

XVI REUNIÓN OSTEOPOROSIS

26 DE MAYO DE 2023

AC HOTEL ATOCHA, MADRID

GTO
grupo de trabajo de osteoporosis

SEMI
SOCIODAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

FEMI
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

Proyecto de investigación

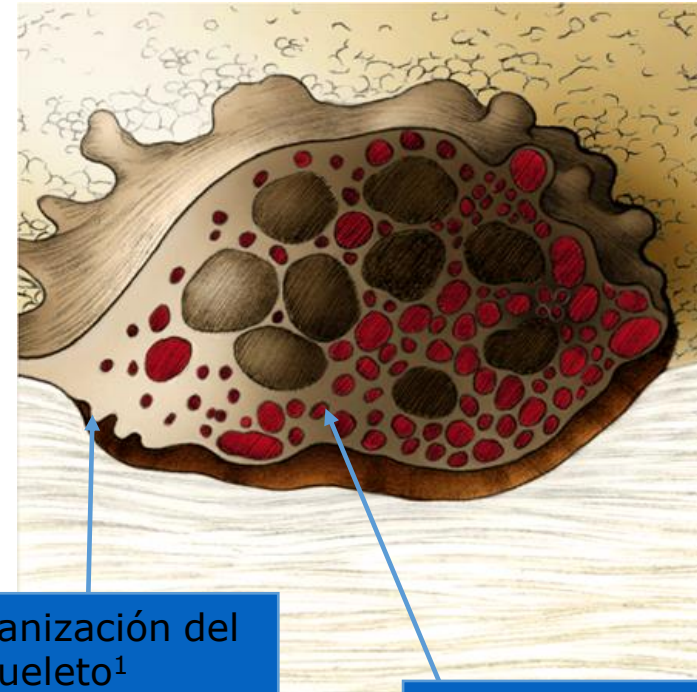
Efecto de la vitamina D en la prevención del síndrome reactivo tras la administración de zoledrónico

¿Cómo actúa el zoledrónico?

Osteoclasto normal



Osteoclasto tras captar zoledrónico



Desorganización del citoesqueleto¹

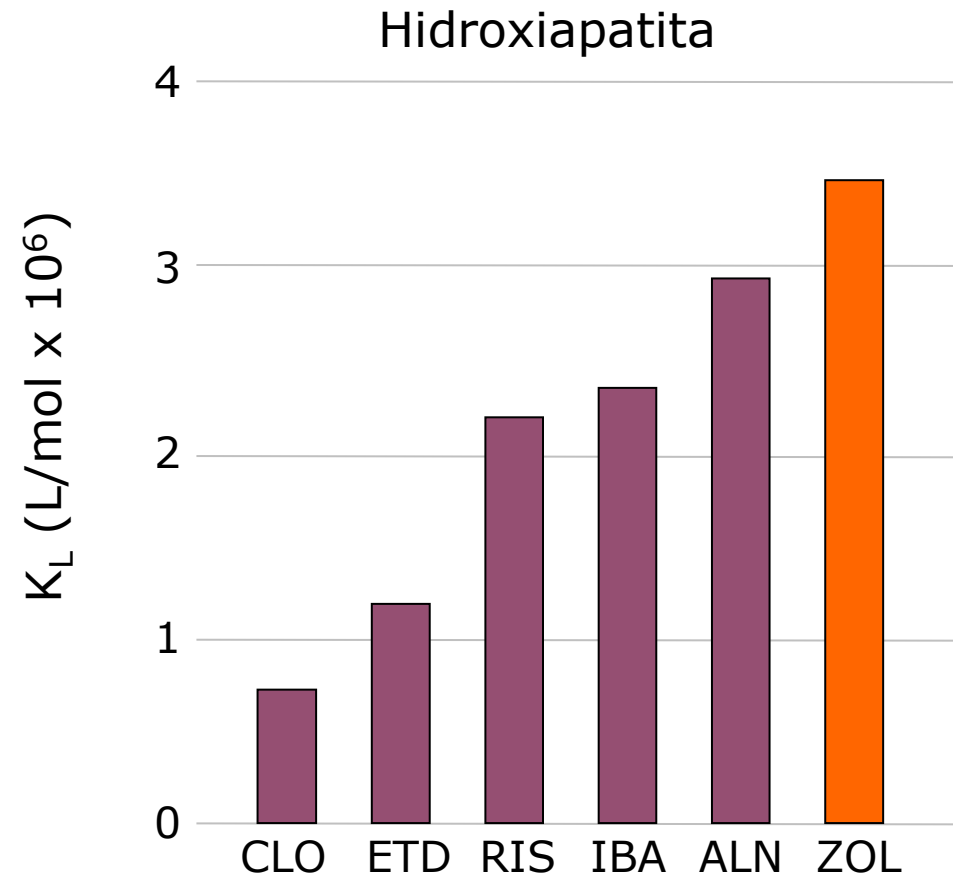
Apoptosis celular²

Alteración movimiento de las vesículas³

1. Sato, M, et al. *J Clin Invest.* 1991;88:2095-2105.
2. Hughes DE, et al. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1478-1487.
3. Rogers M. *Curr Pharm Des.* 2003;9:2643-2658.

