



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
OSTEOPOROSIS: PREVENCIÓN Y
TRATAMIENTO EN LA MUJER

Autora: Teresa Baz Rullán

Tutora: Francisca Gómez Oliver

Convocatoria: Febrero 2016-2017

ÍNDICE

1	RESUMEN	3
2	INTRODUCCIÓN	3
2.1	Osteoporosis.....	3
2.2	Epidemiología de la osteoporosis	4
2.3	Relevancia clínica y social.....	4
2.4	Factores de riesgo	4
2.5	Diagnóstico	5
2.6	Fisiología y regulación del hueso	5
3	OBJETIVOS.....	7
4	MATERIALES Y MÉTODOS	7
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
5.1	TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	8
5.2	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	9
5.2.1	BIFOSFONATOS.....	10
5.2.2	TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO (THS)	13
5.2.3	MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS (SERMs)	13
5.2.4	DENOSUMAB	15
5.2.5	TERIPARATIDA	16
5.2.6	RANELATO DE ESTRONCIO	16
5.2.7	FÁRMACOS EN DESARROLLO.....	17
6	CONCLUSIONES	18
7	BIBLIOGRAFÍA	19

1 RESUMEN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más común en mujeres postmenopáusicas caracterizada por la pérdida de masa ósea y consecuentemente el aumento del riesgo de fracturas. Su diagnóstico precoz es esencial para poder aplicar medidas y frenar así la pérdida de masa ósea. Su tratamiento puede ser tanto no farmacológico como farmacológico. Dentro del tratamiento no farmacológico se sitúan las medidas preventivas destinadas a aumentar la calidad de vida del paciente y disminuir el riesgo de fracturas. Implica modificar una serie de hábitos de vida capaces de reducir aquellos factores de riesgo modificables como por ejemplo la adecuada ingesta de calcio y vitamina D con la dieta. Por otra parte, el arsenal terapéutico farmacológico incluye fármacos antirresortivos, anabólicos y de acción mixta, que actúan a diferentes niveles a través de distintos mecanismos modificando los sistemas reguladores de la homeostasis del hueso. En cualquier caso, el objetivo es conseguir frenar y/o enlentecer la pérdida de hueso que causa la osteoporosis.

ABSTRACT: Osteoporosis is the most common metabolic bone disease in postmenopausal women characterized by loss of bone mass and consequently, in the increase of risk factors. Early diagnosis is important in order to carry out measures and stem the loss of bone mass. We can find both pharmacological and non-pharmacological treatments. Within the non-pharmacological treatment there are preventive measures intended to increase the patient's quality of life and reduce the risk of fractures. It involves modifying a series of life's habits that can reduce those modifiable risk factors such as the adequate intake of calcium and vitamin D in the diet. On the other hand, pharmacological treatment includes anticatabolic drugs, anabolic drugs, and joint action, which act at different levels through different mechanisms by modifying the regulatory systems of bone homeostasis. In any case, the aim is to either stem and or slow down the bone loss that causes osteoporosis.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone al riesgo de fracturas. La resistencia ósea refleja la integración de dos factores, la densidad y la calidad óseas¹. Mientras que la *densidad ósea* está determinada por

la cantidad máxima de masa ósea y la magnitud de su pérdida, la *calidad ósea* depende de la arquitectura, del recambio óseo, de la acumulación de microlesiones y de la mineralización.

2.2 Epidemiología de la osteoporosis

La osteoporosis se denomina epidemia silenciosa ya que no manifiesta síntomas hasta que la pérdida de hueso es tan importante como para que aparezcan fracturas, y esto habitualmente ocurre en mujeres mucho después de la menopausia. En España, aproximadamente 2 millones de mujeres padecen osteoporosis, con una prevalencia en la población postmenopáusica del 25% (1 de cada 4). Ocasiona unas 25,000 fracturas cada año, que resultan en unos costes directos de más de 126 millones de euros².

2.3 Relevancia clínica y social

La repercusión socio-sanitaria de la osteoporosis es enorme y se mide en términos de incidencia de las fracturas². Debido al envejecimiento progresivo de nuestra sociedad, podemos considerar que la osteoporosis es un problema de salud emergente. Es importante conocer los factores implicados puesto que el método más eficaz para prevenir las fracturas osteoporóticas es su abordaje precoz³. Las fracturas causadas más frecuentemente por la osteoporosis son vertebrales y de cadera. Las fracturas de cadera suelen ser más tardías que las vertebrales, apareciendo alrededor de los 70 años.

2.4 Factores de riesgo

Como hemos dicho antes, el principal determinante del riesgo de fractura es la cantidad de masa ósea (densidad ósea) y la calidad de la misma. Además, la mayor tendencia a caídas en mujeres de edad avanzada facilita el desarrollo de la fractura en la persona predispuesta.

La cantidad de masa ósea en un momento dado viene determinada por dos hechos: el “pico de masa ósea” que la persona alcanzó en su juventud y la pérdida que haya sufrido posteriormente. El pico de masa ósea se

Tabla 2
Factores de riesgo de fractura

<p>De riesgo alto (≥ 2)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad avanzada (65 años) 2. Peso bajo (IMC < 20 kg/m²) 3. Antecedente personal de fractura/s 4. Antecedente materno de fractura de fémur 5. Corticoides^a 6. Caídas^b <p>De riesgo moderado ($> 1 < 2$)</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Consumo de tabaco y/o alcohol^c 8. Menopausia precoz (45 años) 9. Amenorrea primaria y secundaria 10. Hipogonadismo en el varón 11. Enfermedades y fármacos con capacidad de disminuir la DMO: artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, patología intestinal inflamatoria, celiaquía, malabsorción, hepatopatías, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anorexia y bulimia^d, pacientes con trasplantes sólidos, hidantoínas, retrovirales, anticomiciales, etc.) 12. Factores relacionados con las caídas: trastornos de la visión, psicofármacos, ACV, enfermedad de Parkinson

^a Más de 5 mg/ de prednisona/día y un periodo superior a 3 meses.

