

EXPERIENCIA

# 14° **ARC** 2024

annual review of congresses

on osteoporosis

2 y 3 de febrero de 2024

Secretaría técnica y científica:

 **LUZÁN CINCO**  
health consulting

Patrocinado por:

**AMGEN**<sup>®</sup>

Con el aval científico de:

 **se iomm**  
Fundación Española de Investigación Ósea  
y del Metabolismo Mineral



# Módulo 1. Sesiones plenarias (I)

**Manuel Muñoz Torres**

Catedrático de Medicina. Universidad de Granada  
UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada  
CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III



# A Review of the Latest Hypoparathyroidism and Hyperparathyroidism Treatment Guidelines: Application to Clinical Practice

Aliya Khan, McMaster University, Canada

Michael Mannstadt, Harvard Medical School of Medicine, EE. UU.

## 5.º Workshop Internacional de Evaluación y Manejo del Hiperparatiroidismo Primario

### Steering Committee

- John T. Potts, presidente honorífico.
- John P. Bilezikian & Aliya Khan, copresidentes.
- Maria Luisa Brandi.
- Bart L. Clarke.
- Michael Mannstadt.

### Grupo de Trabajo 1: Epidemiología, Fisiopatología y Genética

Salvatore Minisola y Rajesh V. Thakker.

### Grupo de Trabajo 2: Características Clásicas y No Clásicas

Ghada El-Hajj Fuleihan y Claudio Marcocci.

### Grupo de Trabajo 3: Aspectos Quirúrgicos

Nancy Perrier y Antonio Sitges-Serra.

### Grupo de Trabajo 4: Evaluación y Tratamiento

John P. Bilezikian y Shonni J Silverberg.

Volume 37  
Number 11  
November 2022  
pp. 2049–2410



WILEY Published monthly by  
The American Society for Bone and Mineral Research



Metodología GRADE basada en la evidencia

# Presentaciones clínicas

HPP sintomático	HPP asintomático	HPP normocalcémico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercalcemia marcada.</li> <li>• Osteítis fibrosa quística.</li> <li>• Fracturas.</li> <li>• Nefropatía crónica.</li> <li>• Nefrolitiasis.</li> <li>• Nefrocalcinosis.</li> <li>• Miopatía proximal.</li> <li>• Pancreatitis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hallazgo casual control analítico de rutina.</li> <li>• 2 formas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>SIN</b></li> <li>○ <b>CON</b></li> </ul> afectación de órgano diana (esqueleto, renal).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑PTHi: al menos en 2 ocasiones en 3-6 meses.</li> <li>• Calcio corregido e iónico: normales.</li> <li>• Descartar causas secundarias: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deficiencia de vitamina D (&lt; 30 ng/ml).</li> <li>○ Insuficiencia renal (GFR &lt; 60 ml/min).</li> <li>○ Hipercalciuria.</li> <li>○ Malabsorción intestinal.</li> <li>○ Enfermedad de Paget.</li> <li>○ Medicamentos, etc.</li> </ul> </li> </ul>

# Hiperparatiroidismo primario asintomático: indicaciones de cirugía

Parameter	1990	2002	2008	2013	2022
Serum Calcium (>upper limit of normal)	1–1.6 mg/dL (0.25–0.4 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
Skeletal	BMD by DXA: Z-score < –2.0 (site unspecified)	BMD by DXA: T-score < –2.5 at any site	BMD by DXA: T-score < –2.5 at any site Previous fragility fracture	a. BMD by DXA: T-score < –2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck or distal 1/3 radius b. Vertebral fracture by X-ray, CT, MRI, or VFA	a. BMD by DXA: T-score < –2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck or distal 1/3 radius* b. Vertebral fracture by X-ray, CT, MRI or VFA
Renal	a. eGFR reduced by >30% from expected. b. 24-Hour urine for calcium >400 mg/day (>10 mmol/day)	a. eGFR reduced by >30% from expected b. 24-Hour urine for calcium >400 mg/day (>10 mmol/day)	a. eGFR <60 cc/min b. 24-Hour urine for calcium not recommended	a. eGFR <60 cc/min b. 24-hour urine for calcium >400 mg/day (>10 mmol/day) and increased stone risk by biochemical stone risk analysis c. Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis by X-ray, ultrasound, or CT	a. eGFR <60 cc/min** b. Complete 24-hour urine for calcium >250 mg/day in women (>6.25 mmol/day) or >300 mg/day in men (>7.5 mmol/day) c. Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis by X-ray, ultrasound, or CT
Age	<50 years	<50 years	<50 years	<50 years	<50 years

# HPP asintomático: resultados de la cirugía vs. no cirugía

Outcomes (duration of follow-up in studies)	Relative effects and/or MD (95% CI); number of patients and trials	Absolute effect estimates (10 years)			Quality of evidence	Plain language summary
		Baseline risk for control group	Difference (95% CI)			
Biochemical cure (0.5 to 5 years)	316 patients in five trials	0	96.1% (92.1% to 98.4%)	High	Surgery results in a very high rate of biochemical cure; cure does not occur in patients who do not undergo surgery	
Vertebral fracture (1 to 5 years)	RR 0.18 (0.02 to 1.48); 156 patients in two trials	Not applicable	-7% (-13% to -1%) <sup>a</sup>	Very low (serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain of the effect of surgery on vertebral fracture	
Nonvertebral fracture (2 to 5 years)	RR 0.81 (0.19 to 3.44); 159 patients in two trials	Not applicable	-1% (-6% to 5%) <sup>a</sup>	Very low (serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain of the effect of surgery on non-vertebral fracture	
Quality of life (1 to 10 years)	225 patients in three trials	Not applicable	Social functioning CI excluded no effect, other seven domains CI included both benefit and harm	All domains rated down for risk of bias and imprecision, some domains rated down twice for imprecision	We are very uncertain of the effect of surgery on Quality of Life.	
Kidney stone (1 to 5 years)	RR 0.55 (0.10 to 3.10); 248 patients in three trials		-1% (-4% to 3%) <sup>a</sup>	Very low (serious risk of bias and very serious imprecision)	We are very uncertain of the effect of surgery on kidney stones	
Renal failure (2 years)	RR not estimable; 53 patients in one trial	0	0 (-7%, 7%) <sup>a</sup>	Low (very serious imprecision)	Surgery may have a small or no effect on renal failure	
Surgical complications (1 year)	RR not estimable; 50 patients in one trial	0	0 (-7%, 7%) <sup>a</sup>	Low (very serious imprecision)	Surgical complications may be very rare	



Áreas de  
incertidumbre

# Hiperparatiroidismo primario normocalcémico

- Mayor prevalencia de enfermedad multiglandular vs. HPP hipercalcémico.
- Ausencia de datos convincentes sobre beneficios de la paratiroidectomía (PTx) sobre riñón, cardiovascular y calidad de vida.
- Datos limitados (no congruentes) sobre  $\uparrow$  DMO tras la PTx.
- Los estudios de localización prequirúrgica son menos exitosos que en el HPP hipercalcémico.

**“The panel concludes that we cannot provide specific guidelines for surgery in this phenotype”.**



# Tratamiento farmacológico

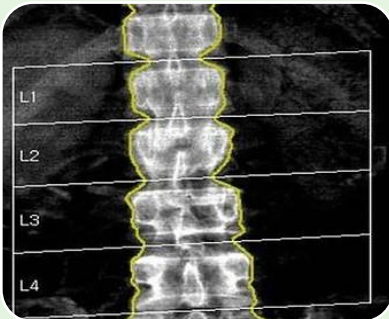
## Objetivos



### Disminuir la calcemia

- Cinacalcet: normalización de la calcemia en el 76% de los pacientes\*.

\*Dosis (mediana): 60,2 mg/día.



### Aumentar la DMO (¿marcador subrogado del riesgo de fractura?)

- Raloxifeno/terapia estrogénica.
- Bisfosfonatos.
- Denosumab.
- Vitamina D (asegurar niveles 25-OH-vit D >30 ng/dl).
- Calcio (800-1000 mg/día dependiendo de edad y sexo).

Ninguno de ellos aprobado en el HPP.

# Hiperparatiroidismo primario: monitorización

## Recomendaciones para el HPP no tratado quirúrgicamente












### CONDUCTA TERAPÉUTICA

1. Ingesta de calcio de acuerdo con las guías nutricionales.
2. Mantener niveles de 25-OH-vit D > 30 ng/ml y por debajo del límite alto de normalidad.
3. Si sintomatología derivada de hipercalcemia: cinacalcet es eficaz.
4. Ante indicación clínica de aumentar DMO: bisfosfonatos o DMAb.
5. La combinación de cinacalcet y bisfosfonatos o DMAb puede ser usada para disminuir el calcio sérico y aumentar la DMO.

### MONITORIZACIÓN

1. Determinación **anual** de niveles séricos de calcio y 25-OH-vit D.
2. **Esqueleto:**
  - a) DXA (3 localizaciones) cada 1 o 2 años.
  - b) Radiografía de columna, VFA o TBS (si clínicamente indicado).
3. **Renal:**
  - a) ClCr (preferido a GFR) **anual**.
  - b) Estudio imagen abdominal (ecografía, radiografía simple, TAC), si clínicamente indicado.

# **Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop**

Aliya A. Khan,<sup>1</sup>  John P. Bilezikian,<sup>2</sup>  Maria Luisa Brandi,<sup>3</sup>  Bart L. Clarke,<sup>4</sup>  Neil J. Gittoes,<sup>5</sup>   
Janice L. Pasieka,<sup>6</sup>  Lars Rejnmark,<sup>7</sup>  Dolores M. Shoback,<sup>8</sup>  John T. Potts,<sup>9</sup>  Gordon H. Guyatt,<sup>10</sup>   
and Michael Mannstadt<sup>9</sup> 

J Bone Miner Res. 2022 Dec;37(12):2568-85.

# Epidemiología del hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo es una enfermedad rara:

- Prevalencia estimada de 6,4 a 37/100.000 personas-año.
- Incidencia de 0,8 a 2,3/100.000 personas-año.

El hipoparatiroidismo posquirúrgico constituye aproximadamente el 75 % de todos los casos.

Hipoparatiroidismo permanente: requerimiento de suplementos de calcio y vitamina D activa > de 12 meses tras cirugía.

**Si los valores de PTH son > 10 pg/ml , 12-24 horas después de la cirugía, el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente es poco probable**

# Complicaciones del hipoparatiroidismo crónico

Most common complications of chronic hypoparathyroidism reported in the literature (GRADEd recommendations)

Complication	Prevalence (median %)
Cataract	17
Infection	11
Nephrocalcinosis/nephrolithiasis	15
Renal insufficiency	12
Seizures	11
Depression	9
Ischemic heart disease	7
Arrhythmias	7

# Tratamiento convencional del hipoparatiroidismo crónico

## Conventional therapy for hypoparathyroidism

Medication	Dose	Comments/half-life
Calcium carbonate or calcium citrate	Ranges from 500–3000 mg three times daily preferably with meals to enhance phosphate binding effects	Calcium citrate preferred in presence of Proton Pump Inhibitor (PPI) use
Vitamin D3 (cholecalciferol)	1000 IU/day to 100,000 IU/day based on 25-hydroxy vitamin D level	4-6 hours plasma half-life
Vitamin D2 (ergocalciferol)	50,000 IU weekly to daily based on 25-hydroxyvitamin D levels	4-6 hours plasma half-life
Calcitriol	0.25–3 µg /day total dose administered in divided doses	5-8 hours plasma half-life
Alfacalcidol	0.5–6 µg/day	3-6 hours plasma half-life
Thiazide diuretics	25–100 mg/day	6-12 hours plasma half-life

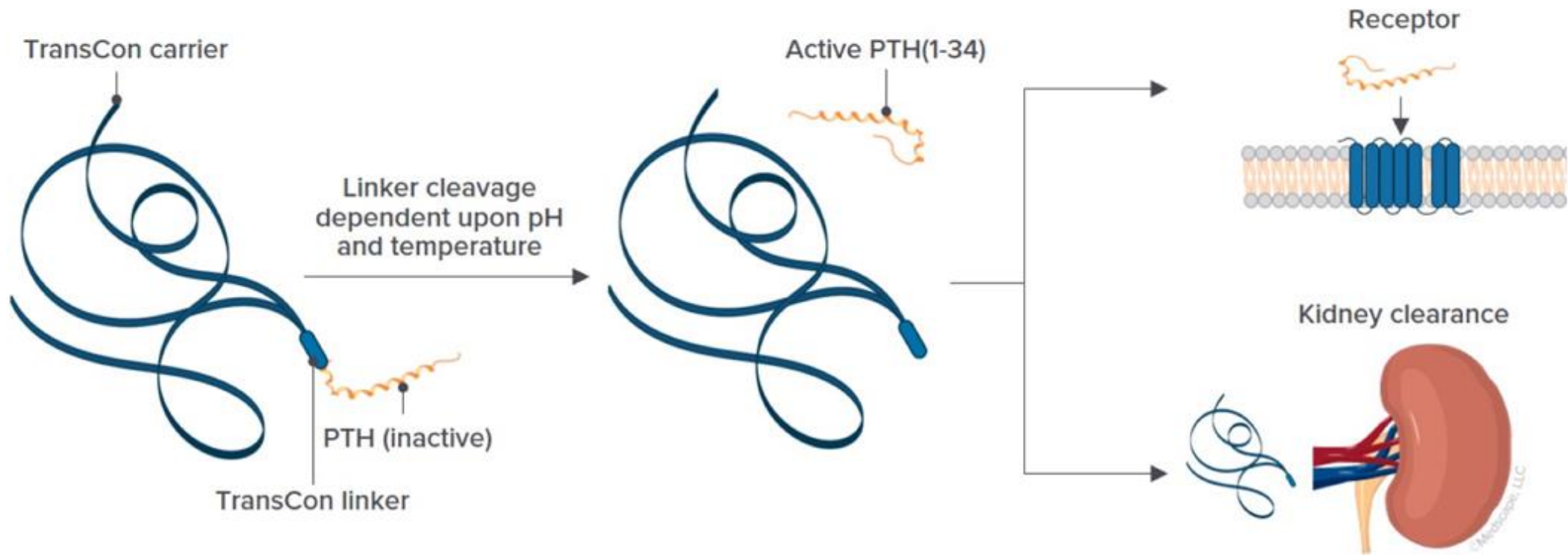
- La terapia convencional debe constituir la primera línea de tratamiento (*recomendación débil*).
- Cuando la terapia convencional se considera insatisfactoria, el panel propone el uso de la hormona paratiroidea.

