



Osteoporosis: puesta al día pensando en los enfermos con nefropatías

José A. Riancho
Catedrático Medicina, Univ. Cantabria
J. Sección M.Interna, Hospital U.M.Valdecilla
Santander
rianchoj@unican.es

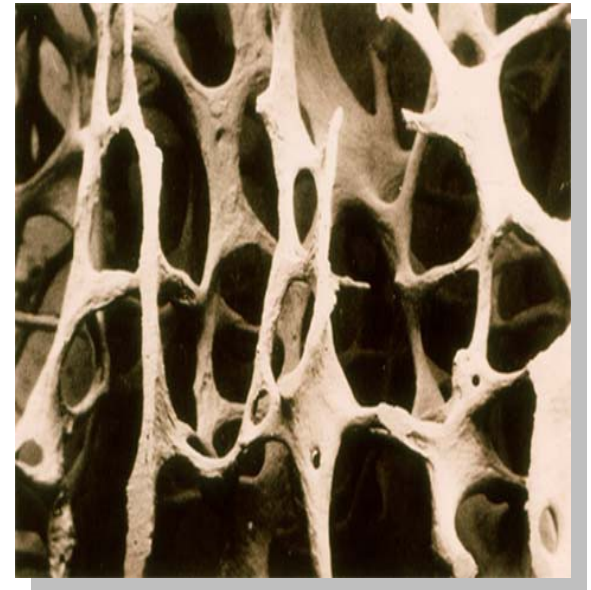


Conflictos de interés ?

- Bolsas de viaje, honorarios conferencias
 - MSD, Lilly, Servier, Amgen, Roche, Novartis
- Becas de investigación
 - MSD, Servier, Amgen
 - ISCIII, F. Areces, F.M.Valdecilla, IDICAN.
- No influencia explícita en los contenidos de esta presentación
- No acciones, ni "stock options"

Osteoporosis

- Trastorno esquelético difuso que cursa con **disminución de la resistencia** y predispone a las **fracturas**
- Generalmente con **disminución de la masa ósea** y/o **alteraciones de la microarquitectura**
- **Sin alteraciones groseras** de la composición del tejido óseo



Determinantes de las fracturas

Traumatismo



Caídas
Defensa
Amortiguamiento

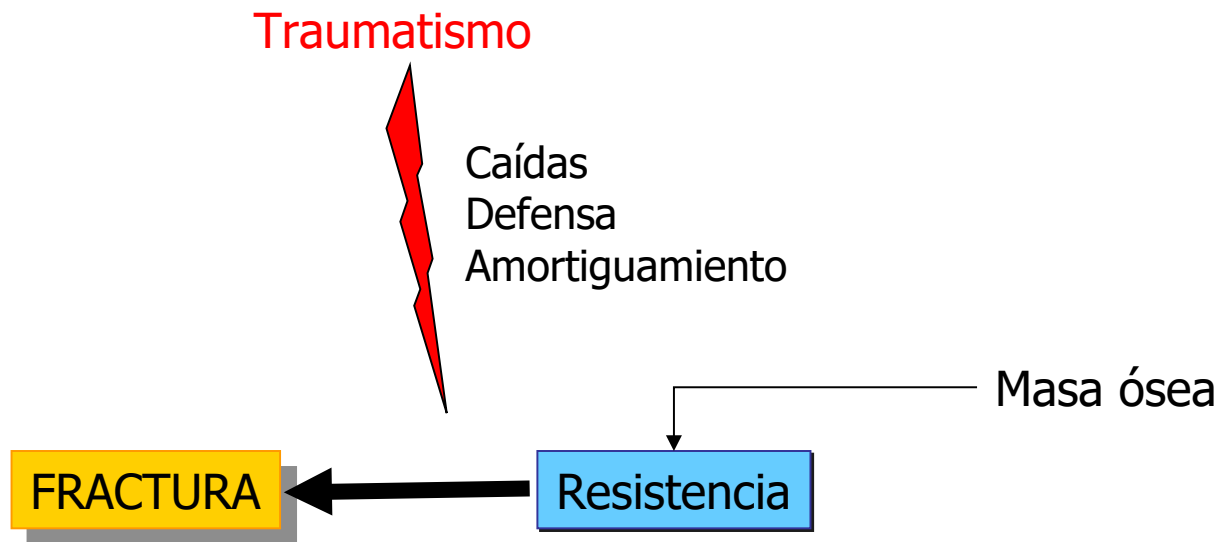
Masa muscular, fuerza
Grasa
Vista, equilibrio, coordinación

FRACTURA

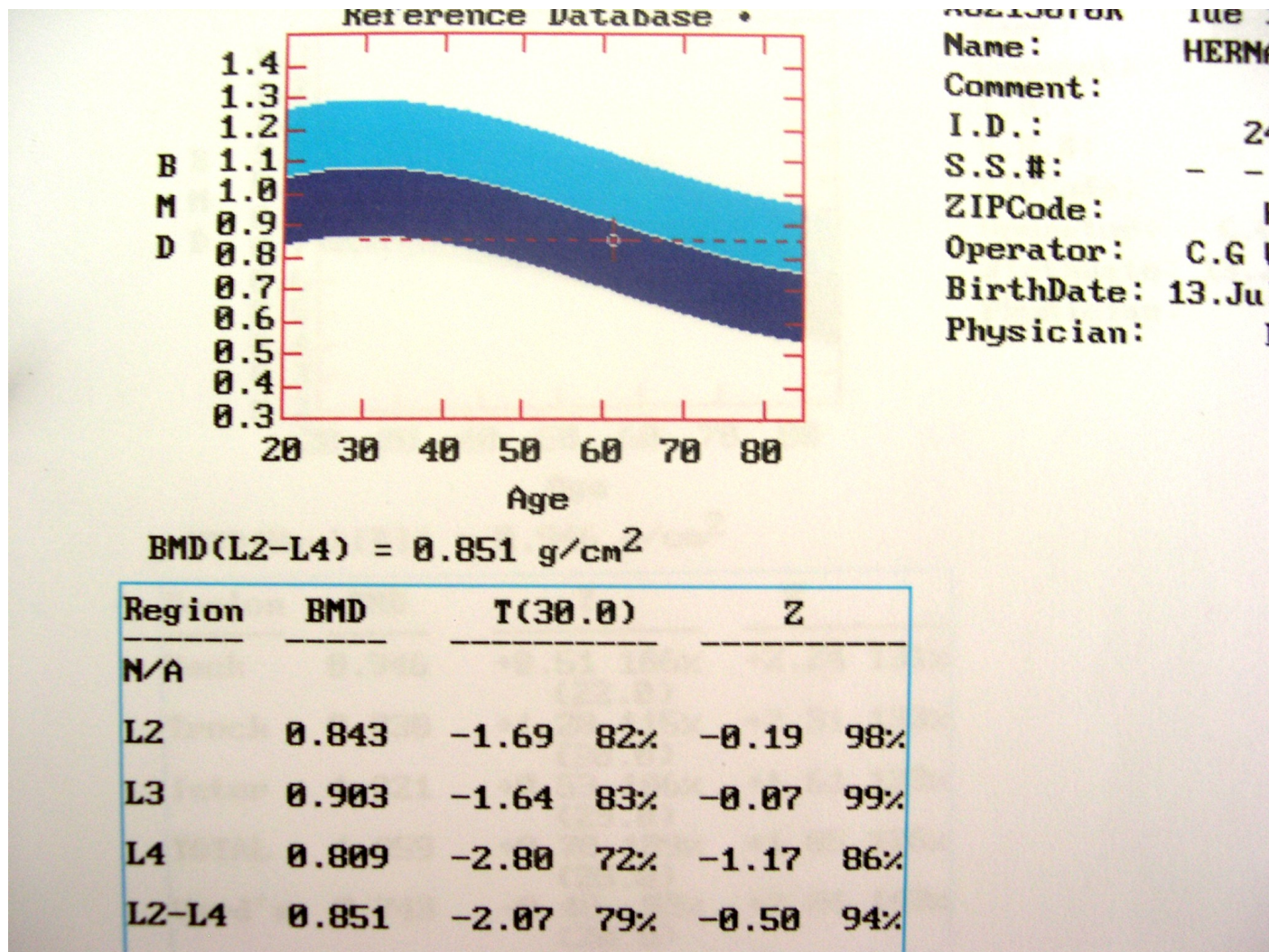
Resistencia



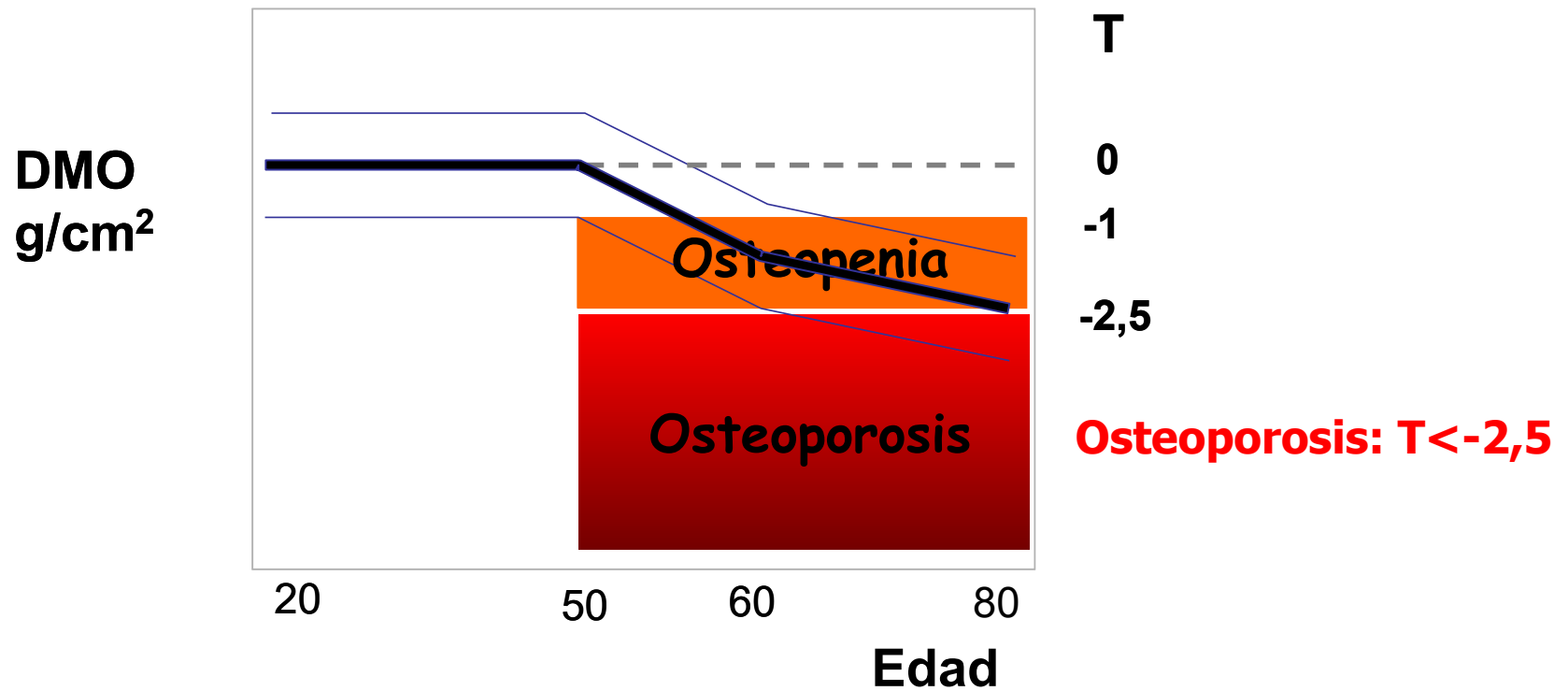
Determinantes de las fracturas



Densitometría



Densitometría





Prevalencia de osteoporosis

Tabla 1. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en columna lumbar en la población femenina española.

Edad	DMO	%
45-49 años	Osteopenia	31,9
	Osteoporosis	4,3
50-59 años	Osteopenia	41,9
	Osteoporosis	9,0
60-69 años	Osteopenia	50,0
	Osteoporosis	24,2
70-80 años	Osteopenia	39,3
	Osteoporosis	40,0



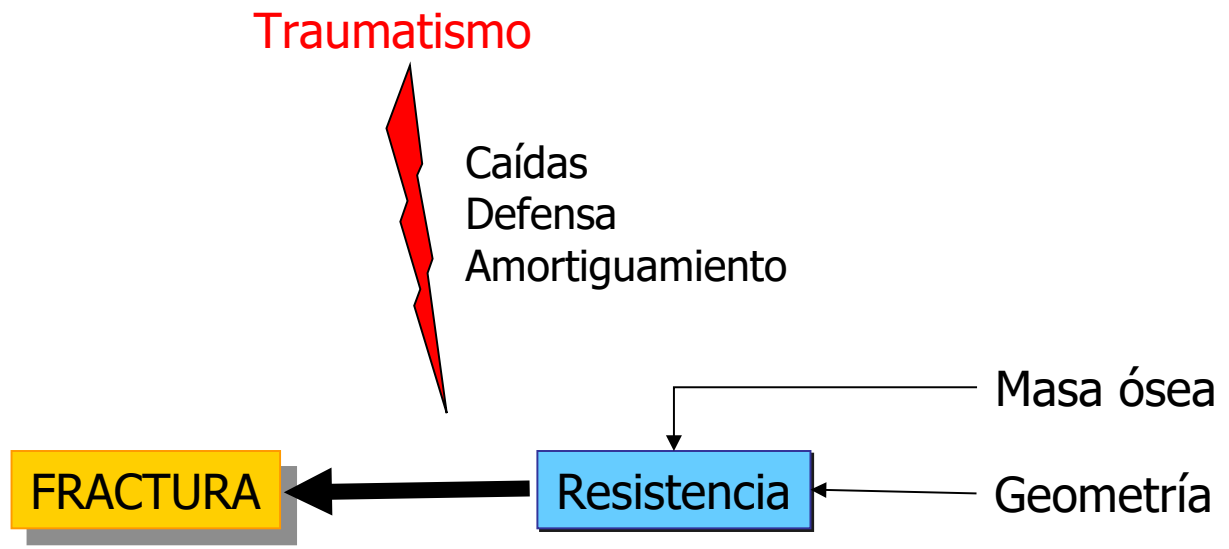
Fact riesgo fractura (FRAX)

- T-score
- Edad
- Frx previa con traumatismo leve
- Historia familiar frx cadera
- IMC bajo
- Corticoides
- Tabaquismo
- Alcohol >20 g/día

Kanis, Bone 2002;30:251-258

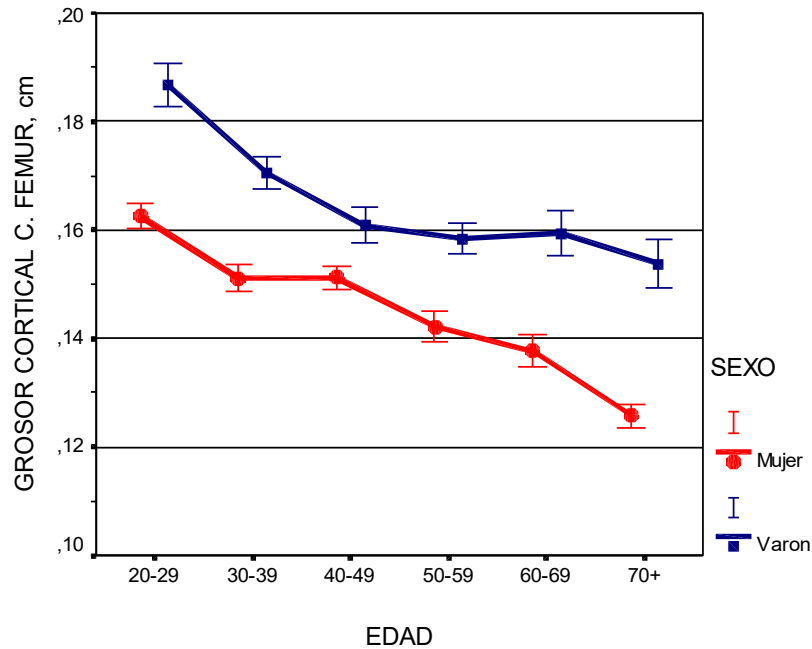
Kanis, Osteoporos Int 2005;16:581-589

Determinantes de las fracturas

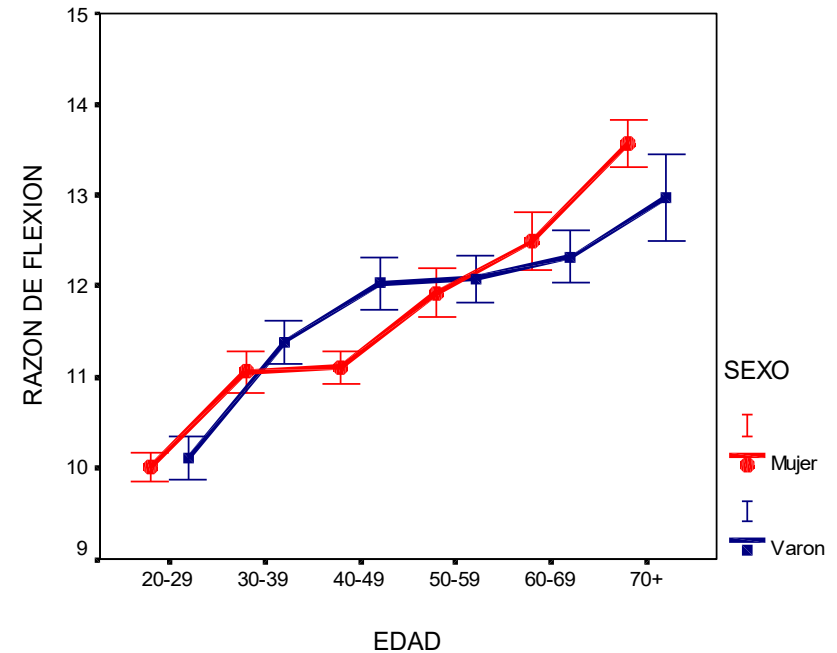


Geometría: cambios con la edad

GROSOR CORTICAL CF

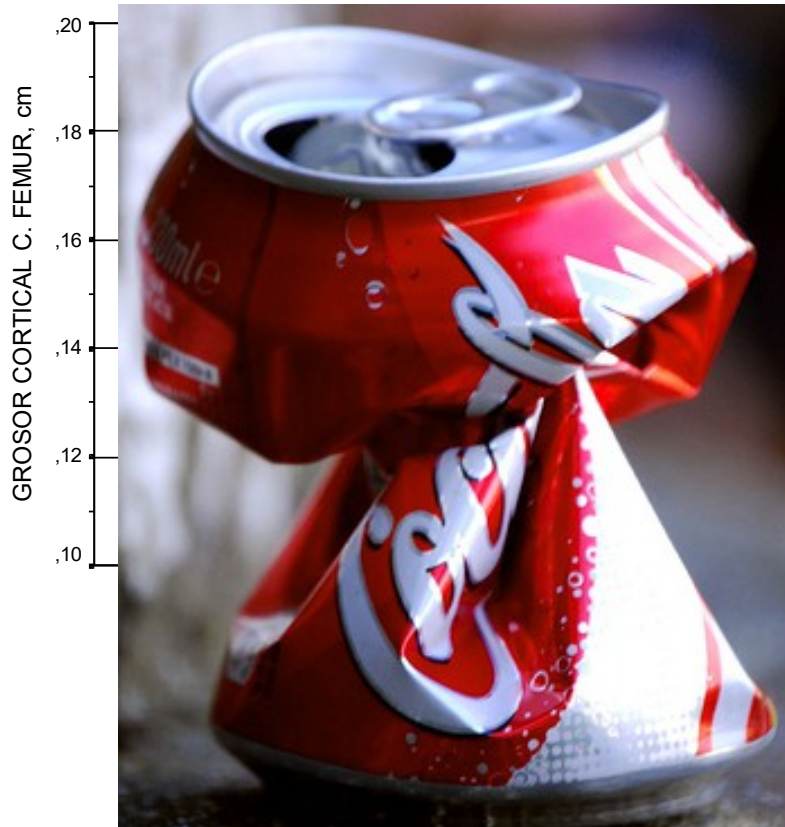


INDICE DE PANDEO (Buckling ratio)