^b Más de 2 caídas el último año.

^c Tabaquismo activo y consumo de alcohol $>$ de 3 unidades día; una unidad de alcohol equivale a 8-10 g.

^d Si no está tratada, puede considerarse un riesgo alto de fractura.

alcanza entre los 18 y 25 años y está determinado tanto por factores genéticos como por factores no genéticos⁴.

2.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la osteoporosis, se suele realizar en base a la densidad mineral ósea (DMO) mediante la absorciometría bifotónica de rayos X (DXA). Con la DXA se predice el riesgo de fractura osteoporótica, sobre todo en radio, cadera y columna. Para ello se utiliza la clasificación T o “T-score”: desviación estándar del paciente respecto al pico promedio de masa ósea en adultos jóvenes.

Tabla 2. Criterios densitométricos para mujeres postmenopáusicas de raza blanca (OMS)

T-SCORE	CLASIFICACIÓN
< -2,5	Osteoporosis
Entre -1 y -2,5	Osteopenia
>-1	Normal

Aunque la DMO es el principal determinante de la fuerza ósea, otros factores tanto óseos como no óseos contribuyen al riesgo de fractura global y un gran número de ellos se incluyen en la herramienta “Fracture Risk Assessment Tool”⁵ (FRAX). FRAX calcula la probabilidad absoluta de fractura a los 10 años en un grupo de “fracturas mayores” (fractura clínica vertebral, antebrazo, cadera y húmero) y para la fractura de cadera en solitario, de la que se pueden derivar los umbrales de intervención.

2.6 Fisiología y regulación del hueso

Para poder intervenir terapéuticamente en la osteoporosis, así como para desarrollar nuevos fármacos, es imprescindible conocer la fisiología de la homeostasis del hueso. El hueso es un tejido metabólicamente activo sujeto a un continuo proceso de remodelado, lo que confiere al esqueleto su capacidad regenerativa y de adaptación funcional. El envejecimiento y la menopausia alteran el equilibrio del remodelado a favor de la resorción y en contra de la formación ósea, ocasionando una pérdida ósea y, como consecuencia, osteoporosis⁶.

El remodelado óseo tiene lugar en las unidades básicas de remodelado (BMU). Inicialmente, los osteoclastos liberan ácido clorhídrico que disuelve los minerales y catepsina K que degrada el colágeno, resorbiendo así un pequeño volumen de hueso⁵. Tras esta fase de resorción, los osteoblastos sintetizan nueva matriz ósea, sobre la zona alterada por los osteoclastos, que después se mineralizará, formándose así hueso nuevo⁷.

El calcio y el fósforo son los constituyentes minerales principales del hueso y sus concentraciones se regulan por complejos mecanismos destinados a mantener su homeostasia. El hueso actúa como un reservorio existiendo un intercambio de minerales entre el hueso y líquidos corporales. Los principales reguladores de la homeostasia del calcio y del fósforo son: hormona paratiroidea (PTH), factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) y vitamina D. Otras hormonas (calcitonina, prolactina, hormona de crecimiento, insulina, hormonas tiroideas, glucocorticoides y estrógenos) influyen en la homeostasia del calcio y del fósforo considerándose reguladores secundarios.

Tabla 3. Acciones de la PTH, vitamina D y FGF-23 sobre intestino, riñones y hueso ²⁰.

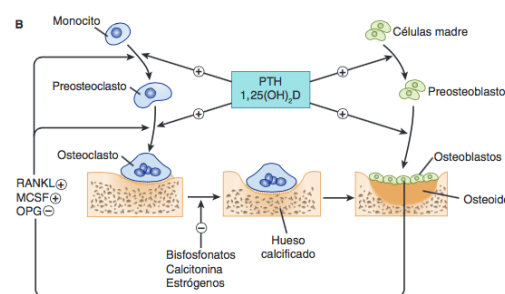
	PTH	Vitamina D	FGF-23
Intestino	Incrementa la absorción de calcio y fósforo (mediante el aumento de la producción de 1,25(OH) ₂ D)	La 1,25(OH) ₂ D incrementa la absorción de calcio y fósforo	Disminuye la absorción de calcio y fósforo mediante el decremento de la producción de 1,25(OH) ₂ D
Riñones	Disminuye la excreción de calcio e incrementa la excreción de fósforo	La 1,25(OH) ₂ D y la 25(OH)D pueden disminuir la excreción de calcio y fósforo	Incrementa la excreción de fósforo
Huesos	Aumenta la resorción de calcio y fósforo a dosis altas. Las dosis bajas pueden promover la formación de hueso	La 1,25(OH) ₂ D aumenta la absorción de calcio y fósforo. La 1,25(OH) ₂ D y la 24,25(OH) ₂ D pueden aumentar la formación de hueso	Disminuye la mineralización causada por hipofosfatemia y concentraciones bajas de 1,25(OH) ₂ D, pero también puede tener un efecto directo sobre el tejido óseo
Efecto neto sobre las concentraciones séricas	Incrementa el calcio y disminuye el fósforo séricos	Incrementa el calcio y el fósforo séricos	Disminuye el fósforo sérico

En los huesos, la PTH y la vitamina D, regulan la formación y la resorción ósea; ambas son capaces de estimular los dos procesos. Esto se logra mediante la estimulación de la proliferación de los preosteoblastos. El efecto neto del exceso de PTH es el incremento de la resorción ósea, sin embargo, la administración de PTH exógena a dosis bajas e intermitentes paradójicamente aumenta la formación de hueso sin estimular primero su resorción y como veremos más adelante esta característica la convierte en una herramienta terapéutica.

