



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**OSTEOPOROSIS, PREVENCIÓN Y
TRATAMIENTOS: *NUEVOS FÁRMACOS***

Autor: Marta Morcillo Bravo

Tutor: Francisca Gómez Oliver

Convocatoria: Junio 2017

1. RESUMEN

La osteoporosis es una enfermedad crónica de afectación ósea que conlleva una menor resistencia esquelética y mayor riesgo de fractura. Cada año, la osteoporosis causa a nivel mundial más de 1,3 millones de fracturas vertebrales, de muñeca y de cadera siendo esta última la más grave que requiere de complejas y costosas intervenciones quirúrgicas. La osteoporosis se considera la enfermedad metabólica ósea más prevalente estimándose que actualmente afecta al 20-30% de la población mayor de 50 años. Por ello se dibuja un paisaje sanitario, social y económico en el que el abordaje de la prevención y del tratamiento de la osteoporosis en una población anciana, numerosa y con comorbilidades muy heterogéneas, es una necesidad indiscutible y a su vez de difícil manejo. Por ello es imprescindible conocer en profundidad la relación beneficio-riesgo de la farmacoterapia clásica y nueva. Algunas de las estrategias terapéuticas existentes (Bifosfonatos, Teriparatida, Denosumab) son eficaces, pero presentan ciertas limitaciones que intentan subsanarse con el estudio de nuevos fármacos con mejor perfil de tolerabilidad cuya seguridad y eficacia son aún materia de investigación, destacando entre ellos el Odanacatib y Romosozumab.

Palabras Clave: Osteoporosis-fractura-cadera-prevención-tratamiento-Bifosfonatos-Teriparatida-Denosumab-Odanacatib-Romosozumab.

ABSTRACT

Osteoporosis is a chronic disease of bone involvement that leads to less skeletal resistance and greater risk of fracture. Every year, it causes worldwide more than 1.3 million vertebral, wrist and hip fractures, the latter being the most serious that requires complex and costly surgical interventions. The most prevalent bone metabolic disease is considered to be currently affecting 20-30% of the population over 50 years of age. For this reason, a sanitary, social and economic landscape is drawn in which the approach to the prevention and treatment of osteoporosis in an elderly population, numerous and with heterogeneous comorbidities, is an indisputable and at the same time difficult to manage. It is therefore essential to know in depth the benefit-risk relationship of classical and new pharmacotherapy. Some of the existing therapeutic strategies (Bisphosphonates, Teriparatide, Denosumab) are effective but they have certain limitations that try to be solved with the study of new drugs with better tolerability profile whose safety and efficacy are still research, including Odanacatib and Romosozumab.

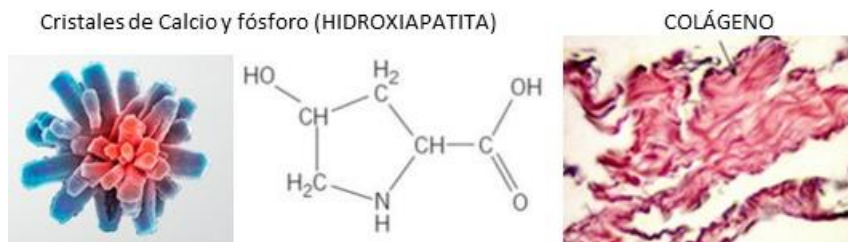
Keywords: Osteoporosis-fracture-hip-prevention-treatment-Bisphosphonates-Teriparatide-Denosumab-Odanacatib-Romosozumab.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Según National Institute of Health (NIH) la osteoporosis es una enfermedad sistémica y crónica de afectación ósea. Caracterizada por una disminución de la masa ósea (aspecto cuantitativo) y una alteración de la microarquitectura (aspecto cualitativo) que compromete la resistencia ósea traduciéndose en una mayor fragilidad ósea y por ende mayor riesgo de sufrir fracturas, forma final de manifestación. La osteoporosis se debe a un desequilibrio en la homeostasia del hueso, puesto que hay un aumento en la resorción y / o disminución en la formación de hueso.

La International Osteoporosis Foundation (IOF) estima que la osteoporosis afecta a unos 200 millones de personas en todo el mundo ⁽⁸⁾. Según Sociedad Española de Reumatología (SER) 1 de cada 4 mujeres posmenopáusicas tienen osteoporosis, por ser ellas las más afectadas ⁽¹⁸⁾, padeciéndola en España cerca de 3 millones de personas. Pero realmente dicho valor puede estar infravalorado, ya que en muchos casos es asintomática hasta la aparición de complicaciones. No solo resulta impactante la prevalencia de dicha enfermedad si no las fracturas osteoporóticas que se producen cada año y el coste que eso conlleva. Costes tanto directos como indirectos que serán mayores en el futuro dado el aumento de la población añosa proclive a fracturarse, dada la reducción de la natalidad y aumento de la esperanza de vida. Envejecimiento que va en aumento, según las previsiones de la Unión Europea la incidencia de las fracturas osteoporóticas se incrementará en un 25% para el año 2025. Fracturas que suelen ocurrir a edades más avanzadas en hombres que en mujeres. Las fracturas que más comúnmente ocurren son las de cadera, columna y muñeca siendo la de cadera la más peligrosa. Lo cual se asocia con un incremento de la morbilidad y mortalidad.

Para poder establecer estrategias preventivas y terapéuticas es necesario conocer la etiología de la osteoporosis y la homeostasis del hueso. El tejido óseo es un órgano vivo constituido por **material inorgánico, orgánico y por elementos celulares**. En cuanto al **material inorgánico**, el calcio y fósforo constituyen la hidroxiapatita, además de estar presente otros elementos inorgánicos magnesio, potasio y bicarbonato.