## Hormona paratiroidea 1-84. NATPAR® (PTH 1-84)

- PTH recombinante. *E. coli* DNA recombinante.
- Dosificación 25 µg, 50 µg, 75 µg y 100 µg. Administración subcutánea diaria.
- No precisa ajuste en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
- Monitorización de calcio para ajustes de dosis.
- Retirada en 2019 en EE. UU. por hallazgos de partículas de caucho en una partida. Fin de comercialización a lo largo de 2023.

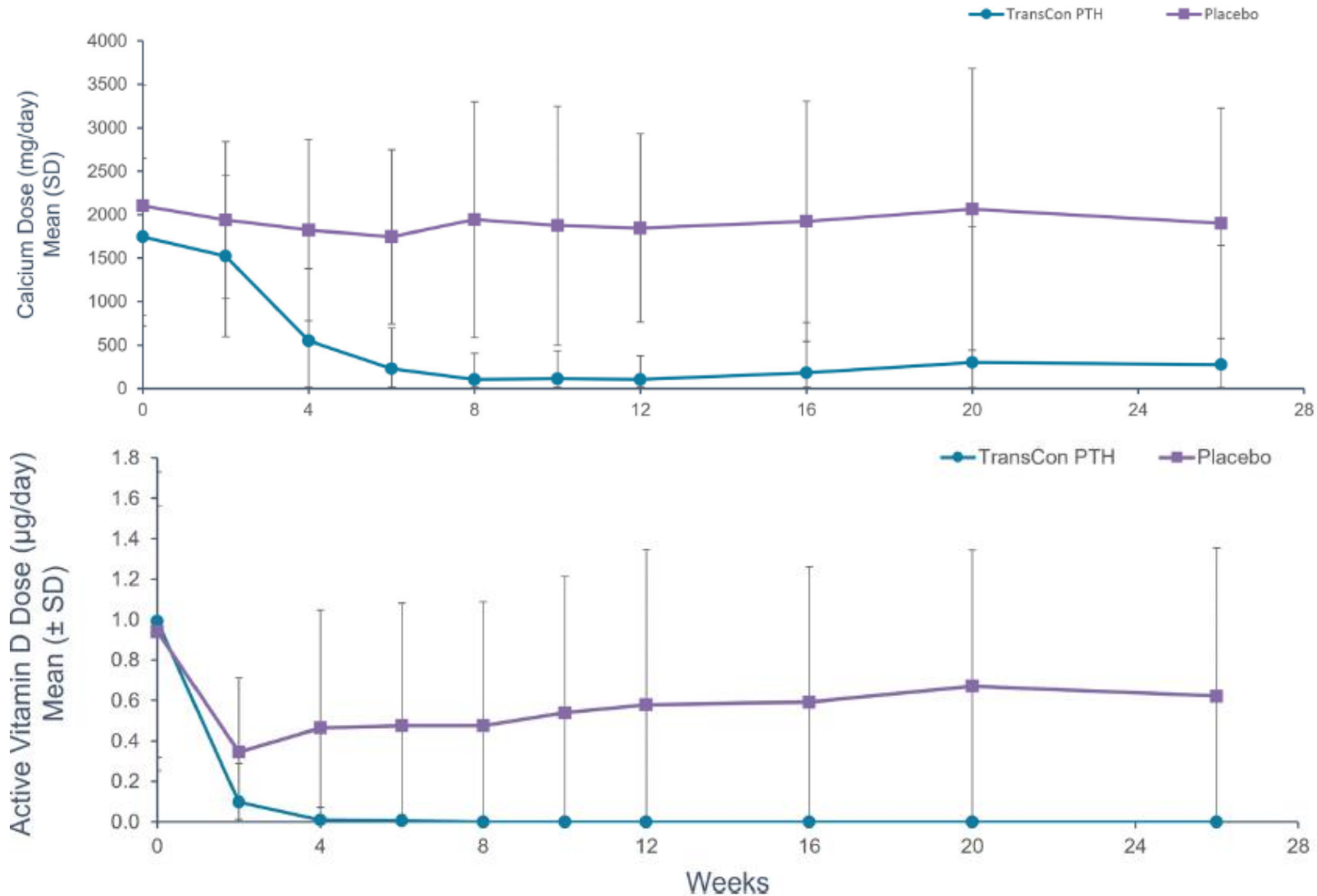


# TransCon PTH (análogo de PTH 1-34 de larga duración)



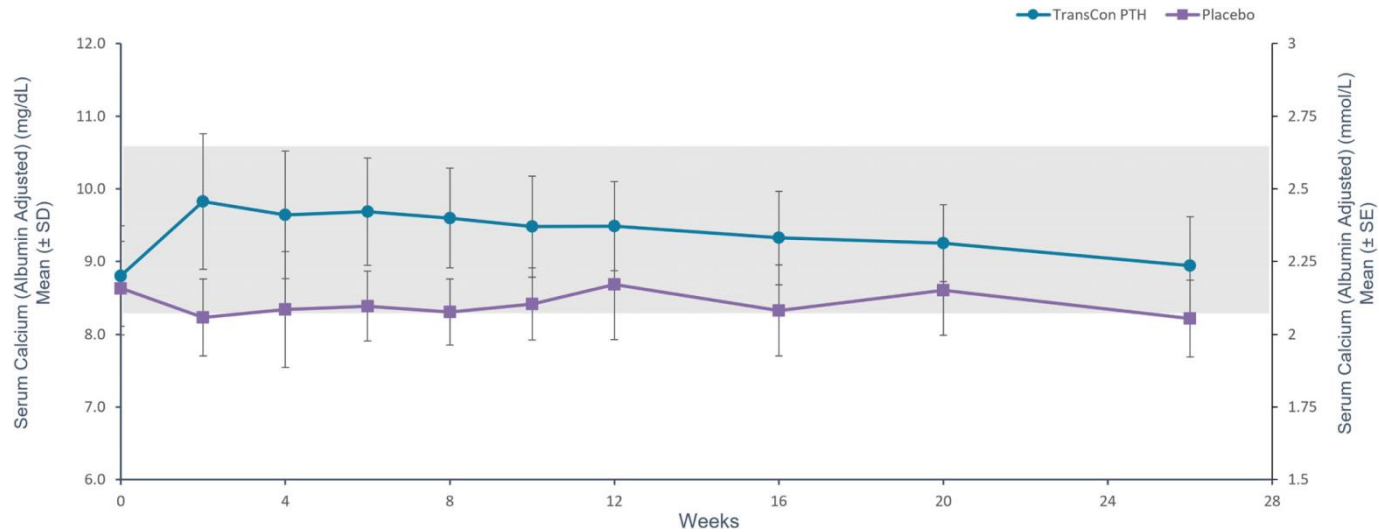


# TransCon PTH: Phase 3 PaTHway Trial

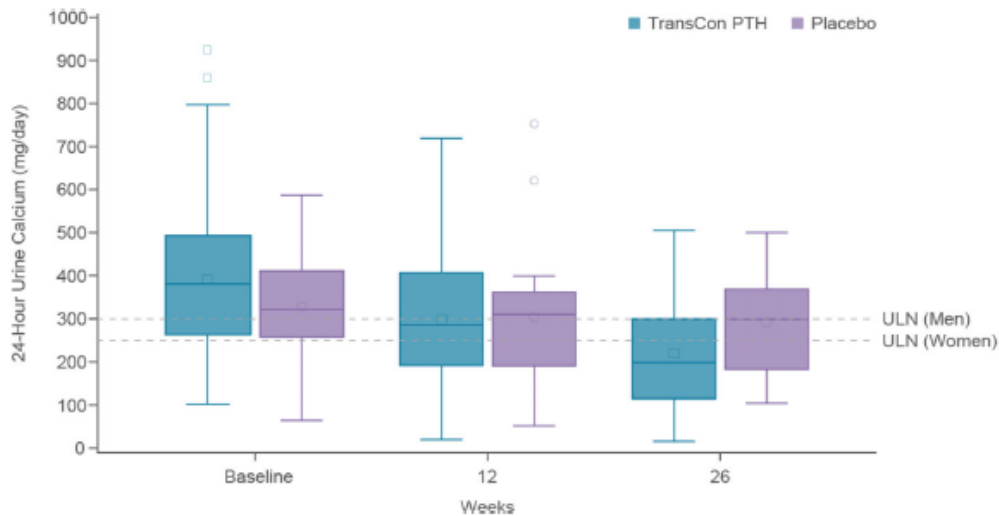


Reducción de suplementos de calcio y vitamina D

# TransCon PTH: Phase 3 PaTHway Trial



Evolución de calcemia y calciuria





# Módulo 1. Sesiones plenarias (I)

Susana Gerechter Fernández

Servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Universitario Ruber Juan Bravo del Grupo Quirón. Profesora asociada en el Grado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid.

EXPERIENCIA

14° **ARC** 2024

annual review of congresses  
on osteoporosis

# **FNIH-ASBMR Study to Advance BMD as a Regulatory Endpoint (SABRE) Project**

(formerly the FNIH Bone Quality Study)

**Dennis Black, PhD for the SABRE team**

*Professor of Epidemiology and Biostatistics, University of California-San Francisco*

# Guión

- El porqué del Proyecto
- Resultados
- Aplicación de este marcador subrogado (DMO en cadera total)
  - Como biomarcador
  - Establecer el nivel de DMO

Utilizar la DMO como objetivo en futuros ensayos clínicos

## El porqué del proyecto

- Poca adherencia a los tratamientos a pesar de la eficacia de los mismos.

60% decline in OP  
medication use  
2007-2018



<30% remain on  
treatment at 1 year



- Es un reto el desarrollo de nuevos tratamientos:

- Necesitan un comparador activo con riesgo bajo para los pacientes.
- Los ensayos recientes tienen el objetivo en la fractura de cadera y no vertebral.
- Son ensayos durante mucho tiempo, muchos pacientes y mucho dinero.



- No es una alternativa poner el objetivo en fractura.
- Son pocos los fármacos antiosteoporóticos en desarrollo clínico actualmente.

- Es una **necesidad** validar un biomarcador subrogado para predecir la fractura en los ensayos clínicos.
- Proponen:
  - Colaboración público-privada.
  - Recoger datos individuales de los estudios aleatorizados para fármacos antiosteoporóticos:
    - Estandarizar la relación entre fractura y rango de DMO como marcador subrogado para los ensayos clínicos.
    - Evaluar la DMO como predictor en las fracturas.
    - Hacer una base de datos para poder utilizarla en preguntas que haya en un futuro.

- Subrogados = sustituto.
- Otros marcadores:
  - Predictor de riesgo CV → LDL.
  - Marcadores tumorales predictor de recidiva.
- SABRE: el cambio de DMO en cadera total sea un marcador para la reducción de fracturas innovando y reduciendo costes económicos.  
Por ejemplo:
  - Un estudio aleatorizado a 3-5 años con objetivo la medición de fracturas son 500 millones de dólares.
  - Un estudio aleatorizado a 2 años con N: 500 personas con medición de DMO son 20 millones de dólares.



