

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS

Autor: Francisco Javier López Sicilia

Tutores: Antonio María Martínez Riera
María Candelaria Martín González

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEB31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

ÍNDICE

1.	RESUMEN/ABSTRACT.....	3
2.	INTRODUCCIÓN.....	4
	2.1 ¿Qué produce la osteoporosis y por qué?.....	4
	2.2 Clasificación de la Osteoporosis	6
	2.3 Clínica de la Osteoporosis	7
	2.4 Detección de la Osteoporosis: Densitometría ósea	8
3.	TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	9
	3.1 Medidas generales	9
4.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	12
	4.1 <i>FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS</i>	12
	4.1.1 THS	12
	4.1.2 Bifosfonatos	13
	4.1.3 SERM	16
	4.1.4 Calcitonina.....	17
	4.1.5 Denosumab.....	18
	4.2 <i>FÁRMACOS OSTEOFORMADORES</i>	18
	4.2.1 PTH	18
5.	OTROS FÁRMACOS.....	20
	5.1 FLÚOR	20
	5.2 ESTATINAS.....	20
	5.3 FACTORES DE CRECIMIENTO.....	20
	5.4 TIAZIDAS.....	20
	5.5 RANELATO DE ESTRONCIO.....	21
6.	ESQUEMA TERAPEUTICO DE LA OSTEOPOROSIS.....	22
7.	CONCLUSIÓN	23
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	24

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEB31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

1. RESUMEN

La Osteoporosis es una enfermedad que se define como la pérdida de masa ósea y la alteración de la arquitectura interna que conforman los huesos, con el consecuente incremento de la fragilidad y del riesgo de fractura ósea.

A causa de la demografía actual, que como sabemos, tiende a ser cada vez más una pirámide invertida, es una enfermedad preocupante para los segmentos de la población que más la sufren: mujeres posmenopáusicas y en varones como consecuencia de enfermedades secundarias.

Analizaremos los tratamientos que podemos encontrar en la actualidad y cuál es su efectividad, desde las medidas generales como el ejercicio, la ingesta de calcio y vitamina D, y cuando sea lo más recomendable, el tratamiento farmacológico cuya eficacia y seguridad sean la mejor opción para el paciente.

Palabras Clave: OSTEOPOROSIS, ENFERMEDAD, FARMACOLÓGICO, HUESOS.

1. ABSTRACT

Osteoporosis is a disease that is defined as the loss of bone mass and the alteration of the internal architecture that make up the bones, with the consequent increase of fragility and the risk of bone fracture.

Because of the current demographics, which as we know, tends to be increasingly an inverted pyramid, it is a worrying disease for the segments of the population that suffer the most: postmenopausal women and in males as a result of secondary diseases.

We will analyze current treatments and what their effectiveness is. Osteoporosis treatment ranges from general measures such as exercise, calcium intake and vitamin D, and, if necessary, pharmacological treatment. This treatment will be chosen when efficacy and safety are the best option for the patient.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

2. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es la enfermedad metabólica ósea que se caracteriza por la disminución de la resistencia ósea con la consecuente predisposición a sufrir fracturas óseas, fundamentalmente fracturas de vértebras, de la extremidad distal del antebrazo y de la proximal del fémur.

La OP es una patología cuya definición ha ido variando a lo largo de los años, pero actualmente se acepta la realizada en 2001 por The National Institute of Health (EE. UU.): «es una enfermedad de todo el esqueleto caracterizada por una masa ósea baja y una alteración de la microarquitectura ósea que condiciona un hueso frágil, con el consecuente incremento del riesgo de fracturas».

Queda claro entonces, que la OP es una enfermedad generalizada que no solo afecta a la cantidad y calidad del hueso, sino que afecta a la arquitectura natural del mismo y de su resistencia.

