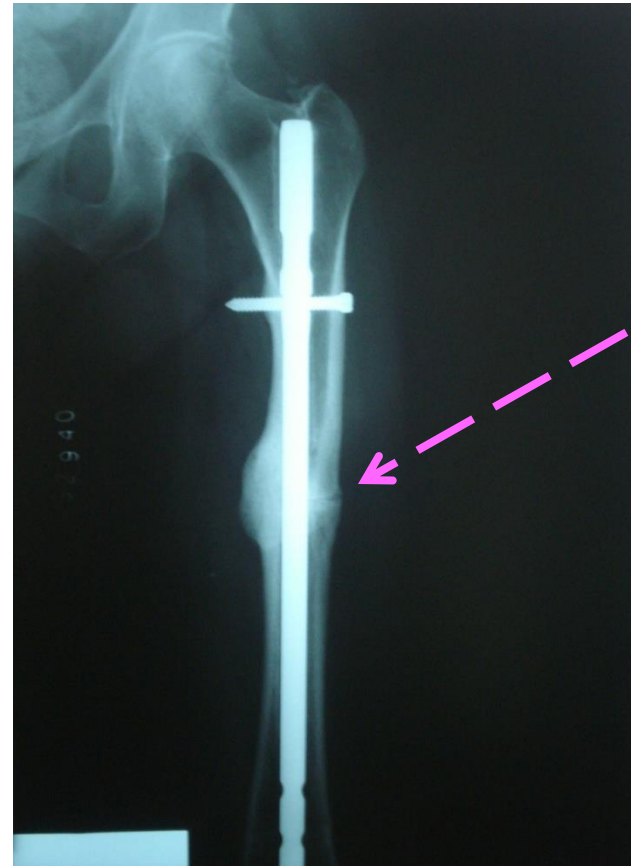
*Conclusion* Patients treated with strontium ranelate have an unfavourable cardiovascular risk profile compared with users of other osteoporosis drugs. However, only the risk of death differed significantly from the rates observed in users of other osteoporosis drugs adjusted for risk factor profile. A large proportion of patients currently treated with strontium ranelate have conditions that would now be considered contraindications according to EMA.



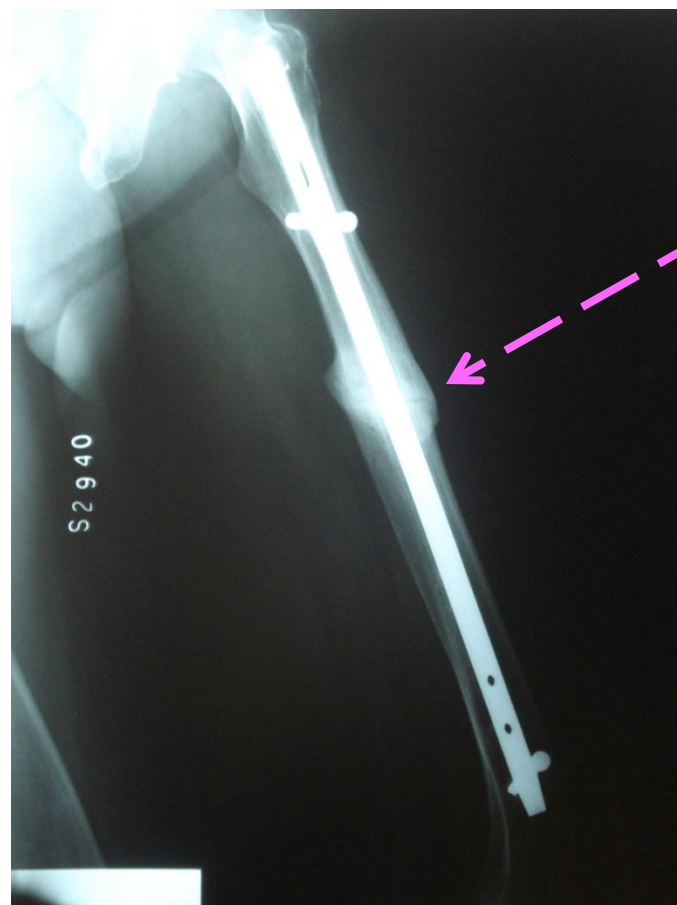
# Tener en cuenta

- Pocos efectos adversos
- Experiencia en pacientes añasas
- Eficacia a 10 años para la reducción del riesgo de fracturas
- Utilidad en artrosis, osteoporosis masculina, osteointegración de prótesis, curación fx no unión.

# EVOLUCIÓN RADIOGRÁFICA



# EVOLUCIÓN RADIOGRÁFICA



RE

# Tener en cuenta

- Droga de segunda elección
- Contraindicada en aquéllos con antecedentes de  
IAM, ACV, ARTERIOPATIA PERIFERICA  
ACTIVA, TVP, HTA descontrolada,  
inmovilización
- Se sugiere evaluación de riesgo  
cardiovascular previa
- DIARREA, ALTERACIONES EN PIEL RARA

- **Osteoporos Int.** 2015 Jun;26(6):1667-71.
- The position of strontium ranelate in today's management of osteoporosis.
- Reginster JY1, Brandi ML2, Cannata-Andía J3, Cooper C4, Cortet B5, Feron JM6, Genant H7, Palacios S8, Ringe JD9, Rizzoli R10.
- Strontium ranelate is therefore an **important alternative in today's management of osteoporosis, with a positive benefit-risk balance.**
- Recent regulatory changes, SR is now indicated in patients with **severe osteoporosis** for whom treatment with other osteoporosis treatments is not possible, and without uncontrolled hypertension, established, current or past history of ischaemic heart disease, peripheral arterial disease, and/or cerebrovascular disease.
- The **bone community should be reassured.**

# FALTA DE RESPUESTA TERAPEUTICA

## CAMBIAR TRATAMIENTO A PARTIR DEL AÑO SI

-2 ó mas fracturas por fragilidad luego de 6 meses de tratamiento. (EXCLUIDAS MANO, CALOTA, DEDOS, PIES Y TOBILLOS)

-1 nueva fractura por fragilidad con falta de respuesta correcta en marcadores (25%) a partir de los 6 meses y/o descenso de la DMO a partir del año (5% para columna lumbar y 4% para cadera)

-Falta de respuesta adecuada en marcadores y DMO

**DESCARTAR** FALTA DE ADHERENCIA

CAUSAS SECUNDARIAS DE OP

**MAYOR PREDICTOR DE FX: CAIDAS y FX PREVIAS**

...EN CAMBIO MI MARIDO  
DICE QUE CADA AÑO QUE PASA  
LE RESULTA MÁS  
INTERESANTE...

¡AY, ES  
DIVINO..!

...NO, ES  
ARQUEÓLOGO.



*"La vida es breve,  
el arte exige tiempo,  
la experiencia es falaz,  
la ocasión es fugitiva,  
el juicio difícil"*

*El médico no ha de estar solamente dispuesto a cumplir su tarea; debe también asegurar la colaboración del paciente, de sus auxiliares y del ambiente.*



*Hipócrates*

**Hipócrates. Siglo V (AC). Cos**





**GRACIAS POR SU ATENCION**