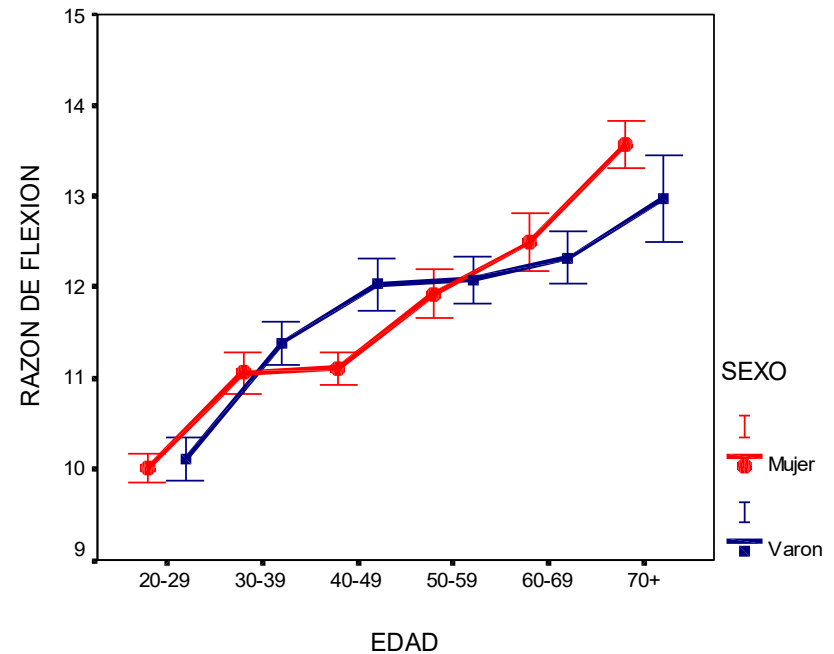


Geometría: cambios con la edad

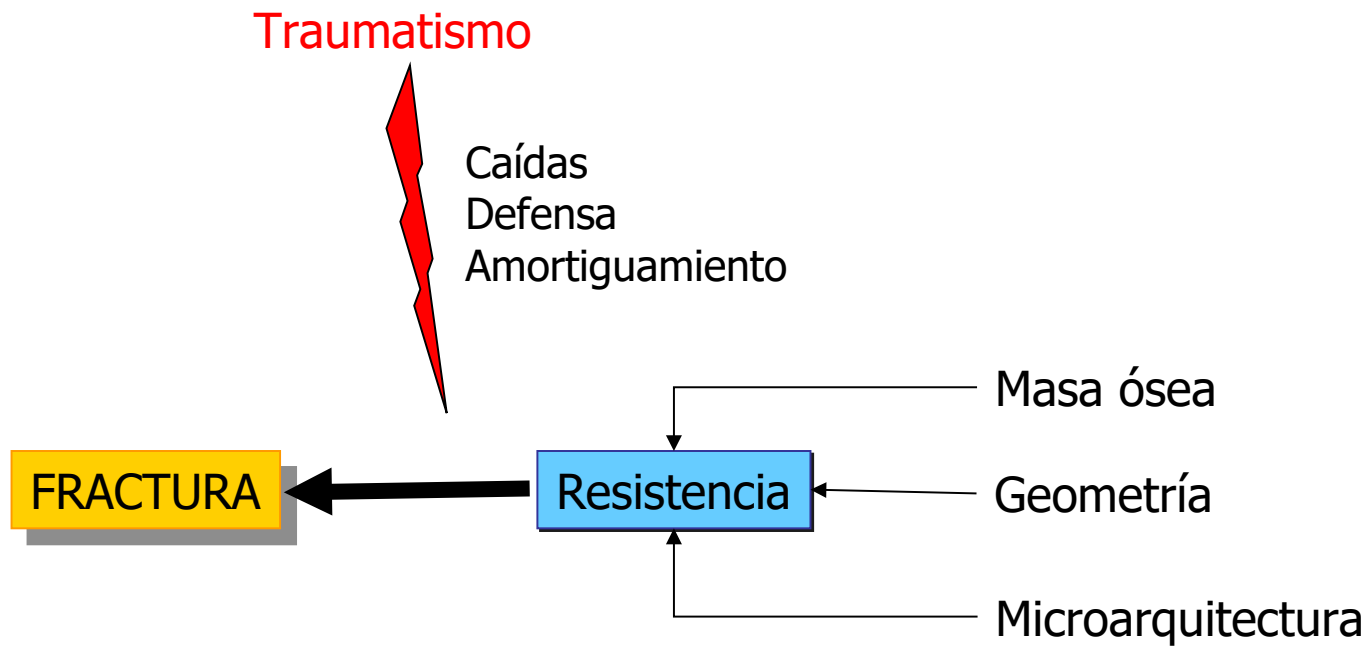
GROSOR CORTICAL CF



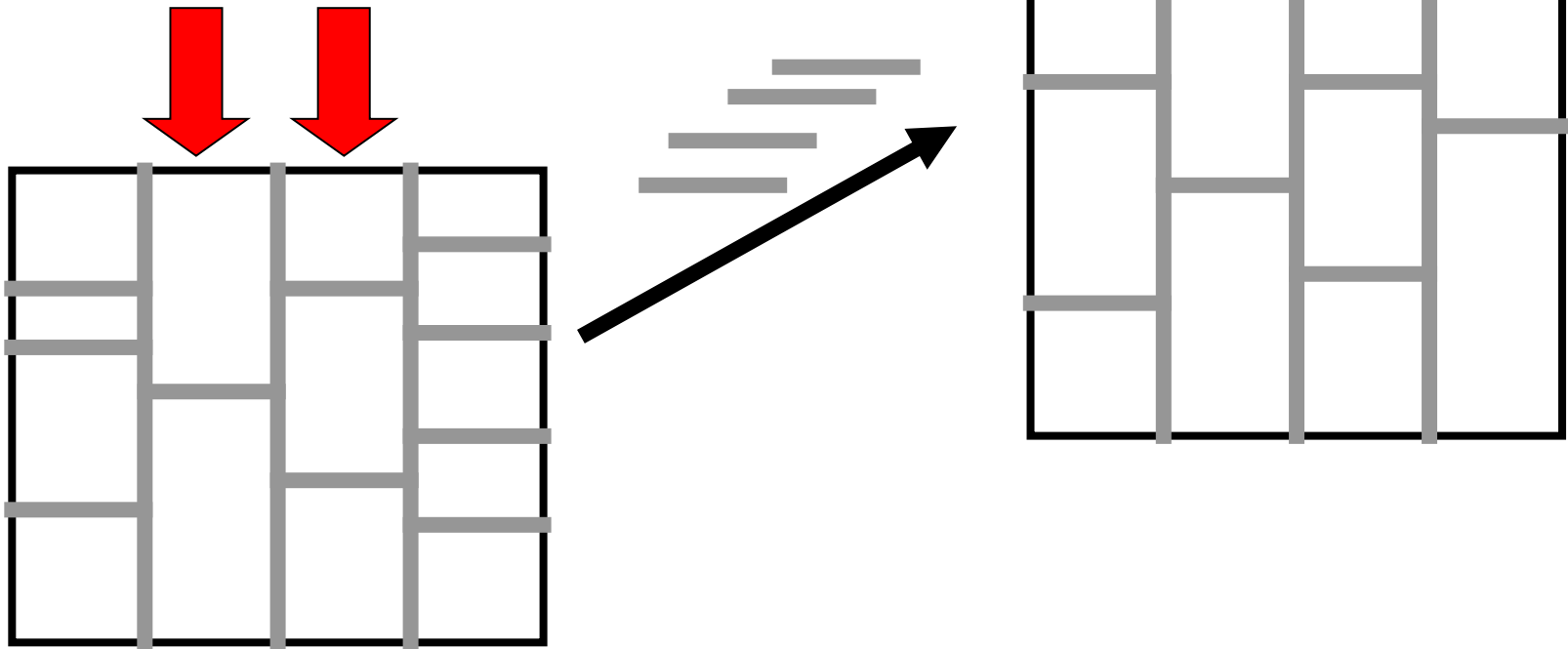
INDICE DE PANDEO (Buckling ratio)



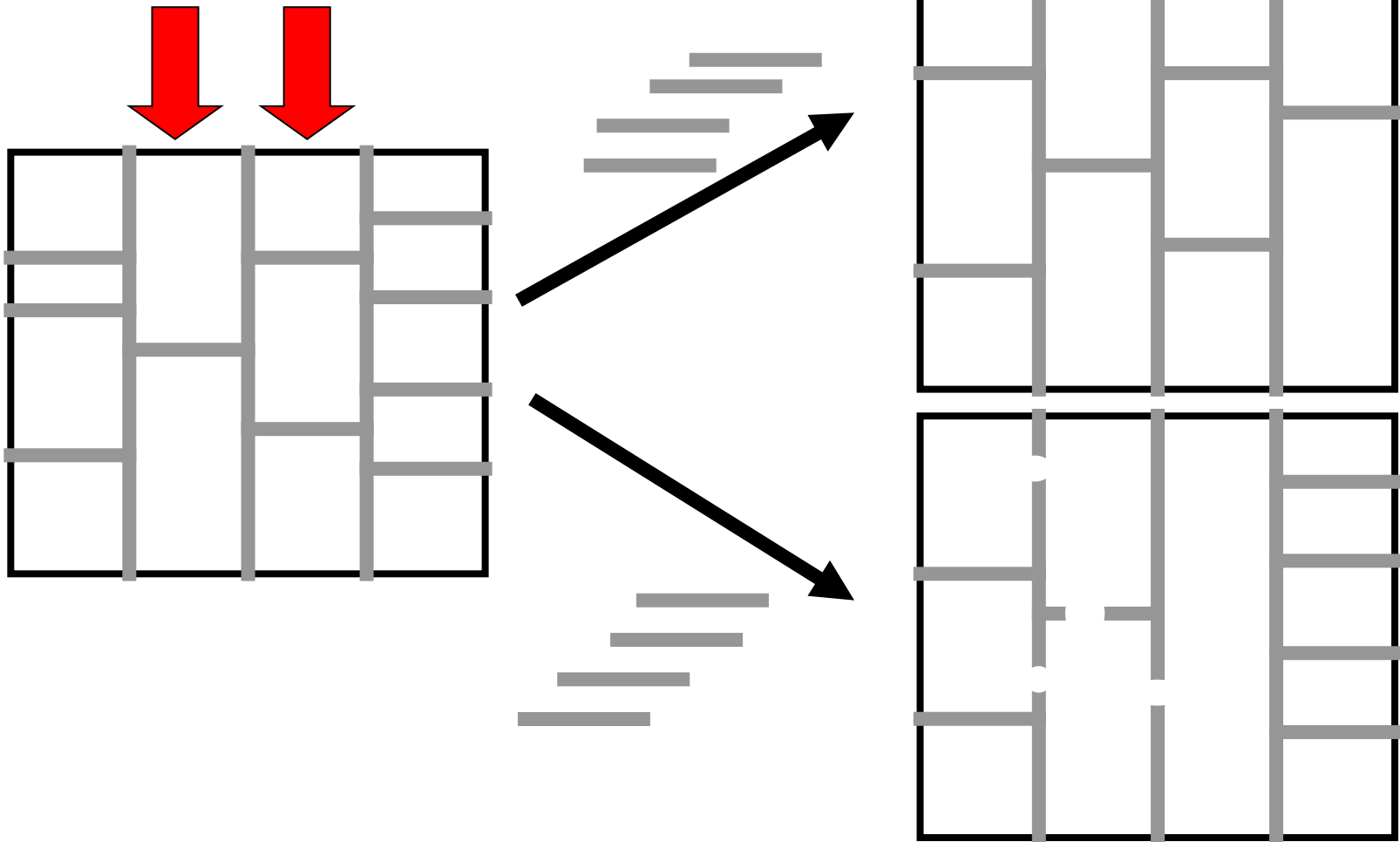
Determinantes de las fracturas



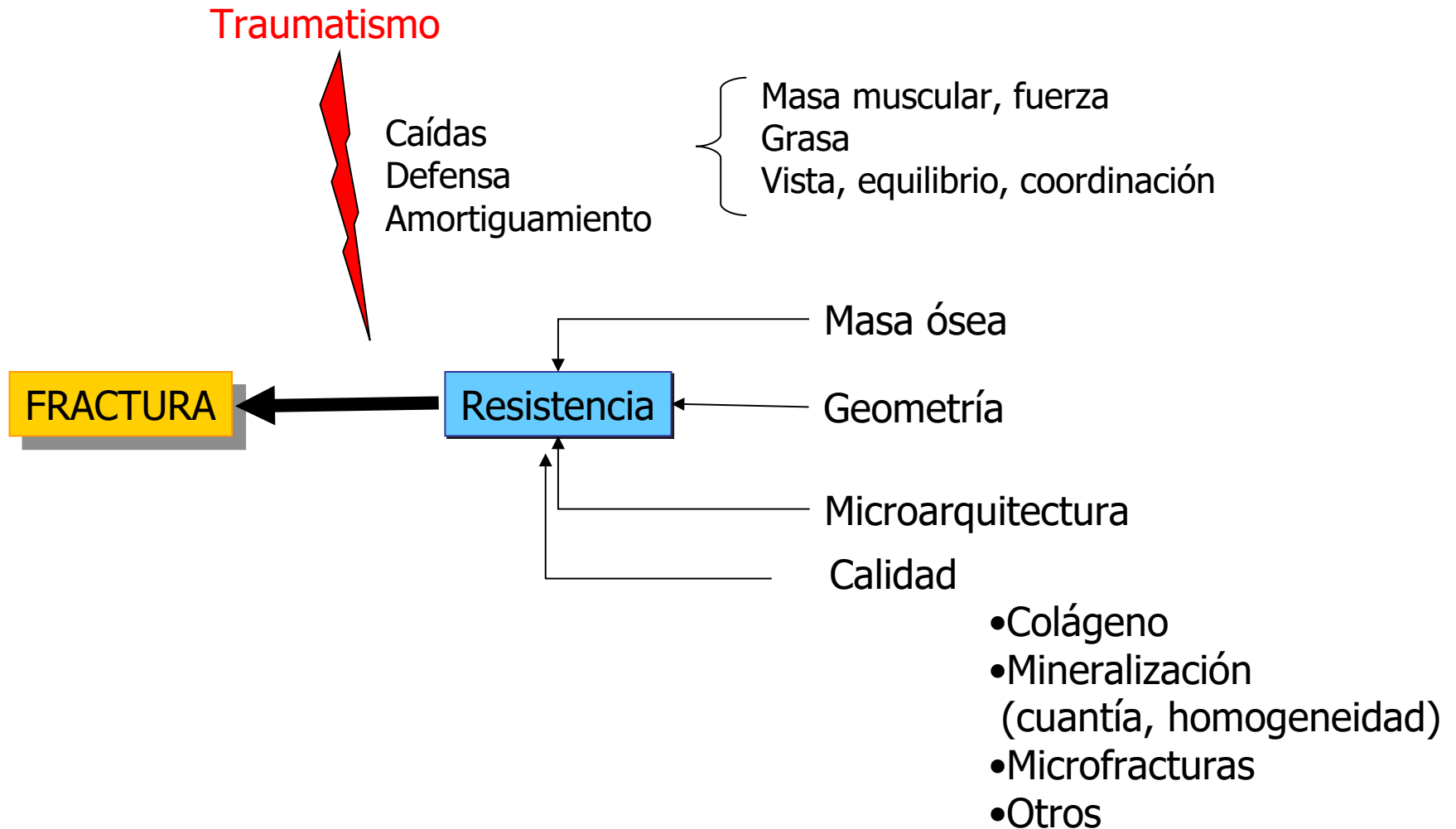
Micro-arquitectura y resistencia



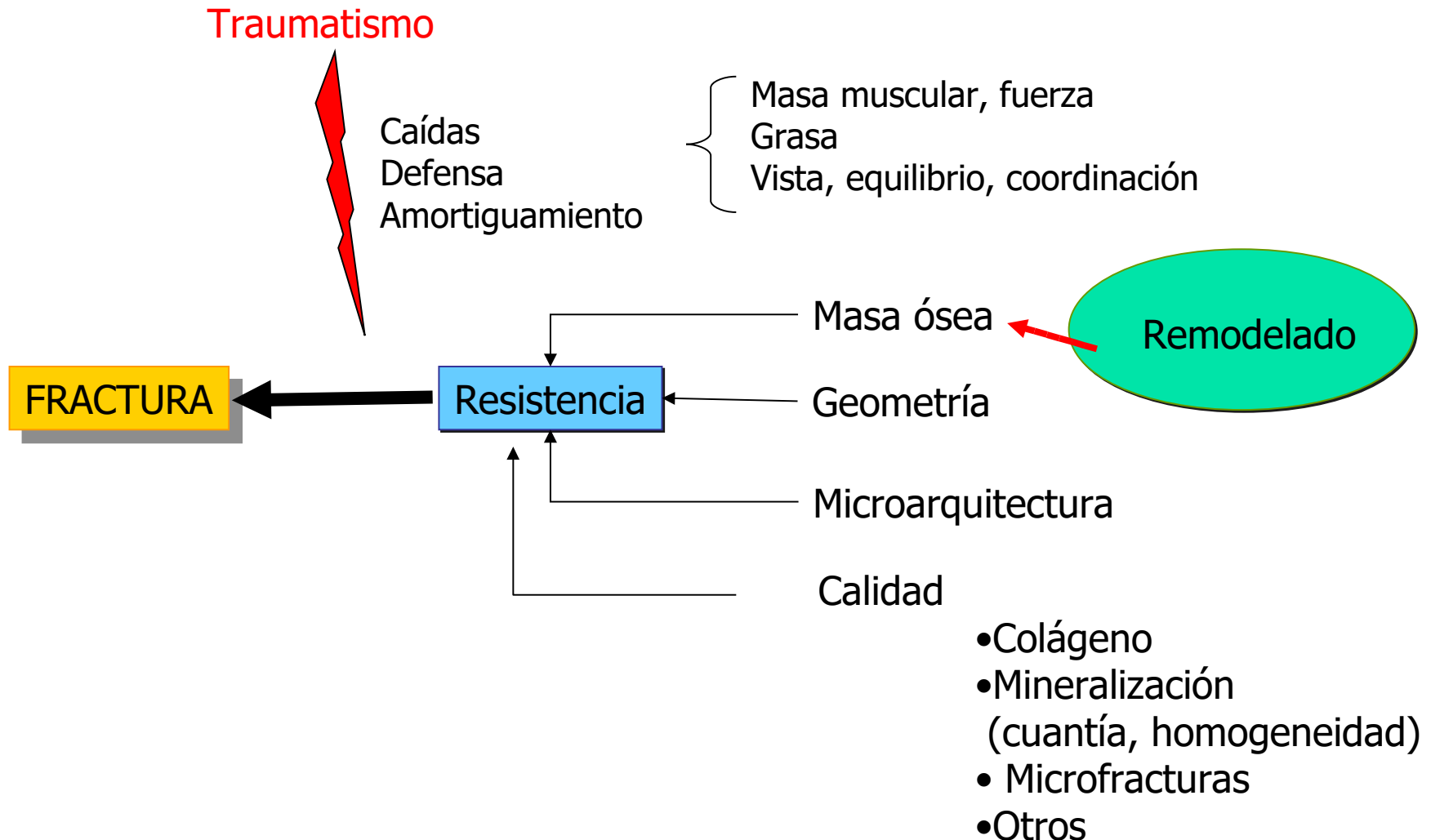
Micro-arquitectura y resistencia

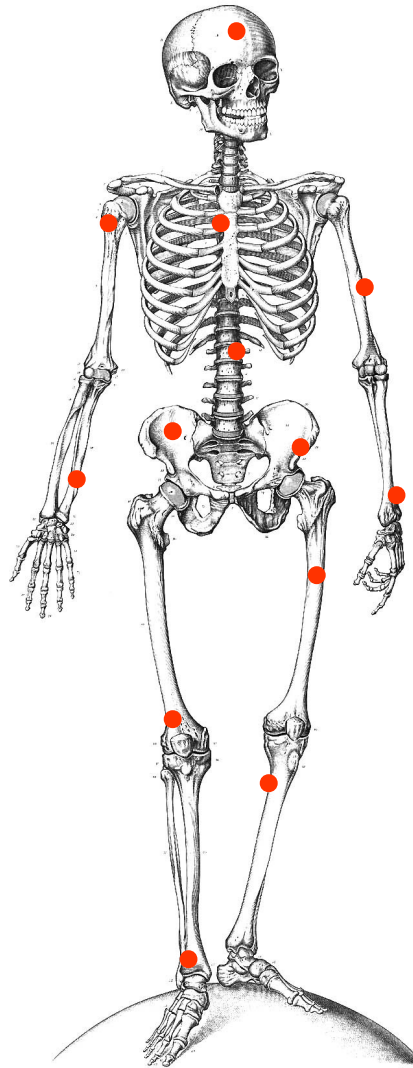
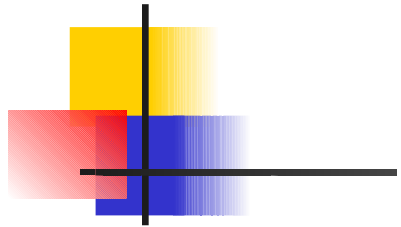