En la década de los 90, también apareció una definición desde el sentido cuantitativo a partir de varios estudios realizados por expertos de la OMS y al uso generalizado de la densitometría ósea para determinar la relación existente entre el riesgo de fractura ósea con la disminución de la masa ósea. Con este sistema se pudo establecer los parámetros para el diagnóstico de la osteoporosis e introducir los conceptos de osteopenia y OP sin fractura, personas en riesgo de sufrir la enfermedad y en la que es posible la prevención y el tratamiento precoz.¹

2.1 ¿QUÉ PRODUCE LA OSTEOPOROSIS Y POR QUÉ?

Como ya hemos comentado, la OP es una enfermedad debida a la alteración del hueso como consecuencia de la pérdida de cantidad de masa ósea y de la calidad del mismo.

A lo largo de la vida de un individuo, este genera masa ósea hasta llegar a un “pico de masa ósea” que se presupone, oscila entre los 20-30 años del adulto. Una vez se alcanza, el hueso adulto se renueva continuamente por la acción de los osteoclastos (células encargadas de la destrucción del hueso) y de los osteoblastos (forman el hueso nuevo tras la destrucción del hueso viejo) en el denominado “**REMODELADO ÓSEO**” por medio de múltiples “unidades de remodelado” que trabajan en la superficie del hueso.²

Este proceso viene regulado tanto por hormonas (PTH, calcitonina, insulina, GH, vitamina D, glucocorticoides, estrógenos, andrógenos y hormonas tiroideas) como por factores locales (factores de crecimiento insulínico, TGF- β , factores de crecimiento linfoblástico, PDGF y otras citocinas, como IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α y factores estimulantes de colonias).

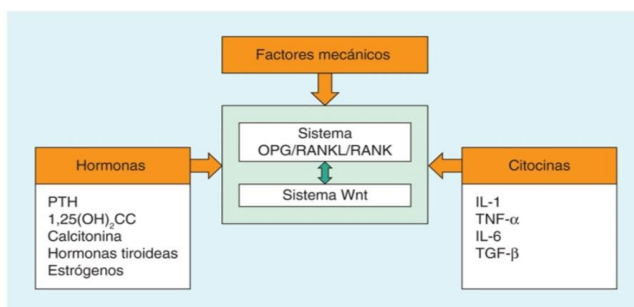


Figura 1. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. Neyro Bilbao JL, Cano Sánchez A, Palacios Gil-Antuñano²

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

Ciclo de remodelado óseo

Este comienza cuando se estimulan las células de revestimiento en la médula ósea por medio de la PTH, IL-1 Y TNF- α , desencadenando la producción de colagenasa (enzima que lleva a cabo la disolución de la matriz ósea) y liberando productos que activan y atraen a los osteoclastos.

Estos se adhieren a la matriz ósea ("borde de cepillo") realizando la resorción ósea por la acción de la catepsina K, una vez destruido parte del hueso debe ser reemplazado por hueso nuevo mediante la inactivación de los osteoclastos, la atracción y diferenciación de precursores osteoblásticos y la consecuente formación de matriz ósea nueva que inactiva de nuevo a los osteoblastos.

El aumento de los productos liberados por la destrucción del hueso, como son calcio y fósforo, conlleva el cese de la actividad osteoclástica y la acción de la TGF- β estimula la atracción de precursores osteoblásticos. Las BMP (proteínas morfogenéticas Óseas) producen la diferenciación de los osteoblastos para formar hueso y una vez terminada la formación en la superficie del hueso, se recubre de osteoblastos en reposo a la espera del inicio de un nuevo ciclo.