El material orgánico es fundamentalmente colágeno, además contiene glucosaminoglucanos. Para finalizar se alude a los diferentes tipos celulares, los **Osteocitos** se activan en respuesta a cargas mecánicas, microfracturas y citosinas. Estimulan la proliferación, actividad y fijación al hueso trabecular de los **Osteoclastos**. Estos últimos contienen podosomas, se desplazan por el hueso y liberan ácidos y enzimas proteolíticas (catepsina K) encargadas de la **resorción** ósea.

La catepsina K, es una cisteína proteasa que abunda en los osteoclastos, se encuentra en forma inactiva (preprocatepsina k) transformándose en medio ácido a la forma activa con acción colagenasa. Además los **osteoclastos** secretan esclerostina, que limita en parte la actividad osteobástica y por tanto limita la formación de hueso. Los **Osteoblastos**, secretan compuestos orgánicos de la matriz ósea, forman osteoide nuevo. Secretan citosinas: IGF-4, TGF-6 Y PROT, BMP, RANKL. RANKL es una citocina secretada por los osteoblastos que activa el receptor RANK presente en las membranas de los osteoclastos esencial para la diferenciación, función y supervivencia de los osteoclastos.

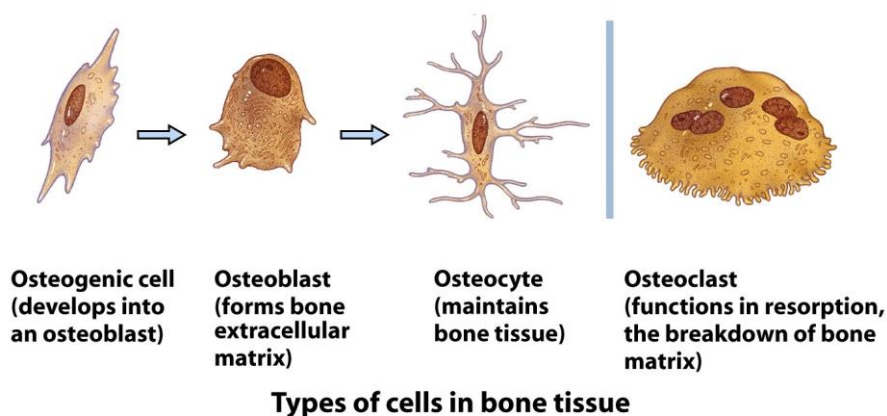


Figure 6-2a Introduction to the Human Body, 7/e
© 2007 John Wiley & Sons

El hueso, es un tejido en continua renovación siendo responsables las células anteriormente expuestas, encargadas de procesos de resorción y nueva formación. Cuando el proceso de resorción excede es un estado patológico, lo cual conduce a una pérdida de masa ósea y por tanto se modifica la estructura normal. Dicho estado patológico puede verse favorecido por diferentes factores de riesgo diferenciándolos en modificables, destacando las

deficiencias nutricionales. Así como otros no modificables, edad avanzada, mujer posmenopáusica, antecedentes familiares, raza, ser de talla pequeña y delgada...

Factores de riesgo modificables

En cuanto a las deficiencias nutricionales cabe destacar la falta de calcio y vitamina D. El calcio es un mineral fundamental en el organismo, constituyente de huesos y dientes. Además de intervenir en procesos de transmisión, contracción muscular, secreción, 2º mensajero... De ahí la necesidad de tener concentraciones plasmáticas de calcio determinadas siendo éstas alrededor de 10 mg/ml. Puesto que su exceso y defecto es responsable de ciertas patologías.

Se distribuye en 3 compartimentos: Celular, Esquelético y Plasma siendo este último el que determina los niveles sanguíneos (calcemia). El valor óptimo es entre 8.5-10.5 mg/dl para valores inferiores hablamos de hipocalcemia así como para valores superiores hipercalcemia, ambos patológicos. La calcemia sigue un ritmo circadiano (aumenta a las 20 h, disminuyendo 2-4 h). Este calcio puede ir unido a PPIs o estar en forma libre, forma activa.

La cantidad exógena que se estima normal en una dieta es alrededor de 1000 mg/día de calcio. Se absorbe en el intestino delgado principalmente por difusión pasiva y transporte activo. Encontrándose principalmente en productos lácteos así como en diversas semillas tales como la amapola, sésamo, almendras...

La deficiencia en vitamina D bien sea por una menor exposición solar, o por una dieta baja en alimentos ricos en vitamina D (Hígado de bacalao, salmón salvaje, ostras, sardinas, atún...) favorece la aparición de osteoporosis. Dado que dicha vitamina favorece la incorporación de calcio y por tanto la mineralización ósea.

Factores de riesgo no modificables

La osteoporosis es más común a edades más avanzadas puesto que disminuye la formación ósea asociada a una menor actividad de los osteoblastos. Además en dicha edad es característico el sedentarismo, una menor exposición solar y por ende menor fuente de vitamina D. Se considera que una mujer de 50 años ya comienza a experimentar una pérdida contundente de masa ósea, siendo en el hombre a edad de 65-70 años. Por ello el hecho de ser mujer especialmente en etapa posmenopáusica incrementa el riesgo asociado a una disminución en los niveles de estrógenos con papel protector óseo actuando a través de

receptores de estrógenos (ER). Los estrógenos estimulan a los osteoblastos, secretan citocinas antiapoptóticas e inhiben la apoptosis de los osteoblastos.