El ácido zoledrónico tiene una alta afinidad por los cristales de hidroxiapatita

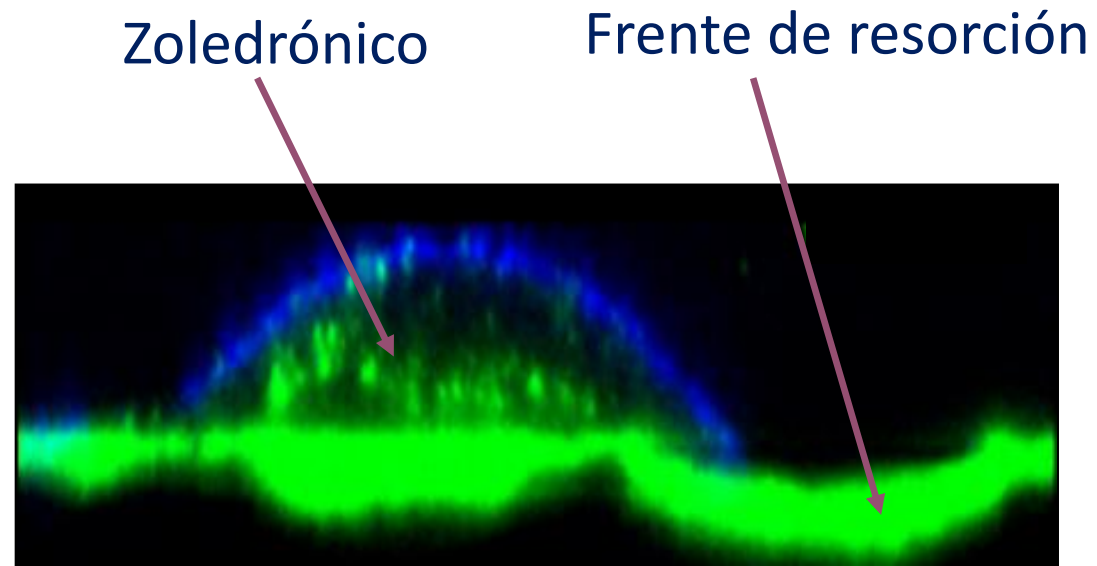
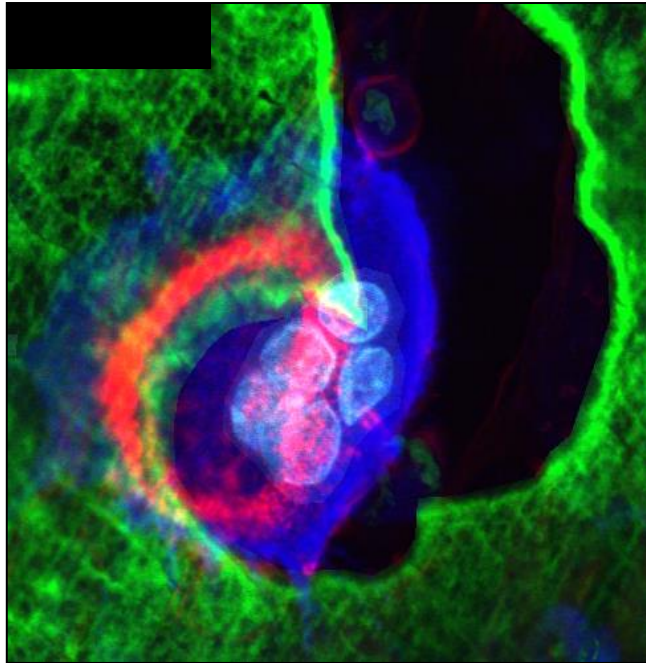
Constante de afinidad de absorción KI



ALN, alendronato; CLO, clodronato; ETD, etidronato; IBA, ibandronato; RIS, risedronato; ZOL, ácido zoledrónico.

Nancollas GH, et al. *Bone*. 2006

El zoledronato es internalizado por los osteoclastos durante la resorción ósea



- Zoledronato: superficie ósea
- Membrana y núcleos del osteoclasto
- Citoesqueleto

Horizon
(Estudio de referencia
del zoledrónico)

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 3, 2007

VOL. 356 NO. 18

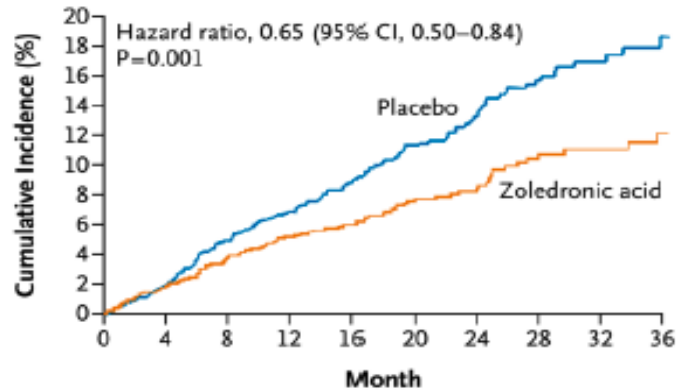
Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment
of Postmenopausal Osteoporosis