En este ciclo, en condiciones normales, la fase de resorción ósea dura 2 semanas y la de formación 3 meses. En un adulto normal existe un equilibrio entre la actividad del osteoblasto y del osteoclasto, pero cuando esta se rompe, como sucede en la osteoporosis, se crean cavidades de resorción más profundas debido al aumento de la actividad osteoclástica y/o fallo en la actividad osteoblástica para rellenar esas cavidades con la consecuente pérdida de masa ósea irrecuperable.³

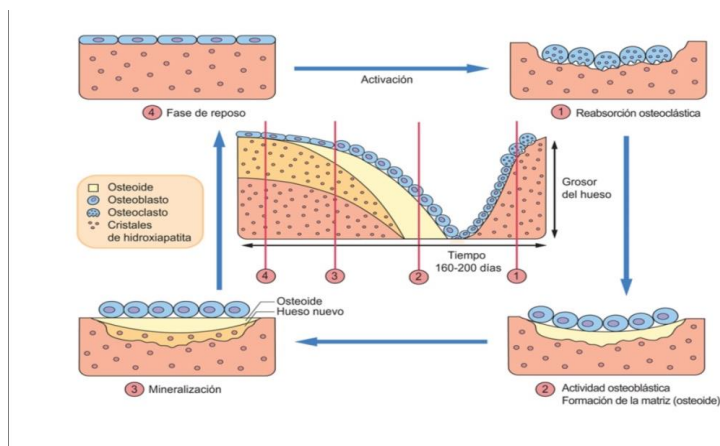


Figura 2: Regulación del proceso de remodelado óseo. Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas³.

Sistema RANK-RANKL

Es el sistema por el que se regula el remodelado óseo través del conjunto de hormonas y factores locales que intervienen en el proceso.

El RANK es el receptor localizado en los precursores osteoclastos que promueven su activación y formación, tras la unión del ligando NF- κ B (RANKL) secretado por los osteoblastos.

Estos además secretan osteoprotegerina (OPG), una proteína que actúa como un receptor soluble que es capaz de unirse al RANKL, impidiendo la unión RANK-RANKL siendo por tanto un

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.

La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384

Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

inhibidor de la actividad osteoclástica. Es, por tanto, que la relación OPG y RANKL la que determinaría la cantidad de resorción ósea.⁴

Hoy, además, sabemos que muchas moléculas (como la vitamina D, PTH, glucocorticoides, etc..) promueven la producción de RANKL en los osteoblastos e inhiben la expresión de OPG y los estrógenos hacen lo contrario.

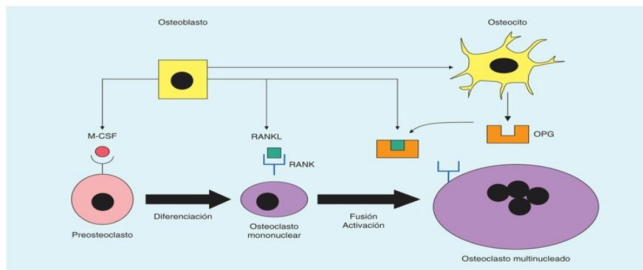


Figura 3:

2.2 CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

Según la causa que produce la OP, se puede clasificar en dos grupos:

Osteoporosis primaria

Es la más frecuente y que tiene que ver principalmente con la edad, afectando sobre todo a mujeres después de la menopausia (OP posmenopáusicas) y tanto a hombres como a mujeres en edades más avanzadas (OP senil).

-OP posmenopáusicas

Se produce en la mujer a causa de la disminución en la función ovárica, con la consecuente aceleración de la pérdida ósea y afectando de manera directa al hueso trabecular; esto causa las fracturas vertebrales por aplastamiento y de la extremidad distal del antebrazo.

-OP senil

Se produce en ambos sexos, en edades avanzadas, como consecuencia de la pérdida de cantidad y calidad ósea que tiene lugar a lo largo de los años.

Esta pérdida es menor que la sufrida en el caso anterior y afecta tanto al hueso trabecular como al cortical produciéndose las fracturas de cadera, pelvis, humero proximal y vértebras.

Señalar que ambos procesos no son independientes entre sí, sino que son parte del mismo proceso con la evolución de los años.