Se recogen en una única base de datos (2013-2022):

ENSAYOS CLÍNICOS	N: aproximadamente
Financiación por empresas	15
Ensayos clínicos aleatorizados (RCT)	53
Fármacos	18
Pacientes	> 170.000
DMO (DEXA)	90.000
Marcadores de remodelado óseo (MRO)	25.000
Fracturas vertebrales	5.000
Fracturas de cadera	2.000
Fracturas NO vertebrales	13.000
Todas las fracturas	17.000

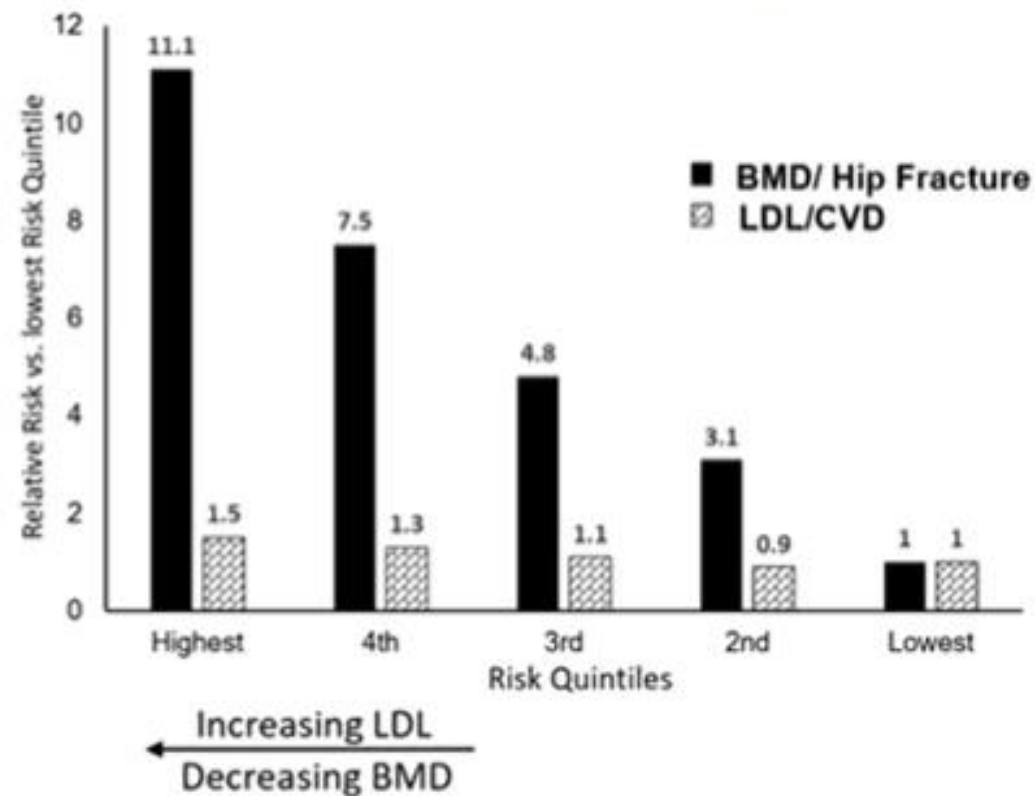
## ¿Por qué poner el foco en la DMO?

- Hay relación entre la DMO y la resistencia biomecánica del hueso (JBMR 2017: en cadáveres )
- Hay relación entre baja masa ósea y mayor riesgo de fractura
- La DMO se puede cuantificar y estandarizar para los diferentes estudios
- La DMO de cadera total, es el valor mejor reproducible

# ¿Por qué poner el foco en la DMO?

- Hay relación entre LDL y la DMO (en cadáveres)
- Hay relación entre LDL y la DMO (en humanos)
- La DMO se puede mejorar con el tratamiento de la hipercolesterolemia
- La DMO de cada individuo depende de su perfil lipídico

*LDL → CVD vs. BMD → hip fracture*



hueso (JBMR 2017)

ira

antes estudios

## La cualificación de la FDA pide, para reconocer la DMO como marcador subrogado de riesgo de fractura:

- Que tenga correlación biológica
- Que haya relación entre ambos en estudios observacionales y en ensayos clínicos
- Demostrar que los cambios de DMO con los tratamientos farmacológicos en los ensayos clínicos:
  - Metarregresión con bases de datos de pacientes, además de que el fármaco explique los cambios de la DMO
- Desarrollar un umbral de cambio de DMO para los estudios y ensayos futuros

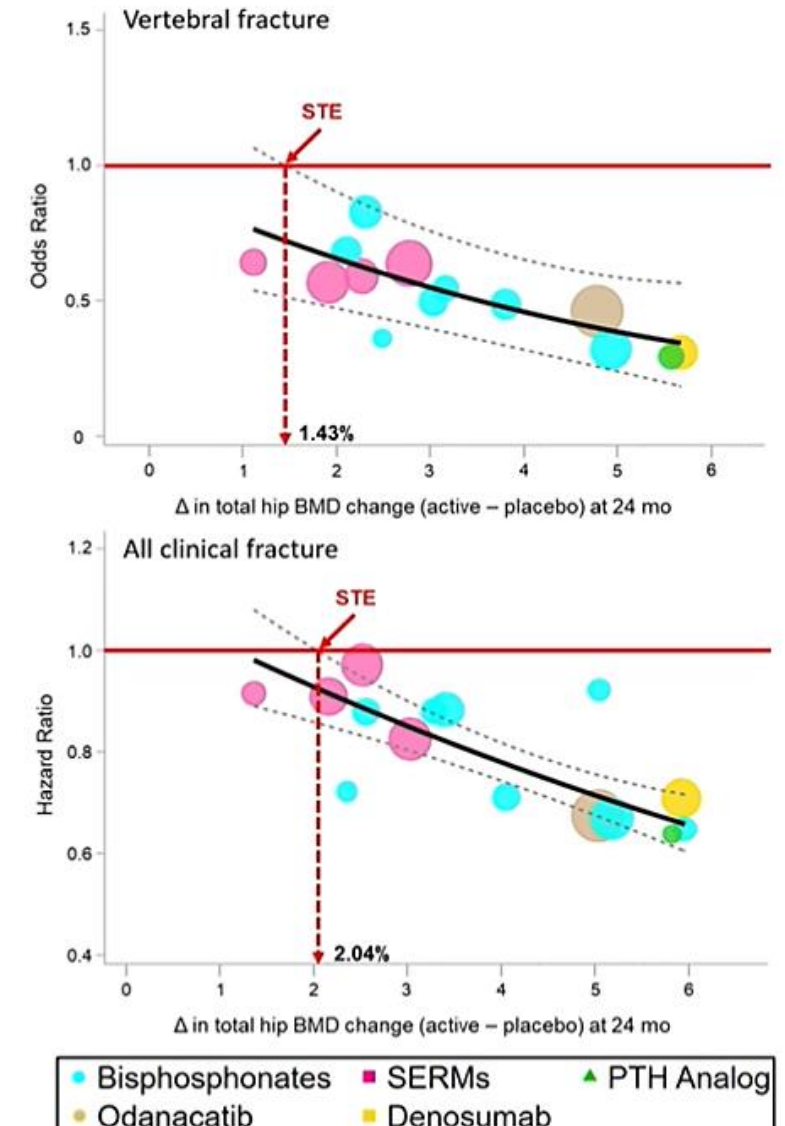
## Metodología para la metarregresión

- Definir las fracturas:
  - Vertebral (radiografía).
  - Cadera.
  - No vertebral.
  - Todas las fracturas (vertebrales y no vertebrales).
  - Todas las fracturas clínicas (vertebrales y no vertebrales).
- Estandarizar los valores de DMO con diferentes densitómetros:
  - GE/Lunar/Norland y Hologic.
- Acordar el porcentaje de cambio de DMO en cadera total en:
  - Fármaco/placebo y efecto antifractura en los estudios aleatorizados.

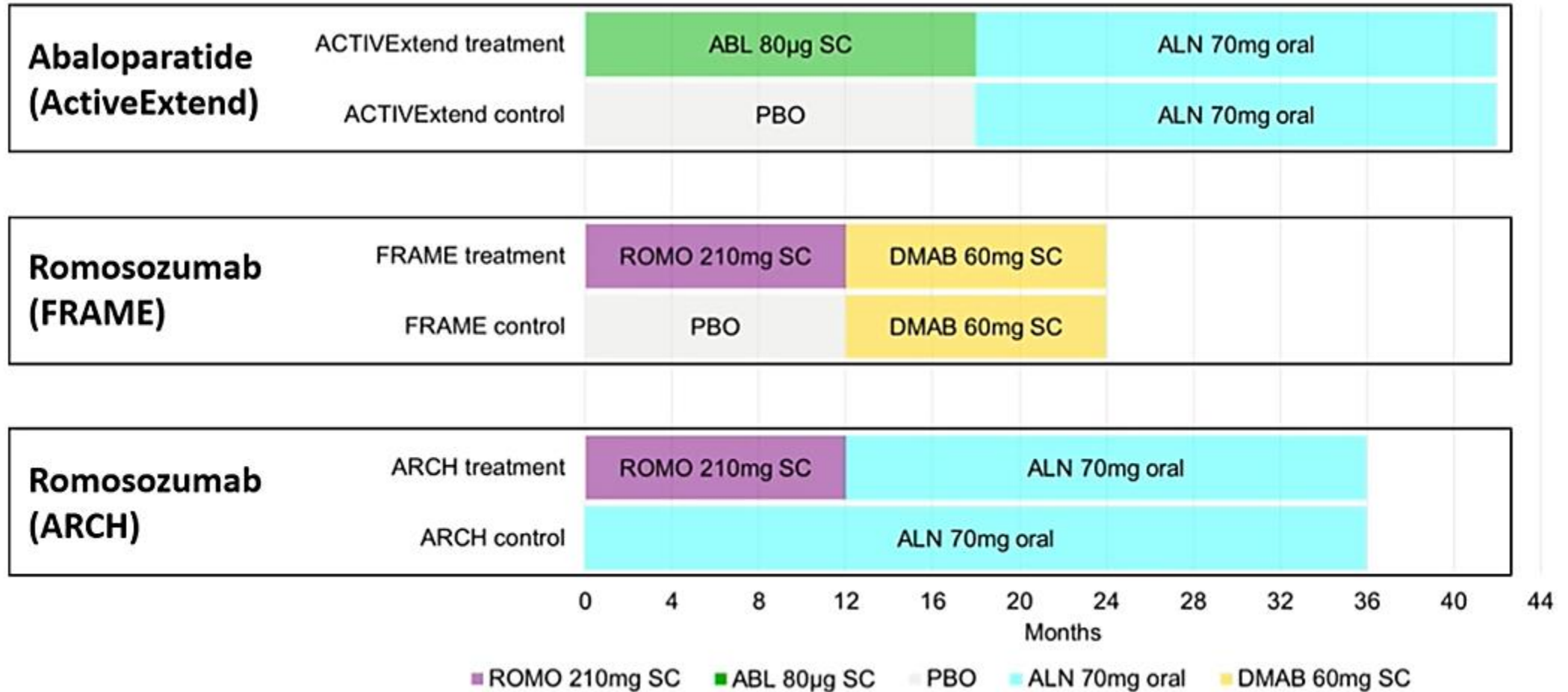
**Fármaco/placebo**  
**STE (umbral) para 5 fracturas**

Fracture Category	Surrogate Threshold Effect (STE)*
Vertebral	<b>1.43 %</b>
Hip	3.07 %
Non-vertebral	2.13 %
All (non-vertebral + any vertebral)	<b>1.83 %</b>
All clinical fractures (non-vertebral + clinical vertebral)	<b>2.04 %</b>
*24-month Interval for BMD change.	

Adaptada de Black DM, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Aug;8(8):672-682 y Eastell R, et al. J Bone Miner Res. 2022 Jan;37(1):29-35.