Dennis M. Black, Ph.D., Pierre D. Delmas, M.D., Ph.D., Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D., Steven Boonen, M.D., Ph.D., Jane A. Cauley, Dr.P.H., Felicia Cosman, M.D., Péter Lakatos, M.D., Ph.D., Ping Chung Leung, M.D., Zulema Man, M.D., Carlos Mautalen, M.D., Peter Mesenbrink, Ph.D., Huilin Hu, Ph.D., John Caminis, M.D., Karen Tong, B.S., Theresa Rosario-Jansen, Ph.D., Joel Krasnow, M.D., Trisha F. Hue, M.P.H., Deborah Sellmeyer, M.D., Erik Fink Eriksen, M.D., D.M.Sc., and Steven R. Cummings, M.D.,
for the HORIZON Pivotal Fracture Trial*

- Zoledrónico 5 mg/iv anual, durante 3 años
- 3.889 grupo tratado y 3.876 grupo control
- Objetivo principal: reducción riesgo fracturas: vertebrales y de cadera
- Objetivos secundarios: DMO, MBRO y seguridad

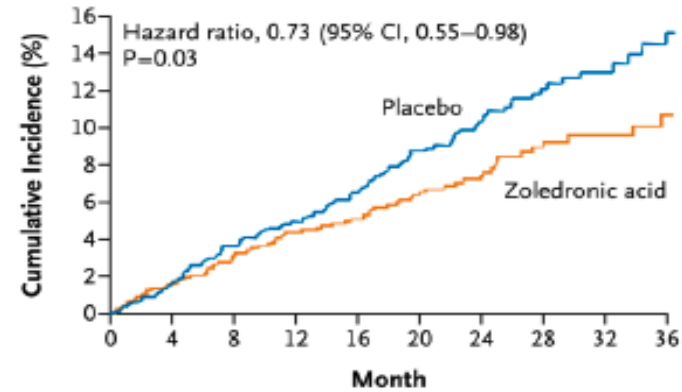
Reducción del riesgo de nuevas fracturas

A Any Clinical Fracture



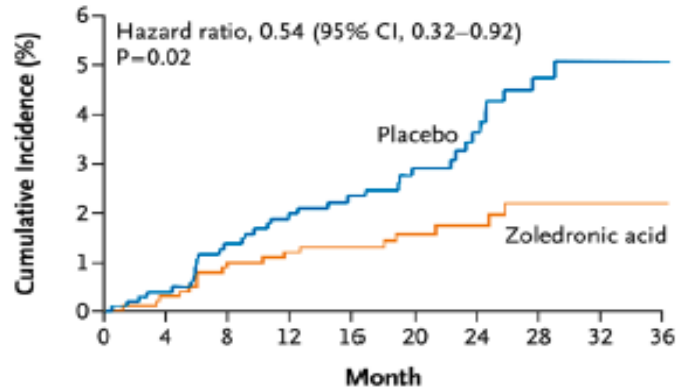
| No. at Risk | |
|-----------------|---|
| Zoledronic acid | 1065 1013 950 895 762 628 473 316 212 129 |
| Placebo | 1062 1010 947 884 742 611 443 305 190 119 |

B Clinical Nonvertebral Fracture



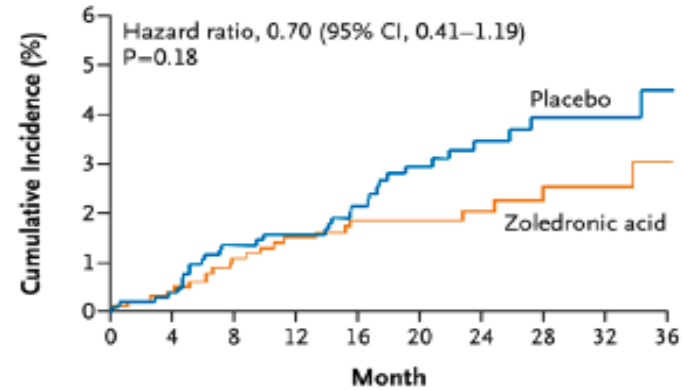
| No. at Risk | |
|-----------------|---|
| Zoledronic acid | 1065 1015 957 903 770 636 478 321 217 130 |
| Placebo | 1062 1014 961 902 758 626 458 320 201 129 |

C Clinical Vertebral Fracture



| No. at Risk | |
|-----------------|---|
| Zoledronic acid | 1065 1027 978 931 794 664 499 339 229 140 |
| Placebo | 1062 1025 981 927 787 664 492 347 223 139 |