Determinantes de las fracturas



Determinantes de las fracturas



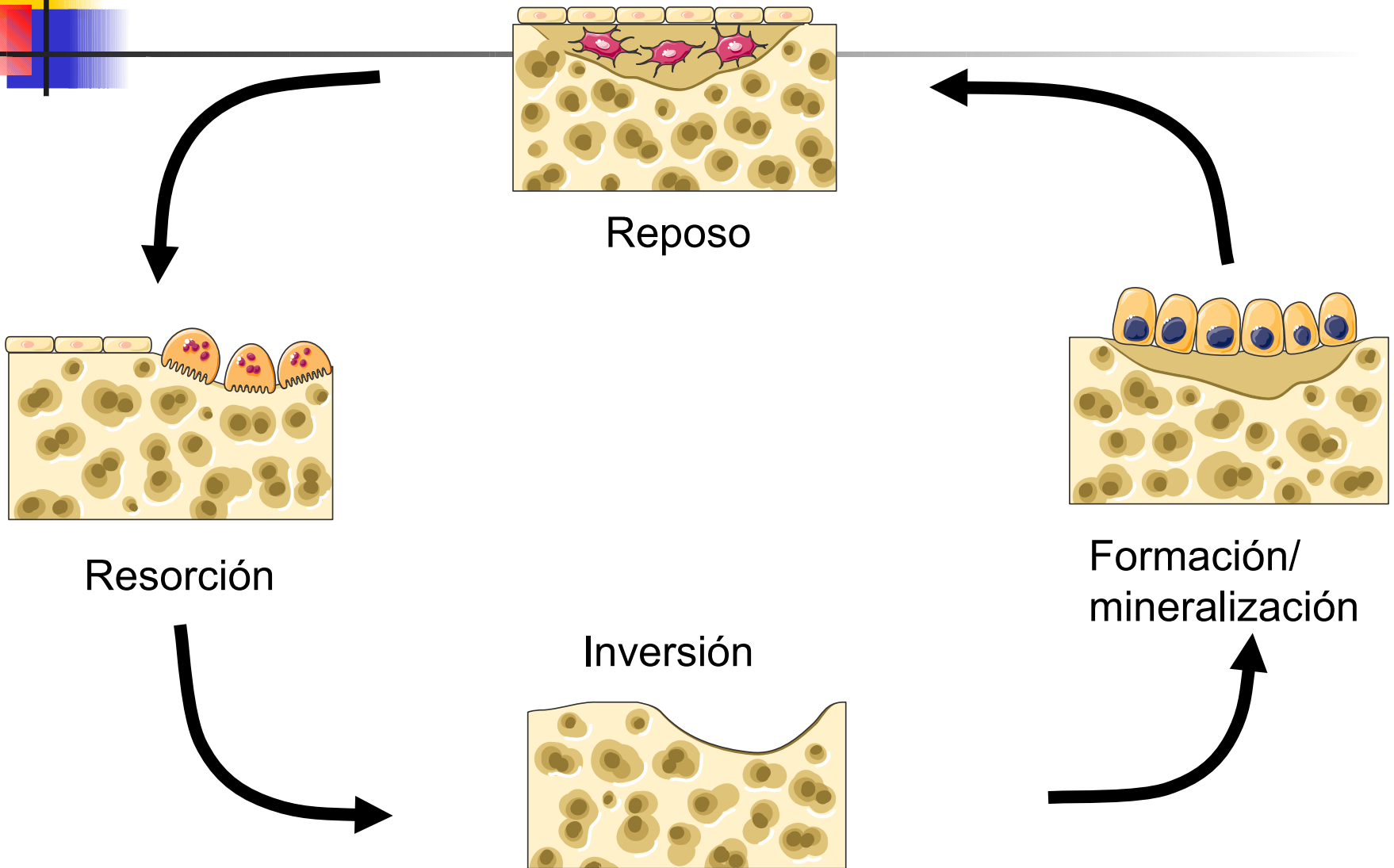


~~ 2×10^6 unidades de remodelado activas

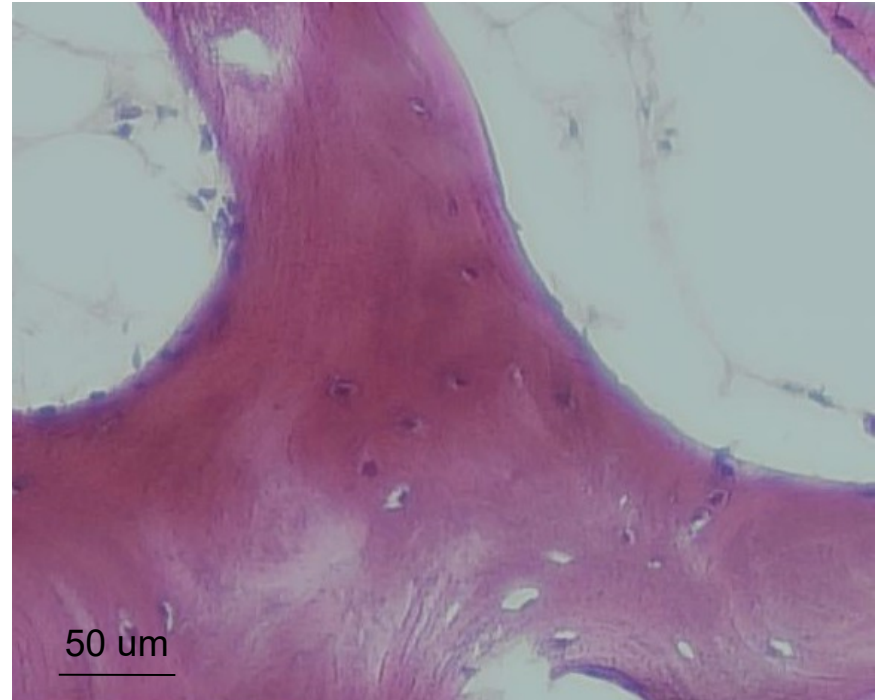
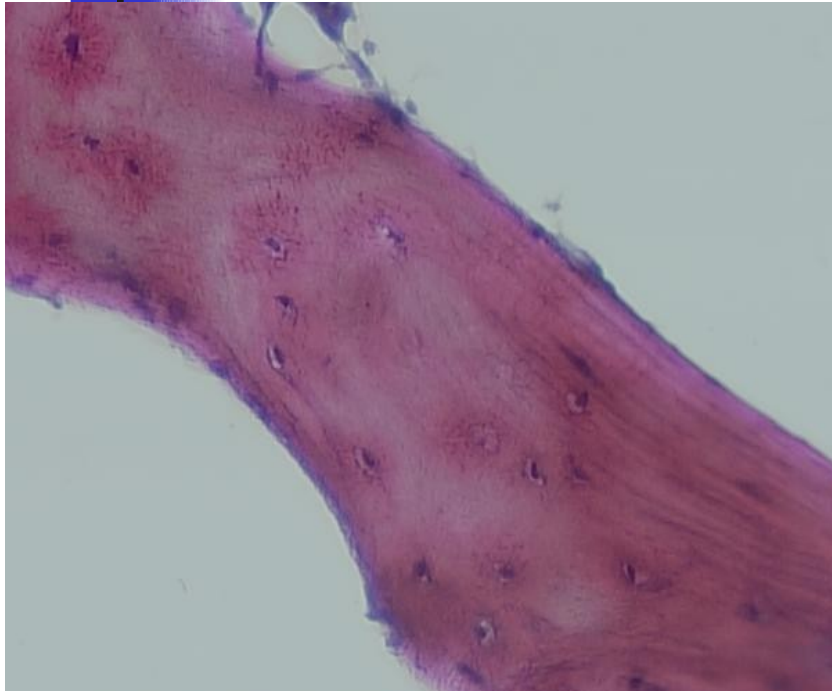
~ $0,025 \text{ mm}^3$

~ 10% renovado cada año
70% aleatorio
30% dirigido

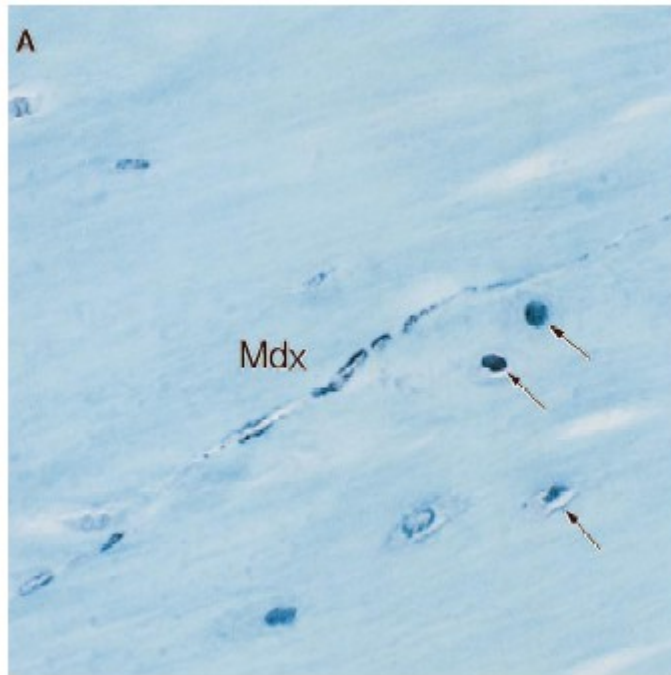
El ciclo del remodelado



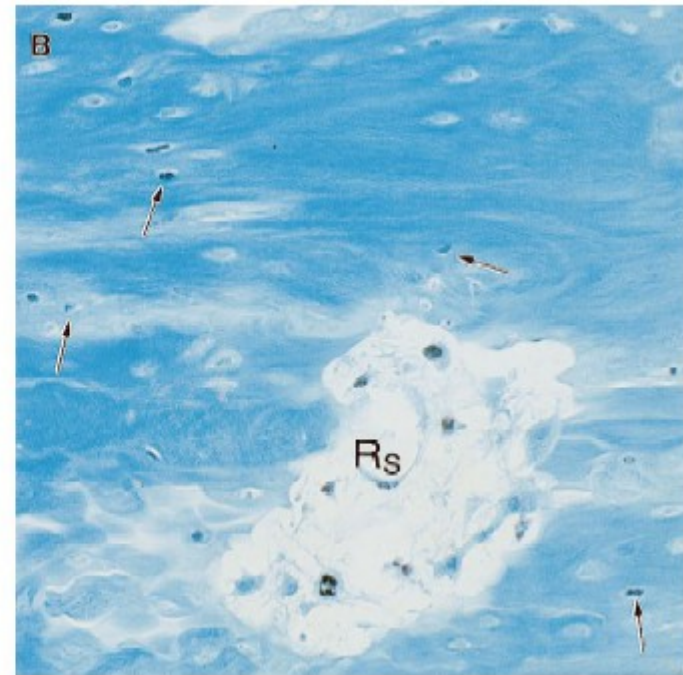
Osteocitos



Apoptosis de osteocitos y microfracturas



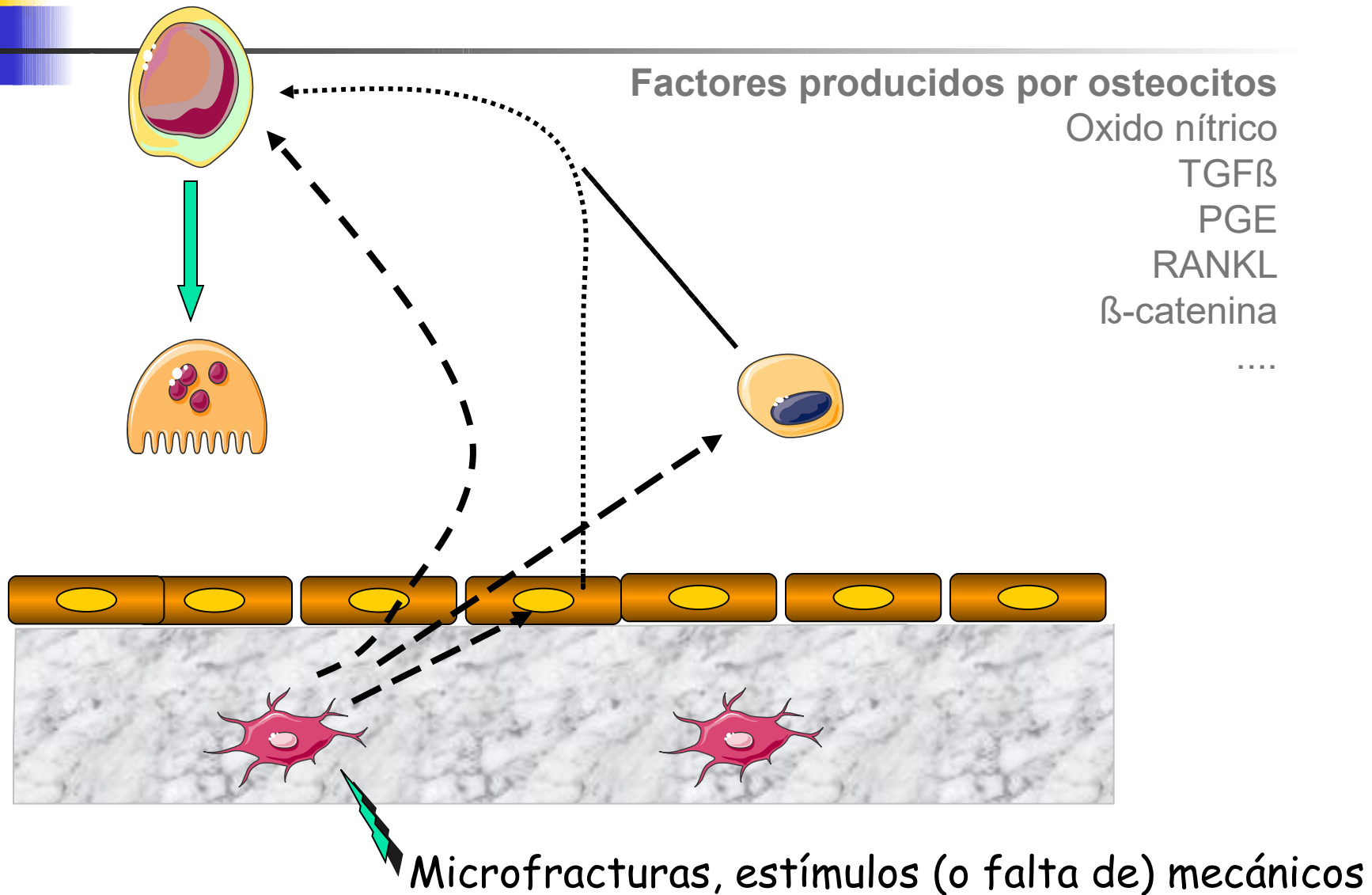
Osteocitos apoptóticos
junto a una microfractura



Osteocitos apoptóticos
junto a una zona de
resorción

Verbogat et al JBMR 2000

Osteocitos: iniciadores del remodelado





Osteoporosis

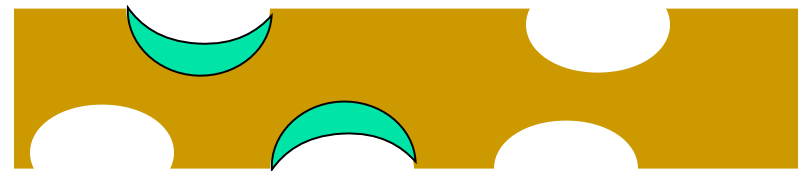
- **Remodelado acelerado y/o**
- **Predominio resorción sobre formación**
 - Déficit de esteroides sexuales
 - Envejecimiento
 - Hiperparatiroidismo
 - Glucocorticoides
 - Inflamación
 - Inmovilización
 -

Consecuencias del aumento del turnover

Turnover normal



Turnover acelerado



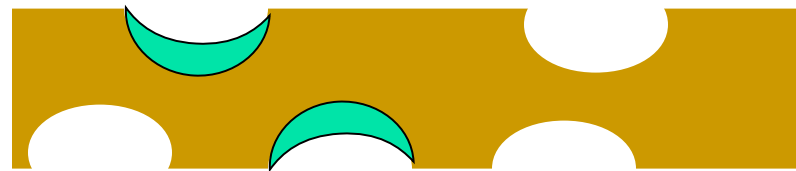
- Aumento espacio en remodelado
- Balance global más negativo
- Concentración de estrés
- Perforación trabéculas

Consecuencias del aumento del turnover

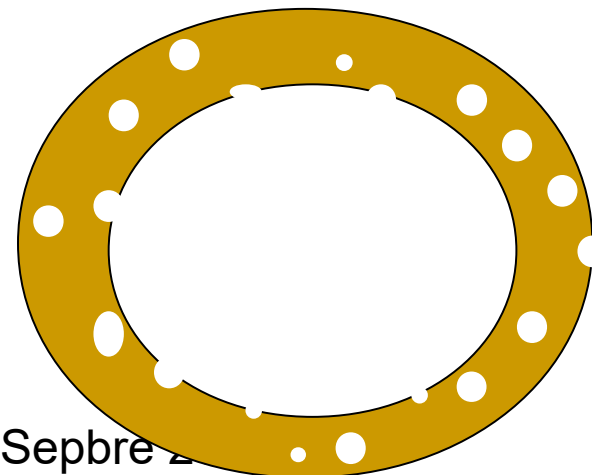
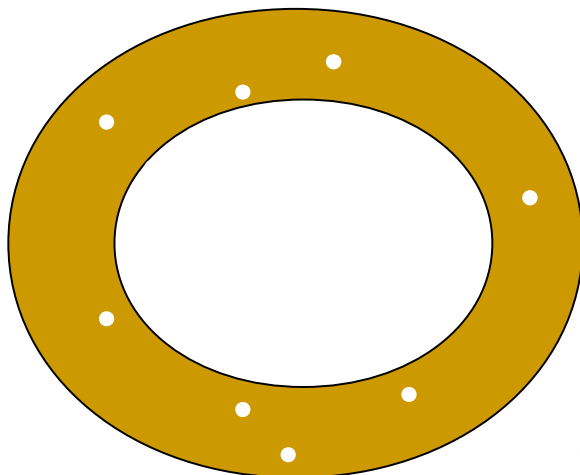
Turnover normal