A nivel molecular, hay que diferenciar el ligando del receptor activador del factor nuclear-κ B (RANKL), su receptor natural (RANK) y la osteoprotegerina (OPG), todos ellos pertenecientes a la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF). La osteoclastogénesis se inicia por estimulación del receptor activador del

factor-κ B (RANK), expresado en los preosteoclastos, con su ligando (RANKL), expresado por los osteoblastos. La vitamina D y la PTH promueven la producción de RANKL, el cual junto al factor estimulador de colonias de macrófagos (MCSF) estimula la diferenciación y

Figura 1. Vitamina D y PTH como reguladores ⁸.



activación de los osteoclastos. La osteoprotegerina (OPG) actúa como un receptor soluble uniéndose a RANKL, bloqueando su acción e inhibiendo la osteoclastogénesis. Teniendo en cuenta los efectos antagónicos de las proteínas RANKL y OPG, se entiende que el remodelado óseo depende en última instancia del equilibrio entre ambas⁸.

En la mujer menopáusica se produce un alto remodelado óseo, pérdida de hueso y riesgo de fractura debido al aumento de la actividad osteoclástica, lo que da lugar a una pérdida acelerada de masa ósea que afecta fundamentalmente al hueso trabecular. A la menopausia, concretamente a la pérdida de función ovárica y producción de estrógenos, se le atribuye directamente casi el 50% de la pérdida de masa ósea en la mujer y explica la mayor prevalencia de la osteoporosis en comparación al varón. En efecto, se sabe que los estrógenos disminuyen la actividad osteoclástica inhibiendo la producción de MCSF, RANKL, IL-1, IL-6 y TNF- α , al tiempo que estimulan la producción de OPG y TGF- β , por lo que su déficit tras la menopausia invierte todas estas acciones y condiciona la pérdida acelerada de masa ósea⁴. Además, la resorción ósea exagerada tiende a resultar en hipercalcemia que conlleva a una disminución de la secreción de PTH y de la producción de vitamina D, por lo que disminuye la absorción intestinal de calcio y aumenta la eliminación urinaria del mismo, cerrándose el círculo de las alteraciones fisiopatológicas.

3 OBJETIVOS

- En el presente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de las aproximaciones terapéuticas actuales, farmacológicas y no farmacológicas, disponibles hoy en día para el tratamiento y prevención de la osteoporosis, prestando especial interés en la mujer durante y después de la menopausia. Dentro del arsenal farmacológico actual diferenciaremos entre distintos grupos de fármacos que actúan a diferentes niveles y mecanismos sobre la homeostasis del hueso.
- Asimismo, se han revisado aquellos fármacos que se encuentran actualmente en fase de desarrollo.

4 MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión actualizada del material científico publicado sobre la prevención y tratamiento de la osteoporosis en la mujer mediante la consulta en bases de datos:

- Mayoritariamente, se ha accedido al material a través de la web de la PubMed Central® (PMC), archivo bibliográfico de revistas biomédicas y ciencias perteneciente a la “U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM)”. Como criterio de selección se ha dado prioridad a aquellas publicaciones “peer reviewed” más actualizadas, concretamente las situadas entre 2008 y 2016.
- Otras fuentes de información han sido por ejemplo la web Google Scholar (herramienta de Google especializada en literatura científico-académica), CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), el catálogo online de la Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid, etc.

Se realizó un estudio y organización de los resultados obtenidos tras la lectura tanto de artículos como de libros y se redactó la consiguiente revisión bibliográfica en base a los objetivos planteados.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

Es esencial recomendar a todos los pacientes la aplicación de medidas generales, entre las que se encuentran el ejercicio físico moderado, dieta equilibrada, evitar el consumo de tabaco y alcohol, así como medidas activas para la prevención de caídas, ya que son un importante factor de riesgo de osteoporosis. Entre ellas podemos comentar evitar y/o controlar el uso de determinados medicamentos que pueden potenciar hipotensión ortostática, acudir al podólogo, el tipo de calzado, el uso de un bastón además de programas de ejercicios. El control de un peso corporal adecuado es también importante; un índice de masa corporal bajo es un factor de riesgo para la osteoporosis, pero además la obesidad está relacionada con una mayor deficiencia de vitamina D, lo que puede predisponer a un mayor riesgo de fracturas.

A nivel dietético-nutricional, recientes estudios han demostrado que la ingesta de fibra soluble cambia significativamente el microbioma intestinal mejorando la absorción de calcio. Se recomienda una dieta equilibrada con una ingesta adecuada de proteínas, una ingesta diaria de calcio de 1200 mg⁹ que lo podemos encontrar en los productos lácteos, verduras y pescado y evitar el exceso de sal. Cuando la dieta habitual no es suficiente para cubrir las

necesidades se pueden incorporar suplementos de calcio. Aunque administrados de forma aislada no han demostrado efecto significativo sobre la reducción de fracturas, si logran reducir la pérdida de masa ósea. En mujeres sanas se ha sugerido que pueden incrementar el riesgo cardiovascular y la litiasis renal, pero este tema es muy controvertido y no está claro. Por otra parte, alrededor del 50% de la población osteoporótica presenta concentraciones séricas bajas de vitamina D (por debajo de 30ng/ml) y se aconseja suplementar con 600-800 UI de vitamina D⁹ a todos estos pacientes, así como una exposición solar diaria moderada.

Tabla 4. Grado de recomendación de las intervenciones no farmacológicas. A (extremadamente recomendable), B (recomendación favorable) y C (recomendación favorable pero no concluyente)¹.