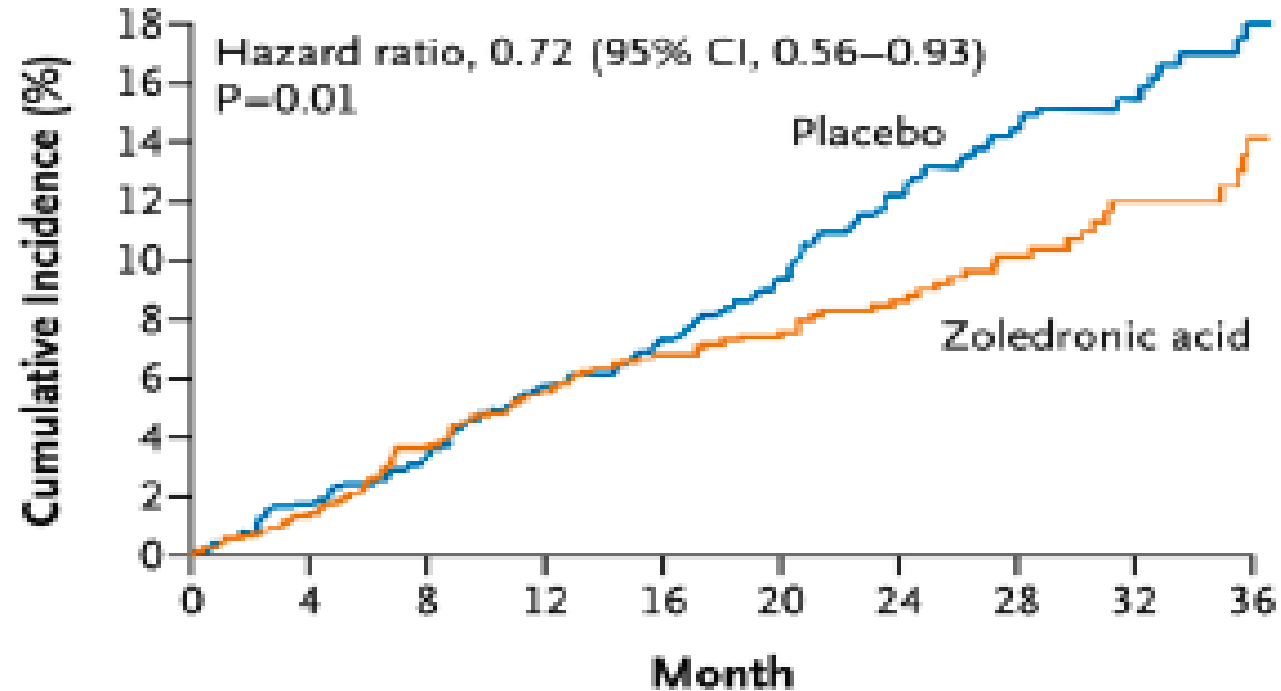
D Hip Fracture



| No. at Risk | |
|-----------------|---|
| Zoledronic acid | 1065 1027 978 931 794 664 499 344 233 139 |
| Placebo | 1062 1025 981 927 787 664 492 347 223 139 |

Reducción de la mortalidad tras una fractura de cadera

Horizon recurrente



No. at Risk

| | | | | | | | | | | |
|-----------------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Zoledronic acid | 1054 | 1029 | 987 | 943 | 806 | 674 | 507 | 348 | 237 | 144 |
| Placebo | 1057 | 1028 | 993 | 945 | 804 | 681 | 511 | 364 | 236 | 149 |



Revisión

Aminobisfosfonatos: reconsideración a los 25 años de su aprobación para el tratamiento de la osteoporosis

Jesús González Macías^{a,*} y José Manuel Olmos Martínez^{a,b}

Medicina Clínica 159 (2022) 336–343

Tabla 3

Efecto de los aminobisfosfonatos sobre los distintos tipos de fracturas (RR o HR)

| | Fracturas vertebrales morfométricas | Fracturas no vertebrales | Fracturas de cadera | Fracturas clínicas | Fracturas vertebrales clínicas | Fracturas de muñeca |
|--|-------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------|
| Alendronato | | | | | | |
| <i>EC fase III</i> ^{13 a} | 0,52 (0,28-0,95) | 0,79 (0,52-1,22) | - | - | - | - |
| <i>FTT 1</i> ^{14 b} | 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>FTT 2</i> ^{15 c} | 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>FTT 1 + 2, T < -2,5 o fractura vertebral</i> ^{16 d} | 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) |
| Risedronato | | | | | | |
| <i>VERT-NA</i> ^{17 e} | 0,59 (0,43-0,82) | 0,60 (0,39-0,94) | - | - | - | - |
| <i>VERT-MN</i> ^{18 f} | 0,51 (0,36-0,73) | 0,67 (0,44-1,04) | - | - | - | - |
| <i>HIP total</i> ^{19 g} | - | 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) | - | - | - |
| Ibandronato | | | | | | |
| <i>BONE</i> ^{21 h} | | | | | | |
| 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) | - |
| Zoledronato | | | | | | |
| <i>HORIZON PFT</i> ^{24 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</i> ^{24 j} | 0,54 (0,32-0,92) | 0,73 (0,55-0,98) | 0,70 (0,41-1,19) | 0,65 (0,50-0,84) | - | - |