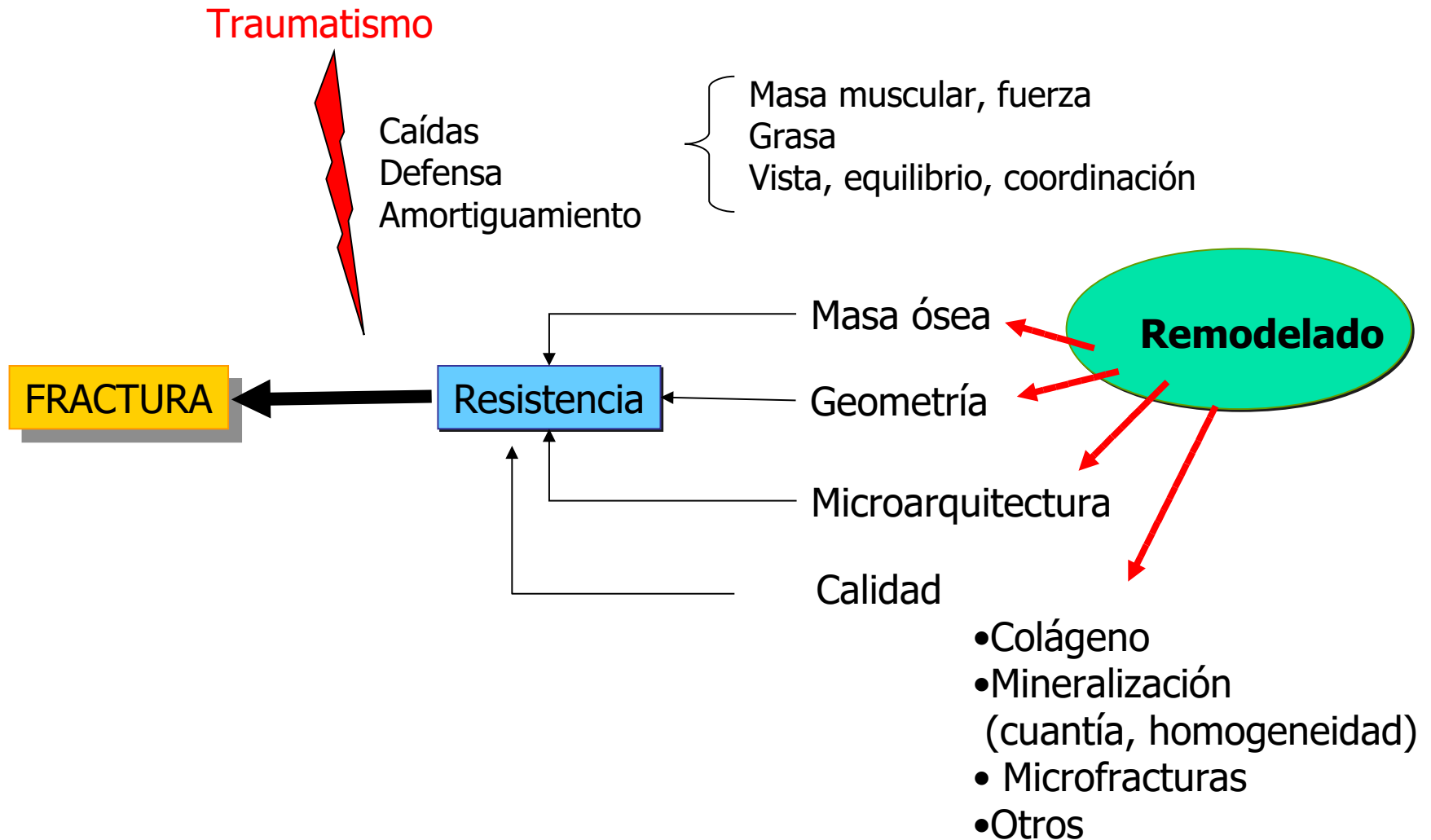
Turnover acelerado



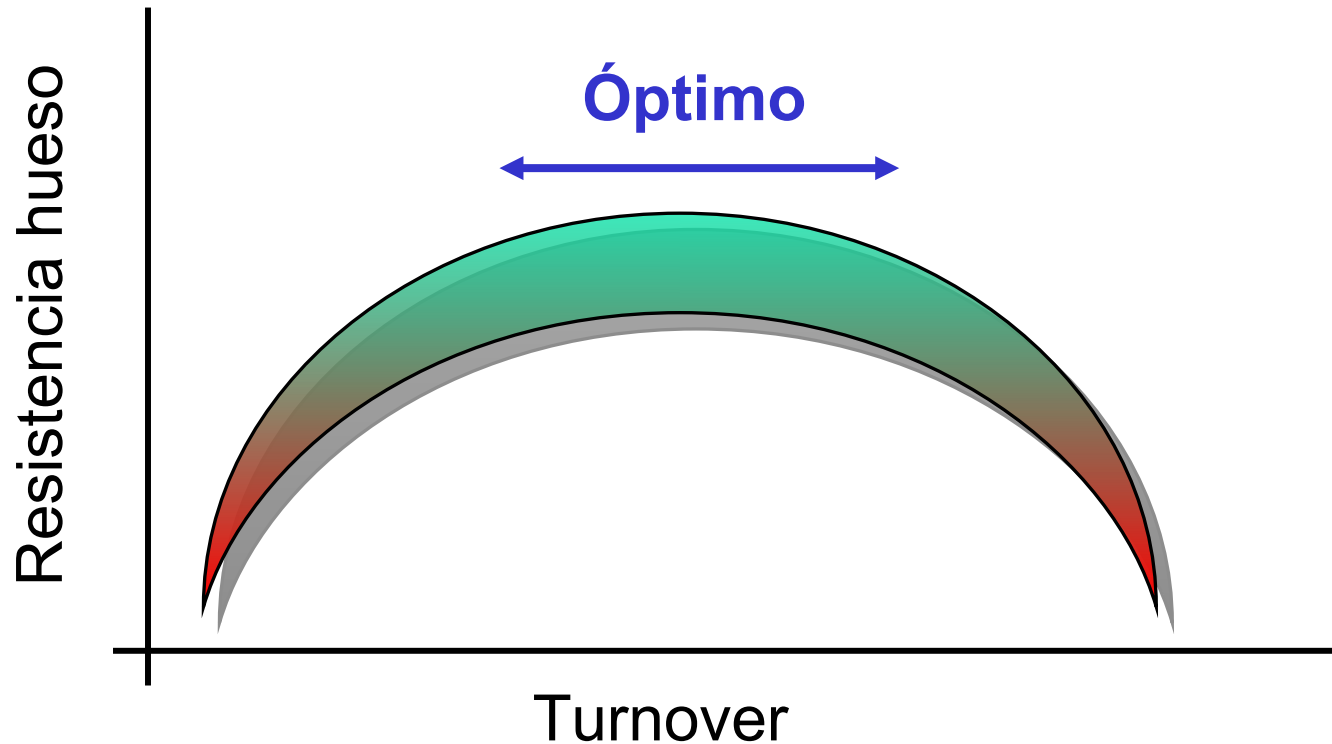
- Aumento espacio en remodelado
- Balance global más negativo
- Concentración de estrés
- Perforación trabéculas
- Aumento porosidad cortical



Determinantes de las fracturas



Turnover y resistencia del hueso

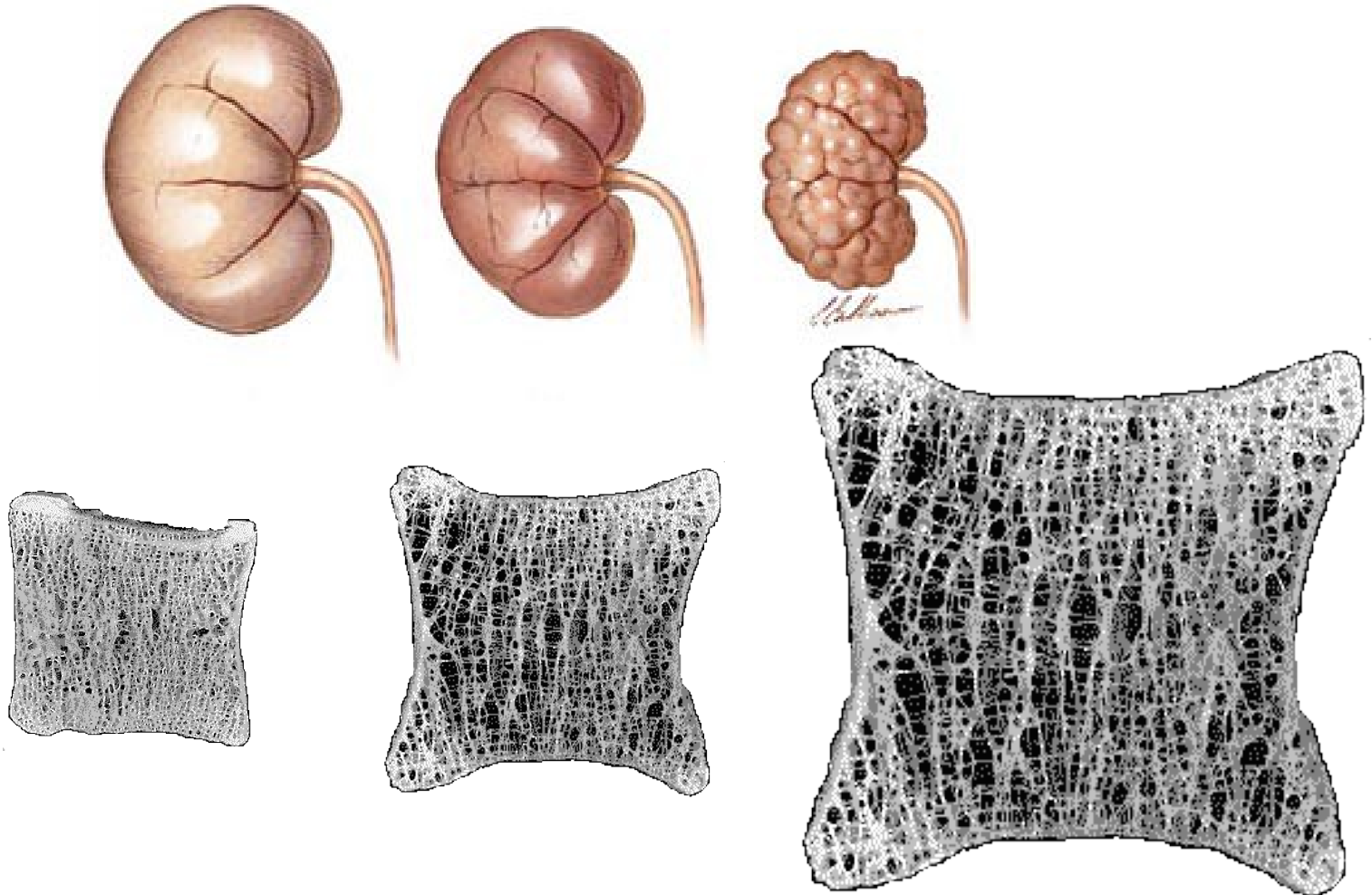


Acúmulo microfracturas
Mineralización excesiva y
homogénea

Espacio remodelado
Balance negativo
Concentración estrés
Perforación trabéculas
Mineralización insuficiente?

(Modificado de Jamal)

OP e Insuficiencia Renal



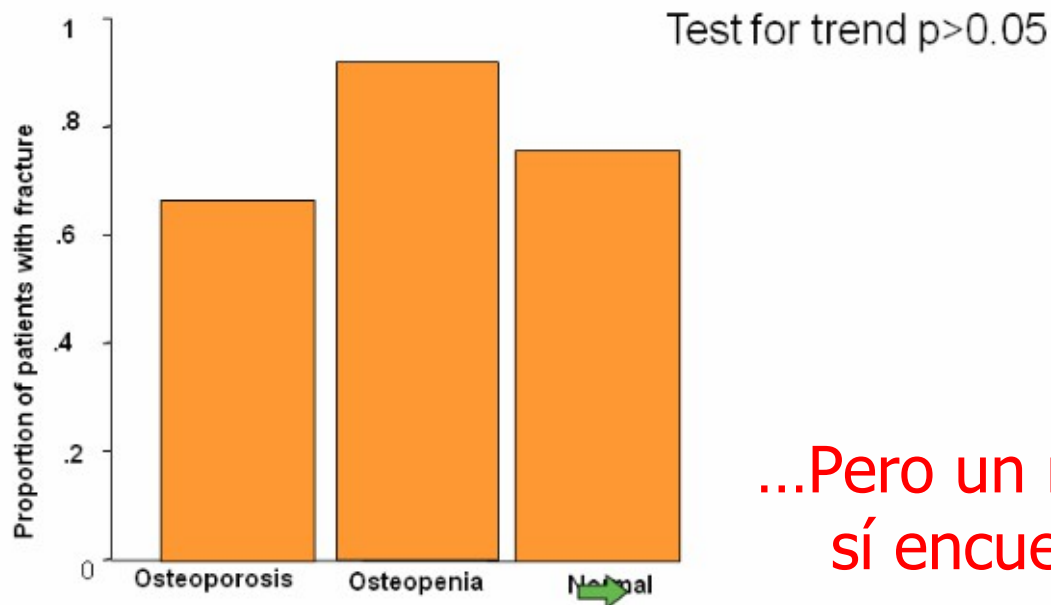


DXA en IR

In patients with CKD stages 3–5D, with evidence of CKD–MBD, we suggest that BMD testing not be performed routinely, because BMD does not predict fracture risk as it does in the general population, and BMD does not predict the type of renal osteodystrophy (2B).

DXA y fracturas en IR avanzada

Stage 5 CKD - No Difference
in BMD by Fracture



...Pero un meta-análisis
sí encuentra relación

Jamal SA et al. AJKD 2002

DXA y Frx en IR pre-diálisis

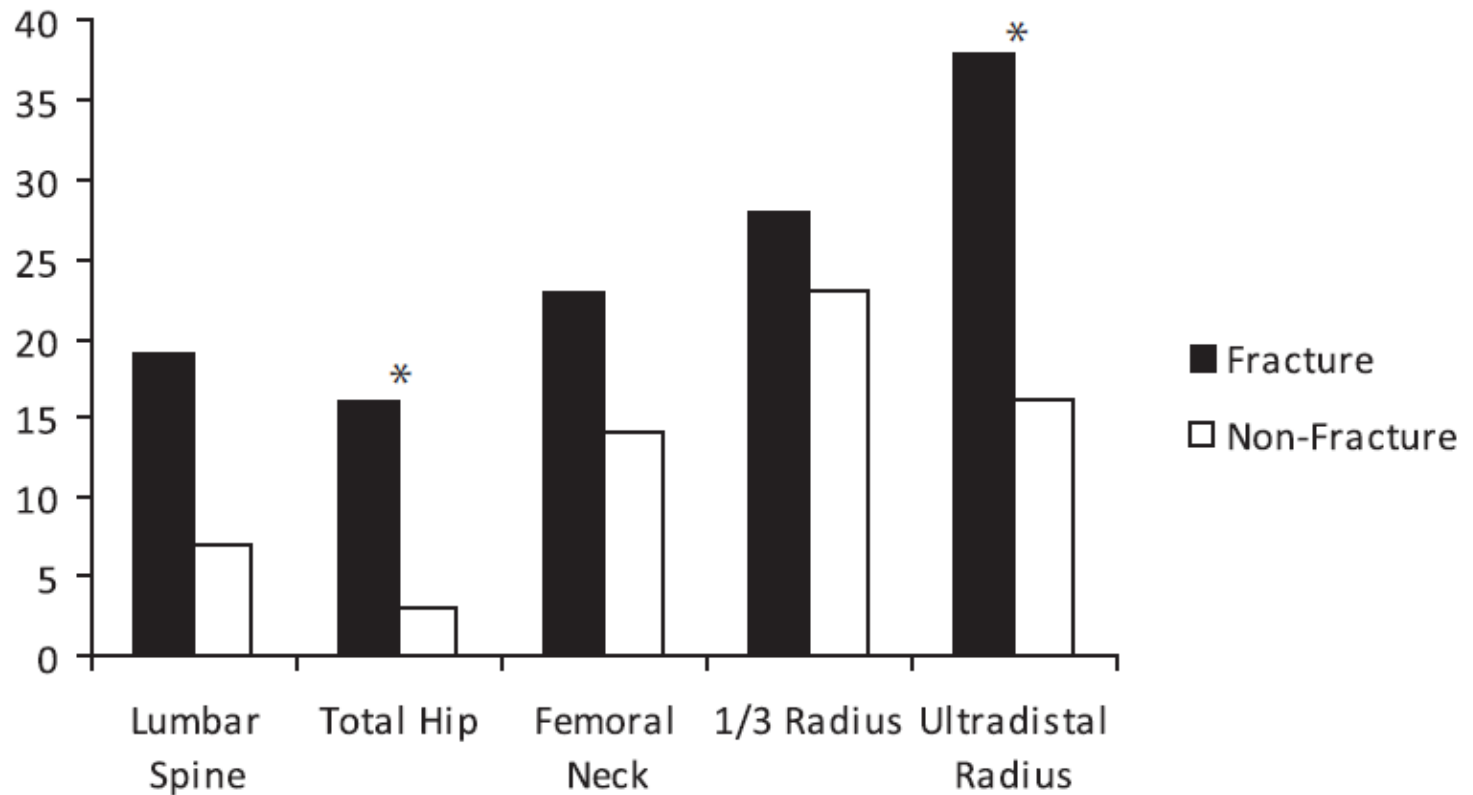


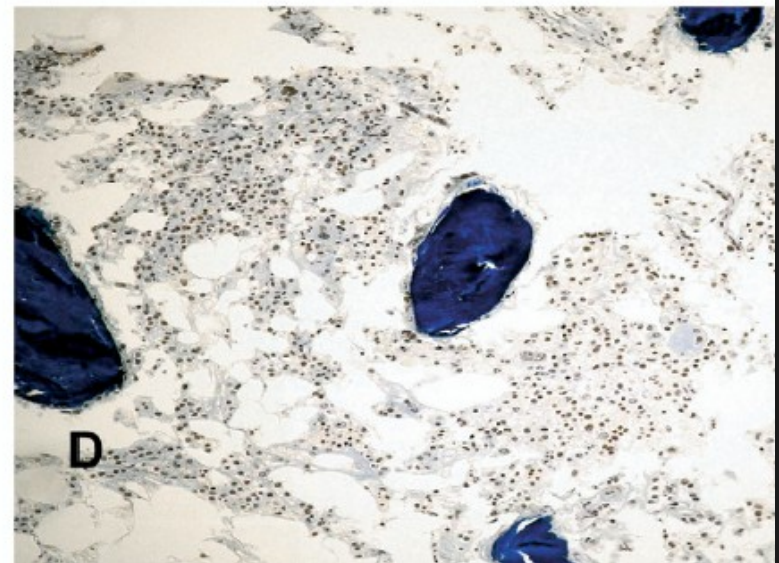
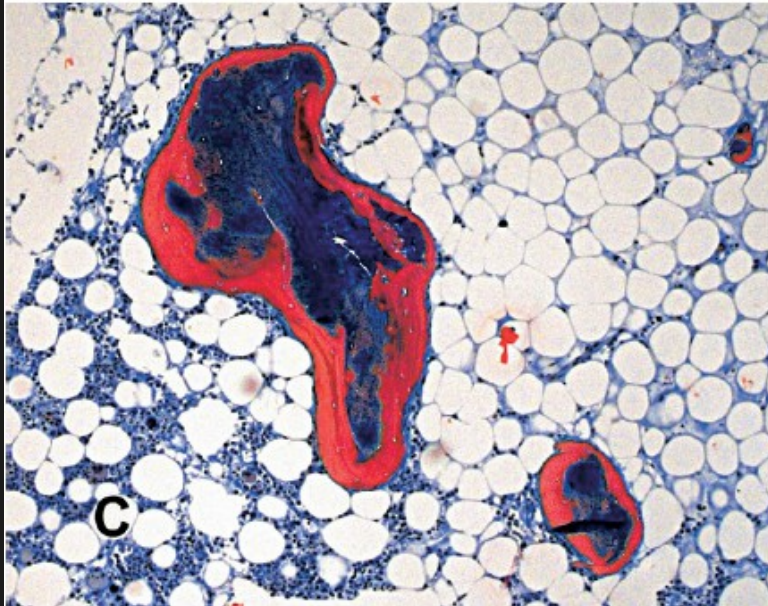
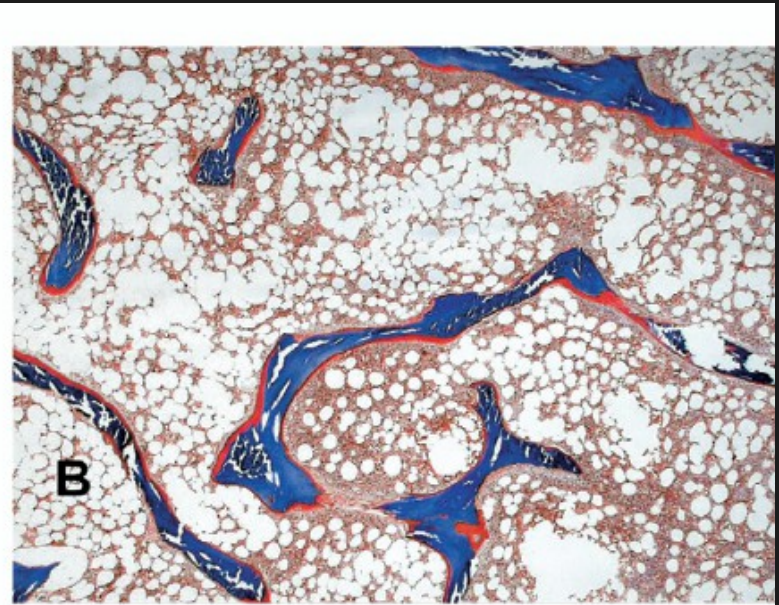
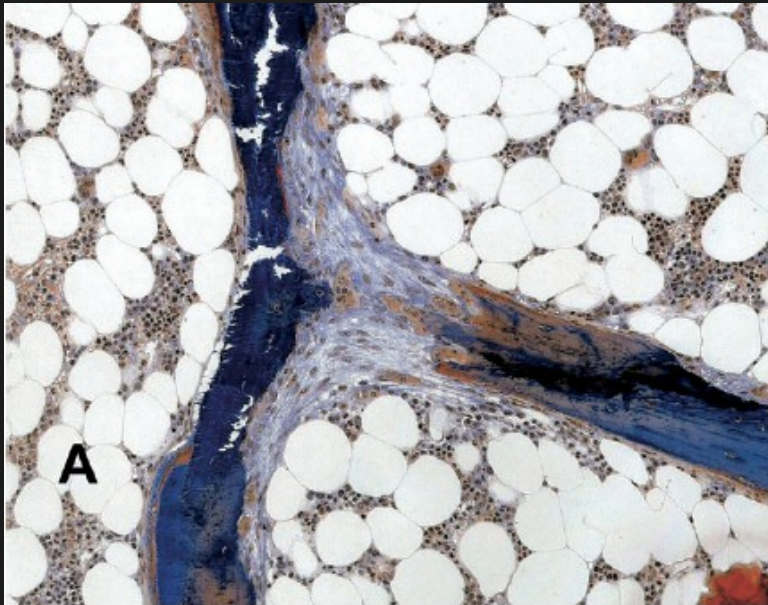
Figure 1. Osteoporosis is significantly more common at the total hip and ultradistal radius in CKD patients with fracture. (* $P < 0.05$).