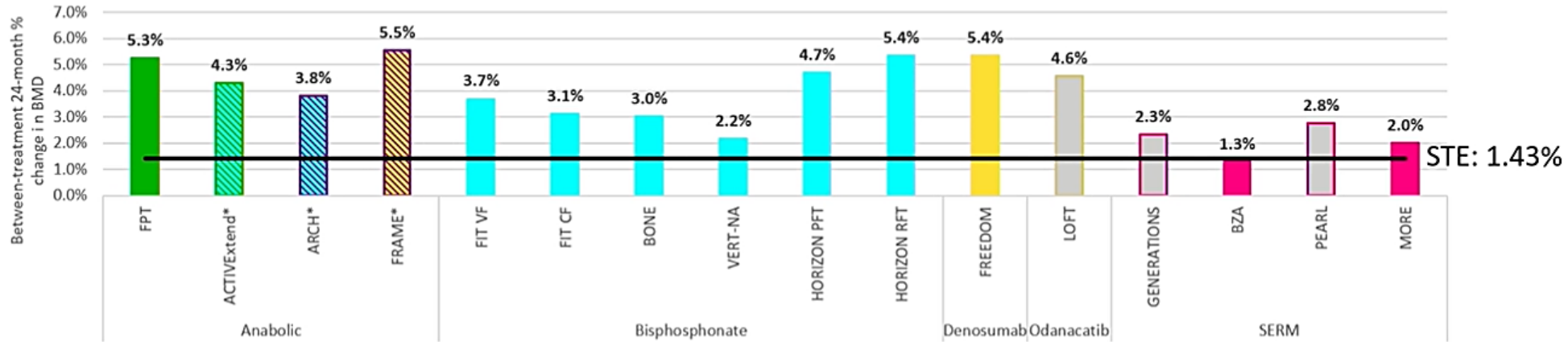


## Análisis con tratamiento secuencial

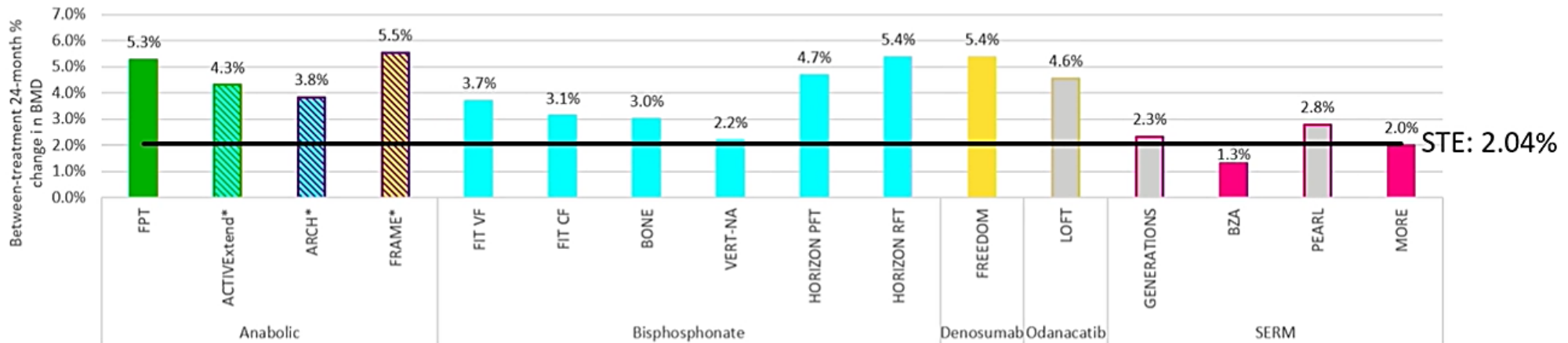
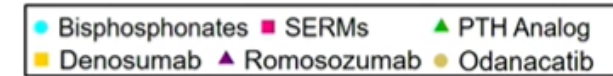


## Fractura vertebral cambio de DMO cadera total

24 month % TH BMD Changes

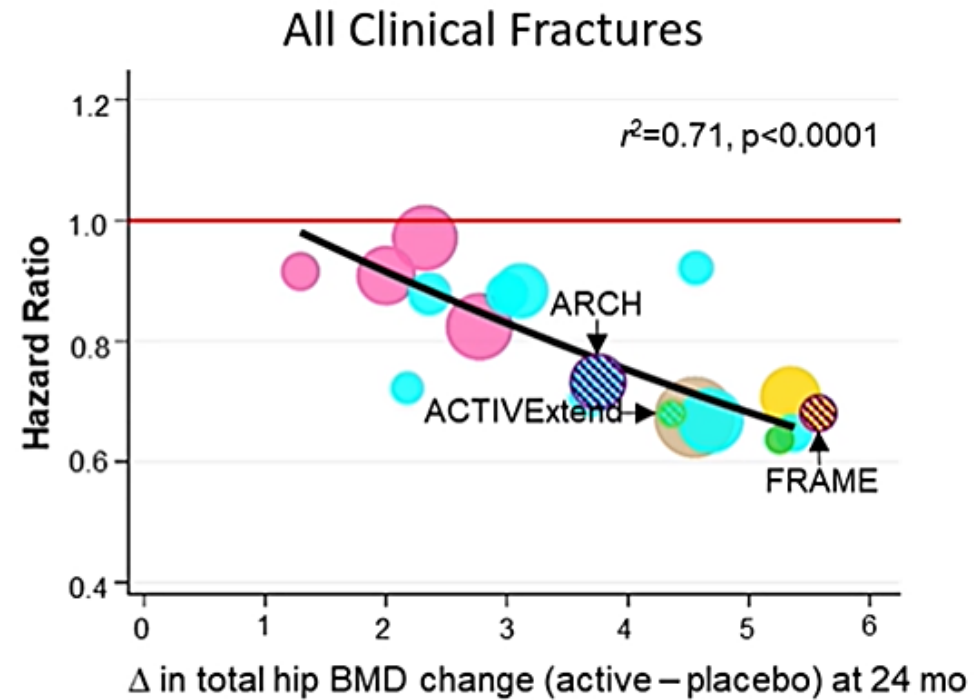
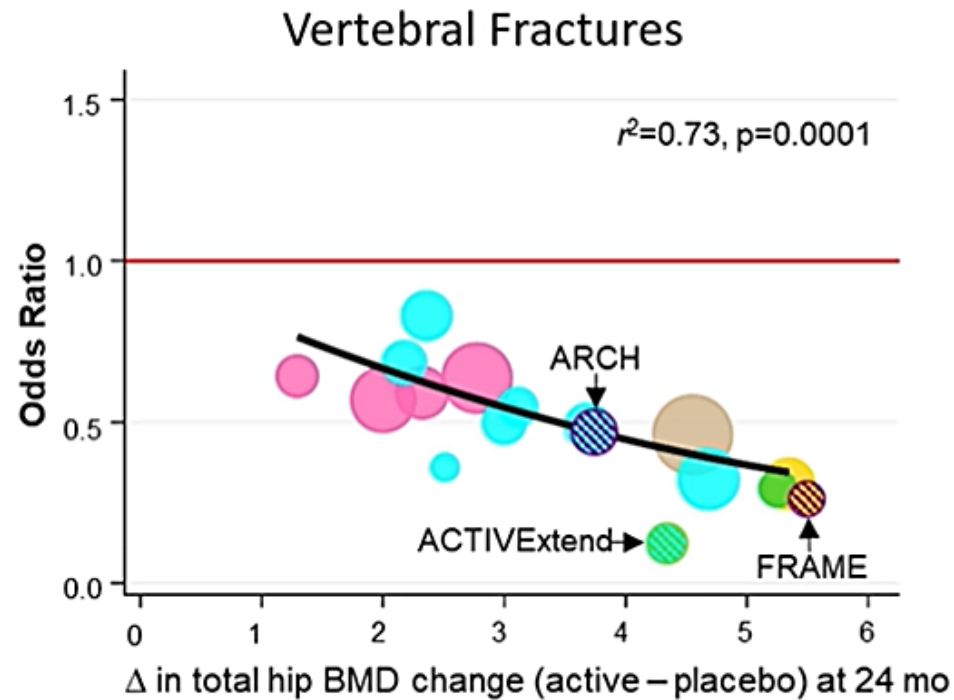


## Todas las fracturas cambio de DMO cadera total





# Definir el corte para tratamientos secuenciales



- Bisphosphonates
- SERMs
- ▲ PTH Analog
- Denosumab
- ▲ Romosozumab
- Odanacatib

## Pasos para validar el proceso por la FDA

Propuesta de intenciones (LOI): 2017

Proponer un biomarcador para utilizarlo en el desarrollo de los fármacos.

Plan de Calidad (QP): 2022

Definir los ítems de calidad del biomarcador propuesto.

Plan de acción completo (FQP): agosto de 2023

Recogida de datos de calidad de este biomarcador cualificado previamente.

Recomendaciones aprobadas por la FDA: 2024.

## ¿Qué queda por definir?

¿Cuántas densitometrías habría que determinar en un ensayo clínico?

Para que la estimación sea precisa más de 500.250 personas por tratamiento.

¿Podría determinarse la densitometría antes de los 2 años?

La correlación entre fractura y cambio de DMO es ligeramente menor en 18 meses, y menos en 12 meses.

¿Cuál sería el umbral o punto de corte de DMO de cadera total, para determinar predicción de la fractura?

¿Cómo podríamos evaluarlo?

## STE: umbral de cambio de DMO que predice la fractura

Fracture Category	Surrogate Threshold Effect (STE)*	R <sup>2</sup> (95 % CI) p-value
Vertebral (radiologic)	<b>1.43 %</b>	<b>0.73</b> p = 0.001
Hip	3.07 %	0.41 p = 0.01
Non-vertebral	2.13 %	0.53 p = 0.002
All (non-vertebral + any vertebral)	<b>1.83 %</b>	<b>0.66</b> p = 0.0002
All clinical fractures (non-vertebral + clinical vertebral)	<b>2.04 %</b>	<b>0.71</b> p < 0.001
*24-month Interval for BMD change.		

1.<sup>a</sup> fractura: previa al tratamiento farmacológico.

Fracturas que provocan más morbimortalidad y costes económicos.

La FDA podría disminuir este punto de corte de 0,25-0,50% para minimizar los falsos positivos

## Resultados del proyecto SABRE

- Si la FDA valida esta propuesta:
  - Se reduciría dramáticamente la duración y los costes de los nuevos tratamientos (2 años para los ensayos y de 500 millones a 20 millones de dólares).
  - Se abrirían vías para nuevos tratamientos.
  - Proporcionaría nuevas expectativas a pacientes y profesionales.
  - Disminuiría el volumen de fracturas en la población.
- Esta propuesta de crear un biomarcador de calidad generaría un precedente para diseñar la elaboración de otros en el futuro.



# Módulo 1. Sesiones plenarias (I)

**José Ramón Caeiro Rey**

Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela. Profesor asociado de Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía de la Universidad de Santiago de Compostela



ASBMR 2023: Symposium: New Insights into Osteoporosis Treatment

## **Effects of antiresorptive drugs on bone mechanical properties. Implications for AFF pathogenesis**

W. Brent Edwards

Associate Professor. Human Performance Laboratory. Faculty of Kinesiology. Department of Biomedical Engineering. Schulich School of Engineering. McCaig Institute for Bone and Joint Health, Cumming School of Medicine. University of Calgary, Canada.

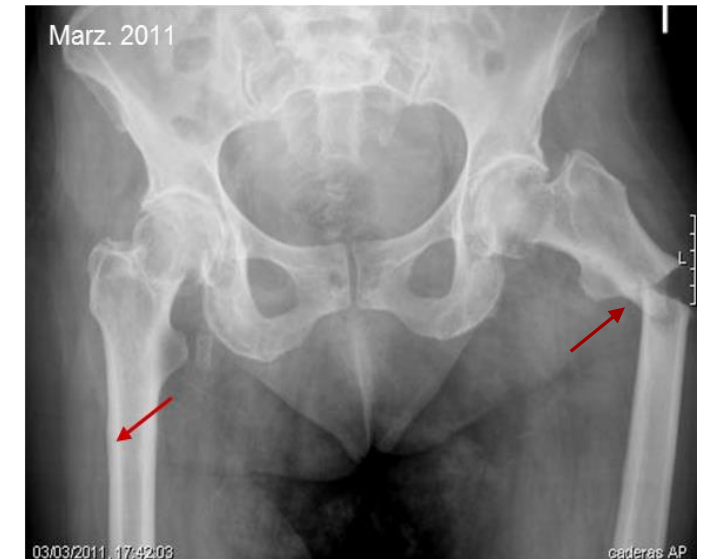
# [ASBMR23: Symposium: New Insights into Osteoporosis Treatment] Effects of antiresorptive drugs on bone mechanical properties. Implications for AFF pathogenesis

W. Brent Edwards



## Definición y características

- Fracturas femorales atípicas (FrFAtíp) → criterios ASBMR Task Force 2010/2014
  - Criterios mayores: ( $\geq 4/5$ )
    - Ausencia de traumatismo o trauma mínimo → ¿fatiga de material?
    - Subtrocantéricas o mediodiafisarias (... cualquier punto de la diáfisis femoral)
    - Incompletas (cortical externa) o completas (ambas corticales)
    - Transversal u oblicua corta  $\pm$  espícula medial
    - Sin conminución o mínimamente conminuta
    - Reacción perióstica o endóstica en la cortical externa, localizada → respuesta consolidativa
  - Criterios menores: (no necesarios)
    - Aumento generalizado del grosor cortical
    - Síntomas prodrómicos en muslo o ingle
    - Retraso de la consolidación
    - Bilateralidad tanto de los síntomas como de las fracturas
    - Enf. metabólicas óseas o tratamientos farmacológicos asociados (antirresorptivos)



Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD et al. American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2010 Nov;25(11):2267-94. doi: 10.1002/jbmr.253.

Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2014 Jan;29(1):1-23. doi: 10.1002/jbmr.1998.