Resumen

Es el bifosfonato más potente, con mayor afinidad por los cristales de hidroxapatita

Reduce la resorción ósea disminuyendo la actividad de los osteoclastos

Se administra una vez al año

Reduce el riesgo de todas las fracturas: vertebrales, no vertebrales, de cadera, y la mortalidad tras sufrir una fractura de cadera

Tiene indicación par la osteoporosis postmenopáusica, esteroidea y del varón

Es económico: 26€ el frasco

Limitado a uso hospitalario

Indicación a pacientes con alto riesgo de fractura

Osteonecrosis de maxilares

- En el estudio Horizon, 1 caso en el grupo tratado y 1 caso en el grupo control
- Ningún caso en el Horizon recurrente

El Zoledrónico a la dosis utilizada para el tratamiento de la osteoporosis (5 mg/año) no produce ONM



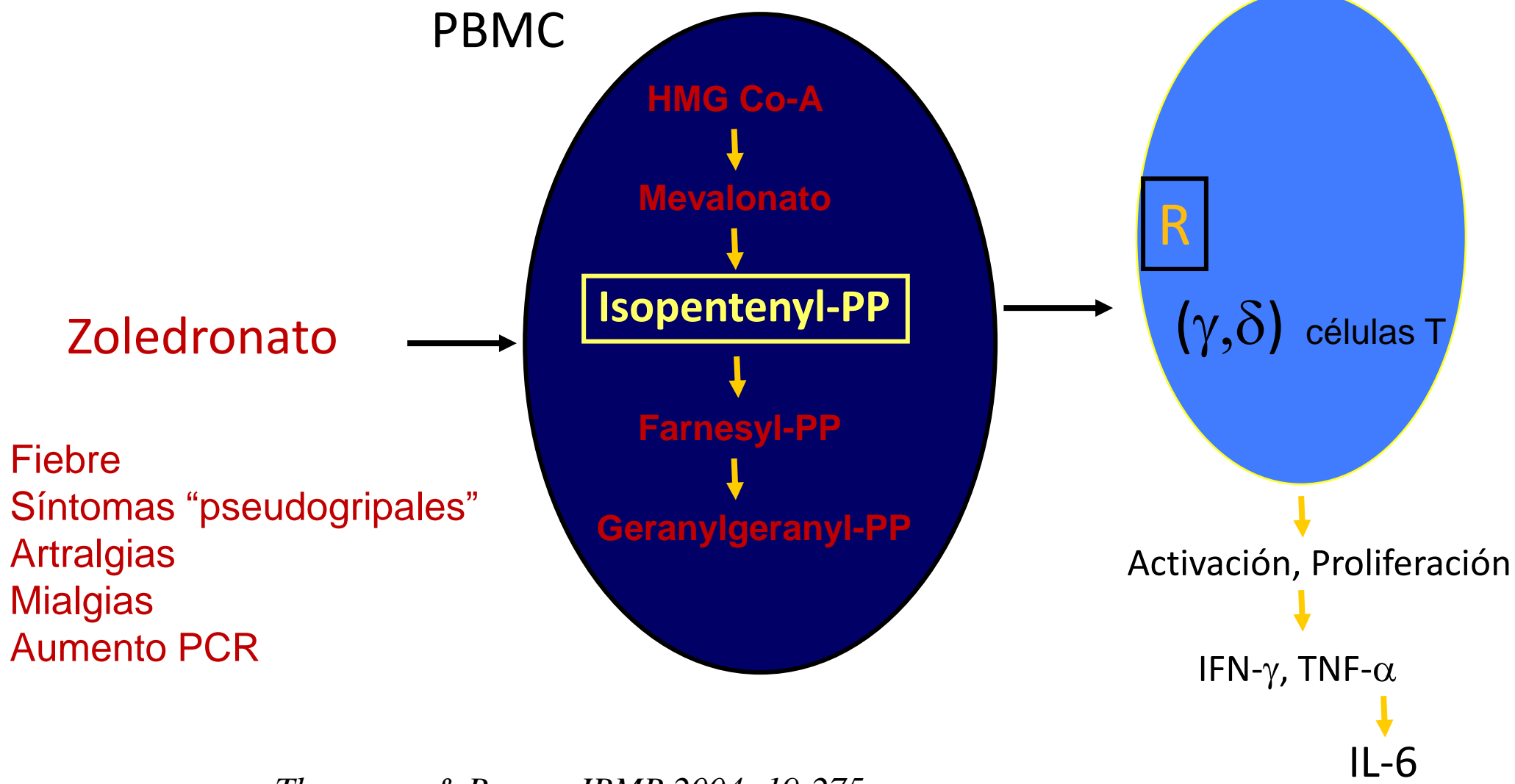
Osteonecrosis de los maxilares. Documento de posición SEIOMM y 14 sociedades científicas (SEMI)