Nickolas, JASN 2010



OP e Insuficiencia Renal

- **DXA:** Menor capacidad discriminativa
- **Dco alternativo:** Frecuentes otros procesos que disminuyen DMO
- **Marcadores bioquímicos:** Utilidad limitada (sólo FA, FAO, FART?)





Clasificación TMV

Box 1. Renal Osteodystrophy and the TMV Classification of Bone Histology

- Turnover
 - ◇ Low
 - ◇ Normal
 - ◇ High
- Mineralization
 - ◇ Normal
 - ◇ Abnormal
- Volume
 - ◇ Low
 - ◇ Normal
 - ◇ High

Note: The TMV classification system uses 3 key histologic descriptors (bone turnover, mineralization, and volume); additional information is available in Kasiske et al.¹²



Clasificación TMV

Box 1. Renal Osteodystrophy and the TMV Classification of Bone Histology

- Turnover
 - ◇ Low
 - ◇ Normal
 - ◇ High
- Mineralization
 - ◇ Normal
 - ◇ Abnormal
- Volume
 - ◇ Low
 - ◇ Normal
 - ◇ High

Osteoporosis

± Normal

Normal

Bajo

Note: The TMV classification system uses 3 key histologic descriptors (bone turnover, mineralization, and volume); additional information is available in Kasiske et al.¹²



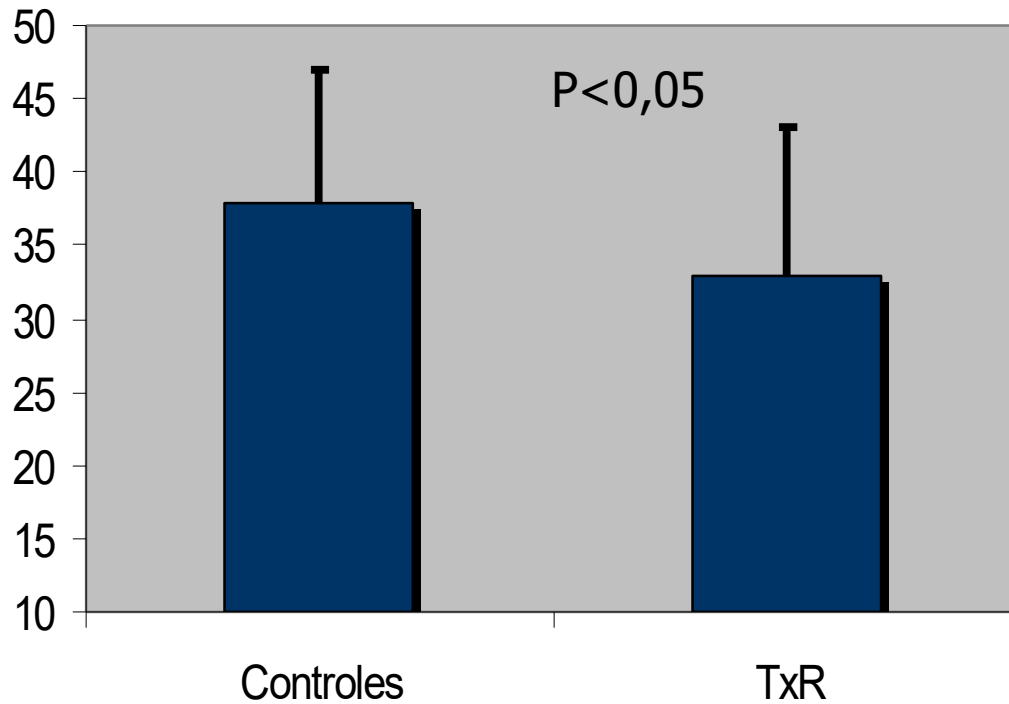
Osteoporosis en TxR

Factores determinantes

- **Alteración previa al Tx**
 - Osteopatía
 - HPPT persistente !
- **Efectos del Tx y otras enfermedades**
 - Inmovilización
 - Deficiencia vitamina D

Metabolismo vit D post TxR

1,25(OH)₂D₃ en Tx normofuncionante



A pesar de....

PTH ↑
P ↓

Riancho et al, Min Electrolyte Metab 1988

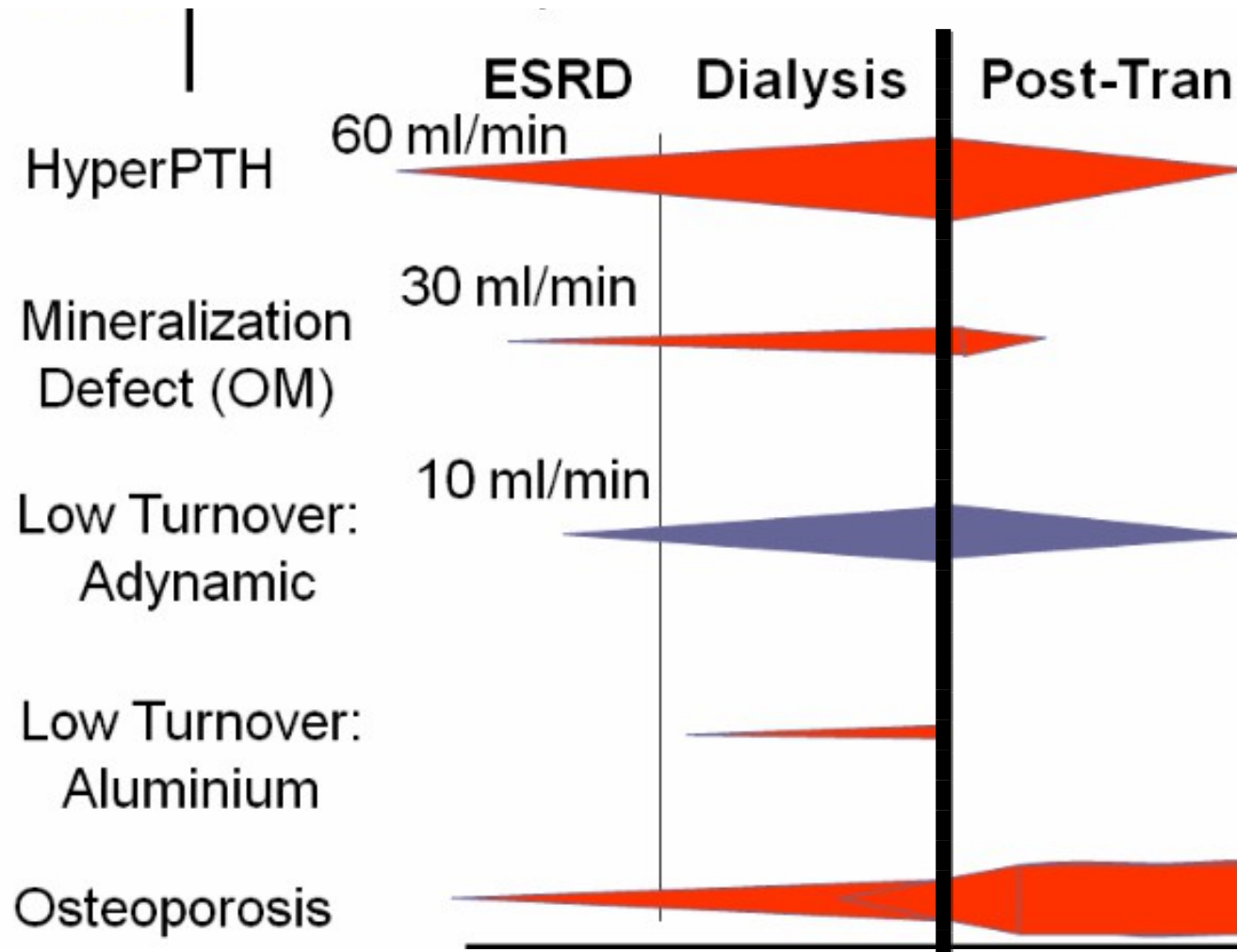


Osteoporosis en TxR

Factores determinantes

- **Alteración previa al Tx**
 - Osteopatía
 - HPPT persistente!
- **Efectos del Tx y otras enfermedades**
 - Inmovilización
 - Deficiencia vitamina D
 - Hipofosfatemia
 - Otros
- **Efectos del tto post Tx** (inmunosupresores, corticoides,....)
- **Deterioro función renal post Tx**

Osteodistrofia en IR y tras TxR



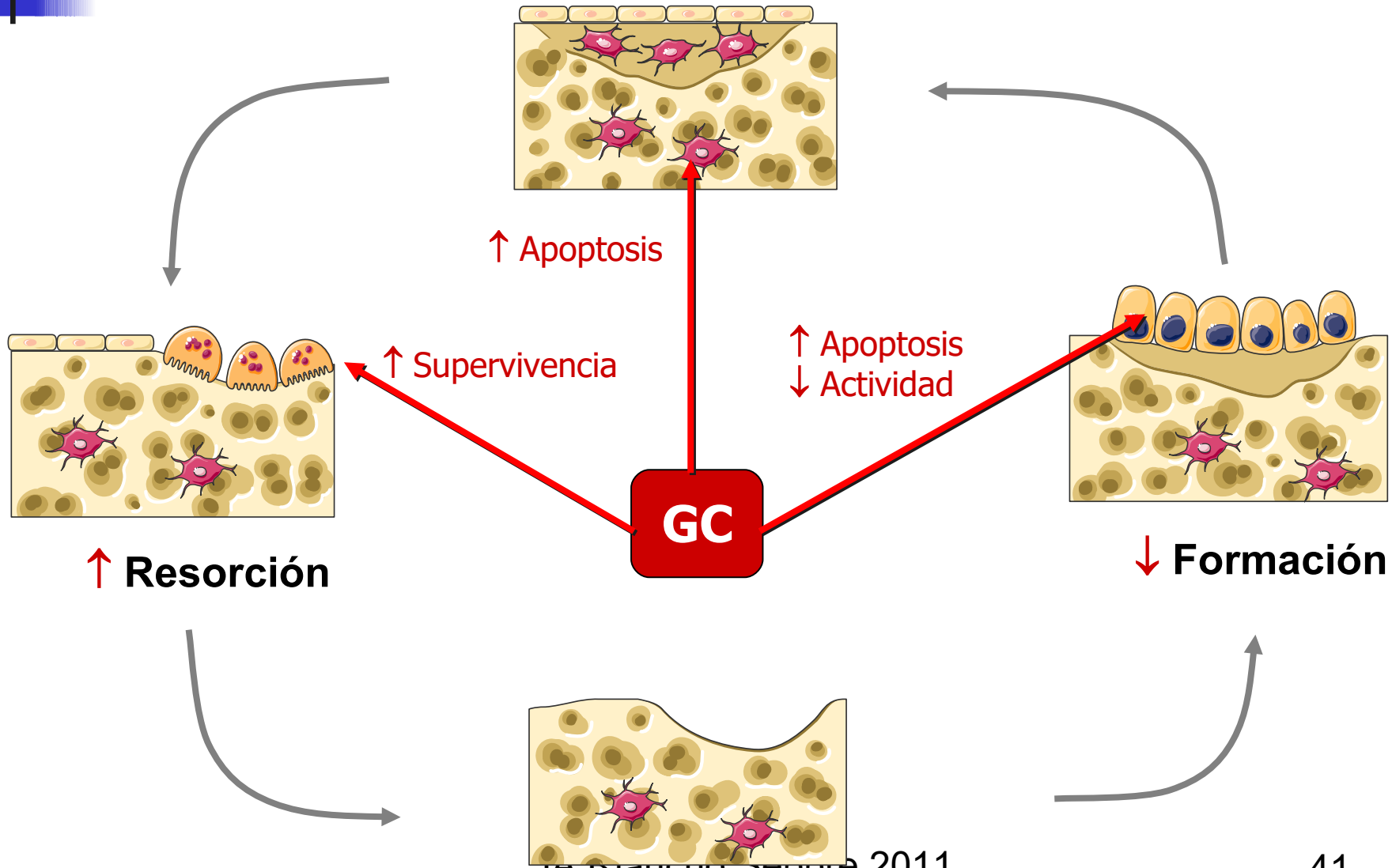


DXA tras TxR

- **90's: caída ~10 % al año**

- **Actuales: ~3%**

Glucocorticoides





Osteoporosis en TxR

Factores relacionados con DXA

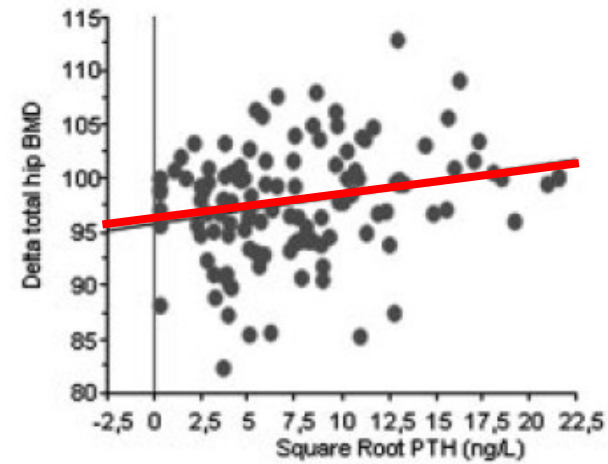
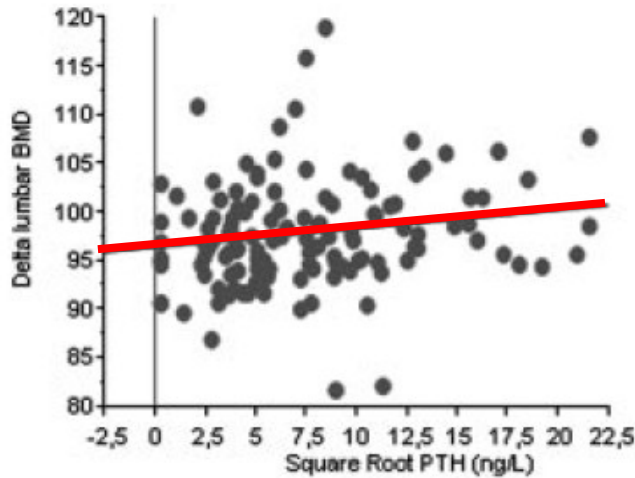
	Columna	Fémur
Varón	0.28	0.11
Edad	ns	-0.004
Peso	ns	0.004
PTH	ns	-0.13
Calciuria	-0.03	ns
1,25(OH)D	-0.002	ns

97 TxR > 6 m (media 9,5 años)

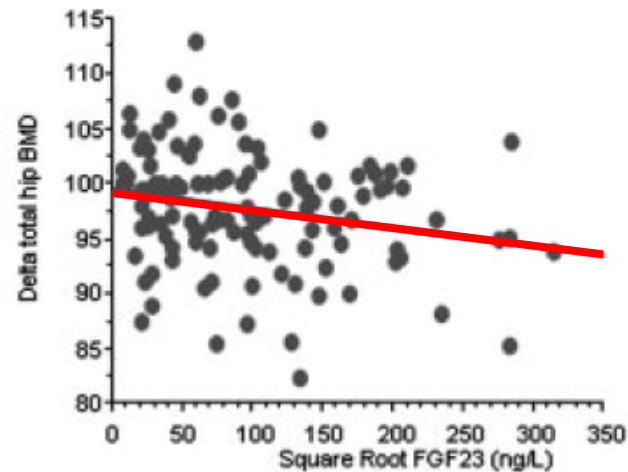
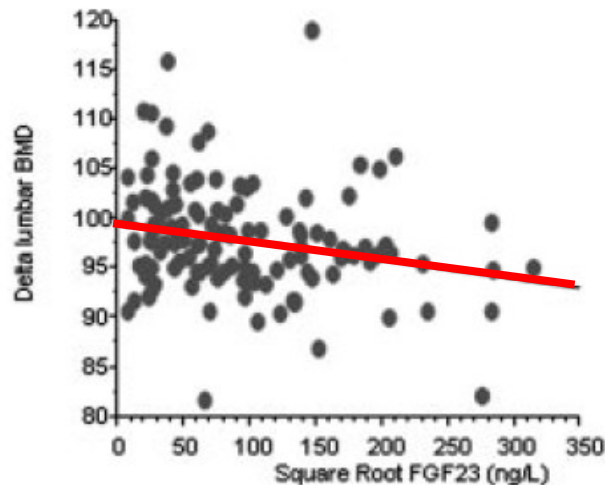
Lim Transplantation 2009

PTH, FGF23 y DMO post TxR

PTH



FGF23



Kanaan, Clin J Am Soc Nephrol 2010

Fracturas tras TxR

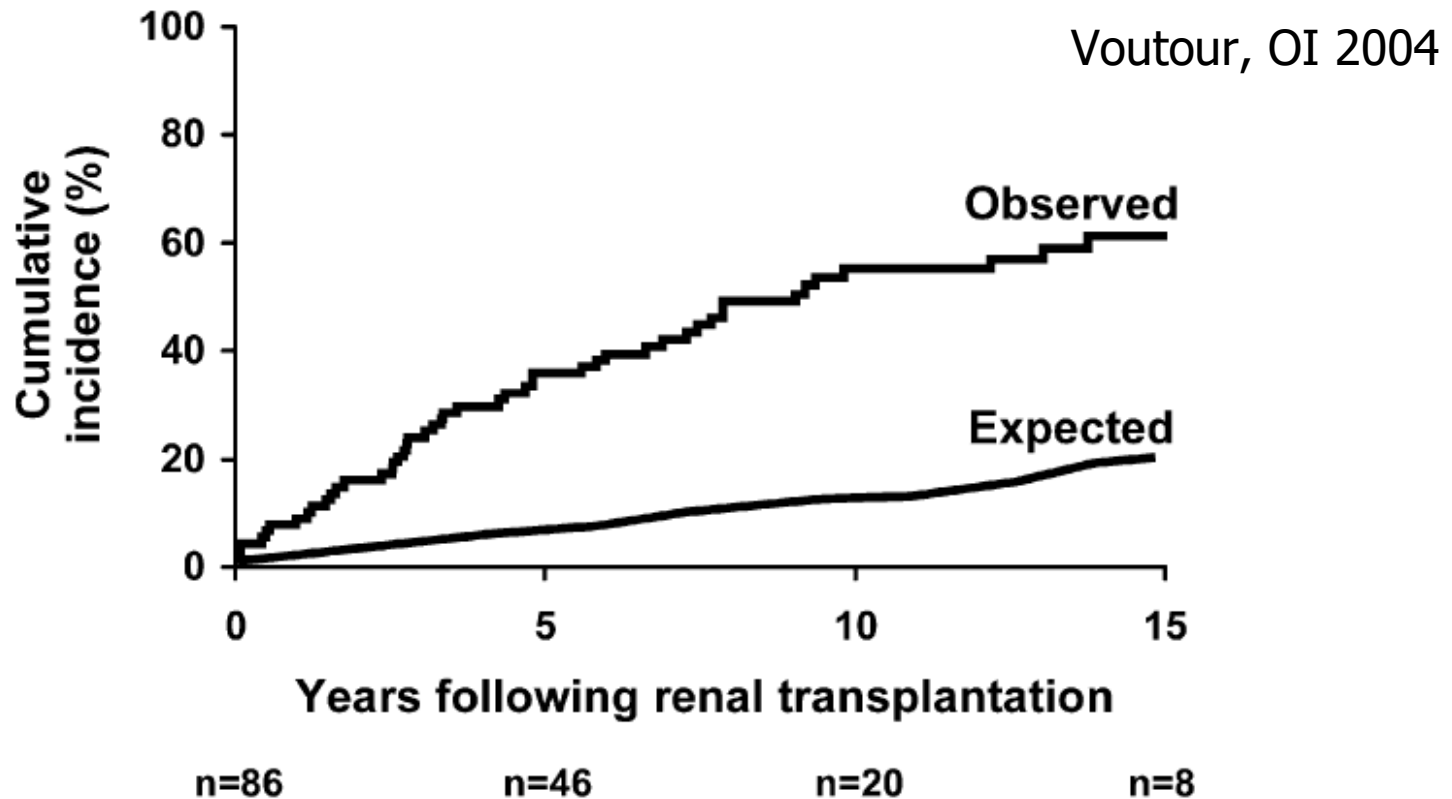


Fig. 1 Observed versus expected cumulative incidence of any new fracture among Olmsted County, Minn., USA, residents who received their first renal transplant in 1965–1995 ($P < 0.001$). In this