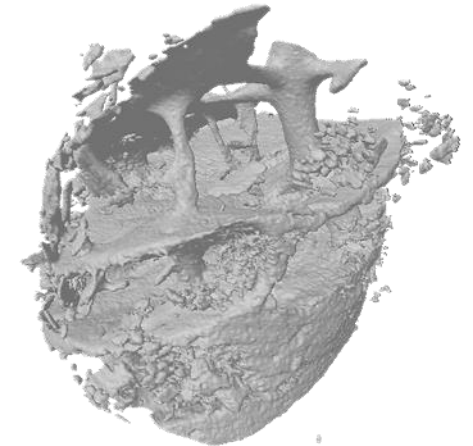
# [ASBMR23: Symposium: New Insights into Osteoporosis Treatment] Effects of antiresorptive drugs on bone mechanical properties. Implications for AFF pathogenesis

W. Brent Edwards



## Etiopatogenia

- FrFAtíp → fracturas por estrés relacionadas con el uso de prolongado de antirresortivos.
  - Normalmente asociadas con BFs, se han notificado también en pacientes tratados con DMAB y en pacientes no expuestos a dichos fármacos.
- Uso de prolongado de fármacos antirresortivos → supresión del remodelado óseo →
  - No cambios microestructurales óseos
  - Cambios en la composición y p. materiales óseas → alteración fibras de colágeno
  - Alteración en la forma y la energía necesaria para la propagación los microcracks
  - Disminución de la capacidad de consolidación de las microfracturas por fatiga
  - Alteraciones propiedades biomecánicas óseas
    - En múltiples escalas jerárquicas del hueso → ↓ resistencia a la fatiga del material
- ¿Otras posibles etiopatogénicas?
  - El papel de la geometría de las extremidades inferiores



Parameter	BV/TV	BS/BV	BS/TV	Tb.Th	Tb.Sp	Tb.N	Tb.Pf	SMI	DA
Unit	%	mm <sup>3</sup>	mm <sup>3</sup>	µm	µm	mm <sup>-3</sup>	mm <sup>-1</sup>	mm <sup>3</sup>	mm <sup>3</sup>
Value	31.60	8.67	2.74	377.36	1062.92	0.84	-1.14	-0.13	0.65

Biopsia ósea corticotrabecular de paciente con FxFatíp  
(Cedida por Trebeculae EBT, Dr. José R. Caeiro)

Tjhia CK, Stover SM, Rao DS, Odvina CV, Fyhrie DP. Relating micromechanical properties and mineral densities in severely suppressed bone turnover patients, osteoporotic patients, and normal subjects. *Bone*. 2012 Jul;51(1):114-22.

Zimmermann EA, Schaible E, Gludovatz B, Schmidt FN, Riedel C, Krause M et al. Intrinsic mechanical behavior of femoral cortical bone in young, osteoporotic and bisphosphonate-treated individuals in low- and high energy fracture conditions. *Sci Rep*. 2016 Feb 16;6:21072.

# [ASBMR23: Symposium: New Insights into Osteoporosis Treatment] Effects of antiresorptive drugs on bone mechanical properties. Implications for AFF pathogenesis

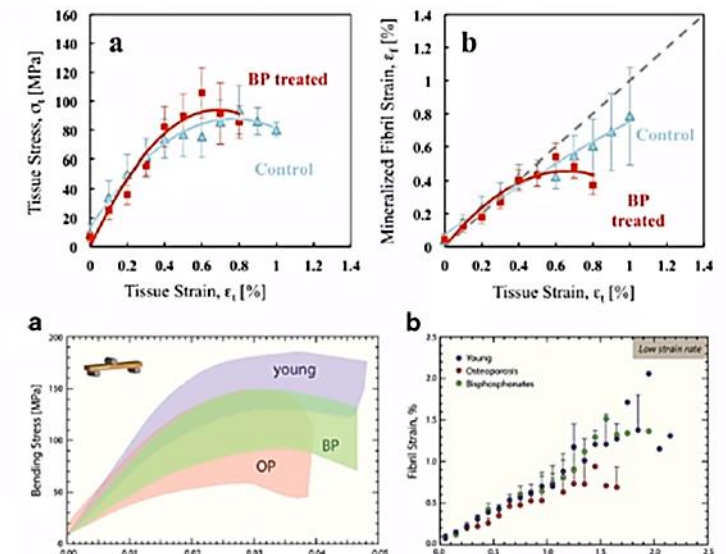


W. Brent Edwards

## Efectos de la supresión sobre las propiedades materiales y biomecánicas óseas

### *Supresión del remodelado óseo, composición y p. materiales*

- Alteraciones de las fibras de colágeno óseo
  - 1 estudio experimental en perros :  $\nabla$ BR con BFs (ALD)  $\rightarrow$  alteraciones en la calidad material de las fibras de colágeno mineralizadas  $\rightarrow$  efectos sobre la resistencia tensil y las propiedades post-cedencia (estabilidad del material)
  - 1 estudio experimental en humanos (biopsias óseas corticales femorales):  $\nabla$ BR con ALD x 6 años  $\rightarrow$  no diferencias en la calidad material de las fibras de colágeno  $\rightarrow$  no efectos sobre la resistencia tensil



Acevedo C, Bale H, Gludovatz B, Wat A, Tang SY, Wang M, Busse B, Zimmermann EA, Schaible E, Allen MR, Burr DB, Ritchie RO. Alendronate treatment alters bone tissues at multiple structural levels in healthy canine cortical bone. *Bone*. 2015 Dec;81:352-363.

Zimmermann EA, Schaible E, Gludovatz B, Schmidt FN, Riedel C, Krause M et al. Intrinsic mechanical behavior of femoral cortical bone in young, osteoporotic and bisphosphonate-treated individuals in low- and high energy fracture conditions. *Sci Rep*. 2016 Feb 16;6:21072. *Sci Rep*. 2016 Feb 16;6:21072.

## [ASBMR23: Symposium: New Insights into Osteoporosis Treatment]

### Effects of antiresorptive drugs on bone mechanical properties. Implications for AFF pathogenesis

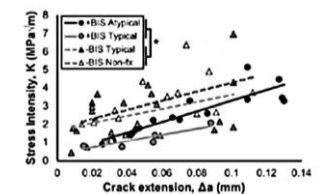
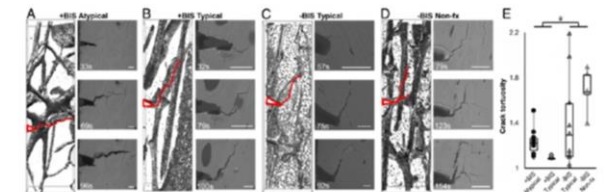
W. Brent Edwards



## Efectos de la supresión sobre las propiedades materiales y biomecánicas óseas

*Supresión del remodelado y alteración de la forma y la energía necesaria para la propagación los microcracks*

- 1 estudio en ♀ OPPMP tratadas con BFs que presentaron una FrOP-Cad típica (biopsias óseas cabezas femorales):
  - $\nabla$ BR  $\rightarrow$  Acúmulo de microcracks ( $\Delta$ 24% frente a controles,  $\Delta$ 55% frente a controles mayores)
- 1 estudio en humanos con FxFAtíp (biopsias óseas corticales femorales):
  - $\nabla$ BR  $\rightarrow$  menor tortuosidad de los microcraks (debido a una mineralización tisular más homogénea)
  - $\nabla$ BR  $\rightarrow$  Menor intensidad de energía necesaria para su propagación (debido a una mineralización tisular más elevada y a una mayor maduración del colágeno)



# [ASBMR23: Symposium: New Insights into Osteoporosis Treatment] Effects of antiresorptive drugs on bone mechanical properties. Implications for AFF pathogenesis

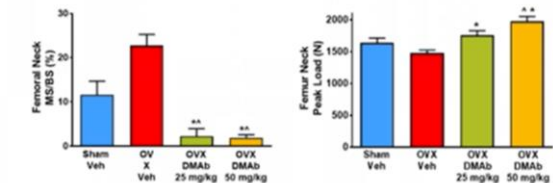
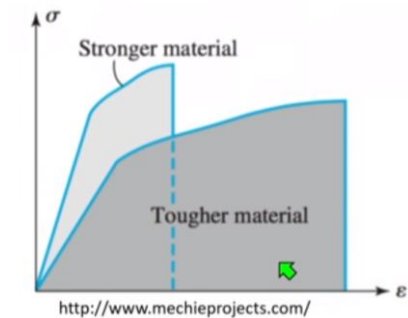
W. Brent Edwards



## Efectos de la supresión sobre las propiedades materiales y biomecánicas óseas

### *Supresión del remodelado y propiedades biomecánicas óseas*

- Efectos inciertos sobre las propiedades post-cedencia (estabilidad del material) y la tenacidad (capacidad de contrarrestar acúmulo de daños) del hueso:
  - 7 estudios experimentales:  $\nabla$ BR con diferentes fármacos (RLX, BF, DMAB, etc.)  $\times \geq 12$  meses (12-36) en animales (perros, monas OVX, etc.)  $\rightarrow$  diferentes resultados (2 positivos, 4 neutros y 1 negativo) sobre la resistencia y tenacidad del hueso
- Beneficios sobre RO:
  - 1 estudio experimental:  $\nabla$ BR con DMAB  $\times 16$  meses en monas cynomolgus OVX  $\rightarrow \uparrow$  DMO +  $\uparrow\uparrow$  RO del cuello femoral y mantener RO diáfisis femoral



Kostenuik PJ, Smith SY, Jolette J, Schroeder J, Pyrah I, Ominsky MS. Decreased bone remodeling and porosity are associated with improved bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys treated with denosumab, a fully human RANKL antibody. *Bone*. 2011 Aug;49(2):151-61.

Zimmermann EA, Schaible E, Gludovatz B, Schmidt FN, Riedel C, Krause M et al. Intrinsic mechanical behavior of femoral cortical bone in young, osteoporotic and bisphosphonate-treated individuals in low- and high energy fracture conditions. *Sci Rep*. 2016 Feb 16;6:21072. *Sci Rep*. 2016 Feb 16;6:21072.

# [ASBMR23: Symposium: New Insights into Osteoporosis Treatment] Effects of antiresorptive drugs on bone mechanical properties. Implications for AFF pathogenesis

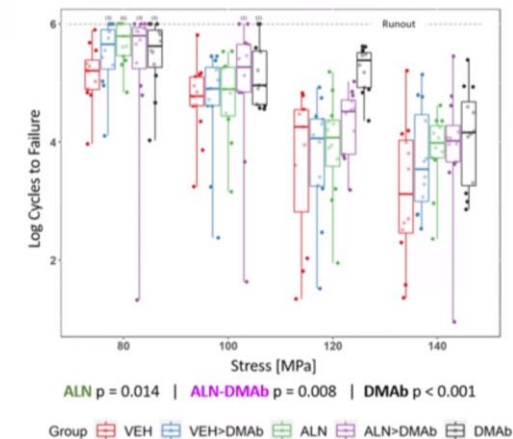
W. Brent Edwards



## Efectos de la supresión sobre las propiedades materiales y biomecánicas óseas

### Supresión del remodelado y propiedades biomecánicas óseas

- Modelo experimental monas cynomolgus OVX tratadas con diferentes antirresortivos (VEH, ALD, DMAB, ALD-DMAB) × 6-12 m
  - Histomorfometría dinámica → confirma la hipersupresión del remodelado óseo
  - $\mu$ TC → mayor DMOv en muchos casos y menor porosidad
  - Test biomecánicos (húmeros) → mayor resistencia a la fatiga del material (resisten más ciclos de carga antes de fatigarse) en los tratados con antirresortivos
    - Sobre todo los tratados con DMAB (*negro*)
- Los autores concluyen que si bien la supresión del remodelado causa cambios en las propiedades materiales y estructurales del hueso, este no siempre causa un detrimento de la tenacidad y/o de la resistencia del material a la fatiga
  - ¿Qué otros factores pueden estar relacionados con el desarrollo de FxFatíp?
    - El papel de la geometría de las extremidades inferiores



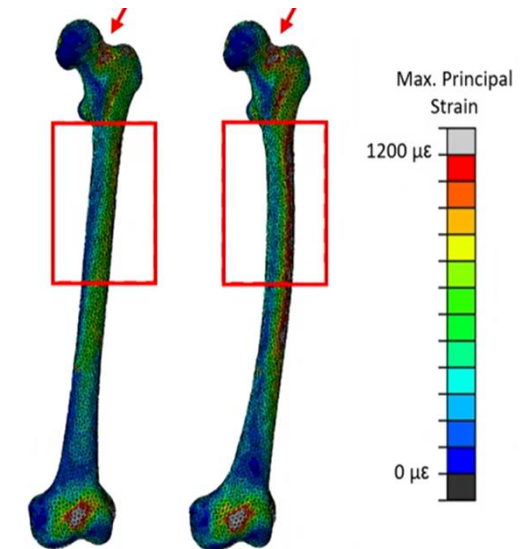
# [ASBMR23: Symposium: New Insights into Osteoporosis Treatment] Effects of antiresorptive drugs on bone mechanical properties. Implications for AFF pathogenesis

W. Brent Edwards



## El papel de la geometría de las extremidades inferiores

- Factores geométricos EEL relacionados con FxFatíp:
  - Coxa vara y aumento del offset femoral
    - Sobre todo para las FxFatíp subtrocantericas → ↑ fuerza de carga sobre esa área
  - Arqueamiento femoral lateral (*bowing*)
    - Sobre todo para las FxFatíp diafisarias → ↑ fuerza de carga sobre cortical externa
  - Mayor anchura del fémur a nivel diafisario
    - En relación con el arqueamiento femoral lateral
  - Alineamiento femorotibial en varo aumentan igualmente el riesgo de FrAtipF
- Las diferencias en la geometría femoral pueden, en parte, ser responsables de la alta tasa de FxFatíp en las poblaciones asiáticas en comparación con las caucásicas.
- Las diferencias en la geometría femoral explicarían más el dónde aparecen que por qué aparecen las FrFatíp (etiopatogenia multifactorial)



Starr J, Tay YKD, Shane E. Current Understanding of Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Atypical Femur Fractures. *Curr Osteoporos Rep.* 2018 Aug;16(4):519-529.  
Haider IT, Schneider PS, Edwards WB. The Role of Lower-Limb Geometry in the Pathophysiology of Atypical Femur Fracture. *Curr Osteoporos Rep.* 2019 Oct;17(5):281-290.  
Jung IJ, Kim JW. Differences in femur geometry and bone markers in atypical femur fractures and the general population. *Sci Rep.* 2021 Dec 17;11(1):24149.