Administración del zoledronato

- Mínimas necesidades
- Infusión en unos 30 minutos

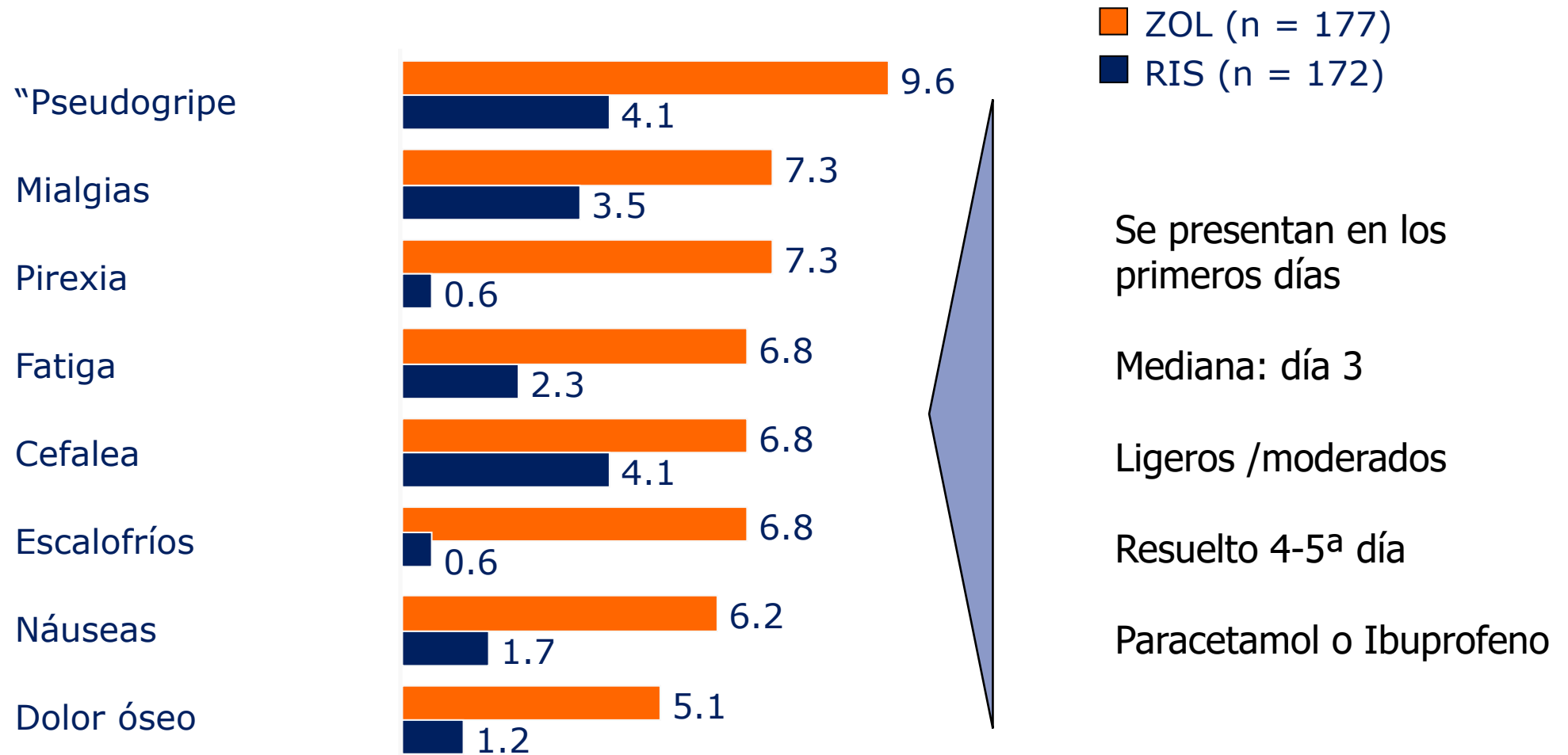
Confirmar la existencia de un filtrado glomerular superior a 30 ml/m/m^2





Fiebre
Síntomas “pseudogripales”
Artralgias
Mialgias
Aumento PCR

Porcentaje de pacientes con síntomas tras la admón de zoledronato



*Total percentage of patients with one or more of these adverse events: ZOL, 53.7%; RIS, 25.0%.¹

†Total percentage of patients experiencing one or more acute-phase reaction (flu-like illness, pyrexia, myalgia, arthralgia, and bone pain), days 1-3: ZOL, 28.2%; RIS, 8.1%.²

1. Reid IR, et al. *N Engl J Med.* 2005;353:898-908. 2. Data on file, Novartis.

Estudios publicados para prevenir estos síntomas

Calcif Tissue Int (2012) 90:279–285

DOI 10.1007/s00223-012-9577-6

ORIGINAL RESEARCH

Vitamin D Reduces Musculoskeletal Pain After Infusion of Zoledronic Acid for Postmenopausal Osteoporosis

**Antonino Catalano · Nancy Morabito ·
Marco Atteritano · Giorgio Basile · Domenico Cucinotta ·
Antonino Lasco**

60 mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura

30 administran 300.000 UI de vitamina D 5 días antes de la infusión de zoledrónico

30 reciben placebo

Evaluación clínica de los síntomas y reactantes de fase aguda a los 2 días de la inyección