Intervención	DMO	Fracturas vertebrales	Fracturas de cadera
Ejercicio físico	A ^b	B-C	B-C
Calcio dietético	B	No efecto	No efecto
Suplementos de calcio	A	No efecto	No efecto
Suplementos de vitamina D y calcio	A	B ^c	B
Protectores de cadera	No estudios	No estudios	A en ancianos B-C ^c

5.2 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

El objetivo del tratamiento de la osteoporosis es reducir el riesgo de fractura a corto y largo plazo. Según los estudios realizados hasta el momento, el aumento de la densidad mineral ósea no debe ser el objetivo del tratamiento, ya que no existe relación entre dicho aumento y la reducción del riesgo de fracturas⁴. La decisión de instaurar un tratamiento farmacológico se debe basar en la estimación individual del riesgo absoluto de fractura y en la identificación de aquellas mujeres que se beneficiarán realmente con la intervención farmacológica¹⁰.

La intervención farmacológica, se realiza con agentes terapéuticos capaces de actuar en las dos fases del remodelado óseo. En el momento actual, existen tres categorías de fármacos antiosteoporóticos¹: (i) *antirresortivos o anticatabólicos* que inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos o sus precursores, disminuyen la tasa de activación del remodelado óseo, incrementan la DMO y preservan la microarquitectura del hueso; (ii) *Anabólicos* que actuando sobre los osteoblastos o sus precursores producen un aumento del remodelado óseo, con un incremento de la formación de hueso en mayor medida que la resorción, lo que aumenta la masa y la resistencia del hueso, y (iii) los agentes *de doble acción* en los que existe una combinación de ambos mecanismos.

Tabla 5. Clasificación de los diferentes fármacos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis en la mujer.

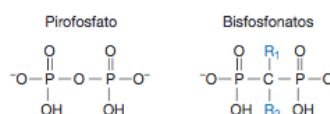
Antirresortivos/Anticatabólicos	Anabólicos	Acción mixta
Bifosfonatos	Teriparatida	Ranelato de estroncio
Terapia Hormonal Sustitutiva (TSH)		
Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs)		
Denosumab		
Calcitonina ^a		

^a La AEMPS ha anunciado la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos de administración intranasal que contienen calcitonina, así como se ha restringido el uso de los preparados inyectables con tres indicaciones autorizadas entre las que NO se encuentra la osteoporosis

5.2.1 BIFOSFONATOS

Son fármacos anticatabólicos muy potentes con gran afinidad por los minerales óseos cuyo efecto se basa en la disminución del remodelado óseo mediante su actuación sobre los osteoclastos provocando su apoptosis. Aunque los bifosfonatos evitan la disolución de la hidroxiapatita, su acción contra la resorción ósea se debe al efecto inhibitorio directo sobre los osteoclastos. La actividad contra la resorción ósea parece implicar dos mecanismos principales: (i) apoptosis de los osteoclastos y (ii) la inhibición de los componentes de la vía biosintética del colesterol. Los bifosfonatos se consideran fármacos de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis.

Químicamente son análogos del pirofosfato en los cuales el enlace P-O-P se ha sustituido por un enlace P-C-P no hidrolizable. Los bifosfonatos aminados (ver tabla 6) inhiben la pirofosfato de farnesilo sintasa, una enzima de la vía del mevalonato que parece ser crítica para la supervivencia de los osteoclastos. Esto es apoyado por el hecho de que estudios animales muestran que las estatinas, fármacos hipocolesteremiantes, actúan bloqueando la síntesis del mevalonato y estimulan la osteogénesis.

Figura 2. Similitud entre pirofosfato y bifosfonatos⁸

En España se dispone de diferentes bifosfonatos. Los más utilizados son los aminobifosfonatos que incluyen el Alendronato, Risedronato, Ibandronato y el Zoledronato (o ácido zolendróico).

Tabla 6. Bifosfonatos disponibles en España¹⁶

Bifosfonato	Fecha de Alta	Nitrogenado	Administración	Potencia
Etidróico	1982	No	Oral	1
Clodróico	1995	No	Oral	10
Tiludróico	1997	No	Oral	50
Alendróico	1996	Sí	Oral	1.000
Risedróico	2000	Sí	Oral	1.000
Ibandróico	2004	Sí	Oral / IV	1.000
Pamidróico	1998	Sí	IV	1.000-5.000
Zoledróico	2003	Sí	IV	≥ 10.000

- Alendronato: se administra por v.o. (10 mg diarios, 70 mg semanalmente o 5mg diarios para la prevención de osteoporosis). Está disponible una presentación de administración

semanal que lleva asociada vitamina D. Actualmente, es el de 1ª elección para la prevención y tratamiento de la osteoporosis debido a su probada eficacia y bajo coste.

- Risedronato: se administra por v.o. (5 mg diarios, 35 mg semanalmente o 75 mg dos días consecutivos de cada mes).
- Ibandronato: disponible en dosis mensual v.o. de 150 mg e i.v. trimestral de 3 mg.
- Zolendronato: administración i.v. en dosis de 5 mg durante 15 minutos anualmente. Antes de la administración de cada dosis, el paciente debe estar bien hidratado. Se recomienda la administración de paracetamol para disminuir la posible reacción de fase y las concentraciones de calcio y creatinina monitorizadas. El Zolendronato está especialmente indicado en pacientes col alto riesgo de fractura. Se trata de una alternativa muy interesante para pacientes que no toleren bifosfonatos por vía oral o con alto riesgo de fractura.

Tabla 7. Capacidad de reducción del riesgo de fractura de los bifosfonatos.