# Módulo 1. Sesiones plenarias (I)

**Cristina Carbonell Abella**

Especialista en Medicina familiar y Comunitaria en el centro de salud Vía Roma de Barcelona.  
Profesora asociada en el departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona.

EXPERIENCIA

14° **ARC** 2024

annual review of congresses  
on osteoporosis

ASBMR 2023

# Circadian rhythm and bone health

## Effect of sleep disruption on bone health

**Elisabeth Winter.** Department of Medicine, Division of Endocrinology, Leiden University Medical Center.

## Chronobiology and chronotherapy in bone

**Christine Swanson.** University of Colorado Anschutz Medical Campus



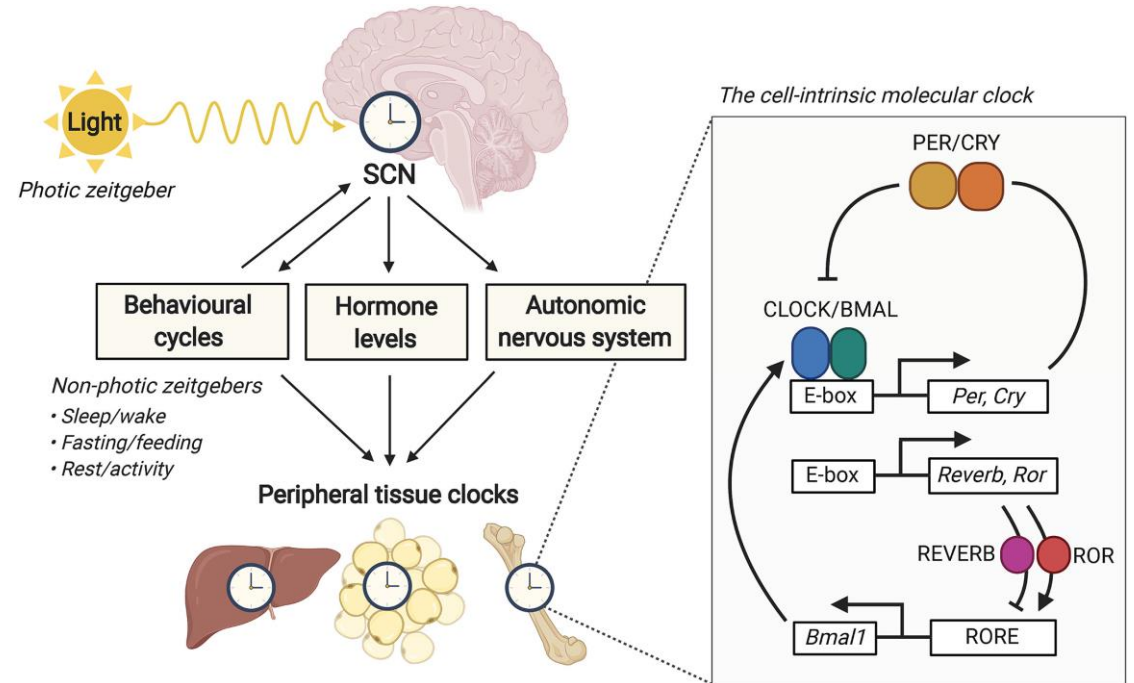
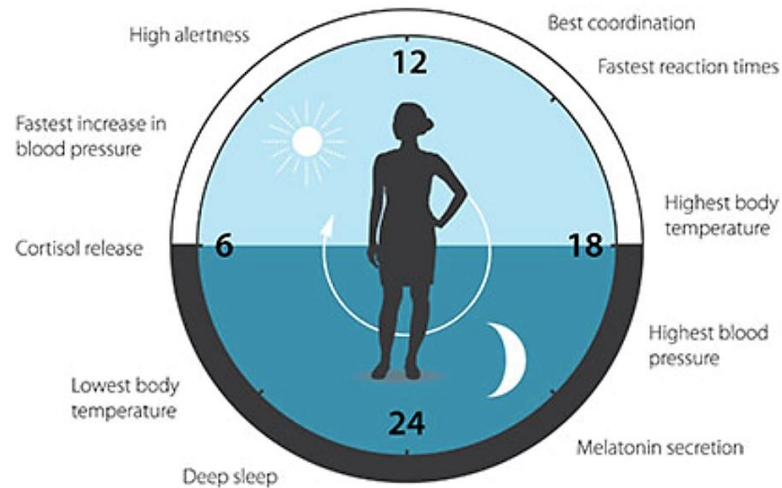
## Conflicto de intereses

- He recibido ayudas para congresos y retribuciones por cursos, talleres y ponencias de Amgen, UCB, Gedeon Richter y Grünenthal.

# Circadian rhythm and bone health

- Ritmo circadiano en el cuerpo humano ¿y en hueso qué?
- Cronobiología en OP:
  - Resorción ósea rítmica.
  - Formación ósea rítmica.
- Alteración del ritmo y alteraciones del sueño:
  - Trabajo por turnos.
  - Alteración del ritmo circadiano por edad.
- Cronoterapia:
  - Prevención OP asociada a alteración del ritmo circadiano.
  - Prevención de la OP administrando fármaco osteoformador en momento oportuno.
  - Cronoterapia en intervenciones no médicas (ejercicio y reducción del riesgo de caídas).
- Conclusiones.

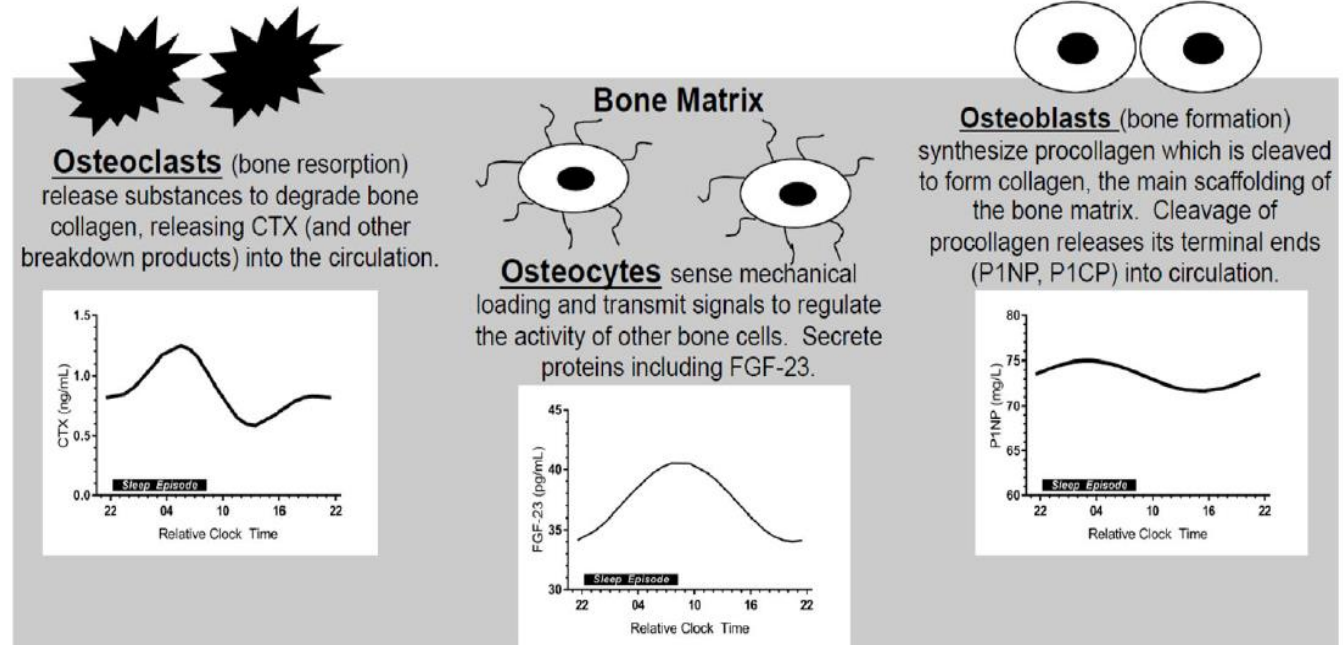
# Ritmo circadiano y salud ósea



- Los ritmos fisiológicos circadianos, al igual que para múltiples procesos biológicos, son fundamentales para la salud ósea.
- Las variaciones diarias en la fisiología ósea normal sugieren que existe un componente de recambio óseo que depende del tiempo y es importante esta salud ósea óptima
- Los estudios en animales han demostrado que la alteración de los genes reloj provoca una alteración de la estructura y la calidad óseas. Alteran el fenotipo esquelético.

# Cronobiología en OP: marcadores de remodelado óseo

- El remodelado óseo está controlado por el reloj biológico.
- Los MRO muestran ritmo 24 horas:
  - Los MRO aumentan durante la noche, con pico máximo en las primeras horas de la mañana y disminuyen a lo largo del día, con el punto más bajo al final de la tarde.
  - Este ritmo es más evidente en los marcadores de resorción como CTX que en los de formación como P1NP.



## Cronobiología: MRO

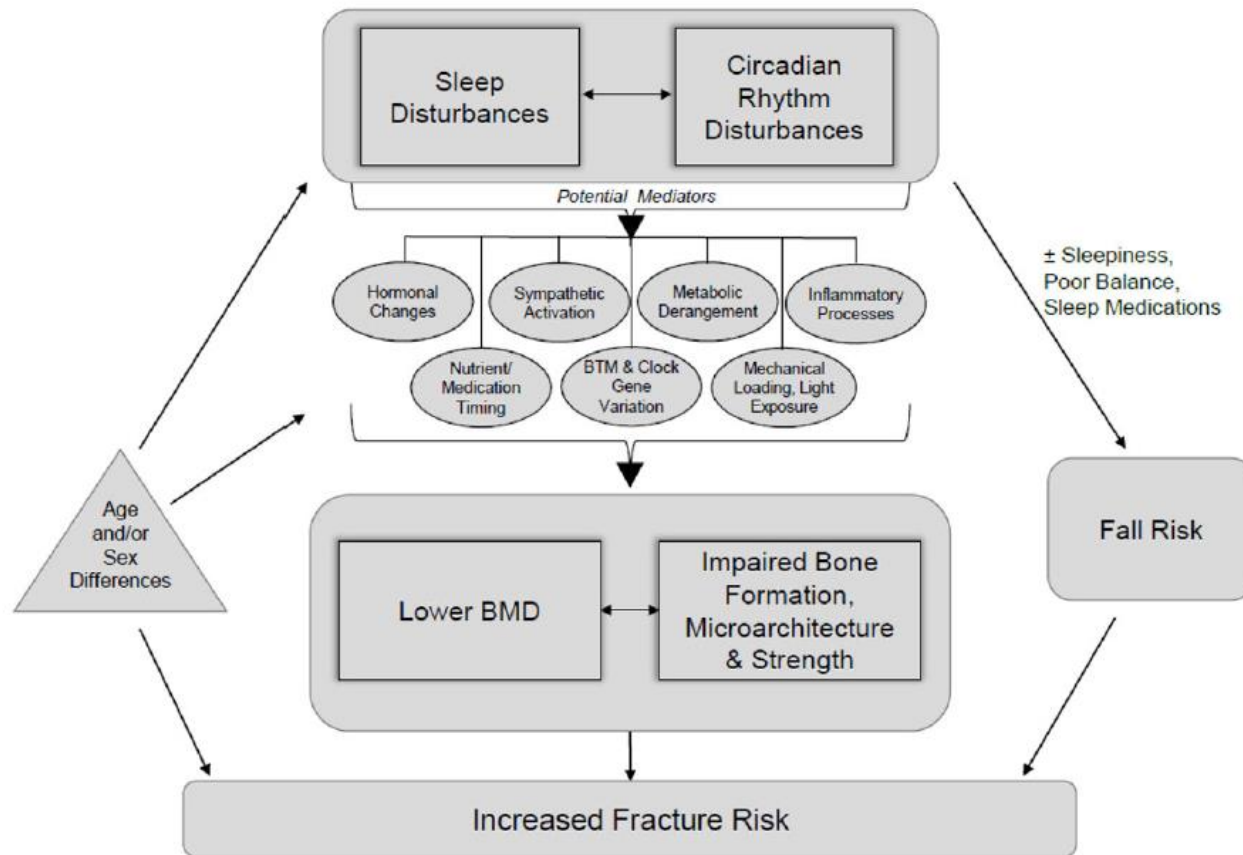
**Los MRO de resorción** muestran ritmo sinusoidal claro durante 24 h, la amplitud disminuye con el ayuno y la terapia AR. No está relacionado con el sexo, estado menopáusico, actividad/reposo ni PTH.