Osteoporosis secundaria

Cuando la enfermedad es consecuencia de una causa capaz de producirla y que no tiene que ver con la menopausia o la edad. Existen diversas causas que abarcan varias enfermedades hematológicas, endocrinológicas o gastrointestinales, así como el uso de distintos fármacos o la inmovilización prolongada.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

Destacamos especialmente la que es consecuencia del tratamiento con glucocorticoides, los cuales, producen una disminución de la Vitamina D, la absorción intestinal de calcio e hiperparatiroidismo secundario, además de afectar a la actividad osteoblástica y un exceso de la osteoclástica, por aumento de la expresión de RANKL y supresión de síntesis de OPG.

A pesar de esto, son muchos los pacientes a los cuales se les receta glucocorticoides durante largos periodos de tiempo, sobre todo mujeres mayores de 60 años, sin conocer el riesgo a padecer OP y mucho menos recibir un tratamiento profiláctico.

Así, durante los primeros meses del tratamiento con glucocorticoides, ocurre la mayor pérdida de masa ósea y sigue disminuyendo posteriormente. Por ello, es necesario tomar la dosis más baja posible sin que se superen los 7,5 mg/día ya que se considera totalmente perjudicial para el hueso y aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas.⁶

2.3 CLÍNICA DE LA OSTEOPOROSIS

La OP es una enfermedad asintomática y silenciosa durante toda su evolución hasta que aparecen los síntomas y signos clínicos tras la aparición de fracturas. Por ello, es tan importante el diagnóstico precoz y una prevención previa.

Cuando ya se producen las fracturas, la clínica es típica en la mayoría de los casos (pelvis, húmero, antebrazo, cadera, etc.) apartando las fracturas vertebrales (en últimas vértebras dorsales y lumbares, sometidas a mayores esfuerzos), las cuales no siempre producen síntomas manifiestos. Éstos suelen aparecer tras situaciones de esfuerzo del paciente, como es levantar peso o empujar un mueble, por rotación de la columna e incluso levantarse, toser o a la hora de hacer esfuerzos al defecar.

En algunos casos, los pacientes pueden sufrir un dolor agudo, mientras, el resto no sienten dolor o solo tienen pequeñas molestias, creyendo que es debido a una contractura o mala posición. No siendo hasta que se realiza un estudio en profundidad que se descubren las fracturas.

En la gran mayoría de los casos, la fractura vertebral produce un dolor agudo intenso que se localiza a nivel vertebral, incapacitando a la persona, que ve como el dolor aumenta con la bipedestación y disminuye en el reposo. Cualquier esfuerzo puede hacer que el dolor aumente (desde toser a defecar) prolongándose a 1 mes e incluso a 4-6 meses si no recibe el tratamiento adecuado.

Posteriormente, queda un dolor crónico difuso proporcional en intensidad al número de fracturas que tengan y escoliosis post-fractura con debilidad muscular y distensión de ligamentos. La inactividad acentúa el dolor de espalda por desuso de la musculatura erectora y la disminución de la resistencia ósea por microfracturas.

A consecuencia de las fracturas vertebrales se produce un descenso de estatura que puede llegar a ser importante (5-15 cm), según el número y grado de las fracturas, una cifosis típica que produce una disminución de la capacidad pulmonar, fatiga muscular cervical y hundimiento de las últimas costillas en las palas iliacas que producen dolor en los laterales del abdomen.^{5,6}



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384

Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

2.4 DETECCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS: DENSITOMETRÍA ÓSEA

La densitometría ósea se ha convertido en los últimos 30 años en el estudio indiscutible para la medición de la densidad mineral ósea (DMO) y pilar fundamental en el estudio de la OP.

La densitometría ósea es la técnica diagnóstica que permite medir la densidad mineral del hueso por medio de la absorciometría dual por rayos X (DXA) y que desde 1994, la OMS, la convirtió en el principal medio de detección de la OP. Para su diagnóstico se hace una medición de la columna lumbar (regiones L1-L4 o L2-L4) y en el fémur proximal (cuello femoral). En casos especiales, en los cuales no se pueda realizar la prueba en estas zonas, se haría la medición en la región periférica del antebrazo distal (distal del radio).