Bifosfonato	Reducción del riesgo de fracturas
Alendronato	Vertebral, no vertebral y de cadera
Risedronato	Vertebral, no vertebral y de cadera
Ibandronato ^a	Vertebral
Zolendronato	Vertebral, no vertebral y de cadera

^a reduce el riesgo de fracturas no vertebrales solo en un subgrupo de mujeres con elevado riesgo de fractura, pero la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

La **administración** por v.o. debe ser siempre en ayunas, media hora (para alendronato y risedronato) o una hora (para ibandronato que es una presentación mensual) antes de desayunar, en bipedestación y con un vaso lleno de agua para garantizar una correcta biodisponibilidad. Resultados de pruebas clínicas indican que se la biodisponibilidad es menos del 10%. Los pacientes deben tragar el comprimido entero, sin fraccionarlo, ni permitir que se disuelva en la boca debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea. En el caso del zolendronato, su administración es únicamente vía i.v.

Las **contraindicaciones** fundamentalmente son: alteraciones esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, pacientes con patología del tracto gastrointestinal alto e incapacidad para permanecer erguido tras su administración (en los que se tomen por vía oral). También en pacientes con insuficiencia renal grave e hipocalcemia debido a los efectos positivos de los bifosfonatos para aumentar el mineral óseo, pudiéndose producir descensos de calcio y fosfato en suero.

La **duración** óptima del tratamiento no está claramente establecida, pero no debería superar los 5 años para los bifosfonatos orales y los 3 años para los intravenosos. A partir de ese tiempo la decisión sobre la duración del tratamiento o su modificación debe ser individualizada según cada paciente y su evolución clínica y densitométrica, pudiéndose optar por unas “vacaciones terapéuticas”, la suspensión definitiva del fármaco, la sustitución por otro fármaco de otro grupo terapéutico o la continuación con la misma estrategia. Si tras 10 años de tratamiento con bifosfonatos el riesgo de fractura continúa alto habrá que considerar el tratamiento con raloxifeno o teriparatida.

Con relación a su perfil de seguridad, los **efectos adversos** más frecuentes de los bifosfonatos orales son gastrointestinales (náuseas, dispepsia, dolor abdominal y erosión esofágica). Los de administración i.v. pueden producir fiebre, síntomas pseudogripales, reacciones en la zona de administración y alteraciones renales. Recientemente se ha revisado la importancia de tres efectos secundarios graves:

- 1) *Osteonecrosis de mandíbula*: El uso prolongado de bifosfonatos se ha asociado a la aparición, en algunos pacientes oncológicos e inmunosuprimidos, de necrosis ósea mandibular. Los casos descritos en otros pacientes son muy bajos (1/100.000-263.000 tratamientos). En la actualidad no existen datos disponibles que sugieran el cese del tratamiento con bifosfonatos ya instaurado ante cualquier intervención bucal.
- 2) *Fracturas atípicas de fémur subtrocantéreas y de la diáfisis*: Suelen ser bilaterales y cursan con dolor en ambas piernas como síntoma prodrómico. La asociación de causalidad no ha sido totalmente establecida. La incidencia de fracturas atípicas de fémur se estima entre 1.78/100.000 tratamientos a los 2 años a 113/100.000 tratamientos a los 10 años. Tras una revisión exhaustiva de la evidencia, la Agencia Europea del medicamento (EMA) ha reafirmado la relación riesgo-beneficio favorable de los bifosfonatos indicando únicamente habrá que permanecer alerta frente a la aparición de síntomas prodrómicos.
- 3) *Cáncer de esófago*: Aunque se ha publicado un estudio tipo caso-control que ha relacionado el uso prolongado de bifosfonatos con la aparición de cáncer de esófago, este hallazgo no ha sido corroborado por otras publicaciones por lo que actualmente en Estados Unidos, la “Food and Drugs Administration” (FDA) ha determinado que no existe evidencia que sugiera esta asociación.

5.2.2 TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO (THS)

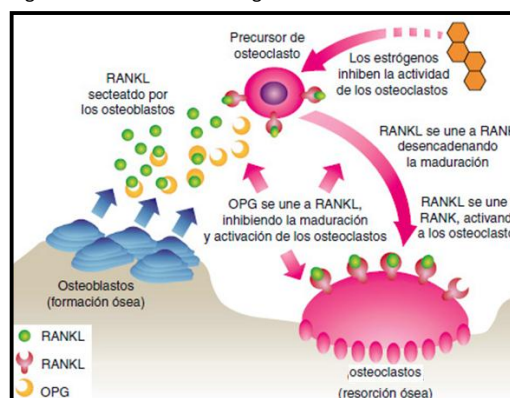
La deficiencia estrogénica es un importante factor de riesgo para la osteoporosis en la mujer, y por ello hasta el inicio de este siglo el THS con estrógenos solos o asociados a gestágenos, ha sido un tratamiento de primera línea de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, demostrando una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales al actuar suprimiendo la actividad osteoclástica. Sin embargo, desde la publicación de los estudios “Million Women Study” (MWS) y “Women’s Health Initiative” (WHI)^{11,15} que cuestionan la seguridad del THS, ha cambiado radicalmente su perfil de prescripción al relacionar la THS con el incremento del riesgo de cáncer de mama tras exposiciones prolongadas, un incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio (para la terapia combinada), tromboembolismo venoso especialmente en el primer año de uso y de infarto cerebral isquémico. Por lo tanto el balance beneficio/riesgo de la THS se considera desfavorable para la prevención de osteoporosis a largo plazo. La THS se debe considerar como tratamiento de última línea, con la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible para aquellos casos con elevado riesgo de fractura en los que no se pueda poner en marcha otro tipo de medidas ni administrarse otro tipo de tratamiento. La THS no está justificada en mujeres asintomáticas excepto en casos de menopausia precoz.