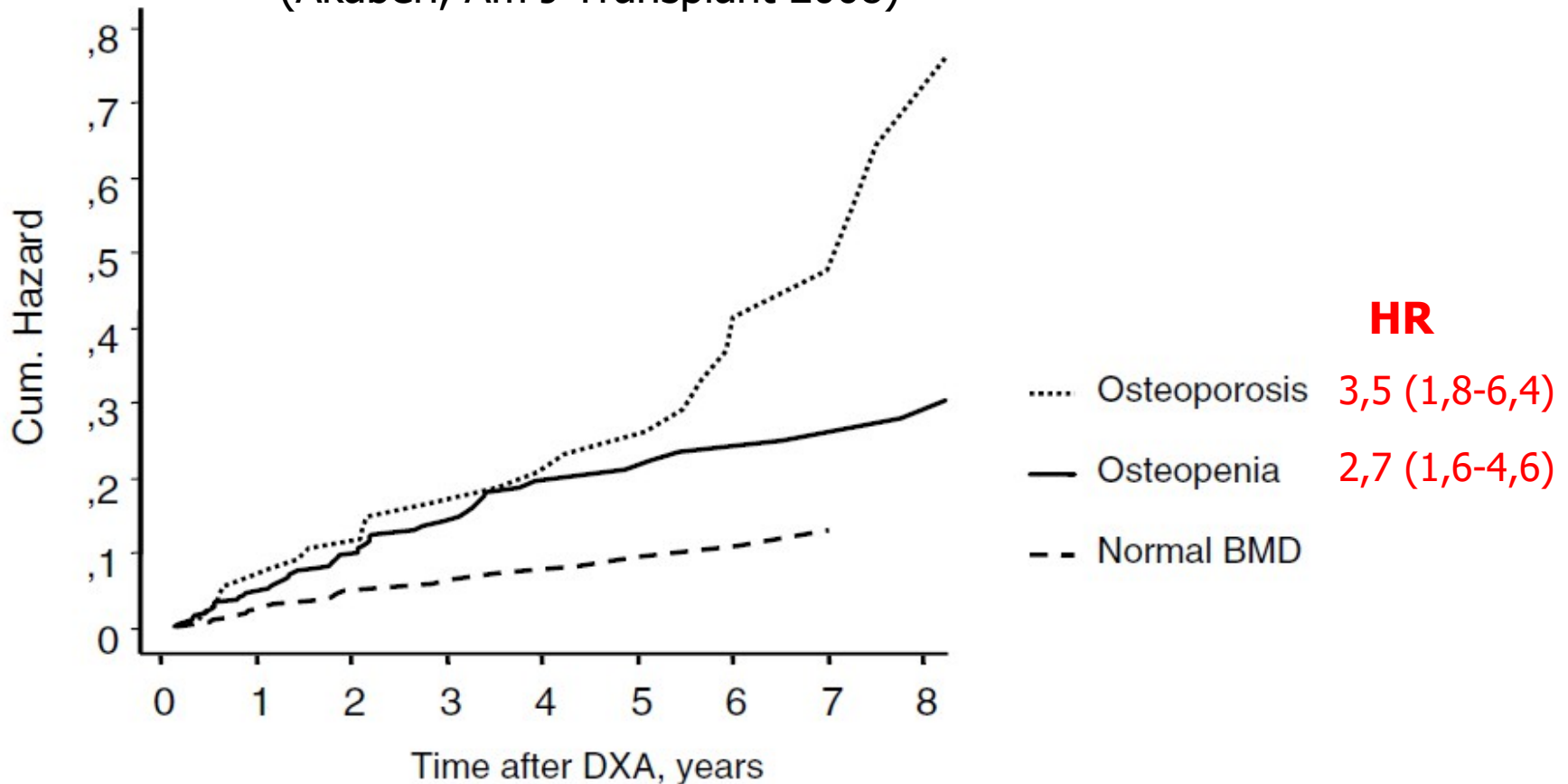
Fracturas tras TxR

Voutour, OI 2004

Skeletal site	Both sexes		
	Obs	Exp	SIR (95% CI)
Skull/face	2	1.03	1.9 (0.2–7.0)
Hands/fingers	5	3.34	1.5 (0.5–3.5)
Distal forearm	4	1.45	2.8 (0.8–7.1)
Other arm	4	1.32	3.0 (0.8–7.7)
Clavicle/scapula/sternum	5	0.79	6.4 (2.1–15)*
Ribs	23	1.54	15.0 (9.5–22)*
Thoracic/lumbar vertebrae	13	0.56	23.1 (12.3–40)*
Pelvis	4	0.23	17.1 (4.7–44)*
Proximal femur	1	0.33	3.1 (0.1–17)
Other leg	10	2.26	4.4 (2.1–8.1)*
Feet/toes	20	2.40	8.4 (5.1–13)*
Any site	49	10.2	4.8 (3.6–6.4)*

DXA y fracturas en TxR

N=238 pacientes transplantados
(Akaberi, Am J Transplant 2008)



Biopsia ósea tras TxR

N=57 (media 4 ½ años post TxR)

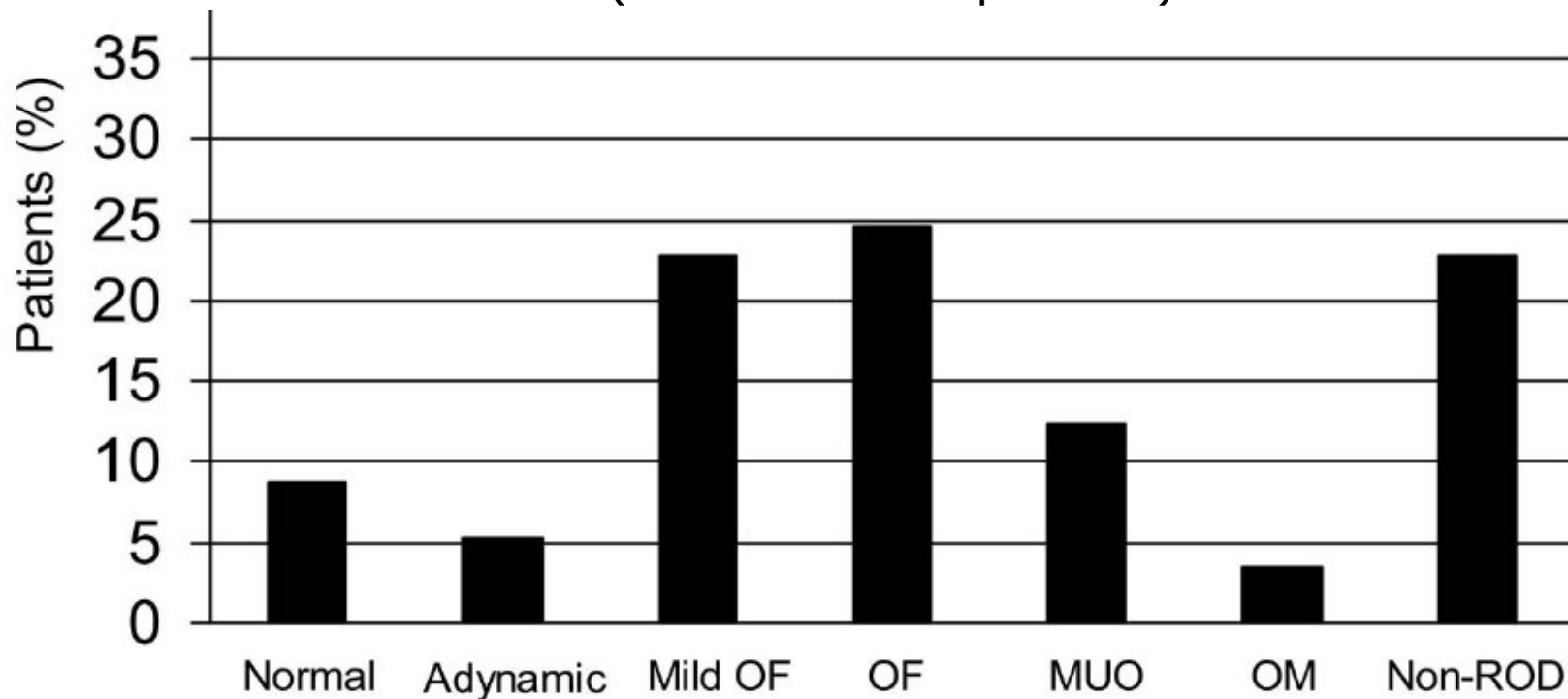


Figure 1. Histologic subgroups of bone disease after kidney transplantation. Distribution of bone histologic lesions observed posttransplantation. Histologic categories included normal, adynamic, mild osteitis fibrosa (mild OF), osteitis fibrosa (OF), mixed uremic osteodystrophy (MUO), osteomalacia (OM), and nonrenal osteodystrophy (Non-ROD). The non-ROD group included patients who would be classified as having osteoporosis without other renal-associated bone pathology. Data from Lehmann et al.¹⁶

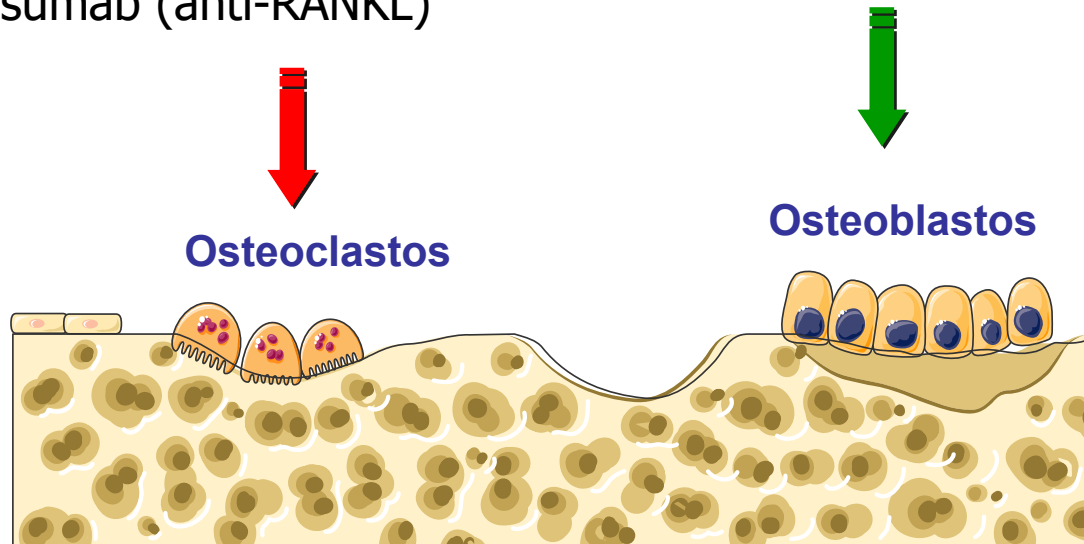
Fármacos Osteoporosis

Anti-resortivos

- (Calcio, vitamina D)
- Calcitonina
- Estrógenos
- SERMs: raloxifeno, bazedoxifeno
- Bisfosfonatos: alendro, risedro, ibandro, zole, otros
- Ranelato estroncio
- Denosumab (anti-RANKL)

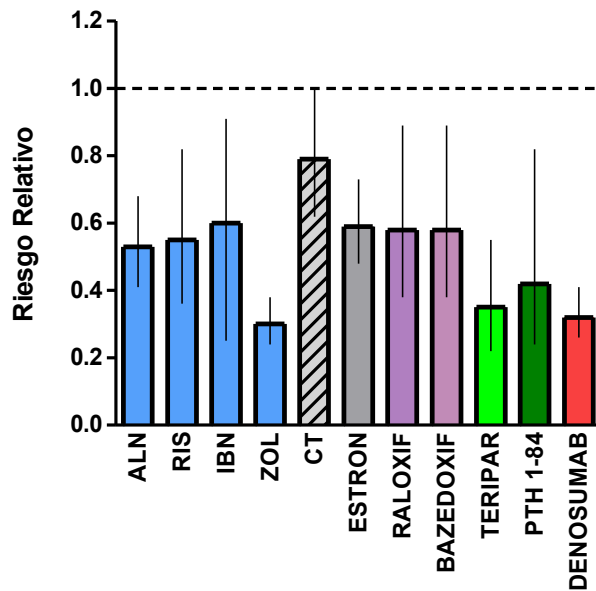
Anabólicos

- PTH: teriparatida (1-34), PTH
- Ranelato estroncio?

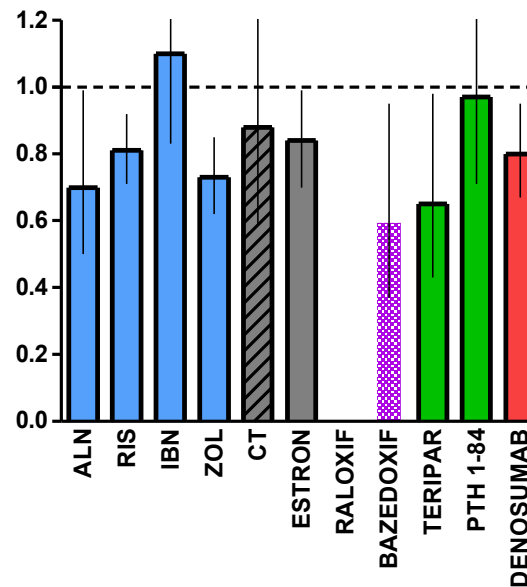


Reducción Riesgo Fractura

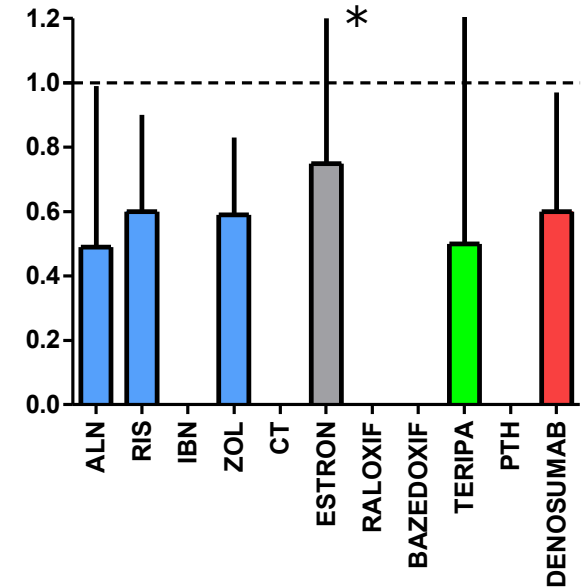
Vertebrales



No-Vertebrales



Cadera



Boonen, OI 2005
 Kanis, I OI 2008
 Mc Lean, I Ann Int Med 2008
 Reginster, JCEM 2005
 Greenspan, Ann Intern Med 2007
 Cummings, NEJM 2009
 Silverman, JBMR 2008



Bisfosfonatos

- **Vía oral:**

- Alendronato (semanal)
- Risedronato (semanal, 2x mensual)
- Ibandronato (mensual)

- **Vía iv:**

- Zoledronato (anual)
- (Pamidronato, ibandronato)

Farmacogenética: FDPS

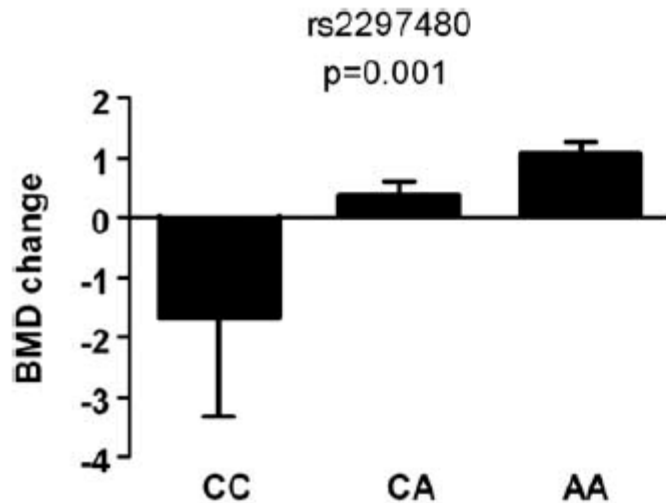
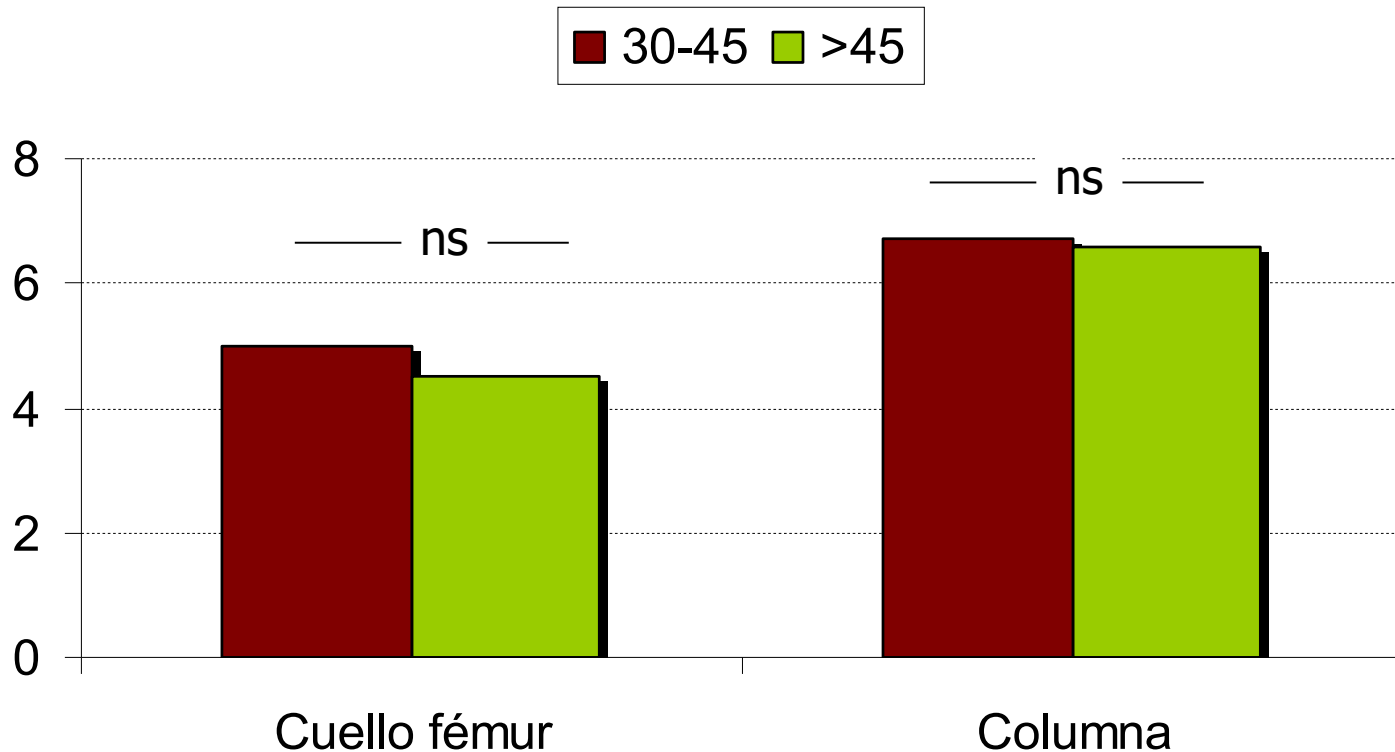


Table 3 Hip BMD changes after antiresorptive drug therapy, according to the rs2297480 genotypes

	<i>Alendronate</i>	<i>Risedronate</i>	<i>Raloxifene</i>
<i>Genotype</i>			
CC	-0.9 ± 3.8 (4)	-4.8 (1)	-0.7 ± 1.0 (5)
CA	0.7 ± 1.5 (40)	-0.5 ± 1.5 (13)	1.1 ± 1.7 (18)
AA	1.3 ± 1.7 (61)	0.5 ± 2.3 (24)	0.5 ± 1.8 (26)
<i>P</i> -value	0.011	0.017	0.7
<i>r</i> ² (%)	6.1	14.6	0.3

Abbreviation: BMD, bone mineral density.