Determinadas guías recomiendan realizar la densitometría solo en el cuello femoral, ya que, los criterios diagnósticos de la OMS se establecieron para este punto. Se ha podido demostrar que la toma en múltiples localizaciones puede impedir la correcta predicción de la fractura siendo la medición de columna lumbar la más apropiada para adultos jóvenes, donde la fractura vertebral es mucho más común, y no presentan signos degenerativos lumbares que alteren la medición.

Se usan 2 valores densitométricos para interpretar los resultados: **el T-score y Z-score.**

T-score: número de desviaciones estándar de la DMO con respecto al valor medio de la población de 20 a 39 años del mismo sexo. Podemos deducir, que a medida que la edad del paciente va avanzando, la densidad mineral ósea va disminuyendo y la T-Score se va modificando.

Z-score: número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la DMO en la población de la misma edad y sexo. Se utiliza para aquellos individuos que aún no hayan alcanzado el pico de masa ósea (niños y jóvenes) o adultos que aún no han iniciado el descenso de masa ósea propio de la edad (mujeres premenopáusicas y hombres mayores de 50 años).

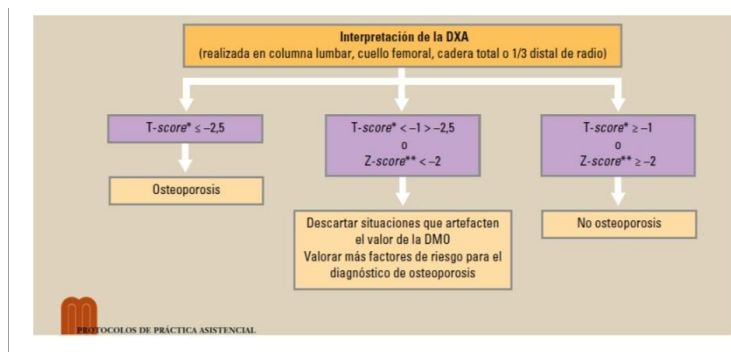


Figura 5: Indicaciones de la densitometría ósea. Interpretaciones clínicas M.J. Gómez de Tejada Romero, y M. Sosa Henríquez.

Para la interpretación de los datos, tendremos en cuenta tanto la densitometría como los factores de riesgo, y el resultado de estos en las medidas tomadas de cuello femoral, cadera total o columna lumbar menor. En niños, adolescentes y adultos jóvenes (en los que aplicaremos el Z-score) no podemos hacer el diagnóstico de osteoporosis en base a la densitometría.

En el caso de haber fractura por fragilidad en un paciente, nos permite diagnosticar la osteoporosis, independientemente del resultado de la densitometría ósea por DXA, pero no impide realizarla para conocer la DMO y hacer un estudio preventivo al paciente con fines terapéuticos.6,7

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

3. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

El objetivo principal del tratamiento de la OP es evitar la aparición de fracturas y a la vez, mejorar la calidad de vida del paciente, aliviando el dolor en caso de que aparezca. Esto suele ocurrir sobre todo en la fase aguda en la que se manifiesta el dolor y la impotencia funcional debido a las fracturas (con excepción de las vertebrales, que suelen ser asintomáticas).

En estos primeros casos, suele utilizarse paracetamol vía oral (dosis de 1 gr cada 6-8 horas) y que se sustituye por analgésicos más potentes como los opioides: tramadol -(Adolonta®) - y fentanilo transdérmico -(Durogesic®) -. Hay que tener en cuenta los posibles efectos secundarios y un uso máximo por 15 días.⁷

3.1 MEDIDAS GENERALES

En el varón adulto, la OP secundaria, llegan a constituir el 50% de los casos, y es en éstas, donde el tratamiento de la enfermedad primaria es prioritario para tratar de controlar e incluso mejorar la osteoporosis coexistente.