5.2.3 MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES ESTROGÉNICOS

(SERMs):

Tienen un efecto agonista en el receptor estrogénico en hueso y antagonista en cerebro y mama. El efecto en el útero puede ser neutral (Raloxifeno) o antagonista en presencia del estrógeno (Bazedoxifeno). Disminuyen la resorción ósea, reducen los marcadores bioquímicos del recambio óseo al rango premenopáusico y aumentan la DMO. Con su uso se pretende, por tanto, obtener los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el hueso, evitando los efectos negativos sobre útero y mama. Están indicados en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas asintomáticas con baja DMO en la columna en

Figura 3. Acción de los estrógenos en el hueso



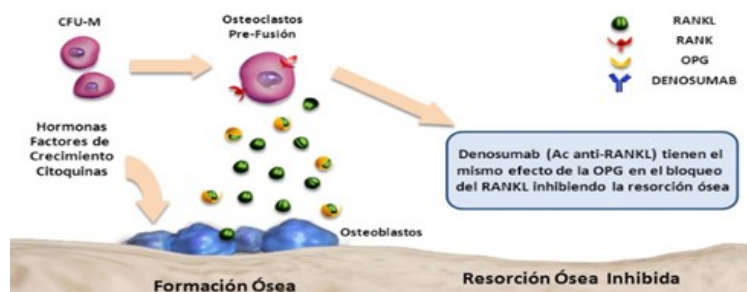
comparación con la cadera, en ausencia de riesgo de factores predisponentes a tromboembolismo o que sean intolerantes a los bifosfonatos.

- 1) Raloxifeno: indicado en la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, así como para la reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres con osteoporosis postmenopáusica o con un elevado riesgo de cáncer invasivo de mama receptor estrogénico positivo. Se administra por v.o. a la dosis de 60 mg/día. Es eficaz en la disminución del riesgo de fracturas vertebrales, pero no en fracturas no vertebrales, según el estudio “Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation” (MORE)^{11,15}. Aumenta la DMO en la columna vertebral y en la cadera. Al igual que los estrógenos, los efectos biológicos de raloxifeno están mediados por su unión de alta afinidad a los receptores estrogénicos y por la regulación de la expresión génica. Esta unión provoca la expresión diferencial de múltiples genes regulados por estrógenos en diferentes tejidos. Los efectos secundarios más frecuentes son sofocos, síntomas gastrointestinales, síndrome gripal y aumento de la presión arterial. Aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda 2 ó 3 veces sobre el de la población normal, al igual que los estrógenos, por lo que no se recomienda si hay riesgo elevado de enfermedad tromboembólica y a las pacientes tratadas con raloxifeno se les debe insistir en evitar factores de riesgo como el tabaco e inmovilizaciones prolongadas. Además, la terapia con raloxifeno está contraindicada en mujeres que pudieran quedar embarazadas, es decir, solo se puede usar en mujeres postmenopáusicas; en aquellas mujeres con antecedentes pasados o actuales de episodios tromboembólicos venosos; en mujeres con insuficiencia hepática, insuficiencia renal y en aquellas con sangrado uterino inexplicable.
- 2) Bazedoxifeno: Constituye una alternativa al raloxifeno. Se administra por v.o. a la dosis de 20 mg/día en cualquier momento del día. Con perfil similar a raloxifeno, está indicado en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo incrementado de fracturas. Reduce significativamente la incidencia de fracturas vertebrales; no se ha establecido su eficacia en fracturas de cadera, excepto en la población con alto riesgo de fractura según un análisis post-hoc. Constituye una alternativa al raloxifeno debido a su eficacia y seguridad, aunque de mayor coste y no dispone de datos de reducción de riesgo de cáncer de mama. Bazedoxifeno no estimula el endometrio, pero se asocia con aumento síntomas vasomotores, sofocos y calambres (en más del 10% de pacientes tratadas) y de

eventos tromboembólicos venosos. Los ensayos “Selective Estrogen Menopause and Response to Therapy” (SMART)^{11,15} han demostrado que la combinación de bazedoxifeno con estrógenos mejora la DMO y los síntomas vasomotores sin efecto sobre endometrio o a la mama.

5.2.4 DENOSUMAB

Figura 4. Mecanismo de acción de denosumab.



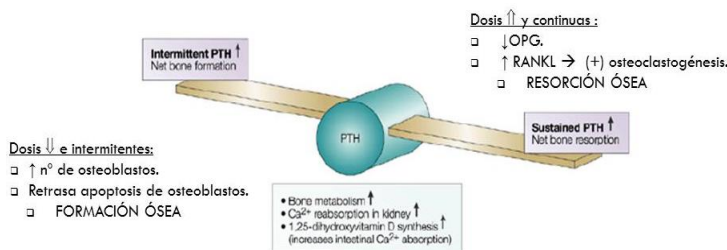
Fármaco antirresortivo que a la dosis de 60 mg subcutáneo una vez cada 6 meses, ha demostrado disminuir el riesgo de fractura vertebral (en un 68%) y no vertebral (en un 20%) incluida la cadera (en un 40%) tras tres años de tratamiento comparado con placebo en el ensayo “Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis” (FREEDOM)^{11,15}. Está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en varones con alto riesgo de fracturas en los que los bifosfonatos están contraindicados. El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la unión RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. El fármaco parece tolerarse de manera adecuada, si bien suscita dos preocupaciones. En primer lugar, cierto número de células del sistema inmunitario también expresa al RANKL, lo cual sugiere un riesgo incrementado de desarrollar infecciones tales como celulitis. Además, debido a que la supresión de la remodelación ósea es similar a la de los bifosfonatos, puede aumentar el riesgo de osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur. Su única contraindicación es la hipocalcemia, que en caso de existir debe corregirse antes de iniciar el tratamiento y se recomienda la monitorización de los niveles de calcio antes de cada dosis.