Efecto ALN en DMO según GFR



Datos del FIT. Jamal, JBMR 2007

RIS y Frx vertebrales según GFR

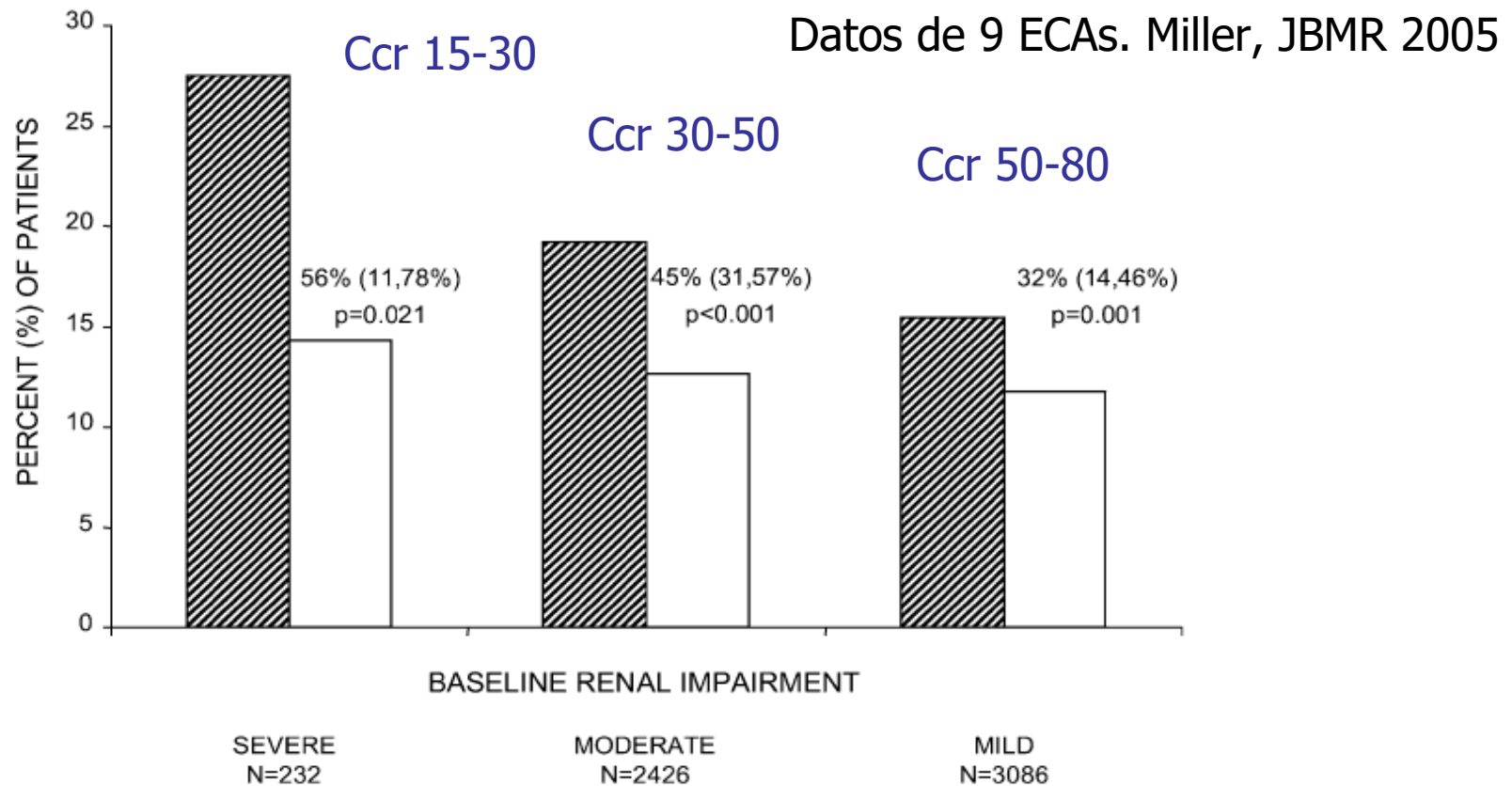
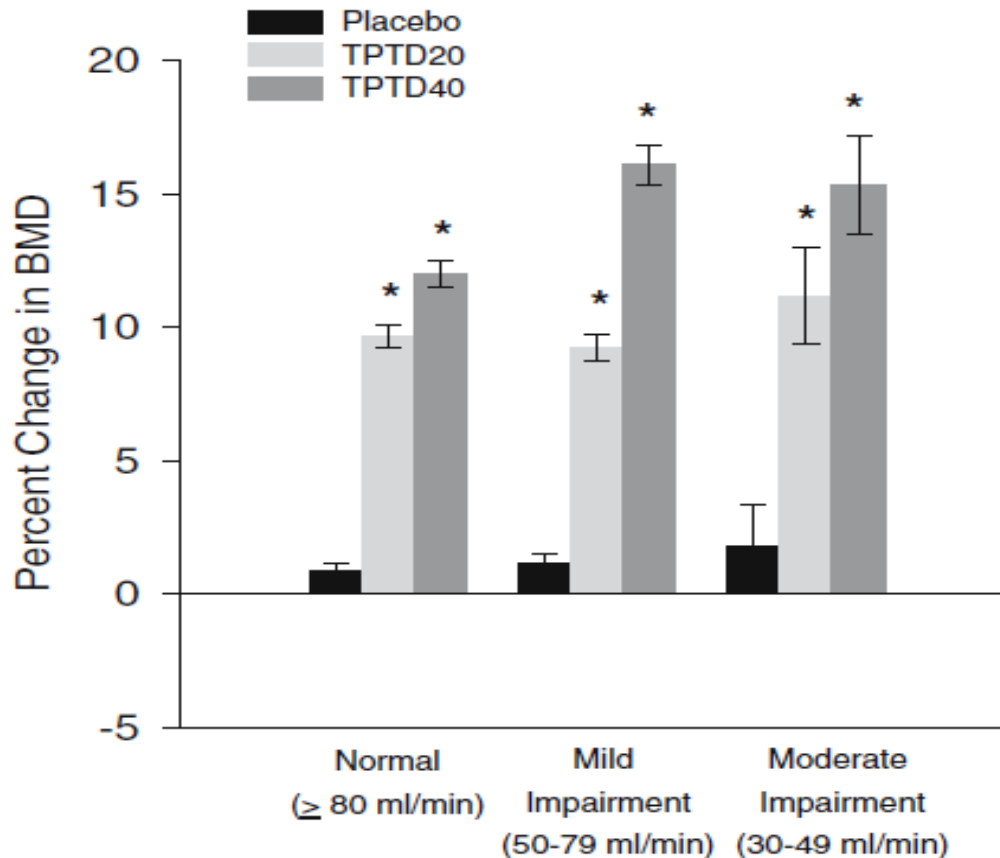


FIG. 2. Percentages of patients in the placebo (cross-hatched bars) and risedronate 5 mg (white bars) treatment groups with new vertebral fractures within each renal impairment subgroup.

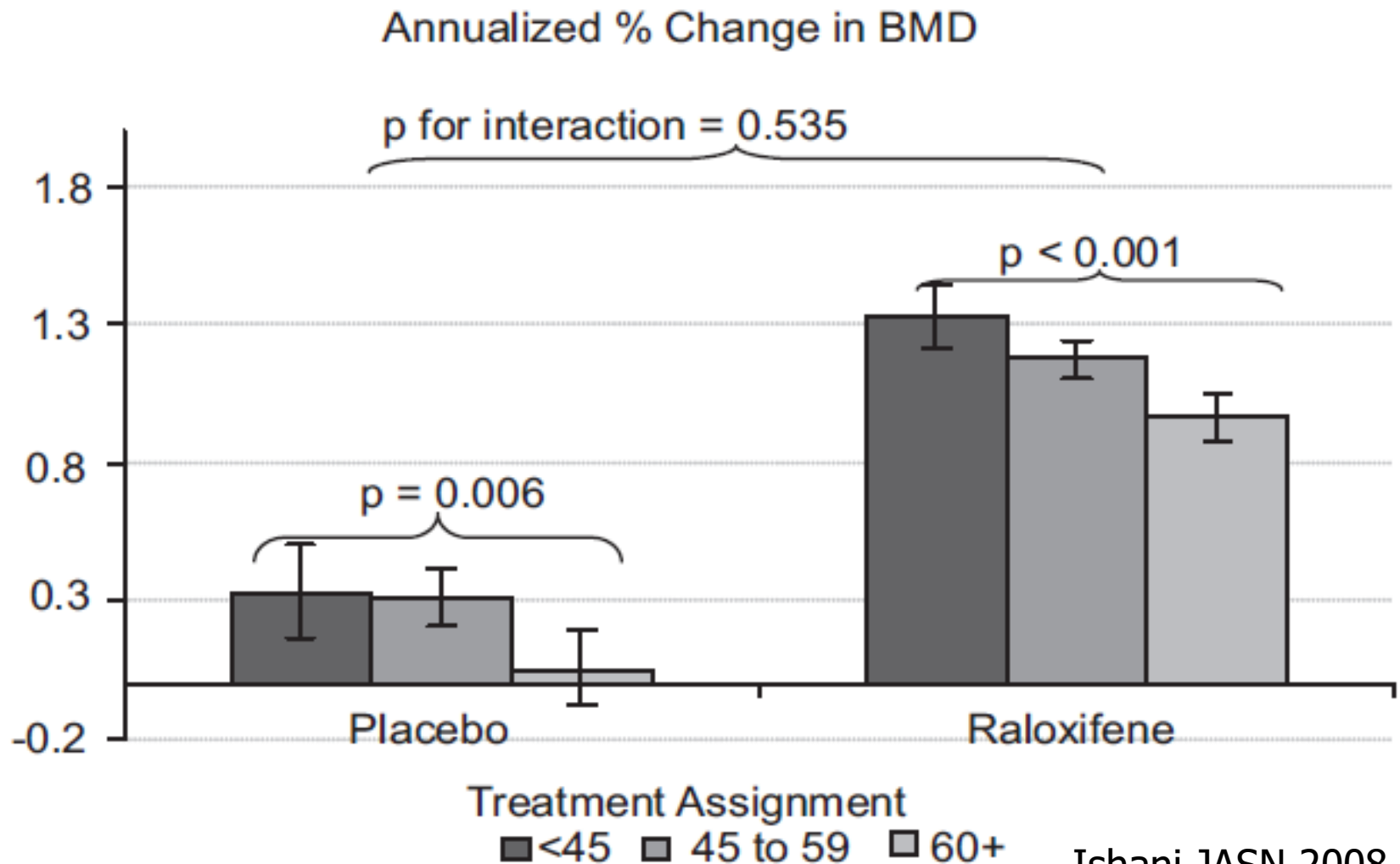
PTH y DMO según GFR

Lumbar Spine BMD (18 months)



Miller, OI 2007

Raloxifeno y DMO según GFR



Ishani JASN 2008

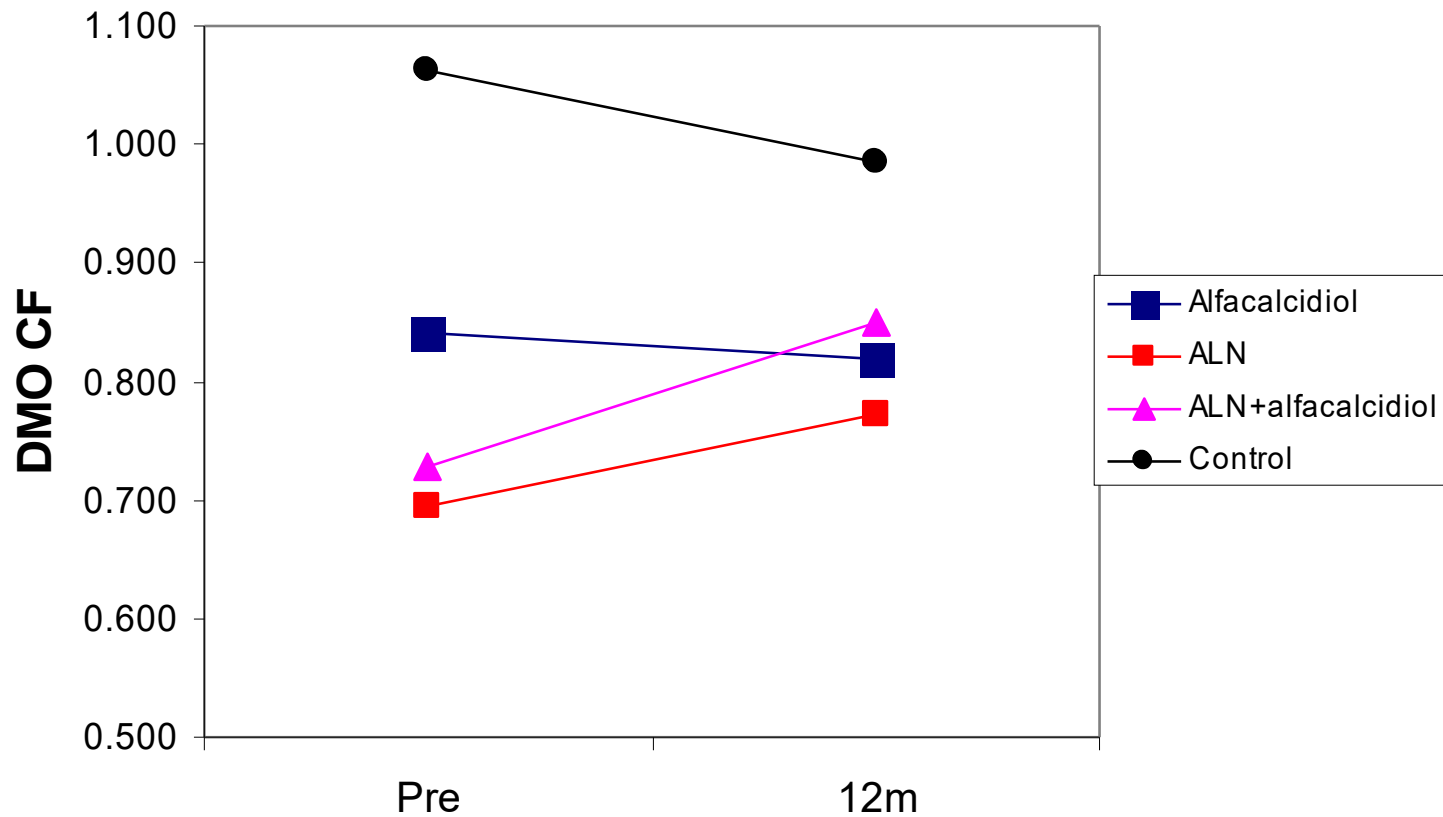


DMAb y Frx según GFR

Ccr	Frx Vert	Frx No-Vert
>90	0,3 (-0,2-0,7)	0,9 (0,5-1,5)
90-60	0,2 (0,1-0,3)	0,7 (0,5-0,9)
60-30	0,4 (0,3-0,6)	0,9 (0,7-1,2)
30-15	0,3 (0,1-5,1)	0,5 (0,1-7,3)