Se ha observado que la supresión del alcohol y el tabaco mejoran notablemente la DMO ya que, su consumo acelera la pérdida de hueso. A su vez, el tabaco afecta directamente en el tratamiento estrogénico, acelerando su catabolismo y disminuyendo su concentración.¹

Medidas nutricionales	Dieta equilibrada en cuanto a los principios inmediatos. Aporte suficiente de calcio y vitamina D.
Ejercicio físico	Evitar el sedentarismo y realizar ejercicio aeróbico que implique sobrecarga mecánica y contra resistencia de intensidad moderada, realizado con regularidad.
Hábitos tóxicos	Evitar, sobre todo, alcohol y tabaco.
Casos particulares	En pacientes con alto riesgo de caída, usar protectores de cadera.

Figura 6: Extraída del artículo Protocolos osteoporosis. M. Sosa Henríquez

El ejercicio

Tiene una acción preventiva al realizarlo desde edades tempranas, produce un pico de masa ósea mayor, pero también, contribuye a evitar las pérdidas de masa mineral con el envejecimiento.

Están especialmente indicados los ejercicios de extensión, los cuales previenen la cifosis que surge como consecuencia de fracturas vertebrales.

Para aquellos pacientes que ya sufren las consecuencias de fracturas vertebrales, sería conveniente el uso del corsé, aparte de poder emplearse en la fase aguda y como tratamiento para el dolor derivado del mismo, es conveniente también como tratamiento para evitar la deformación de la columna.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

Ingestión de calcio y vitamina D

El calcio y la vitamina D son elementos nutricionales de gran importancia para mantener la estructura ósea y el pico de masa ósea a lo largo de toda la vida. En el tratamiento de la osteoporosis, la ingesta de estos es fundamental para aumentar la eficacia de los tratamientos.

Los requerimientos diarios de calcio deben ser de entre 1000 y 1500 mg/día, habituando a las mujeres posmenopáusicas y ancianos a ingerir dosis paulatinas y complementar los requerimientos nutricionales necesarios a través de una dieta adecuada, o tomar suplementos nutricionales de calcio o farmacológicos.

-Efecto del calcio sobre la masa ósea

La revisión de la Cochrane, puso de manifiesto que la administración de calcio es efectivo para reducir la tasa de pérdida ósea después de dos o más años de tratamiento. Los suplementos de calcio por sí solos tienen un efecto reducido sobre la densidad ósea, pero también, se han encontrado evidencias de que su uso, aunque sea pequeño, durante este periodo es beneficioso para evitar la pérdida ósea.

La suplementación láctea (que aporta 800 mg de calcio y 240 UI de vitamina D) se asocia con una reducción del 50% en la pérdida de masa ósea a los dos años, acompañado de un descenso de los valores de PTH y un incremento de los valores de vitamina D.

Los estudios que investigan el efecto de suplementos de calcio de orígenes atípicos (como la cáscara de ostra, algas, polvo de huevo, con suplementos vitamínicos etc.) describen cambios mínimos en la masa ósea o marcadores de remodelado óseo, cuando se comparan con un placebo y sin diferencias con respecto al carbonato cálcico. Los suplementos de calcio, especialmente si se asocian a vitamina D, son eficaces para reducir la pérdida de masa ósea.

-Efecto del calcio sobre los marcadores del remodelado óseo

En el estudio Prince et al.1 se puso de manifiesto el uso de calcio dietético y el que se toma a través de suplementos farmacológicos en un grupo de mujeres posmenopáusicas (de edades medias de 66 años y tras 15 años de postmenopausia). Se encontró que durante el primer año se produjo un descenso de PTH con las pacientes que tomaron el suplemento, pero que, apenas tienen efectos significativos en los marcadores de resorción o de formación ósea.8

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

-Vitamina D y PTH

Los requerimientos de vitamina D se estiman en 800-1.000 UI, necesarios para una respuesta biológica óptima en huesos, órganos y otros tejidos diana, para ello, debe efectuarse una suplementación mediante alimentos reforzados con vitamina D o farmacológica.