Menos efectos secundarios en la que recibieron vitamina D

Estudios publicados para prevenir estos síntomas



OPEN ACCESS

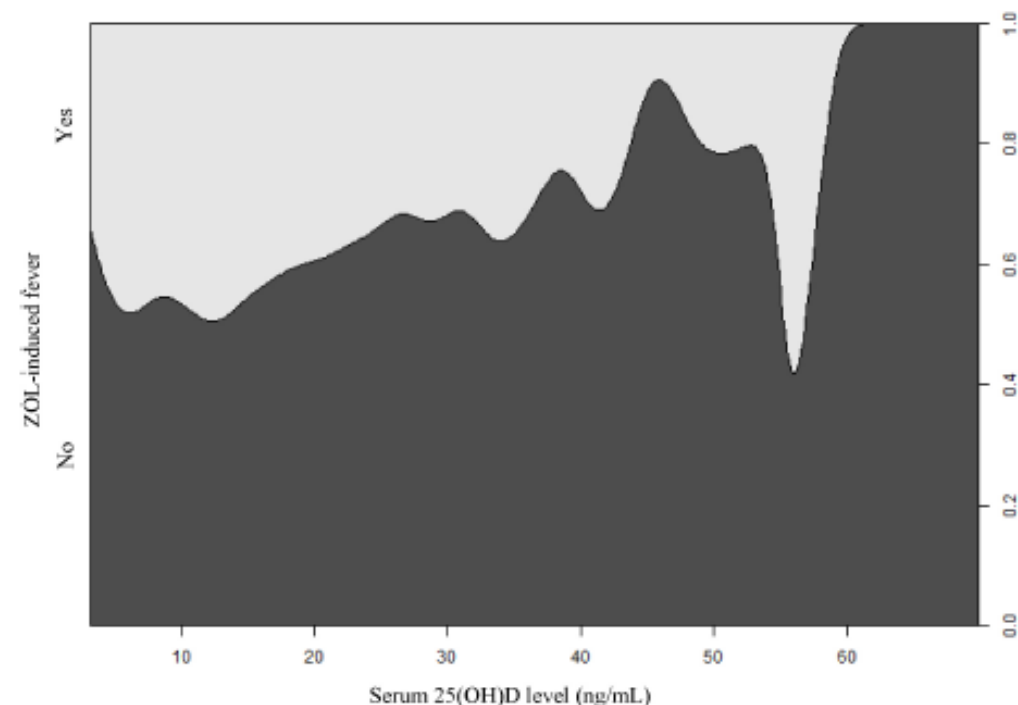
EDITED BY
Melissa Orlandin Premaor,
Federal University of Minas Gerais,
Brazil

REVIEWED BY
Yoshiaki Yamanaka,
University of Occupational and
Environmental Health Japan, Japan
Ling Shan,

Association between vitamin D and zoledronate-induced acute phase response fever risk in osteoporotic patients

Ke Lu ^{1,2}, Qin Shi ³, Ya-qin Gong ⁴ and Chong Li ^{1*}

Relacionan la aparición del cuadro “pseudogripal” con los niveles de 25-OH-vitamina D



Estudios publicados utilizando dosis altas de vitamina D

Seguridad del colecalciferol

| Autor | Población | Dosis Vitamina D3 | 25HCC basal ng/mL | 25HCC final ng/mL | Referencia |
|-----------------|-----------------------|-------------------|---|-------------------|------------|
| Murai et al | COVID-19 | 200.000 UI | 20.9 | 44 | 26 |
| Holt et al | Varones estériles | 300.000 UI | 18.4 | 35.6 | 27 |
| Keams et al | Revisión sistemática | 300.000 UI | Indica que se consiguen valores óptimos de 25HCC > 30 ng/mL | | 28 |
| Romagnoli et al | Ancianos deficitarios | 300.000UI | 12.6 | 22.7 | 29 |
| Leventis et al | Adultos con déficit | 300.000UI | 10.8 | 17.1 | 30 |

Nuestro estudio

Diseño

Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado con intervención terapéutica en el que se pretende estudiar el posible efecto protector de una única dosis alta de vitamina D (colecalfiferol 300.000 UI) en la reducción de la intensidad y/o la aparición de los síntomas "pseudogripales" descrito tras la administración de 5 mg de zoledronato i.v.

Criterios de inclusión

Pacientes mujeres postmenopáusicas mayores de 55 años, en las que exista una indicación clínica para la administración de zoledronato para el tratamiento de la osteoporosis, de acuerdo con la ficha técnica del fármaco aprobada por la AEMPS (Agencia Española para el Medicamento y Productos Sanitarios).