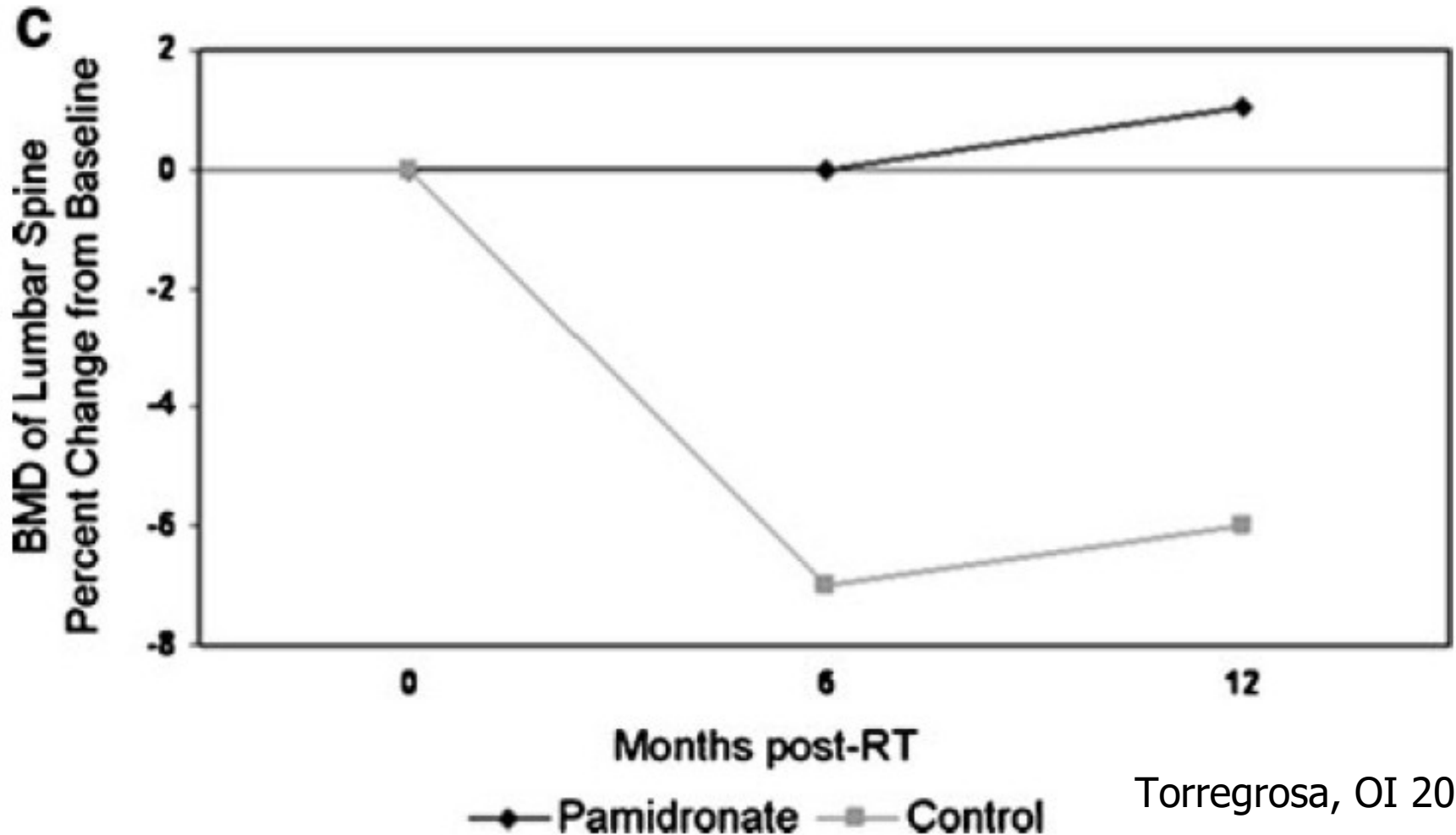
Jamal, JBMR 2011

ALN, alfacalcidiol y DMO en TxR



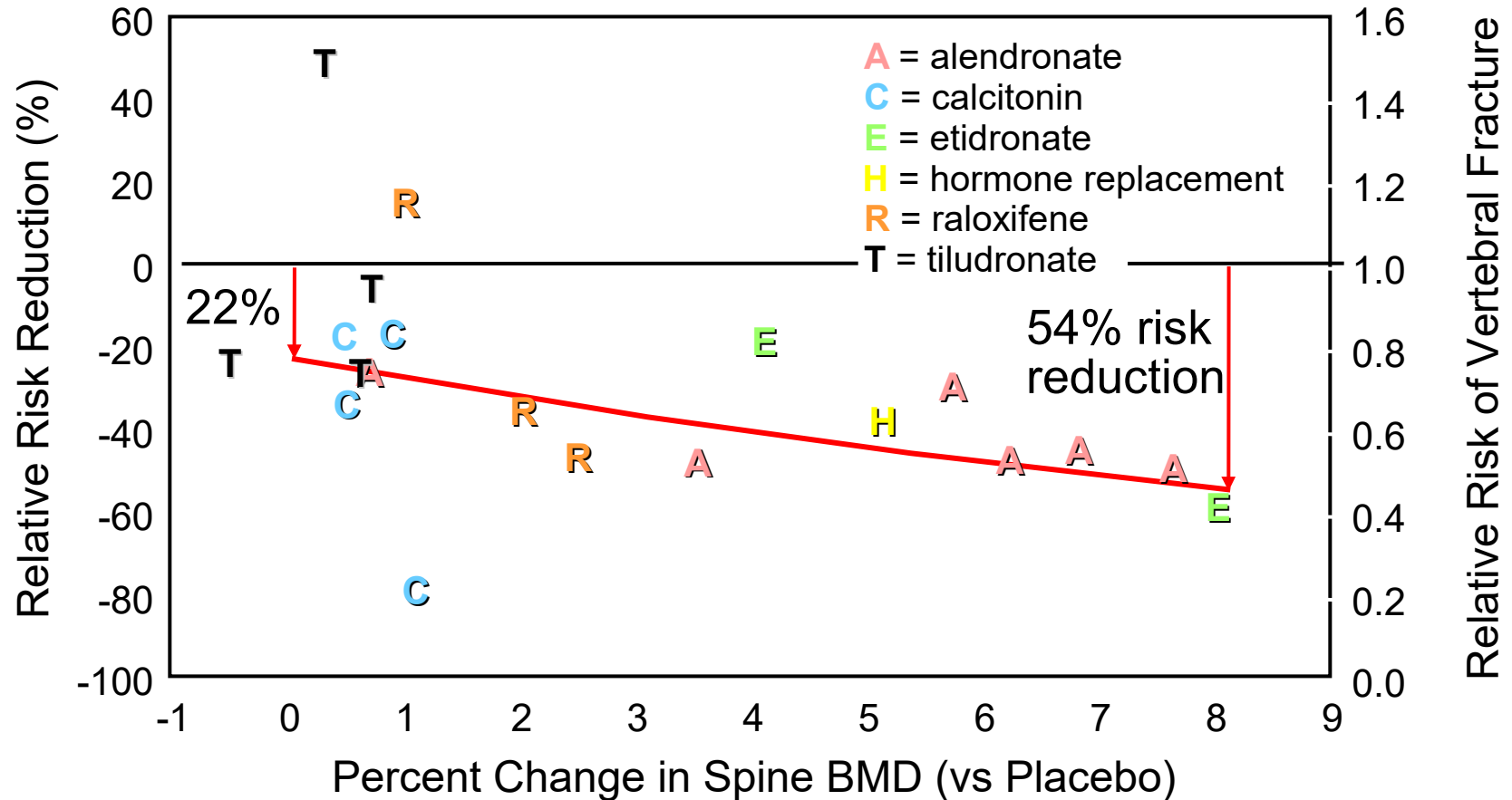
Trabulus, Transplant Proc 2008

Pamidronato tras TxR



Torregrosa, OI 2011

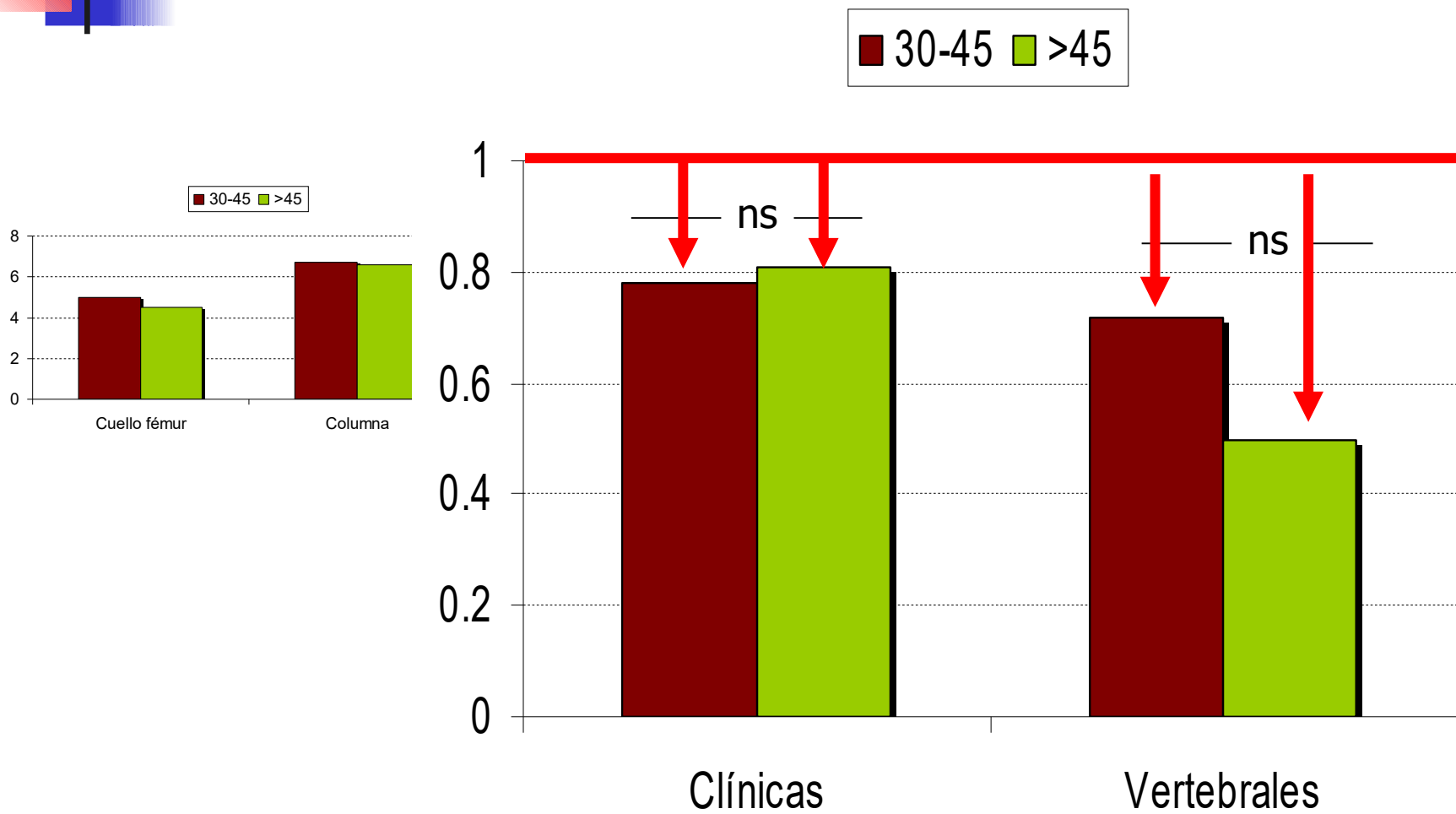
Efecto sobre BMD y Frx



$r^2: \sim 0,1-0,4$ según tto

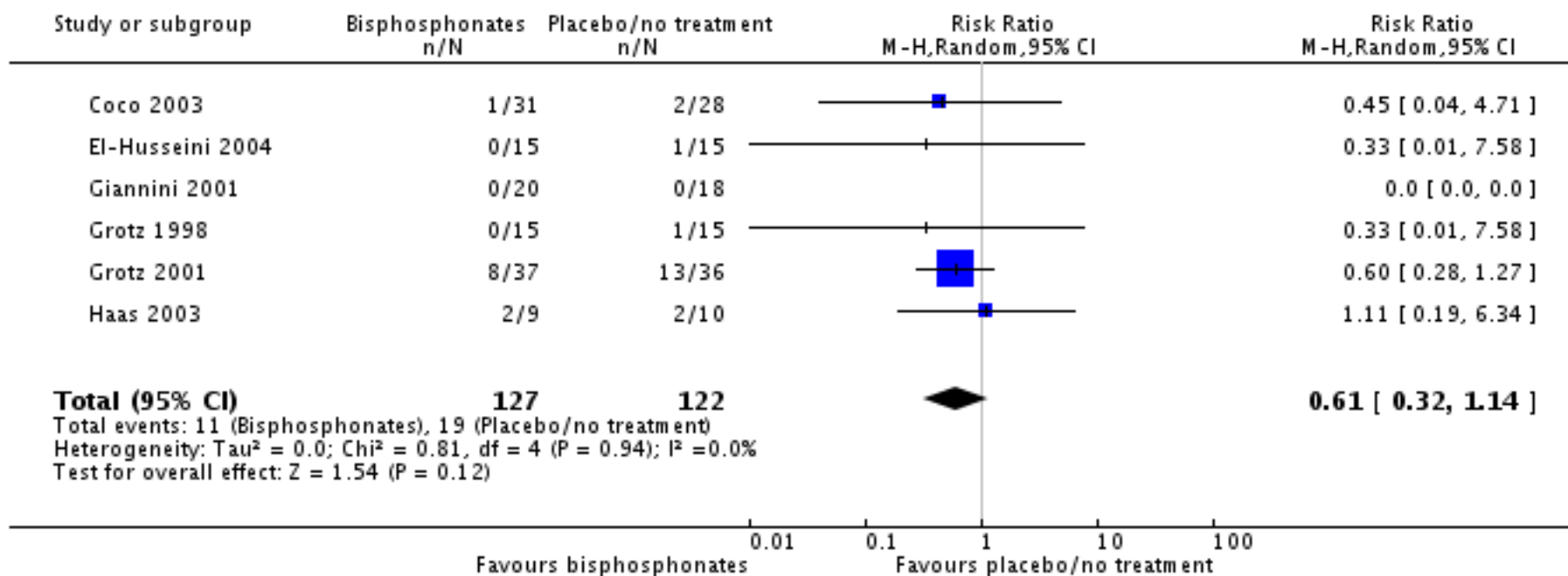
Wasnich *J Clin Endocrinol Metab* 2000

ALN y riesgo Frx según GFR



BPs tras TxR: fracturas

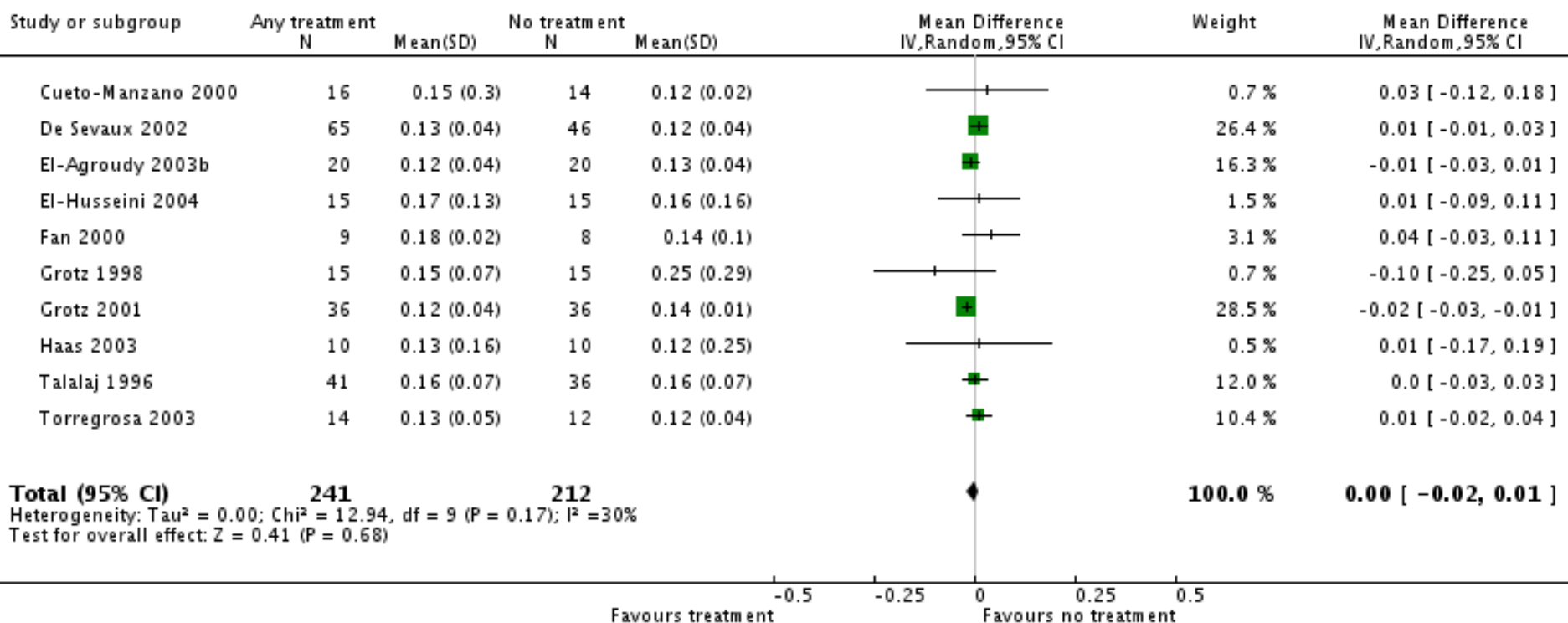
Review: Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients
 Comparison: 2 Bisphosphonates versus placebo or no treatment
 Outcome: 2 Fracture at any site



Palmer, Cochrane Rev 2007

TTo tras TxR: creatinina

Review: Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients
 Comparison: 7 Any treatment versus no treatment
 Outcome: 11 Plasma creatinine at end of treatment

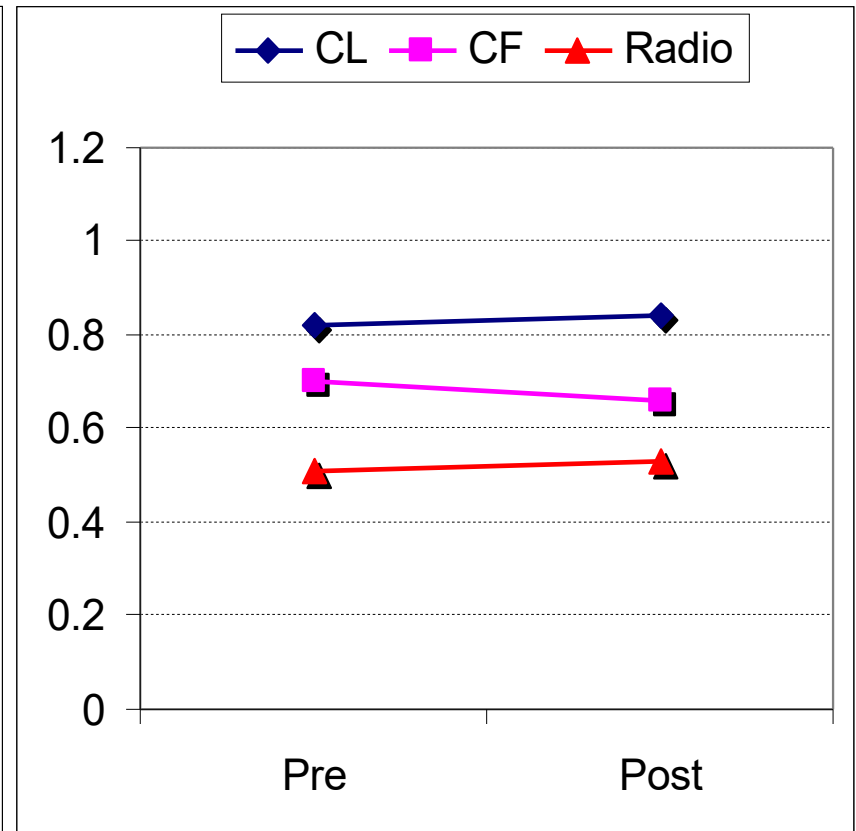
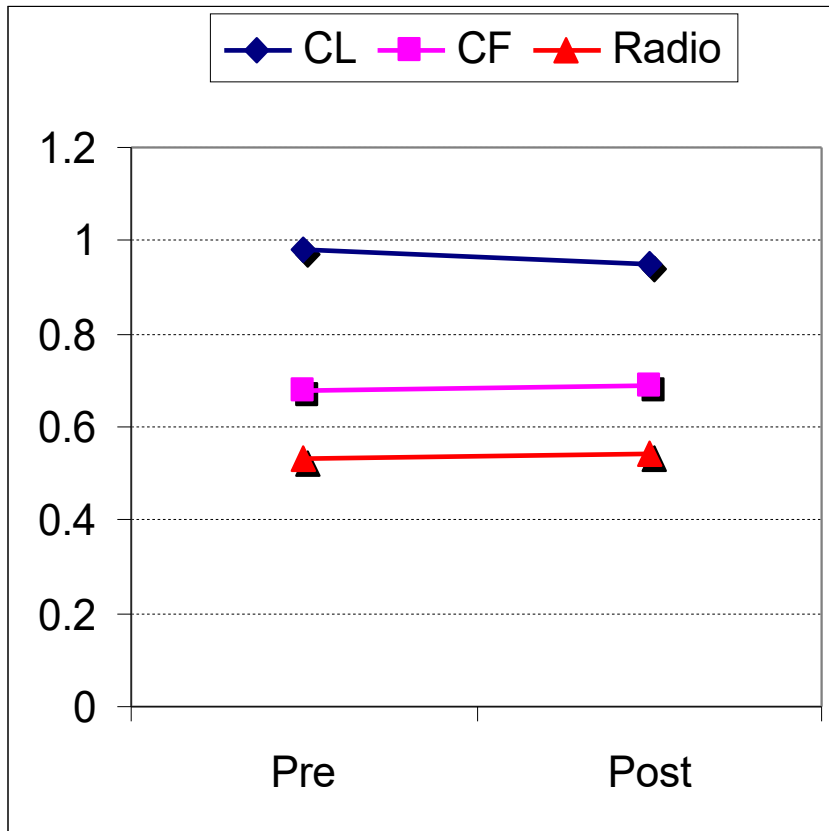


Palmer, Cochrane Rev 2007

Teriparatida tras TxR

Teriparatida

Placebo





Ajuste Tto OP según GFR

- **Hasta 30 ml/min:**
 - Estándar: BP, SERM, PTH,.. No precisa cambios
- **15-30 ml/min:**
 - BPs vo: dosis estándar
 - BPs iv: reducir 50%?, aumentar tiempo infusión
 - Dmab: dosis estándar
- **<15 ml/min:**
 - BPs vo?, 1/2 iv?, Dmab?, PTH ??, biopsia..

OP post TX: prevención y TTo



**DXA
Clínica
Rx columna**

- *Mujer >60 años*
- *T/Z <-2*
- *Corticoides++*
- *Frax perif o vertebrales*

Riesgo moderado

Riesgo alto

PTH < 500

PTH > 500

No sospecha EOA

Sospecha EOA

Ca+D

Ca+D
BPs*

Biopsia

Otros

OM

EOA

D's

PTH ??

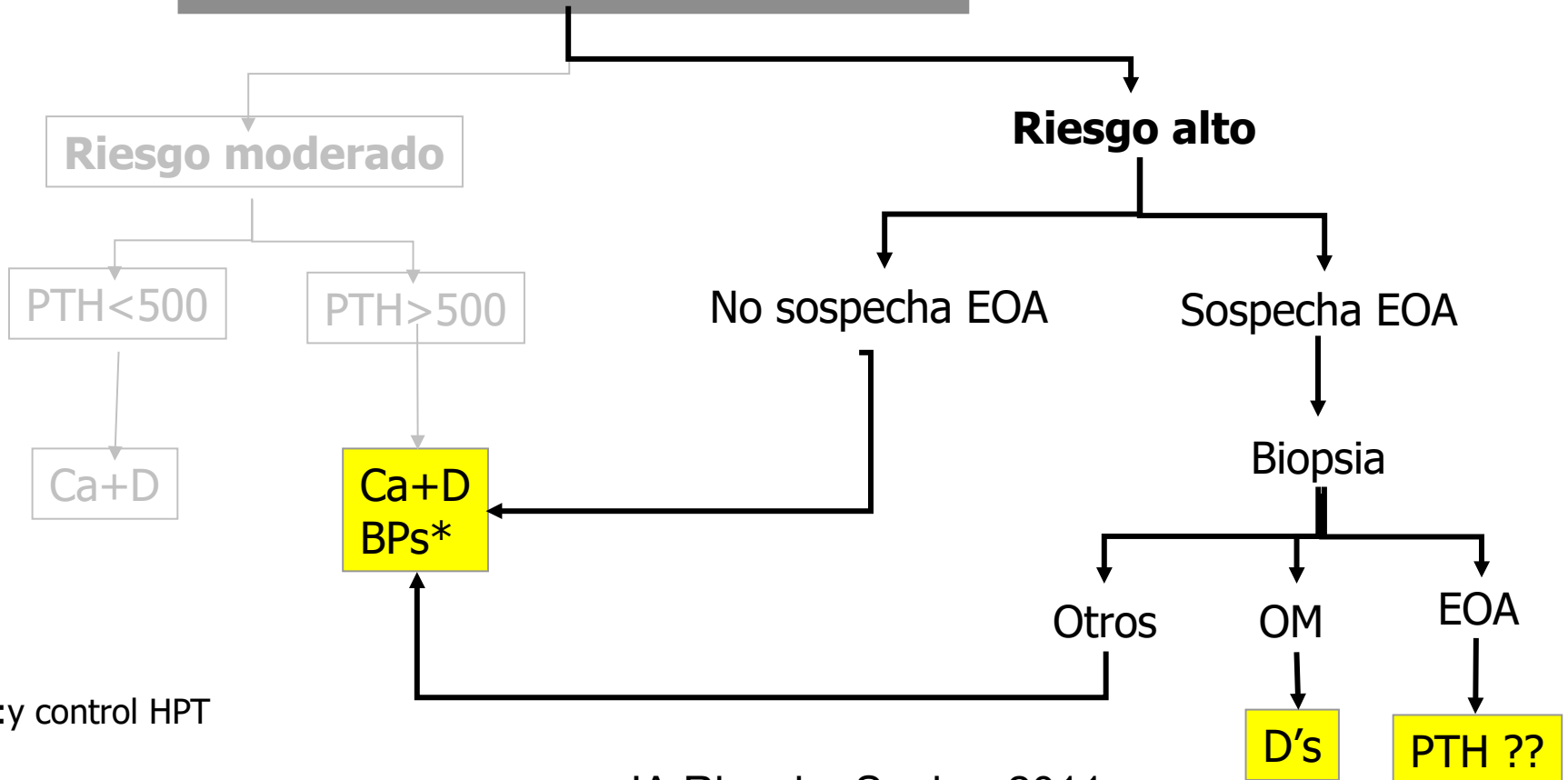
*:y control HPT

(consistente con guía SEN,
Torregrosa et al 2011)

JA Riancho Sepbre 2011

OP post TX: Tto Frx

Fracturas periféricas o vertebrales



*:y control HPT