Haciendo referencia a los antecedentes familiares, una persona con antecedentes familiares de osteoporosis (padres, hermanos) posee mayor probabilidad de padecerla lo mismo ocurre con la raza, donde se ha observado que los afroamericanos demuestran una menor prevalencia. Para concluir dichos factores no modificables, el hecho de ser de talla pequeña y delgada también se encuentra involucrado al tener menor grasa corporal disminuye la producción de estrógenos, teniendo un papel protector. Además de amortiguar el impacto de los golpes en caso de caída.

La literatura diferencia dos tipos principales de osteoporosis las cuales se exponen a continuación mostrando mayor interés en la osteoporosis senil dado el aumento de dicha población en la actualidad, que será mayor en el futuro motivado por el aumento de la esperanza de vida y reducción de la natalidad.

○ Osteoporosis primaria

Es la mayoritaria dividida a su vez en tres subtipos, pero todos tienen en común que la causa de la misma no se identifica con ninguna otra enfermedad.

A. Osteoporosis posmenopáusica. Tipo I

Osteoporosis asociada a la menopausia, estado que comienza alrededor de los 51 años ya que en dicho periodo la mujer comienza a perder progresivamente la función ovárica y por tanto disminuye la producción de hormonas femeninas (estrógenos y progesterona).

La falta de estrógenos a esa edad, con papel protector al regular el aporte de calcio en los huesos se asocia con un aumento de la actividad reabsorptiva.

Aunque este tipo de osteoporosis también la pueden sufrir hombres con bajos niveles de testosterona.

B. Osteoporosis involutiva o senil. Tipo II

Asociada al envejecimiento con una relación mujer/hombre 2:1 etapa en la que es característico deficiencia en la actividad de los osteoblastos, un mayor sedentarismo, peor absorción intestinal de calcio, menor exposición solar...

Provoca principalmente fracturas de cadera (fémur proximal), dichas fracturas son típicas en la tercera edad.

C. Osteoporosis juvenil idiopática. Tipo III

Es una enfermedad poco frecuente de causa desconocida que aparece en niños y adultos jóvenes.

- Osteoporosis secundaria son minoritarias y existen múltiples causas, normalmente asociada a otra enfermedad o a un tratamiento farmacológico. Dichas causas quedan recogidas en la siguiente tabla (1)

Tabla (1) causas de osteoporosis secundaria

ENFERMEDAD	MEDICAMENTOS	TÓXICOS
<u>Enfermedades endocrinológicas</u> -Estados hipogonadales por ej, trastorno de la conducta alimentaria -Patologías endocrinas por ej, Enfermedad de Cushing	Glucocorticoides	Tabaco
<u>Enfermedades gastrointestinales</u> Por ej, Malabsorción, Enfermedad Celíaca	Anticonvulsivos	Café
<u>Trastornos genéticos</u> Por ej, Hemocromatosis	Citotóxicos	Alcohol
<u>Trastornos hematológicos</u> Por ej, Anemia perniciosa	Anticoagulantes	
<u>Enfermedad reumática</u> Por ej, Artritis reumatoide		
<u>Transplante de órganos</u> <u>Hepatopatías</u>		

A pesar de los diferentes tipos de osteoporosis en función de sus causas se diagnostica de forma igual, diagnóstico que debe realizarse de forma precoz con el fin de prevenir la fractura ósea por fragilidad hecho que resulta difícil al tratarse de una patología de inicio asintomático. Se exponen a continuación las siguientes técnicas de diagnóstico más utilizadas

Densitometría ósea o absorciometría de rayos X de energía dual, DEXA, DXA es una técnica no invasiva, simple, rápida y más utilizada hasta el momento para el diagnóstico de la osteoporosis al permitir conocer la densidad mineral ósea. Se diferencian dispositivos centrales, que por su tamaño son utilizados a nivel hospitalario, los cuales miden la densidad ósea en cadera y columna. A diferencia de los dispositivos periféricos más común en farmacia comunitaria que miden la densidad ósea en muñeca, talón, dedo. Con la limitación de no proporcionar información en caso de fracturas presentes. La técnica que subsana dicha limitación es la **Radiografía** la cual es una técnica no invasiva, simple y rápida pero con mayor dosis de radiación. Ofrece información visual acerca de fractura existente. Permitiendo además descartar otras patologías.

La **Biopsia ósea** ofrece información sobre la microarquitectura del tejido óseo, pero al ser una técnica invasiva no es muy utilizada en la práctica clínica. Para concluir, los **Marcadores bioquímicos de remodelado óseo** ⁽¹⁶⁾ suponen una novedad al permitir no solo el diagnóstico sino además monitorizar la respuesta terapéutica al observarse tras el inicio del tratamiento, un descenso significativo de los marcadores de resorción. Descenso que depende del agente terapéutico empleado, la dosis y el marcador analizado pudiéndose evaluar e informar la efectividad y adherencia al tratamiento. Dichos marcadores se clasifican en marcadores de formación y de resorción siendo estos últimos los más importantes en la práctica clínica, telopéptidos carboxiterminales (CTX) y aminoterminales (NTX). Péptidos liberados al torrente sanguíneo como consecuencia de la degradación del colágeno, estando la matriz orgánica del hueso constituida por dicha estructura en un 90%. Los péptidos liberados, (ICTP, CTX) y (NTX) del colágeno pasan al torrente sanguíneo pudiéndose determinar en orina y/o sangre de forma no invasiva.

Tras el diagnóstico el criterio de elección del tratamiento está en función del riesgo absoluto de fractura por fragilidad. En pacientes con bajo riesgo son suficientes medidas higiénico-dietéticas, optándose en pacientes con riesgo moderado/alto por el tratamiento farmacológico siempre de forma individualizada basándose en la historia clínica del paciente y los posibles factores de riesgo. Teniendo así a gran escala dos divisiones no excluyentes al ser las medidas higiénico-dietéticas fundamentales en ambos grupos de pacientes. Siendo estas, ingesta adecuada del calcio y vitamina D, ejercicio y prevención de caídas especialmente en personas mayores.

Para determinar dicha tasa de riesgo existen diferentes escalas, siendo de las más empleadas WHO Fracture Risk Algorithm (FRAX, <http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Dicho algoritmo evalúa el riesgo individual de fractura a 10 años (columna, muñeca, húmero

proximal y cadera) o fractura de cadera sola, con o sin el agregado de la medición de la DMO del cuello del fémur. Optándose por el tratamiento en pacientes cuyas probabilidades de fractura a los 10 años se encuentre por encima del umbral de intervención.

Los tratamientos farmacológicos empleados en la actualidad se diferencian entre tratamientos antiresortivos cuyo fin es evitar la pérdida de hueso, fármacos anabólicos que tratan de promover la formación ósea, fármacos con acción dual, así como anticuerpos.

1. FÁRMACOS ANTIRESORTIVOS enfocados a evitar la pérdida de hueso. Bifosfonatos, Moduladores selectivos de receptor de estrógenos (SERMs) y Calcitonina.

○ *Bifosfonatos (BF)*

Según diversas guías clínicas se considera el tratamiento de primera línea en OP. A pesar de no conocerse la duración óptima del tratamiento, aunque hay datos que sugieren que su eficacia se mantiene durante al menos los 5 primeros años.

Son fármacos análogos a los pirofosfatos encargados de formar la estructura mineral del hueso, estimulan la producción de vitamina D y la absorción intestinal de calcio. Se fijan a la hidroxiapatita en matriz ósea. Disminuyen la actividad de los osteoclastos, promueven la apoptosis de dichas células al tener propiedades citotóxicas, y por tanto inhiben la resorción ósea. Se clasifican en diversas generaciones siendo la primera generación la de menor potencia antiresortiva. Siendo la potencia antiresortiva inversamente proporcional al número de administraciones por ello los bifosfonatos de última generación (Zolendronato) requiere una dosis al año a diferencia de otros cuya administración sería semanal, hecho que a priori favorece la adherencia al tratamiento.

El etidronato (Osteum[®]) fue el primer bifosfonato utilizado en la clínica, sustituido en la actualidad por bifosfonatos de posteriores generaciones tales como Alendronato (Fosamax[®]), el Risedronato (Acrel[®], Actonel[®]). El zolendronato (Zometa[®], Aclasta[®]) con una potencia antiresortiva superior a 10.000 está destinado para uso intravenoso. Dada su potencia la pauta posológica a seguir es 1 dosis al año. Los efectos adversos más destacados de dicho grupo de fármacos son los trastornos gastrointestinales (esofagitis y úlceras), también se ha relacionado, aunque en menores casos a osteonecrosis mandibular. Dicha reacción adversa puede verse favorecida si el paciente además ha sido sometido a extracciones dentarias, cirugías de hueso mandibular...

○ *Fármacos moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs)*

Es considerado tratamiento de segunda línea como alternativa a los bifosfonatos cuando éstos no se toleran o no son eficaces. Aunque cabe destacar que no reduce el riesgo de fractura no vertebral ni de cadera, riesgo que si reduce los BF. El Raloxifeno (Evista[®], Optruma[®]), *bazedoxifeno* (Conbriza[®]) actúa como agonista en hueso y antagonista en endometrio y mama e interviene en el metabolismo lipídico. El tratamiento con dicho fármaco presenta ciertos riesgos destacando el riesgo cardiovascular.

○ *Calcitoninas*

La calcitonina es una hormona tiroidea producida en el hombre en las células parafoliculares de la glándula tiroides en respuesta a hipercalcemias con el objetivo de disminuir los niveles plasmáticos de calcio aumentando así la DMO. En la literatura se describen al menos cinco variedades de calcitoninas, en España se encuentran comercializadas las siguientes

- 1) Calcitonina humana sintética. Hormona constituida por un polipéptido de síntesis con un alto grado de pureza.
- 2) Calcitonina sintética de salmón (Salcatonina) obtenida por síntesis a partir del salmón. Presenta una alta potencia.
- 3) Calcitonina sintética de anguila (Elcatonina o Carbocalcitonina). Polipéptido obtenido por síntesis a partir de la calcitonina natural de la anguila, a cuya molécula se le ha sustituido un puente disulfuro por un puente etilénico. Ello le confiere mayor estabilidad molecular.

Dicho fármaco antiresortivo actúa directamente sobre los osteoclastos. Se une a los receptores de membrana y causa un aumento en el monofosfato cíclico (AMPc), e interfiriendo con los mecanismos de transporte a través de la membrana del fosfato y del calcio. Además de antagonizar los efectos de la hormona paratiroidea.

Debido a su estructura hormonal es degradada en el estómago por ello su administración es vía parenteral siendo la subcutánea la más frecuente, (otras IM, IV). Siendo suspendida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) su uso vía nasal por incrementar el riesgo de cáncer. Su uso vía parenteral debe ser lo más corto y con menor dosis eficaz posible. Además, no ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas no vertebrales ni de cadera al igual que ocurre con los SERMs.

2. Fármacos anabólicos del hueso, promueven la formación ósea

- Teriparatida (TDP): hormona paratiroidea (PTH) recombinante, (*Forsteo*[®])

A diferencia de los agentes antiresortivos que evitan la pérdida de hueso, la TDP favorece su formación al actuar como un agente osteoanabólico con unas características farmacológicas y biológicas similares a la PTH lo que resulta algo contradictorio. La contradicción se debe a que la PTH actúa de diferente forma en función de la dosis y pauta de administración. Teniendo a altas dosis y de forma continuada un efecto resortivo. En contra cuando se administra a bajas dosis y de forma intermitente presenta los siguientes efectos:

- Efectos directos sobre los OBs: aumento de la proliferación, disminución de la apoptosis, aumenta la síntesis de IGF-1.
- Efectos indirectos: antagonista de la esclerostina, activación bone lining cells.

Debido a su naturaleza hormonal no puede ser administrada vía oral. Su administración es subcutánea.

3. Fármacos con acción dual

Ranelato de estroncio OSSEOR[®], PROTELOS[®] presenta una acción dual, estimula a los osteoblastos e inhibe la actividad osteoclástica, inclinando de esta manera el balance óseo a favor de la formación. Previene tanto fracturas vertebrales como no vertebrales.

4. Nuevas terapias comercializadas

- *Denosumab (Prolia*[®])

Anticuerpo monoclonal selectivo al factor nuclear kappa – ligando (RANKL), impidiendo la interacción de éste con el R.activador (RANK) situado en la superficie de los osteoclastos, por lo que evita la maduración y activación de los mismos y por tanto la resorción ósea. Lo que se traduce en un aumento de la densidad mineral ósea y en un descenso significativo de los marcadores de resorción. Se administra de forma subcutánea y con un intervalo de dosificación largo dada sus propiedades farmacocinéticas. El fármaco es generalmente bien tolerado con una incidencia baja de efectos secundarios. Entre ellos, hipocalcemia por lo que está contraindicado en caso de hipoparatiroidismo, cirugía de la glándula tiroides o de las paratiroides, malabsorción o resección del intestino delgado al presentar un mayor riesgo de hipocalcemia. En pacientes sin dichas

contraindicaciones se debe asegurar suficiente ingesta de calcio y vitamina D. Otros efectos adversos, osteonecrosis mandibular (ONM) e infección. La ONM puede ser provocada tanto por los bifosfonatos endovenosos como por el denosumab como se expuso anteriormente. De ahí a que esté indicado un examen odontológico completo antes de iniciar tratamiento. Para concluir, el riesgo de infección podría deberse a que el RANKL también se expresa en los linfocitos B y T, pero en trabajos observados los índices de mortalidad asociados con infección fueron similares entre Denosumab y placebo.

3. OBJETIVOS

Los objetivos pretendidos son evaluar las diferentes medidas preventivas, así como de tratamientos comercializados o en fases de estudio cuyo fin último sea la necesidad, efectividad y seguridad del mismo.

4. METODOLOGÍA

Es un trabajo bibliográfico basado en la recopilación de artículos, libros y revistas científicas referente a la Osteoporosis mostrando los cambios más recientes en este campo.

Se han utilizado además como bases de datos PubMed, Sciencedirect.

Se establecieron como criterios de exclusión trabajos diferentes a los idiomas inglés o español y cuyo tema se desvíe de los objetivos planteados.

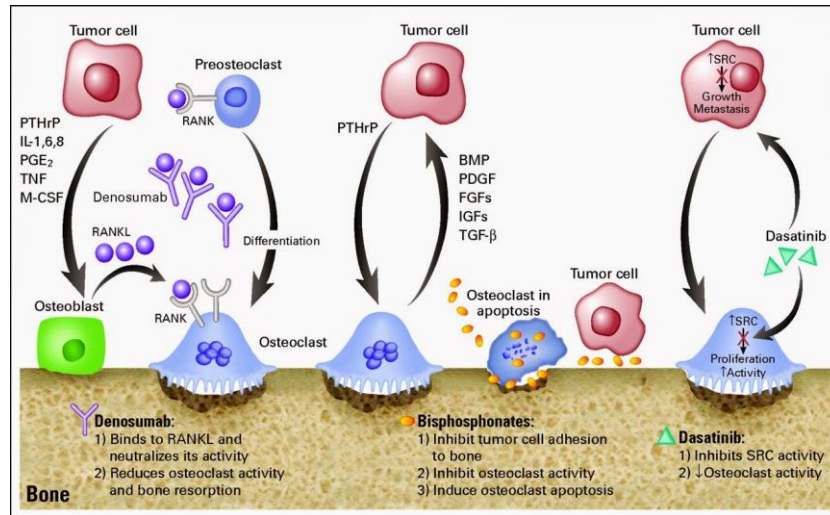
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras recopilar y evaluar la información obtenida se destaca una prevalencia infravalorada, por su inicio asintomático y equipamiento diagnóstico escaso. Además, según informa la International Osteoporosis Foundation (IOF) el tratamiento actual no es lo “efectivo” que se espera. Lo cual puede deberse a que el paciente sea no respondedor, siendo conocido que hasta la sexta parte de los pacientes que reciben terapia antiresortiva no responden al tratamiento. Así como la baja adherencia al mismo puesto no presentan mejoría al inicio de la terapia, además de la incomodidad de administración de muchos de estos preparados. Se estima que el 45-50 % dejan el tratamiento al cabo de un año de su inicio lo que se asocia a una menor ganancia de la DMO y un aumento significativo en el riesgo de fracturas.

Por otro lado, la dosificación y duración del tratamiento no está completamente establecida, habiendo dudas sobre su seguridad a largo plazo, siendo aún materia de futuras investigaciones. Lo que lleva a su vez a la búsqueda de nuevos fármacos con mejor perfil de tolerabilidad, seguridad y eficacia que trate de subsanar las limitaciones en los fármacos actualmente disponibles, observándose como los **Bifosfonatos (BF)** de mayor experiencia clínica, disponibilidad de genéricos y a pesar de su eficacia en fractura vertebral, no vertebral y cadera se observa con un uso prolongado (la duración óptima del tratamiento no está bien establecida) la aparición de osteonecrosis mandibular (ONM) o fracturas atípicas de fémur lo que ha cuestionado su uso así como la duración del mismo y la posibilidad de hacer interrupciones en el tratamiento, “vacaciones terapéuticas” ⁽¹²⁾. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el 2011 recomendó, a través de una nota de seguridad, la reevaluación de la necesidad del tratamiento con bifosfonatos tras 5 años de tratamiento. Así, en pacientes tratados con BF durante un período de 3 a 5 años con riesgo bajo de fractura, se aconseja retirar el fármaco y reiniciarlo cuando vuelva a presentar indicación de tratamiento. En cambio, en pacientes con riesgo moderado, se aconseja realizar vacaciones terapéuticas y reevaluar a los 2-3 años para reiniciar el tratamiento. Por el contrario, en aquellos pacientes con riesgo elevado de fractura no debería retirarse el tratamiento. Con respecto a los **SERMS** en estudios controlados con raloxifeno a diferentes dosis frente a placebo, realizado con 601 mujeres posmenopáusicas se observó un incremento en la DMO en columna lumbar y en cuello femoral. En otro estudio (multicéntrico aleatorizado doble ciego) MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) realizado con 7.705 mujeres posmenopáusicas se vio como no existía evidencia de reducción de fracturas no vertebrales ⁽⁶⁾. Cabe destacar su efectividad en diversos ensayos como preventivo de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, tema que no compete. Continuando con la farmacoterapia, **Ranelato de Estroncio** a pesar de su eficacia, se ha revisado el balance beneficio – riesgo de dicho fármaco, restringiéndose su uso por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo dado el riesgo cardiovascular por lo que su uso ha de estar muy justificado ⁽¹⁾.

Teriparatida supone el único agente anabólico disponible pero su naturaleza lo convierte en un medicamento de coste elevado y la necesidad de administración subcutánea diaria, siendo por tanto limitado a pacientes con muy alto riesgo de fractura o fracaso a otros antiresortivos. Se evaluó su uso combinado con el fármaco expuesto a continuación en el estudio DATA ⁽⁵⁾ suponiendo esta terapia combinada (Teriparatida y Denosumab) un aumento muy

significativo de la DMO en columna y cuello femoral por lo que podría ser empleado en pacientes de muy alto riesgo de fractura. La falta de conocimiento acerca de la seguridad en caso de emplear la terapia combinada supone una importante limitación. Por ello como monofármaco **Denosumab**, podría ser responsable de desplazar al tratamiento de primera línea en la OP.



Dicho anticuerpo carece de los efectos secundarios gastrointestinales tan destacados en los bifosfonatos, además de su efectividad como mostró en el estudio FREEDOM. En el mencionado estudio se observó una reducción del riesgo de nueva fractura vertebral en un 68 %, de cadera en un 40% y no vertebrales en un 20% después de 3 años con Denosumab 60 mg cada 6 meses. Con respecto al placebo no existen diferencias significativas en posibles eventos cardiovasculares, cáncer e infecciones, salvo en la incidencia de eczema y celulitis siendo mayores en la población que tomó Denosumab. Además, dicho estudio evaluó la eficacia y la seguridad a largo plazo de dicho tratamiento observándose en el estudio a 4.550 mujeres que el tratamiento continúa aumentando la DMO manteniendo el perfil de tolerabilidad. Pero cabe destacar una experiencia limitada y casos aislados descritos de ONM en pacientes de riesgo que han sido sometidos a una extracción dental pero con relación temporal entre el uso de Denosumab y la ONM. Lo que está suponiendo el desarrollo de nuevos fármacos con acción en diferentes dianas terapéuticas tales como inhibidores de la Src quinasa, análogos al glucagón, antagonistas del inhibidor Wnt, anticuerpos monoclonales antiesclerostina e inhibidores enzimáticos de la cathepsina-k siendo los dos últimos los más prometedores al mostrar excelentes resultados.

Saracatinib, en fase II, inhibe la Src quinasa con un papel importante en los osteoclastos encargados de la resorción ósea. En el estudio realizado se observó una marcada disminución de los marcadores CTX y NTX de resorción ósea, así como efectos adversos poco significativos, pero a pesar de ellos su aplicación se ha desviado del tratamiento de la osteoporosis centrándose más en el tratamiento de metástasis óseas y otros tumores. Con el objetivo puesto también en paralizar la resorción ósea han surgido otros tratamientos como el **péptido similar al glucagón (GLP-2)** reduce la resorción nocturna sin afectar a la formación del tejido óseo. Se Observó tras su administración a las 10 p.m durante 14 días una disminución de CTXs, marcador de resorción. En otro ensayo realizado enfocado a comparar diferentes dosis de GLP-2 con una inyección salina de control se comprobó una notable ganancia de DMO además los eventos adversos encontrados fueron similares en ambos grupos. Para concluir una limitación importante que presenta GLP-2 es su propia naturaleza siendo responsable de su vida media corta.

Otro de los fármacos prometedores materia aún de investigación son los implicados en la vía de señalización osteoformadoras con efecto anabólico tras aumentar la señalización en el mismo. Se trata del inhibidor de **dickkopf-1 (DKK-1)** y **Glucógeno sintasa quinasa-3b (GSK-3b)** estudiados en animales con resultados prometedores esperados a ser investigados en pacientes con osteoporosis al observarse por ejemplo al inhibir GSK-3b un aumento en la formación del hueso y masa ósea. También con función anabólica, pero en fases posteriores de estudio, lo que resulta algo más esperanzador se encuentra el **Romosozumab** anticuerpo monoclonal antiesclerostina es decir, evitar la acción de la misma permitiendo la actividad osteoblástica. Se encuentra en fase II de investigación (11).

Se realizó un estudio con 419 mujeres posmenopáusicas entre 55-85 años con baja DMO las cuales fueron distribuidas en diferentes grupos tratadas con Alendronato, Teriparatida, placebo o Romosozumab y además a diferentes dosis. Pasado un tiempo y tras ser evaluado se observó con Romosozumab un aumento transitorio en los marcadores de formación ósea y una disminución más sostenida en los marcadores de resorción ósea, algo que resulta prometedor, ya que no se observa en terapias disponibles. Se observó un aumento de densidad ósea en la columna lumbar, cadera total y el cuello femoral en comparación con alendronato

oral (dosis semanal), teriparatida subcutánea (al día) o placebo (mensual o cada tres meses).

Table 3. Adverse Events.*

Event	Pooled Placebo (N = 50)	Alendronate (N = 51)	Teriparatide (N = 54)	Romosozumab	
				210 mg Monthly (N = 51)	All Doses (N = 255)
<i>number of participants (percent)</i>					
Any adverse event	45 (90)	44 (86)	37 (69)	42 (82)	221 (87)
Injection-site reaction†	2 (4)	1 (2)	1 (2)	3 (6)	31 (12)
Serious adverse event	7 (14)	4 (8)	5 (9)	5 (10)	17 (7)
Event leading to study discontinuation	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
Death‡	1 (2)	0	0	0	1 (<1)

* Included are data from participants who received at least one dose of a study drug. Participants may have reported more than one event.
 † Adverse events potentially associated with injection-site reactions included any of the following events occurring at the injection site: pain, hematoma, erythema, reaction, discomfort, hemorrhage, or rash.
 ‡ Deaths were due to colon cancer (in one participant in the placebo group) and complications after aortobifemoral-bypass surgery (in one participant in the group receiving the 70-mg monthly dose of romosozumab).

Los efectos adversos fueron pocos diferenciados entre los tratados con placebo y sin placebo. El efecto adverso más destacado del fármaco en estudio fue reacción en el sitio de inyección al tratarse de un fármaco de administración subcutánea. Finalizando las nuevas terapias para el tratamiento de la osteoporosis, Odanacatib inhibe selectivamente la enzima catepsina-k (15). Enzima que se expresa en osteoclastos y se libera durante la resorción ósea con actividad colagenasa. Por tanto, Odanacatib evita la degradación enzimática del hueso lo que se traduce en una reducción de los marcadores de resorción ósea CTXs. Hasta el momento se ha observado que Odanacatib presenta datos de eficacia relevantes al disminuir significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas además de mejorar la fuerza ósea tal y como muestra el estudio OCEAN (Fase II) y LOFT (Fase III), fase en la que se encuentra el medicamento en cuestión. Dado que Odanacatib se metaboliza por el CYP3A4 el posible perfil de interacciones seguirá siendo evaluado. Para concluir, los efectos adversos son poco destacables siendo los más frecuentes, cefaleas, odinofagia, trastorno de la alimentación y molestias gastrointestinales. Eventos menos destacados que los encontrados con el también inhibidor selectivo de la catepsina k, **Balicatib** relacionados con la piel, incluyendo erupciones y esclerodermia like razón por la que ha sido suspendido. También sobre la misma diana terapéutica actúa el **Relacatib** pero en este caso de forma no selectiva sobre catepsinas K, L y V. Los ensayos con dicho fármaco también han sido suspendidos debido a ciertas interacciones con medicamentos tan usual como ibuprofeno, atorvastatina, acetaminofén puesto que además hay que tener en cuenta el perfil de pacientes a los que va destinado estos fármacos que suele ser población mayor con diversas patologías y en muchos casos polimedcados por lo que la posibilidad de interacción es superior. Por otra parte, se han

identificado una serie de variantes genéticas lo que podría abrir nuevas perspectivas terapéuticas.

Como se observa, dada la complejidad del tratamiento, es primordial incidir en medidas preventivas de la enfermedad en base a los factores de riesgo descritos anteriormente.

1. Adecuado desarrollo del pico de masa ósea durante infancia y adolescencia (mediante alimentación adecuada y ejercicio regular al aire libre).
2. Mantener ingesta adecuada de calcio (Calcio elemento de 1000 mg/día en premenopáusicas, 1200-1500 mg/día durante embarazo y lactancia y 1500 mg/día en postmenopáusicas). En casos donde el aporte de calcio se vea comprometido es aconsejable la administración sales de calcio suplementarias durante el embarazo, lactancia y época perimenopausica cuando no sea posible una ingesta adecuada del mismo (intolerancia, dieta irregular, hiperlipidemia) así como vitamina D3 (400-800 U/día) como abalan diferentes estudios al aumentar la absorción de calcio. En un estudio en el que la población era previamente tratada con vitamina D frente a otra población es estudio sin recibir aporte de vitamina D, se observó un incremento del 65% en la absorción de calcio en la población tratada.

En caso de suplementación con vitamina D se recomiendan periodos de descanso, al tratarse de una vitamina liposoluble siendo el óptimo periodo de parada el verano época de mayor exposición solar.

3. Mantener actividad física con carga normal (caminar 30-60 min/día o aerobio 30 min 3 veces/ semana y ejercicios regulares de extensión y fortalecimiento de la zona paravertebral).
4. Exposición solar adecuada, teniendo en cuenta la latitud, aproximadamente 30-60 min/día con al menos cara descubierta.
5. Evitar tóxicos como alcohol, tabaco, exceso de café (>3 tazas/día).

Con respecto a tóxicos como el tabaco se vio en un estudio realizado en mujeres gemelas discordantes en el uso del tabaco ⁽⁷⁾, el consumo de 20 cigarrillos diarios se asoció con una reducción del 5 al 10% en la densidad ósea, lo cual es suficiente para aumentar el riesgo de fractura. El efecto nocivo del tabaco puede estar asociado a una aceleración del metabolismo estrogénico disminuyendo las concentraciones séricas. Además, diversos estudios ponen de manifiesto que los individuos fumadores a la vez suelen ser bebedores exagerados de café y/o alcohol por lo que

es importante obtener a su vez un cambio drástico en el estilo de vida.

6. Prevención de osteoporosis por corticoides.

Con respecto a Osteoporosis inducida por corticoides (OIC) es la dosis acumulada lo más importante. Observándose además una fuerte variabilidad individual. En pacientes con tratamientos crónicos de corticoides se recomienda mantener la mínima dosis eficaz, suplementar con calcio y vitamina D y monitorizar calciuria.

Además de dichas medidas preventivas, se recomienda principalmente en mujeres mayores de 65 años, en personas jóvenes con fractura inesperada, en pacientes con tratamiento crónico con glucocorticoides y/ o con hiperparatiroidismo 1º realizarse una densitometría para poder establecer un tratamiento precoz antes de sufrir fractura. Para concluir, es importante grabar estos conceptos en la población siendo la mejor forma mediante educación sanitaria, así como muestra un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en Atención Primaria Rural ⁽¹⁴⁾ donde se determinó si una intervención educativa en mujeres perimenopáusicas rurales consigue cambios cuantificables en comportamientos de riesgo relacionados con la osteoporosis.

Con una muestra de 216 mujeres perimenopáusicas de entre 45-54 años clasificadas en dos grupos, grupo intervención con 110 mujeres y un grupo control con una muestra de 106 mujeres. En el grupo de intervención se llevaron a cabo talleres interactivos sobre prevención de dicha enfermedad. Se recogieron datos preintervención y postintervención y tras analizarse se demostró como una intervención educativa sencilla, en mujeres perimenopáusicas de ámbito rural, ayuda a prevenir y modificar los factores de riesgo asociados a la osteoporosis dando lugar a cambios favorables tanto en calcio y en general en valores de densidad mineral ósea.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Finaliza la revisión del balance Beneficio – riesgo del Ranelato de Estroncio. Restricciones de uso. 2014. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/ca/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_02-2014-ranelato-estroncio.htm

2. Álvarez Álvarez R, Mendoza Garcés F, Torre Mollinedo A, Callejo Orcasitas y Arizaga Maguregui A. Update on the treatment of osteoporosis. Management from a unit of pain. 2014 Madrid. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462014000600006
3. Asociación española para el estudio de la menopausia. Información sobre menopausia y osteoporosis. 2010 (10)21. Disponible en:
<http://www.aeem.es/fotos/prensa/54.pdf>
4. Baró Mariné F, Estévez González A, Quereda Seguí F, Silván Alfaro JM, Villero Anuarbe J. Denosumab en mujeres posmenopáusicas. Menoguía. Disponible en:
<http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIADENOSUMAB.pdf>
5. Felipe Posada A, Dario Aguirre H, García Casallas JC, Lodoño Patiño JD, Valle Oñate R. Nuevas terapias en osteoporosis. 2016
6. Herrero Mediavilla R. El raloxifeno. Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Salas. SESPA. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-el-raloxifeno-13033373>
7. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. N Engl J Med 1994.330(6):387-92 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284003>
8. International Osteoporosis Foundation. Epidemiology. Disponible en:
<https://www.iofbonehealth.org/epidemiology>
9. Loza.E. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.2003.
10. Medimecum 2016: guía de terapia farmacológica
11. Michael R, et al., Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density N Engl J Med 2014; 370:412-420
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1305224#t=article>
12. Moro Álvarez MJ, Neyro JL, Castañeda S. Therapeutic holidays in osteoporosis: Long-term strategy of treatment with bisphosphonates. Medicina Clínica (English Edition).2016(1)1 Pages 24-29
13. News medical life science. Osteoporosis en hombres. 2009(8)12 Disponible en:
[http://www.news-medical.net/health/Osteoporosis-in-Men-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Osteoporosis-in-Men-(Spanish).aspx)

14. Pérez Fernández MR, Almazán Ortega R, Martínez Portela JM, Alves Pérez MT, Segura Iglesias MC, Pérez Fernández R. Intervención educativa para la prevención de osteoporosis en un servicio de Atención Primaria rural. 2013 Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775313004892>
15. Roland D.Chapurlat. Odanacatib: a review of its potential in the management of osteoporosis in postmenopausal women. 2015 Jun; 7(3): 103–109.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426100/>
16. Romero Barco CM, Manrique Arija S, Rodríguez Pérez M. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. 2011 (4) 27. Servicio de Reumatología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España
17. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina O, Negri A, Sánchez A, González C, Diehl M, Rey P, Gamba J, Chiarpenello J, Moggia MS, Mastaglia S. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. 2013(2) Buenos Aires.
18. Sociedad Española de Reumatología. Se estima que 1 de cada 4 mujeres postmenopáusicas tienen osteoporosis. 2017(2)20. Disponible en:
<http://www.ser.es/se-estima-1-4-mujeres-postmenopausicas-tienen-osteoporosis/>