Función renal con filtrado glomerular superior a 30 ml/m/m²

Nuestro estudio

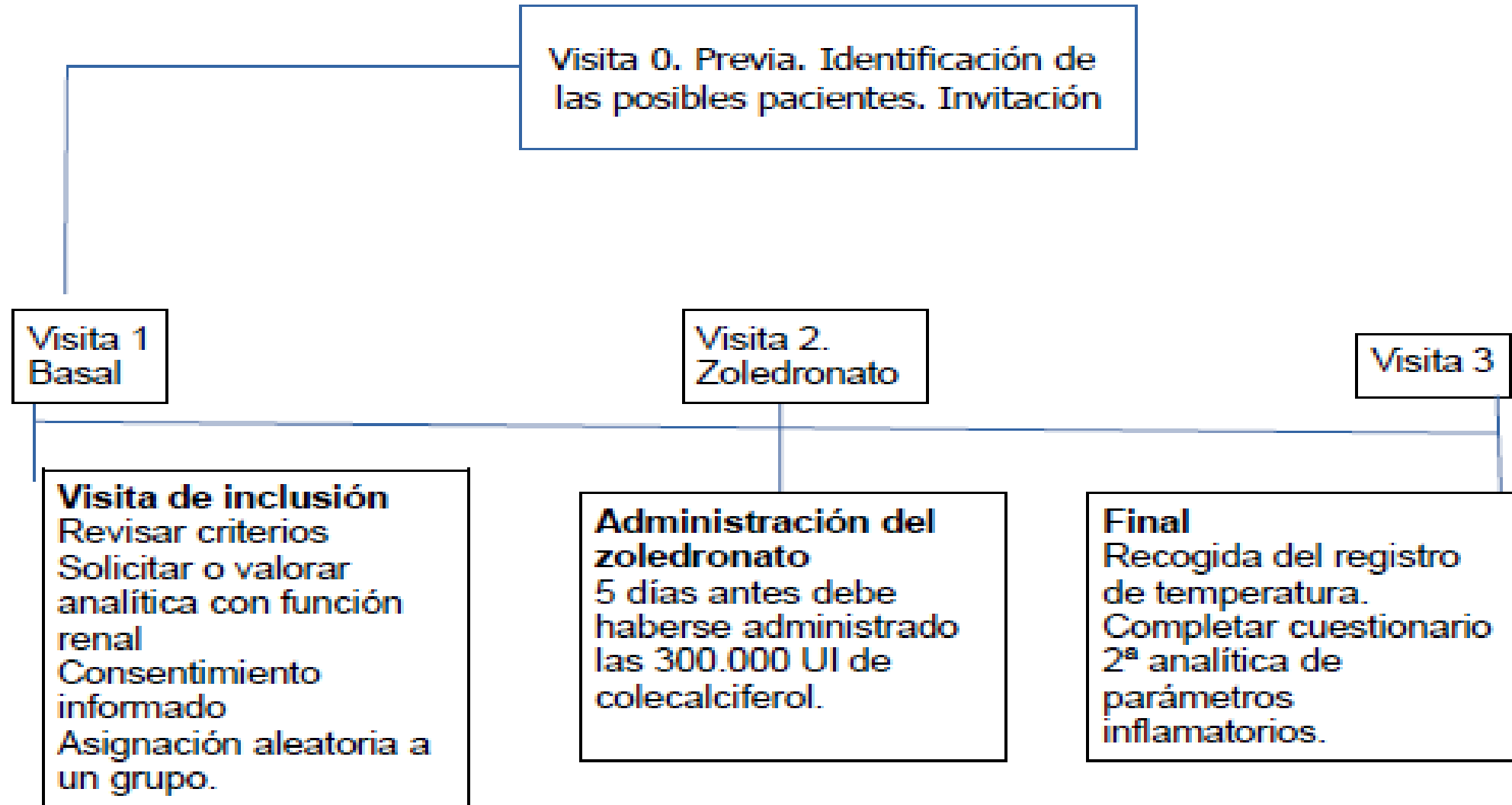
Criterios de exclusión

Además de no cumplir todos los criterios de inclusión:

1. No estar conforme con participar en el estudio
2. No firmar el consentimiento informado
3. Padecer una enfermedad distinta a la osteoporosis por la que se le prescribe el zoledronato, como la Enfermedad de Paget ósea
4. Pacientes con cáncer
5. Pacientes que estén tomando corticoides por vía oral o sistémica, aunque exista la indicación del zoledronato para el tratamiento de la osteoporosis esteroidea

Tamaño muestral

Se incluirán a 100 mujeres postmenopáusicas en total, 50 en cada grupo.



Dificultades

1. Aprobación por un Comité de Ética. Dosis de vitamina D
2. Necesidad de laboratorio centralizado*
3. Presupuesto para estudio analítico: Industria farmacéutica

Recuento leucocitario

VSG, PCR, TNF

25HCC, PTH

marcadores bioquímicos de remodelado (?)

Fortalezas

Tamaño muestral asequible: 100

Estudio ideal para internistas

- Prescripción hospitalaria
- Identificación y tratamiento de pacientes de alto riesgo de fractura
- Ahorro

Pocos estudios sobre este tema

Posibilidad de relación fisiopatológica entre la “inflamación”, la vitamina D y los marcadores

Utilidad o no

Fortalezas

Varias publicaciones

Revitalización del grupo de trabajo SEMI

msosah@hotmail.com