5.2.5 TERIPARATIDA

Es el fragmento activo (aminoácidos 1-34) de la hormona paratiroidea humana endógena con efecto osteoformador que se administra a una dosis de 20 µg diarios vía

s.c., es decir, a dosis muy bajas. Estimula directamente a los osteoblastos a través del receptor PTH-1 e indirectamente mediante la activación de vías de señalización celular (RANKL). Está indicado en el tratamiento de la osteoporosis con elevado riesgo de fractura. Ha demostrado una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en las fracturas de cadera. Las reacciones adversas son suaves y pasajeras, las que se notificaron más frecuentemente fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea, mareo e hipotensión ortostática. Hay que tener especial cuidado con el calcio sérico y urinario ya que en pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones de calcio tras la inyección. La duración máxima del tratamiento debe ser de 2 años y no se puede repetir dado el riesgo de osteosarcoma observado en ensayos preclínicos. Tras suspender la teriparatida los pacientes pueden continuar con otros tratamientos contra la osteoporosis¹⁹.

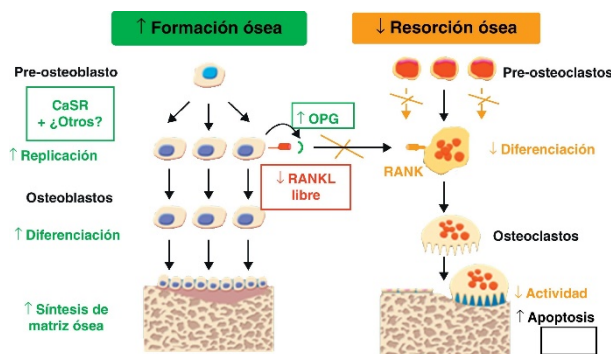
Figura 5. Mecanismo de acción de la teriparatida
EFFECTOS DEPENDIENTES DE LA DOSIS Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN



5.2.6 RANELATO DE ESTRONCIO:

Molécula compuesta por ácido ranélico y dos moléculas de estroncio. Su absorción es escasa y se altera con la ingesta de alimentos, leche y otros lácteos, por lo que se aconseja tomarse la dosis de 2 g diaria v.o. en ayunas, al menos dos horas después de cenar. Se considera que su mecanismo de acción es mixto, con capacidad antirresortiva (reduce la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y la capacidad resortiva) y osteoformadora (aumenta la formación de hueso, así como la replicación de los precursores de los

Figura 6. Mecanismo de acción del ranelato de estroncio



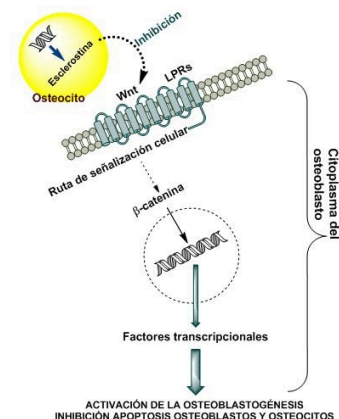
osteoblastos y la síntesis de colágeno); esto se traduce en un incremento real de la masa ósea y de la resistencia ósea²⁰. Las similitudes del estroncio con el calcio, han destinado estudios sobre la activación del receptor-sensor de calcio (CaSR) por parte del estroncio, demostrando que el CaSR está implicado en la replicación de preostoblastos y osteoblastos inducida por el ranelato de estroncio. Disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera en el grupo de mujeres de alto riesgo y aumenta la DMO en la columna lumbar (14,4%), cuello del fémur (8,3%) y cadera total (9,8%), aunque parte de ese aumento se debe al depósito de estroncio en el hueso ya que la absorción de los rayos X en presencia del estroncio es mayor. Su uso se ha visto restringido por la existencia de tres alertas sanitarias; la primera en 2007 previniendo sobre la aparición del síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), la segunda en 2012 por el riesgo de tromboembolismo venoso, y la tercera en febrero de 2014, por aumento de riesgo cardiovascular. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) tras revisar el balance beneficio-riesgo del ranelato de estroncio ha recomendado mantener su Autorización Europea de Comercialización con restricciones adicionales en la indicación y recomendaciones de monitorización. Por tanto, la indicación terapéutica es para aquellos pacientes en los que el tratamiento con otros medicamentos no es posible debido a intolerancia o contraindicaciones. Está contraindicado en pacientes con episodios actuales o antecedentes de tromboembolismo venoso, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular y/o en caso de hipertensión arterial no controlada o inmovilización permanente o temporal. Como reacciones adversas hay que destacar el posible aumento de infarto de miocardio que fue observado en un estudio randomizado controlado con placebo.

5.2.7 FÁRMACOS EN DESARROLLO.

ROMOSUZUMAB: Es un anticuerpo monoclonal contra la esclerostina, glicoproteína que inhibe la ruta de señalización celular dependiente de las proteínas Wnt/ β -catenina (mecanismo osteogénico), impidiendo la proliferación de los osteoblastos y su función disminuyendo así la formación de nuevo hueso. Romosozumab elimina el factor inhibidor de la ruta de señalización Wnt²¹. El resultado final es un incremento de masa ósea. Un estudio de fase 2 aleatorio controlado con placebo de un grupo de mujeres postmenopáusicas, ha demostrado un incremento rápido de la DMO en columna vertebral (11,3%), cadera (4,1%)

y cuello femoral (3,7%) tras 12 meses de tratamiento a una dosis de 210 mg vía s.c. en intervalos mensuales, es decir, cada 1 o 3 meses. El aumento de la DMO fue significativamente superior en todos los tipos de hueso en comparación con alendronato o teriparatida. Actualmente, se están esperando los resultados de la fase 3 del ensayo. El Romosozumab proporcionaría una opción potencialmente atractiva como tratamiento anabólico para pacientes con osteoporosis⁵.