- Parece que en los marcadores de resorción el cortisol no tiene papel dominante en la ritmicidad tampoco la luz/oscuridad. Sí influyen los alimentos (ayuno/ingesta de alimentos).
- La variación diaria de los marcadores de resorción probablemente refleja ritmo circadiano endógeno importante para metabolismo óseo normal, pero que puede verse influido por efectos exógenos.

**Los MRO de formación** tienen ritmicidad similar, pero amplitud y vías reguladoras diferentes.

- Osteocalcina, ritmicidad constante, alcanzando el máximo a primera hora de la mañana. Su patrón de 24 horas no está relacionado con la hormona del crecimiento, pero sí con el cortisol.
- ELP1NP tienen una amplitud de variación mucho menor.

# Alteraciones del ritmo circadiano y alteraciones del sueño



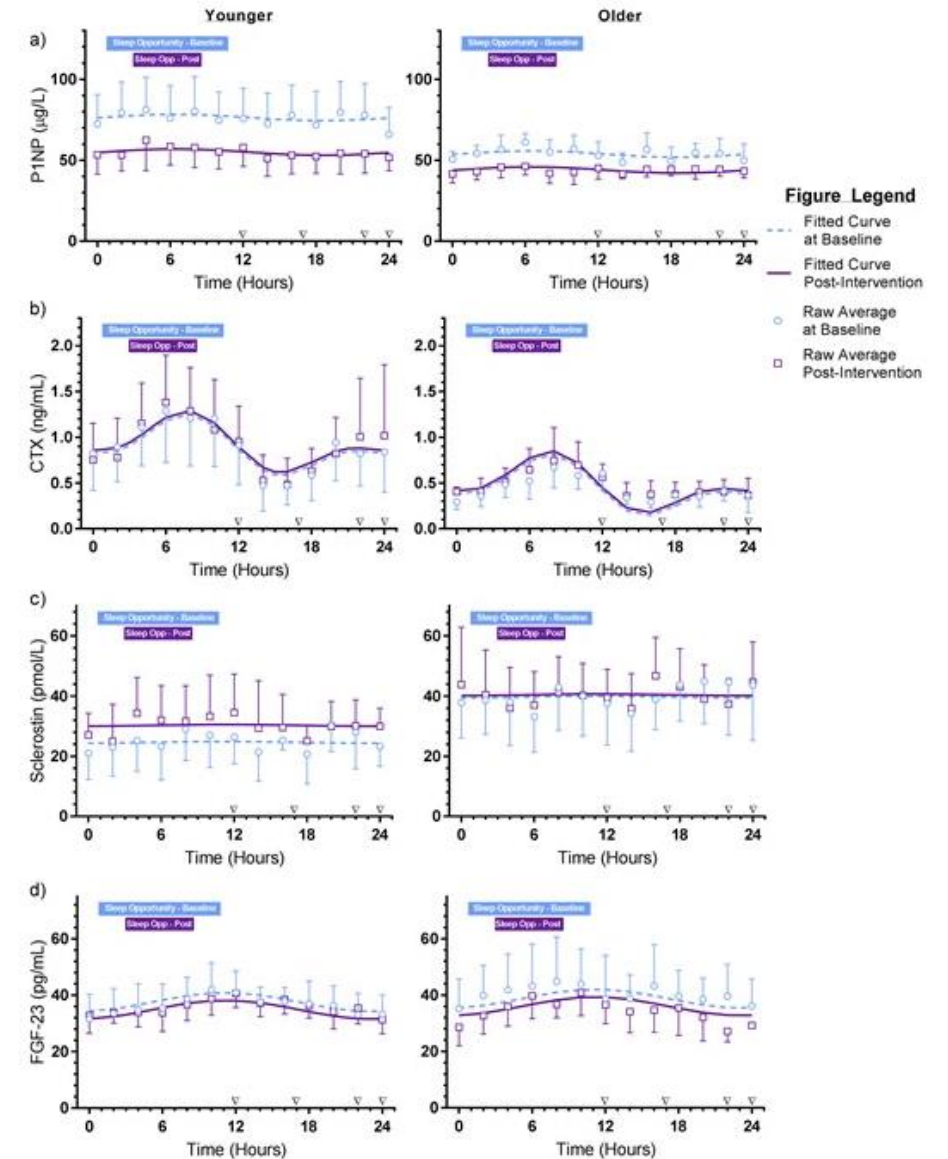
El trabajo nocturno altera duración y horario del sueño:

- Se ha asociado a una baja DMO.
- Mayor riesgo de fracturas.

Es importante comprender cómo el sueño y la alteración circadiana afectan diferentes sistemas biológicos, como el metabolismo óseo.

## Restricción del sueño y alteración del ritmo circadiano en varones

- Los datos sugieren que 3 semanas de **alteración circadiana con restricción simultánea del sueño** pueden conducir a un **desacoplamiento del recambio óseo** en el que la formación ósea disminuye, pero la resorción ósea no cambia.
- La alteración circadiana y la restricción del sueño pueden ser más perjudiciales para el hueso en los primeros años de la edad adulta.



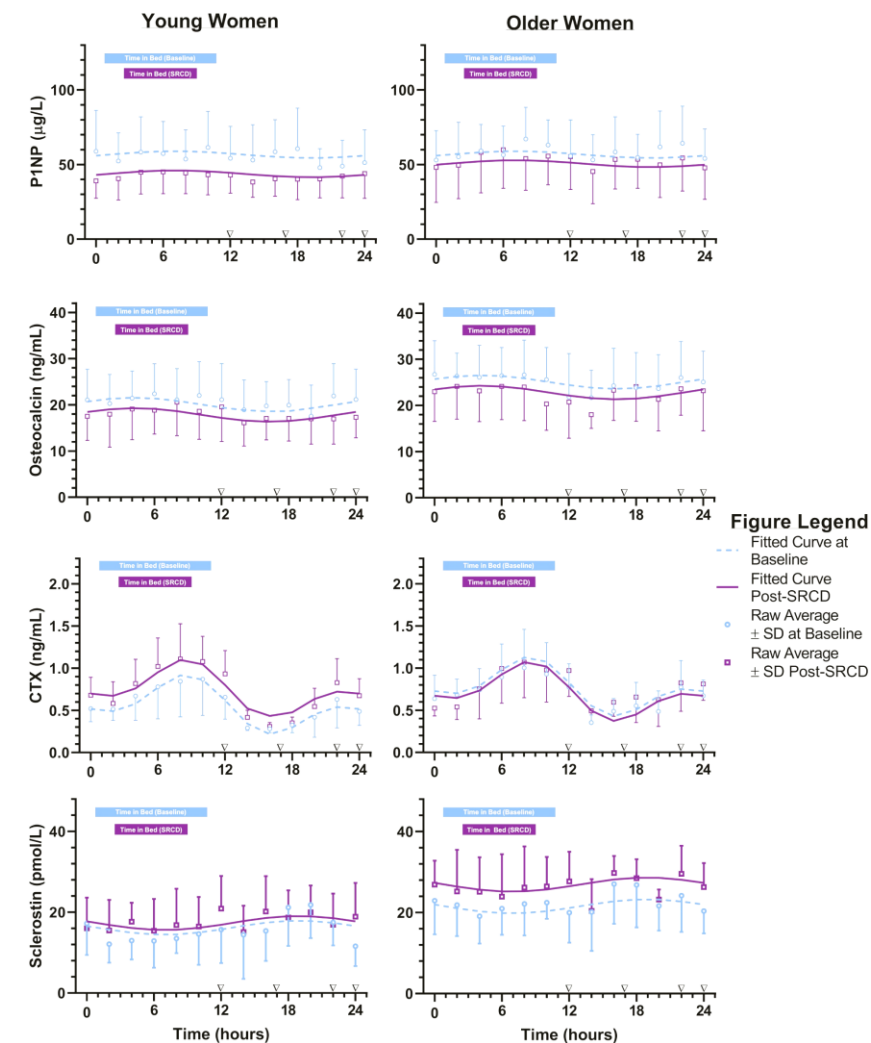
# La combinación de restricción del sueño y alteración del ritmo circadiano en mujeres

**Table 1.** Bone biomarker baseline values and change after exposure to sleep restriction with circadian disruption

	Baseline biomarker concentration for all women and by age group (estimate ± SEE)	Effect of SRCD for all women and by age group, estimate ± SEE, P
P1NP, µg/L	56.7 ± 4.6 µg/L	-9.5 ± 2.8 µg/L, P = .01
Older	56.7 ± 6.8 µg/L	-6.1 ± 4.1 µg/L, P = .19
Young	56.7 ± 6.1 µg/L	-12.9 ± 3.7 µg/L, P = .01
Osteocalcin, ng/mL	22.6 ± 1.5 ng/mL	-2.3 ± 0.9 ng/mL, P = .04
Older	25.1 ± 2.3 ng/mL	-2.3 ± 1.3 ng/mL, P = .13
Young	20.1 ± 2.0 ng/mL	-2.2 ± 1.2 ng/mL, P = .10
CTX, ng/mL	0.656 ± 0.049 ng/mL	0.063 ± 0.052 ng/mL, P = .27
Older	0.761 ± 0.073 ng/mL	-0.056 ± 0.077 ng/mL, P = .49
Young	0.550 ± 0.066 ng/mL	<b>0.182 ± 0.069 ng/mL, P = .04</b>
Sclerostin, pmol/L	18.9 ± 1.3 pmol/L	3.3 ± 1.5 pmol/L, P = .07
Older	21.6 ± 2.0 pmol/L	5.4 ± 2.2 pmol/L, P = .05
Young	16.2 ± 1.8 pmol/L	1.2 ± 2.0 pmol/L, P = .58

3 semanas de restricción de sueño en mujeres sanas supusieron **disminución de los marcadores de formación (P1NP 17%, osteocalcina 10%)** y aumento en jóvenes de resorción (CTx).

Las mujeres jóvenes serían las más vulnerables, con limitación del pico de MO y aumento del riesgo de fracturas en el futuro.





## Alteración del ritmo circadiano: trabajo en turno nocturno



La alteración del ritmo circadiano, como la restricción del sueño, se asocia a osteoporosis y otras alteraciones del metabolismo óseo.



Mecanismos biológicos potenciales que relacionarían el trabajo nocturno con la OP:

**Cambios en la expresión** de los genes reloj (*BMAL1*, *CLOCK*, *NPAS2*, *PER1*, *PER2*, *CRY1* y *CRY2*).

**Supresión de la melatonina** (por exposición a luz artificial durante la noche).

**Alteraciones del sueño** (menor duración y calidad del sueño, somnolencia diurna, dificultad para dormir, activación del sistema simpático).

**Deficiencia de vitamina D.** Hay distintos estudios que encuentran esta asociación , pero no en otros.

## Alteración del ritmo circadiano: trabajo en turno nocturno

- Estudios epidemiológicos que investigan la asociación entre trabajo turno de noche y DMO o fracturas en estos trabajadores.

### Nurse's Health Study:

N: 38.062, seguimiento durante 8 años.

Las mujeres que trabajaron en turnos nocturnos durante un total de 20 o más años presentaban **mayor riesgo de fractura de cadera y muñeca** que aquellas que nunca habían trabajado de noche.

**(RR: 1,37 [IC 95 %: 1,04-1,80]).**

Estudio que analiza DMO en **70 enfermeras en Chile** de > 50 años ( 39 turno nocturno 10 años, control 31 mujeres trabajando solo de día).

Las trabajadoras nocturnas presentaban **menor DMO en columna lumbar** que las trabajadoras de día ( L1-L4:  $0,957 \pm 0,15$  vs.  $1,104 \pm 0,13$  g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ) **y en cuello femoral**  $0,936 \pm 0,17$  vs.  $1,06 \pm 0,12$  g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ .

El 25,6 % de las mujeres presentaban OP (*T score* < -2,5 DE) y también con mayor probabilidad osteopenia.

## Alteración del ritmo circadiano: trabajo en turno nocturno

**Estudio en Corea del Sur:** transversal 3005 personas (1563 hombres y 1441 mujeres) entre 18-50 años ( $36,4 \pm 8,9$ ).

Se clasificaron en 2 grupos: uno que solo trabajaba de día y otro por turnos que incluía noche

DMO de los **trabajadores por turnos era menor** que los trabajadores de día:

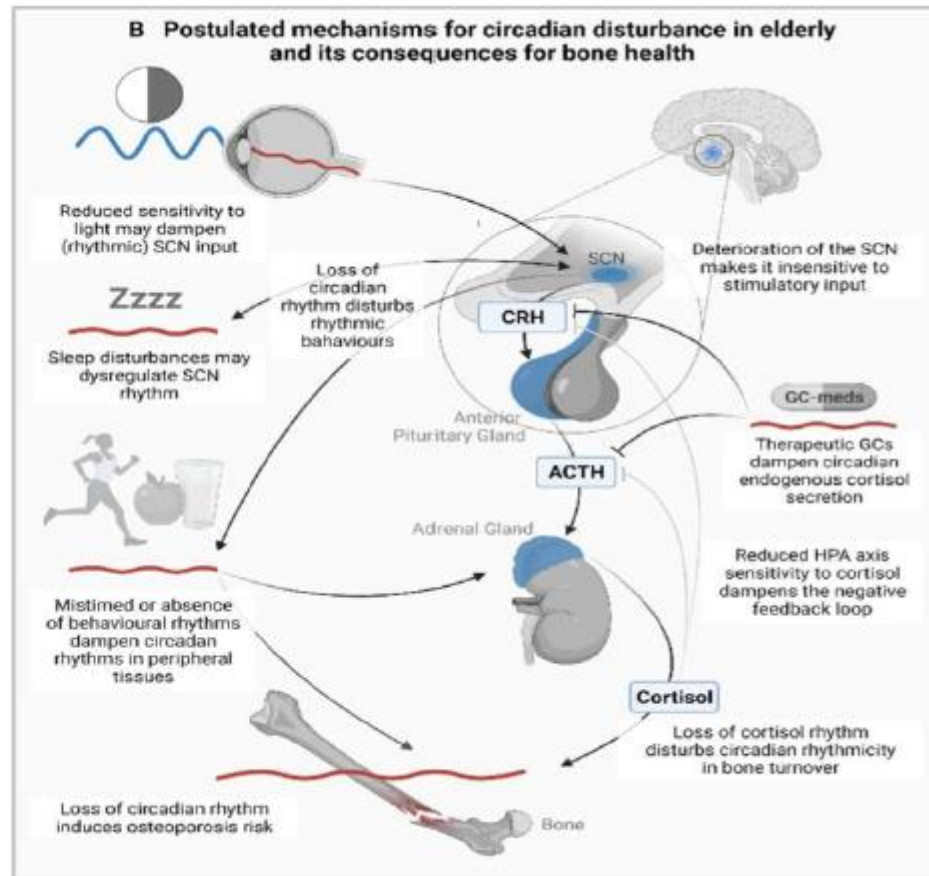
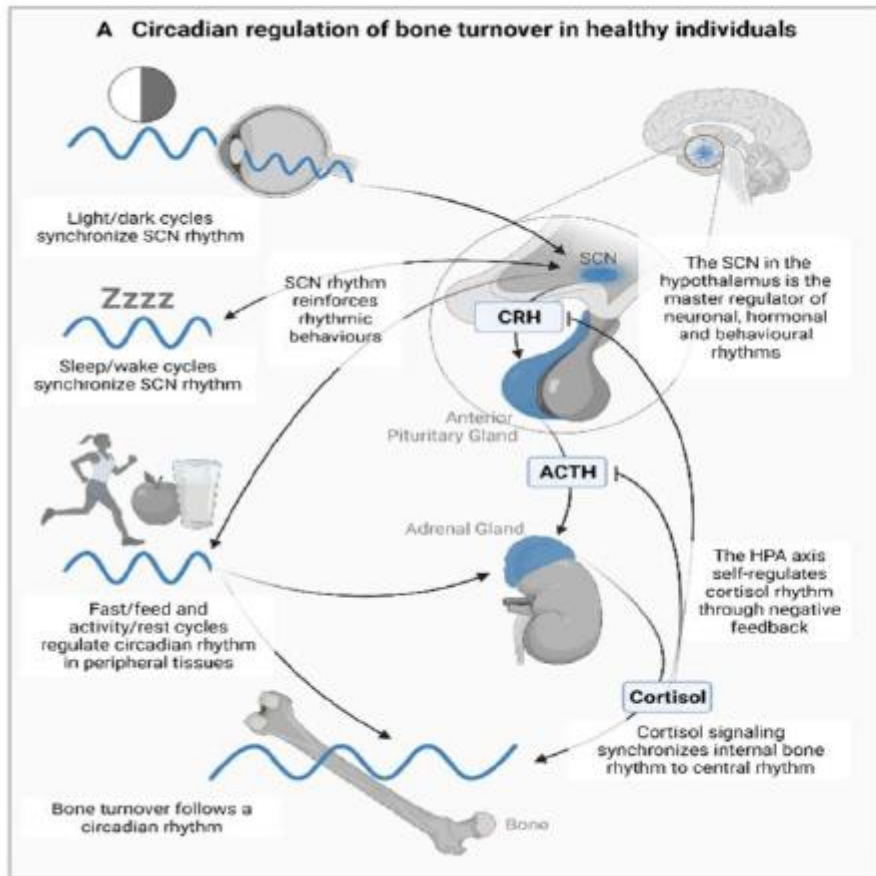
- Fémur total  $0,948 + 0,125$  vs.  $0,966 + 0,125$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ .
- Columna lumbar  $0,976 + 0,114$  vs.  $0,988 + 0,121$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0,023$ .
- La osteopenia era más frecuente entre los trabajadores por turnos ( $34,3\%$  vs.  $29,1\%$ ;  $p = 0,014$ )

**Estudio en EEUU:**

Con datos del National Health and Nutrition Examination Survey, que incluyó 470 hombres y 493 mujeres > 50 años. No encontró diferencia en la DMO en fémur.

**En resumen,** 3 de los 4 estudios analizados indican esta asociación entre trabajo nocturno y osteoporosis. Ninguno de los 4 estudios analizó el comportamiento de los MRO.

# Alteraciones del ritmo circadiano relacionadas con la edad

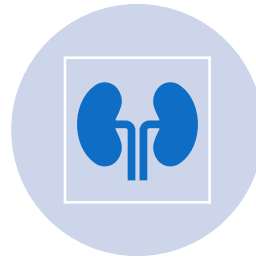


El estilo de vida y las intervenciones médicas pueden mejorar la calidad del sueño y reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas en la gente mayor. El respeto del ritmo circadiano mediante la cronoterapia podría optimizar los resultados terapéuticos.

# Cronoterapia para intervenciones farmacológicas y no farmacológicas



Para mejorar la eficacia y disminuir efectos adversos.



La biodisponibilidad de los tratamientos puede depender del ritmo circadiano de diferentes órganos como el intestino, el hígado o el riñón (teriparatida).



**En ratones:** la disminución de la expresión de Sost y Dkk1, coincidente con el modesto pero significativo aumento de la formación ósea adaptativa en función de la hora del día sugiere que los relojes circadianos influyen en la mecano respuesta ósea.

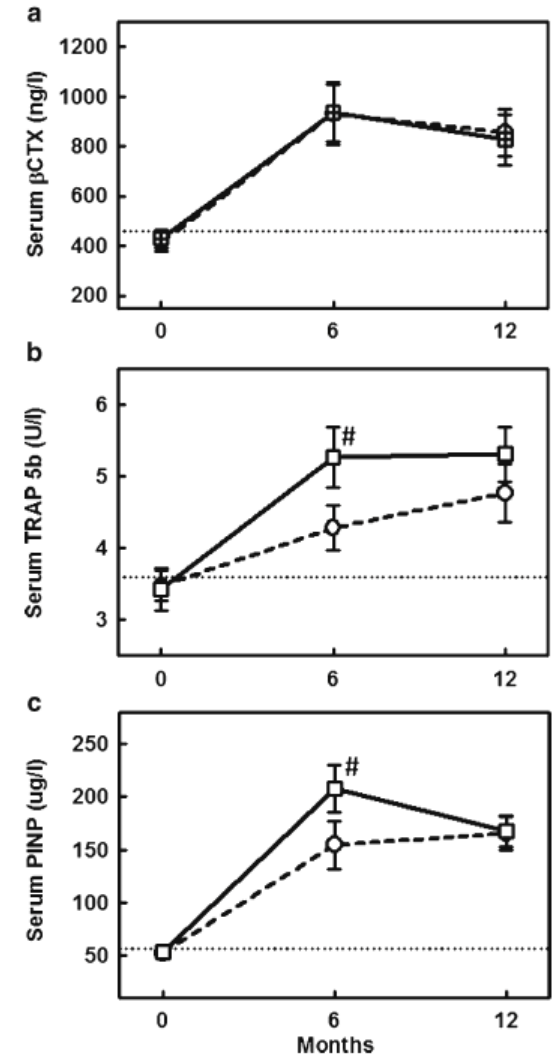
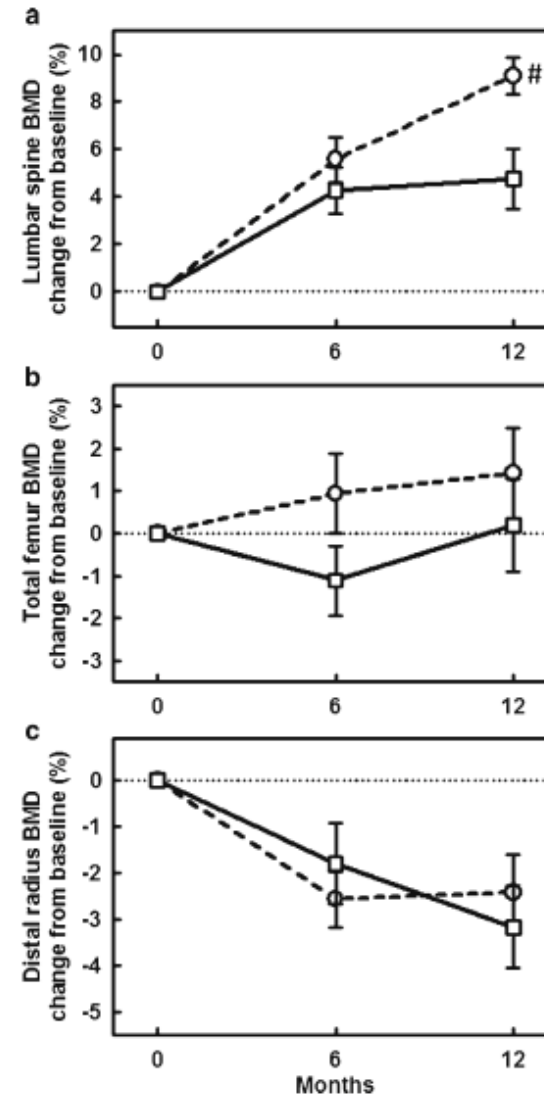
**Programas de entrenamiento,** ejercicio al atardecer tiene impacto favorable en la calidad del sueño, somnolencia diurna y fatiga.

Bouchard A, et al. Bone. 2022;154:116218.

Saidi O, et al. Chronobiology Int. 2021;38(11):1537-48.

# Teriparatida

- 50 mujeres con OPPM recibieron 20 µg de teriparatida, administrada por la mañana o por la noche.
- Midieron DMO y MRO (CTX, P1NP, y TAP5b) al inicio, a los 6 y 12 meses.
- La administración durante un año de teriparatida por la mañana supuso mayor incremento de la DMO lumbar que la aplicación nocturna. Puede ser que el horario de administración influya en la eficacia del tratamiento.



## Resumen

- Disponemos de relojes centrales y periféricos. El reloj biológico cuenta.
- La variación diurna de los marcadores de recambio óseo se debe a la ritmicidad circadiana endógena vinculada a los genes del reloj en todas las células óseas.
- La resorción ósea estaría modulada por ciclos de ayuno/alimentación.
- La formación ósea rítmica estaría regulada por el cortisol (GC).
- La restricción del sueño con alteración circadiana concurrente altera negativamente los marcadores de recambio óseo de un modo que podría explicar la menor DMO y el mayor riesgo de fractura identificados en algunos estudios previos sobre el trabajo en turnos nocturnos.

Secretaría técnica y científica:



Patrocinado por:



Con el aval científico de:

