



OSTEOPOROSIS, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTOS: NUEVOS FÁRMACOS



Marta Morcillo Bravo

martmorc@ucm.es

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

"La osteoporosis es una enfermedad que se padece en la ancianidad pero que comienza en la infancia"
Dr. José Manuel Olmos

INTRODUCCIÓN

La **osteoporosis (OP)** es una enfermedad crónica de afectación ósea caracterizada por una disminución en la cantidad y calidad del **tejido óseo inorgánico (calcio y fosfato)** y **orgánico (colágeno)** (Fig. 1) que conlleva una menor resistencia esquelética y mayor riesgo de fractura. Es **debida** a un desequilibrio en la homeostasia del hueso, puesto que hay un aumento en la resorción y/o disminución en la formación del mismo.

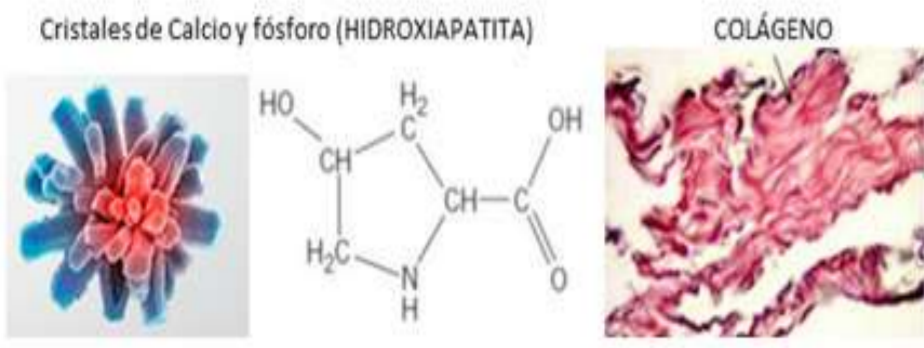


Fig. 1 Componentes de la Matriz ósea

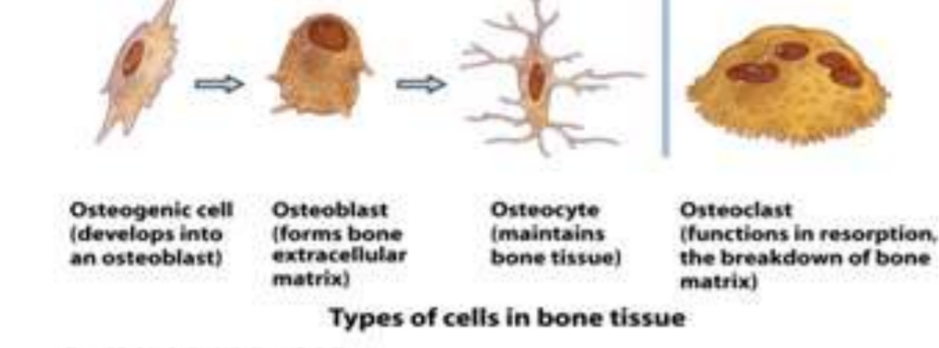


Fig. 2 Células óseas

En las últimas décadas, los países occidentales han experimentado un progresivo envejecimiento de la población lo que ha hecho que crezca de forma importante todas aquellas enfermedades de origen degenerativo e involutivo entre ellas la OP, la cual es considerada la **enfermedad metabólica ósea** más prevalente estimándose que actualmente afecta al 20-30% de la población mayor de 50 años.

Además cada año, la OP causa a nivel mundial más de 1,3 millones de fracturas (Fig. 3) cifras que serán mayor en el futuro dado el aumento de la población añosa proclive a fracturarse.

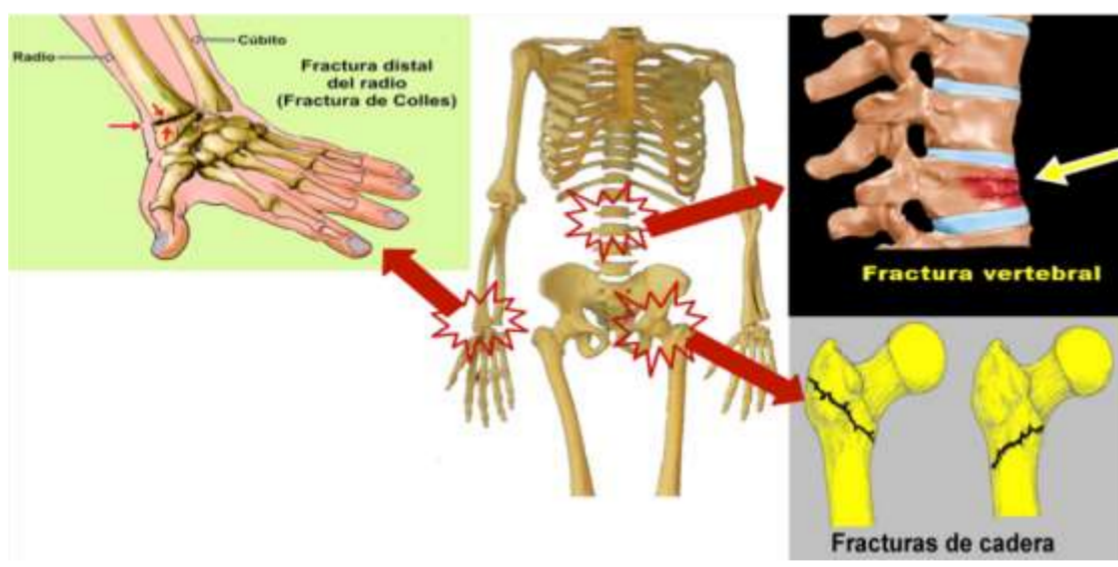


Fig. 3 Fracturas más frecuentes en OP

Por ello resulta imprescindible establecer medidas de prevención en base a los factores de riesgo más importantes (Fig. 4) así como optimizar el tratamiento.

El objetivo del tratamiento es reducir la probabilidad de fractura en un 30-70% puesto que no se disponen de fármacos que curen la enfermedad, éstos aumentan ligeramente la masa ósea. (3-13% en 3 años)
En **pacientes con bajo riesgo** son suficientes medidas higiénico-dietéticas siendo estas ingesta adecuada de calcio y vitamina D, ejercicio y prevención de caídas especialmente en personas mayores.
En **pacientes con riesgo moderado/alto** se opta además por el tratamiento farmacológico siempre de forma individualizada basándose en la historia clínica del paciente y posibles factores de riesgo. El tratamiento actual queda resumido en la siguiente tabla.

Fig. 4

FACTORES DE RIESGO MÁS IMPORTANTES PARA OSTEOPOROSIS	
Modificables	No modificables
Falta de ejercicio	Edad
Nutrición inadecuada de calcio y vitamina D	Sexo
Fumar	Raza
Consumo de alcohol	Menopausia temprana
Uso de medicamentos: Glucocorticoides, Hormona tiroidea, Anticonvulsivantes	Historial familiar de fracturas

Tabla. Terapia actual en el tratamiento OP

Fcos Antiresortivos	Evitan la pérdida de hueso	Bifosfonatos, SERMs
Fcos Anabólicos	Promueven la formación ósea	Teriparatida
Fcos con acción dual	Promueve la formación e inhibe la resorción	Ranelato de estroncio
Nuevas terapias comercializadas	Evita la resorción	Denosumab

Aunque muchos de ellos son eficaces, la óptima dosificación y duración del tratamiento no están completamente establecidas además de ocasionar efectos adversos indeseables. Por ello el estudio de nuevos fármacos con mejor perfil de tolerabilidad cuya seguridad y eficacia son aún materia de investigación y que tienen como objeto diferentes dianas, **inhibidores de la Src quinasa, análogos del glucagón, antagonistas del inhibidor Wnt, Ac monoclonales Antiesclerostina e inhibidores de la enzima cathepsina k.**

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo ha sido evaluar las diferentes medidas preventivas así como de tratamiento de la OP. Incidiendo en el desarrollo de nuevas terapias que subsane las limitaciones de la farmacoterapia clásica.

METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando como fuente de información artículos, libros y revistas científicas referente a la osteoporosis mostrando los cambios mas recientes en este campo. Se han utilizado como bases de datos, PubMed y Scienccidirect.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

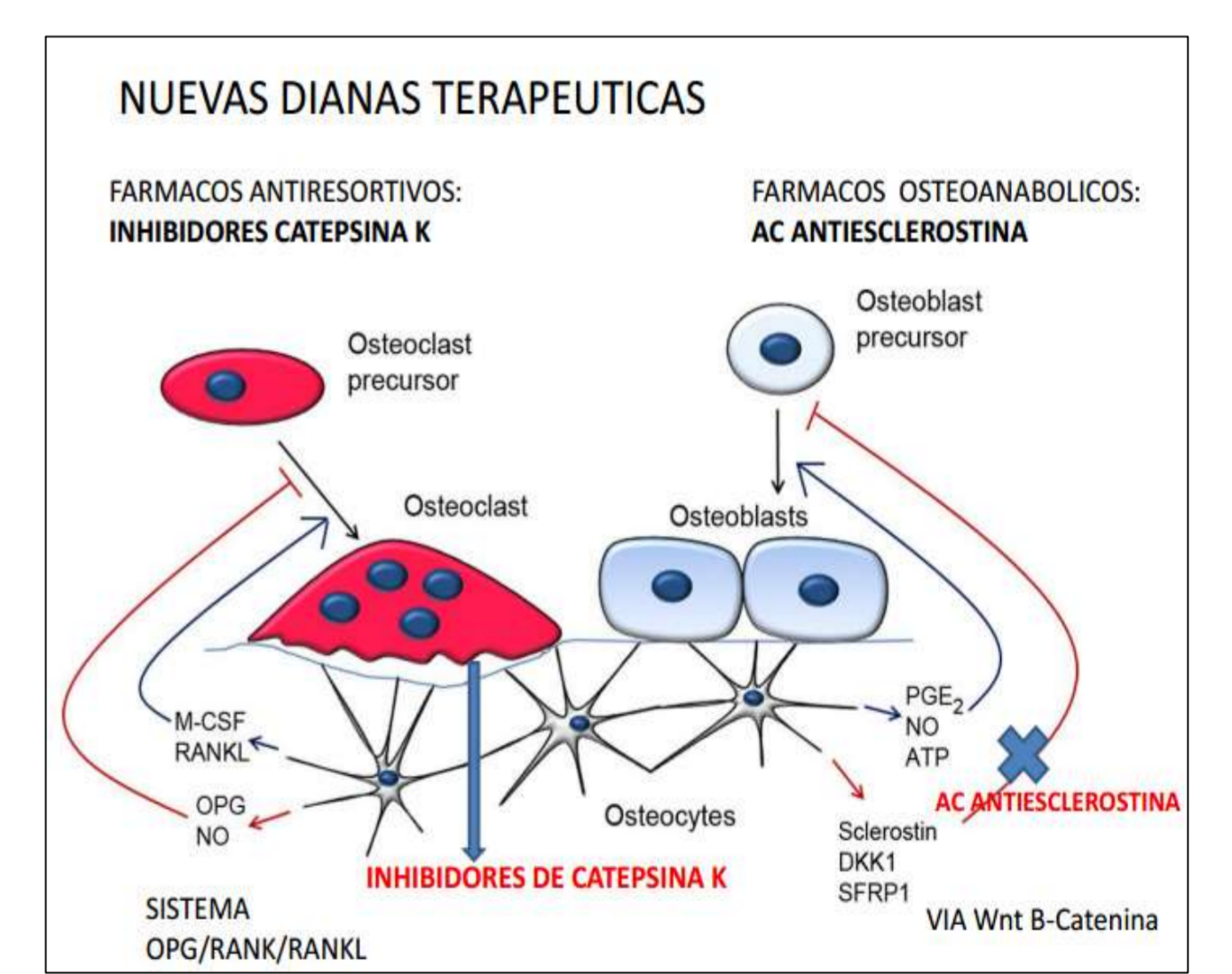
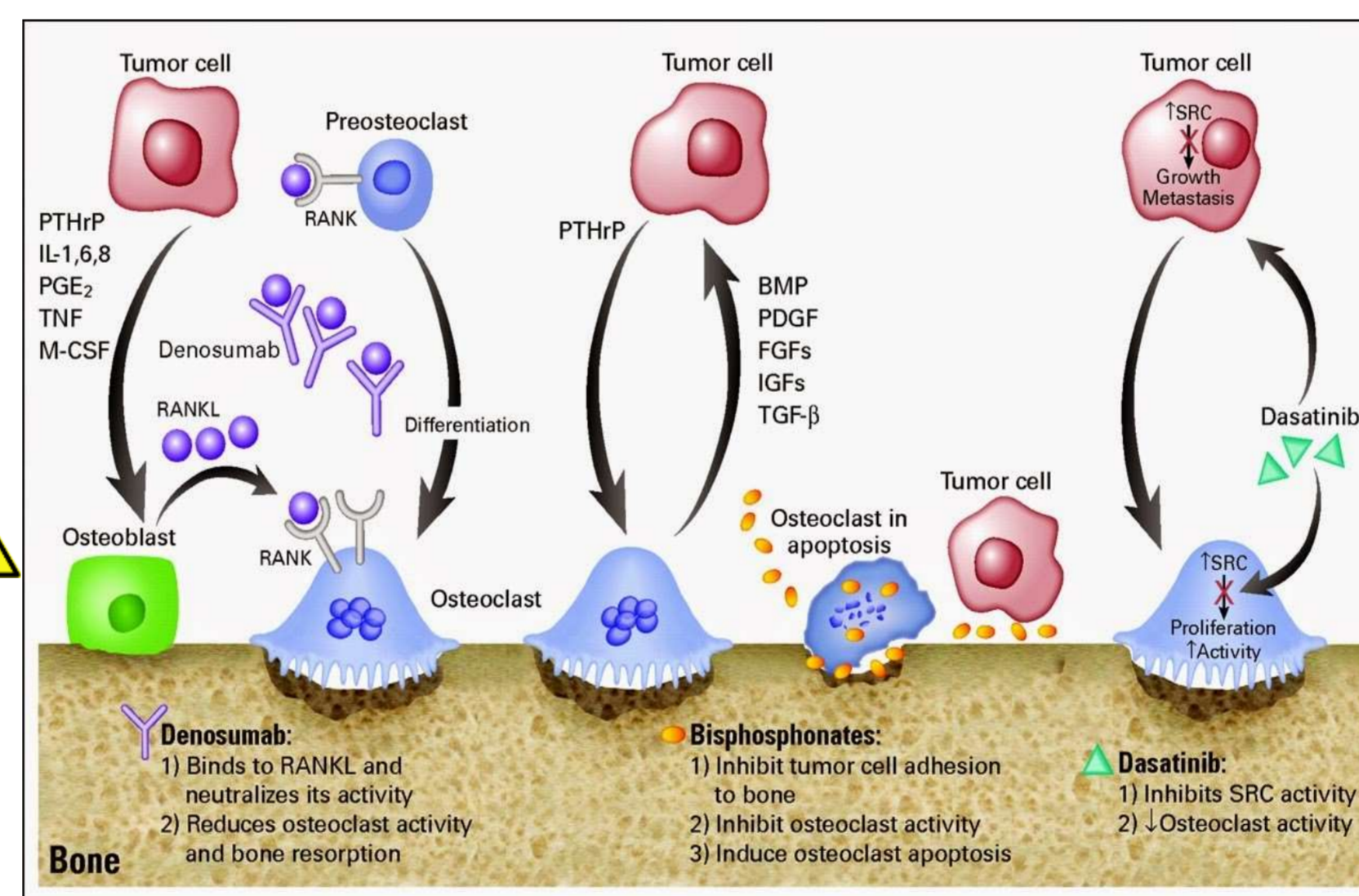
TRATAMIENTOS ACTUALES

Fármaco	Indicación	Ventajas	Inconvenientes
Bifosfonatos: Alendronato (28 G) Riseditronato (38 G) Zoledronato (38G)	1ª línea en OP	Reduce el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera Existen genéricos Experiencia de uso	Efectos adversos digestivos, ONM, fracturas atípicas de fémur Necesidad de "vacaciones terapéuticas" (Evaluación AEMPS tras 5 años de tratamiento)
SERMs	2ª línea en OP	Reduce el riesgo de fractura vertebral Disminuye el riesgo de cáncer de mama	No reduce el riesgo de fractura no vertebral ni de cadera
Calcitonina		Reduce el riesgo de fractura vertebral	No reduce el riesgo de fractura no vertebral ni de cadera
Teriparatida	Limitado a pacientes de muy alto riesgo o por fracaso terapéutico	Reduce el riesgo de fractura vertebral y no vertebral	No reduce el riesgo de fractura de cadera Coste Adm diaria (s.c)
Ranelato de estroncio	Su uso ha de estar muy justificado	Reduce el riesgo de fractura vertebral y no vertebral	Riesgo cardiovascular, uso restringido AEMPS
Denosumab	1ª línea en OP, podría sustituir a los BF	Reduce el riesgo de fracturas vertebral (68%), no vertebral(20%) y de cadera(40%) Carece de los efectos secundarios de los BF Adm casa 6 meses (s.c)	Experiencia limitada aunque en el estudio se observó un mantenimiento en la tolerabilidad ONM, hipocalcemia

LIMITACIONES EN EL TRATAMIENTO ACTUAL

- ❖ Hasta la sexta parte de los pacientes que reciben terapia no responden al tratamiento
 - ❖ La adherencia al tratamiento es baja asociado a la incomodidad en la administración (s.c) y a una no percepción de mejoría por parte del paciente ya que sus efectos se observan a largo plazo. Se estima que el 45-50% de los pacientes 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 del riesgo de fractura
 - ❖ La seguridad a largo plazo no está establecida
 - ❖ Coste
- Por ello surgen la combinación de terapias existentes tal y como muestra el estudio **DATA** así como la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

Estudio DATA se evaluó la terapia combinada (Teriparatida + Denosumab) suponiendo un aumento muy significativo de la DMO especialmente en columna y cuello femoral pero la falta de conocimiento acerca de su seguridad combinada supone una importante limitación



BÚSQUEDA DE NUEVAS TERAPIAS

- ❖ **Saracatanib**, inhibidor de la Src quinasa con papel importante en los osteoclastos. Pero su aplicación se ha desviado al tratamiento de metástasis óseas y otros tumores.
- ❖ **Péptido similar al glucagón (GLP-2)** también reduce la resorción pero su naturaleza limita su acción presentando una corta vida media.
- ❖ **Inhibidor dickkopf-1 y Glucógeno sintasa quinasa -3b** con acción anabólica, estudios limitados (animales)
- ❖ **Romosozumab**, anticuerpo monoclonal dirigido contra la esclerostina (secretada por los osteoclastos limitando la actividad osteoblástica). En un estudio llevado a cabo en 419 mujeres posmenopáusicas algunas de las cuales recibieron terapia con Alendronato, Teriparatida, Romosozumab o placebo, se observó con Romosozumab una incidencia baja de efectos adversos, un aumento transitorio de los marcadores de formación y una disminución de marcadores de resorción.
- ❖ **Odanacatib** inhibidor selectivo de la cathepsina K (enzima que se expresa en los osteoclastos y se libera durante la resorción ósea con actividad colagenasa). Diversos estudios (OCEAN f.II) y (LOFT f.III) muestran una reducción de los marcadores de resorción. El estudio del Balicatib, inhibidor selectivo de la misma enzima, ha sido paralizado por el perfil de RAMs. El estudio del Relacatib, Inhibidor no selectivo, ha sido también paralizado por interacciones.

Dada la complejidad del tratamiento es primordial incidir en **MEDIDAS PREVENTIVAS** en base a los factores de riesgo anteriormente expuestos

1. Adecuado desarrollo del pico de masa ósea durante infancia y adolescencia ya que en estas etapas se ha de formar la suficiente cantidad de hueso.
2. Ingesta adecuada de calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (400-800 U/día) incrementando en un 65% la absorción de calcio.
3. Exposición solar adecuada
4. Mantener actividad física con carga normal.
5. Evitar tóxicos. Un estudio realizado en mujeres gemelas discordantes en el uso del tabaco mostró que fumar 20 cigarrillos/día se asoció con una reducción del 5-10% de DMO, además de acelerar el metabolismo estrogénico.
6. Prevención de OP en pacientes con tratamientos crónicos de corticoides manteniendo la mínima dosis eficaz, suplementar con calcio y vit D y monitorizar calciuria.

ADEMÁS

Cuantificar el riesgo de fractura mediante **escalas de valoración, FRAX** que permite calcular la probabilidad a diez años de sufrir **fractura osteoporótica o fractura por fragilidad, aquella que se produce sin existir un traumatismo suficiente que lo justifique.**

La educación sanitaria es esencial: un ensayo realizado en Atención Primaria Rural consiguió cambios cuantificables en comportamientos de riesgo relacionados con la OP.

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento: 55 años, 10 de mayo de 1955
2. Sexo: Hombre, Mujer
3. Peso (kg): 65
4. Estatura (cm): 165
5. Fractura Previa: No, Sí
6. Padres con fractura de cadera: No, Sí
7. Fumador Activo: No, Sí
8. Glucocorticoides: No, Sí
9. Artritis Reumatoide: No, Sí
10. Osteoporosis Secundaria: No, Sí
11. Alcohol, 3 o más dosis por día: No, Sí
12. DMO de Cuello Femoral (g/cm²): Selección DXA
Borrar, Calcular
IMC 23.9
The ten year probability of fracture (%)
Sin DMO
■ Mayor osteoporotic 9.5
■ Hip fracture 1.5
Véanse las recomendaciones NOGG

BIBLIOGRAFÍA

Se recogen algunos de los estudios más relevantes, los demás se pueden encontrar en la memoria.

1. Álvarez Álvarez R, et al., Update on the treatment of osteoporosis. Management from a unit of pain. 2014 Madrid.
2. Felipe Posada A, et al., Nuevas terapias en osteoporosis. 2016
3. FRAX® https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/FRAX_report_09_es.pdf
4. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use.
5. Michael R, et al., Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density N Engl J Med 2014; 370:412-420
6. Pérez Fernández MR, et al., Intervención educativa para la prevención de osteoporosis en un servicio de Atención Primaria rural. 2013
7. Roland D. Chapurlat. Odanacatib: a review of its potential in the management of osteoporosis in postmenopausal women. 2015