Figura 7. Mecanismo de acción del romosozumab



ODANACATIB: Es un inhibidor selectivo de la catepsina-K suprimiendo su acción. La catepsina-K es una proteasa secretada por los osteoclastos que degrada el colágeno del hueso, disminuyendo así rápidamente la resorción ósea pero sin afectar a la viabilidad de los osteoclastos ni interferir con los osteoblastos en la formación de nuevo hueso. Se anunciaron los resultados de la fase 3 del ensayo Long-term Odanacatib Fracture Trial (LOFT)⁵, que incluyó casi 17000 mujeres postmenopáusicas demostrando un progresivo incremento significativo en la DMO de la columna vertebral y de la cadera de 11,2% y 9,5% respectivamente y una reducción de riesgo de fracturas vertebrales (54%), de cadera (47%) y no vertebrales (23%). Sin embargo, en septiembre de 2016, Merck anunció la interrupción del desarrollo de este fármaco, debido a la aparición de fibrilación auricular y accidentes cerebrovasculares⁵.

6 CONCLUSIONES

A pesar de los avances significativos conseguidos en el diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis, esta enfermedad sigue siendo un problema socio-sanitario y económico importante. A su vez, se estima que su prevalencia aumente debido al envejecimiento de la población. Aunque existe una gran variedad de tratamientos su uso durante un largo periodo de tiempo es limitado. Por lo tanto, parece evidente que, para atacar el problema sanitario de la osteoporosis, la mejor estrategia es la adopción de medidas preventivas incluso desde el momento de la concepción. Un estilo de vida saludable y una dieta equilibrada y nutritiva en la que se incluya el adecuado aporte de calcio y vitamina D por parte de la madre son tan

importantes como el estilo de vida de un niño y de un adolescente para conseguir el pico de masa ósea óptimo y poder mantenerlo durante toda la vida.

La aproximación terapéutica de primera línea es el uso de Aledronato, Risedronato, Zolendronato y Denosumab. Como fármacos de segunda línea estarían el Ranelato de estroncio y el Ibadronato. La teriparatida estaría destinada para pacientes de muy alto riesgo de fractura o que no han respondido a los tratamientos antirresortivos. La THS podría ser una opción en el caso de mujeres con una menopausia temprana hasta los 50 años y para mujeres sintomáticas peri y postmenopáusicas en ausencia de contraindicaciones. Sin embargo, para mujeres jóvenes con un riesgo de fractura vertebral mayor que de cadera los SERMs deben considerarse como opción.

Por último, continua la investigación en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y en el desarrollo de nuevos fármacos cada vez más específicos con el fin de ampliar el arsenal terapéutico de la osteoporosis.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Perez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, Garcia Vadillo A, Guñabens Gay N, Peris P et al. Actualización 2011 del Consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2011; 7(6): 357-379
2. Sociedad Española de Reumatología (SER). Enfermedades Reumáticas: Osteoporosis; [citado diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.ser.es/>
3. Nogués Solán X. Epidemiología de la osteoporosis. *Revista Clínica Española.* 2009;209 Supl 1:10-14.
4. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Protocolos SEMI: Protocolo Osteoporosis; [citado diciembre 2016]. Disponible en: <https://www.fesemi.org>.
5. Daroszewska A. Prevention and treatment of osteoporosis in women: an update. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine.* 2012;22(6):162-169.
6. Reyes García R, Rozas Moreno P, Muñoz-Torres M. Regulación del proceso de remodelado óseo. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas.* 2008;17(1):10-14.
7. Riancho J, Delgado-Calle J. Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto. *Reumatología Clínica.* 2011;7 Supl 2:1-4.
8. Katzung B, Masters S, Trevor A. *Farmacología básica y clínica.* 12th ed. México, D.F.: McGraw-Hill; 2013: 769-787.
9. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS). Osteoporosis; [citado diciembre 2016]. Disponible en: <https://www.niams.nih.gov/>.
10. Abad Revilla A, Alcaez Borrajo M, Isasi Zaragoza C, Jamart Sánchez L, Lasheras Lozano L, López García-Franco A et al. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid.

[Internet]. 1st ed. Madrid; 2015 [citado diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.madrid.org/>

11. Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento (CIMA) [citado diciembre 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/>.
12. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2013; 24(1): 23-57.
13. Cosman F, de Beur S, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, Randall S et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2014; 25(10): 2359-2381.
14. Watts N, Bilezikian J, Camacho P, Greenspan S, Harris S, Hodgson S et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract.* 2010 Nov-Dec; 16(Suppl 3): 1-37.
15. Tella SGallagher J. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2014;142:155-170.
16. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME). Boletín Terapéutico 2010; 26 (2): Bifosfonatos: actualización sobre su seguridad. Disponible en: http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2010_26_2.pdf
17. Cosman F, Crittenden D, Adachi J, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(16):1532-1543.
18. Solomon C, Black D, Rosen C. Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(3):254-262.
19. Güerri Fernandez R, Sole Altirriba E, Nogues Solan X, Diez Perez A. La teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2010; 2 (Supl 2): S18-S23
20. Cannata Andia JB, Rodriguez Garcia M, Gomez Alonso C. Mecanismo de acción del ranelato de estroncio. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2010; 2 (Supl1): S5-S9.
21. Lewiecki, E., Shah, A. and Shoback, D. (2015). Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. *International Journal of Women's Health*, 2015; 7: 565-580.
22. Pinto Tasende JA. Documento Consenso del Grupo de Osteoporosis de la Sociedad Gallega de Reumatología. Presentación. *Galicia Clin* 2014; 75 (Supl. 1): S4