La exposición al sol aporta al organismo más de un 90% de la vitamina D total, y algo menos de un 10% se obtiene a través de una dieta normal o suplementada. En la epidermis, la irradiación solar ultravioleta B convierte al 7-dehidrocolesterol, mediante una reacción fotoquímica, en previtamina D3 que se convierte rápidamente en vitamina D3.

En el hígado, la vitamina D3, sufre una hidroxilación por acción de la 25 hidroxilasa para formar el calcifediol. El calcifediol tiene una concentración elevada y una vida media larga, de dos o tres semanas, por lo que se emplea para evaluar el estatus corporal de vitamina D, y constituye el sustrato idóneo para la formación de calcitriol, cuya función endocrina principal es el mantenimiento de la homeostasis del calcio, fundamental en la mineralización del hueso además de múltiples funciones metabólicas y transmisión neuromuscular, actuando en intestino, paratiroides, hueso y riñón.

La contribución de la vitamina D es imprescindible para la absorción intestinal de calcio por vía transcelular saturable, sobre todo cuando el aporte de calcio se produce mediante alimentos o compuestos poco ionizables. Cuando se produce deficiencia en vitamina D, disminuye un 15% la absorción de calcio y hasta un 60% la de fósforo, disminuyendo el calcio sérico ionizado, lo cual es detectado por los sensores de calcio de las glándulas paratiroides, aumentando la expresión, síntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH). La misión de la PTH es conservar el calcio, aumentando la reabsorción tubular proximal y distal del mismo, y movilizándolo desde el hueso. La PTH aumenta la expresión de una proteína de membrana, activadora del receptor del ligando de membrana en los osteoblastos. Se promueve la maduración de los osteoclastos, para que se unan al hueso, liberando ácido clorhídrico y colagenasas, reabsorbiendo hueso y liberando calcio y fósforo a la circulación.

En el riñón, la PTH y el fósforo son potentes estimuladores de la formación de calcitriol. Cuando es inadecuado el aporte de calcio al organismo, este ayuda a mantener la homeostasis del calcio actuando sobre los osteoblastos (en los que induce de modo semejante a la PTH la formación de las proteínas de membrana).¹⁰

Figura 1. Vitamina D y PTH como reguladores .

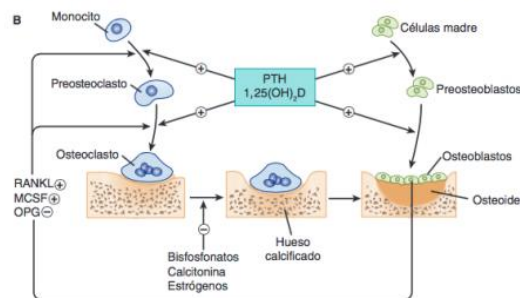


Figura 7: Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología básica y clínica. 12th ed. México, D.F.: McGraw-Hill; 2013: 769-787.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384

Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En el tratamiento de la osteoporosis, el objetivo es reducir el riesgo de fractura a corto y largo plazo. Diversos estudios concluyen que al aumento de la densidad mineral ósea no debe ser objetivo en los tratamientos ya que no existe evidencia de la relación entre dicho aumento y la reducción de riesgo de fracturas.

La decisión de establecer un tratamiento farmacológico en un paciente debe ser tomada de forma individual al riesgo absoluto de fractura y en la identificación de los casos que se beneficiarían de la intervención farmacológica. 8

Antirresortivos/Anticatábolicos	Anabólicos
Bifosfonatos	Teriparatida
Terapia Hormonal Sustitutiva (TSH)	
Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs)	
Denosumab	
Calcitonina	

Tabla 1: Clasificación de los fármacos disponibles para el tratamiento de la OP.

4.1 FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS

Los fármacos antirresortivos han sido durante muchos años los únicos fármacos disponibles para el tratamiento de la OP hasta el descubrimiento de la PTH. Todos los medicamentos que pertenecen a este grupo reducen la actividad del osteoclasto y, por tanto, la destrucción del hueso.

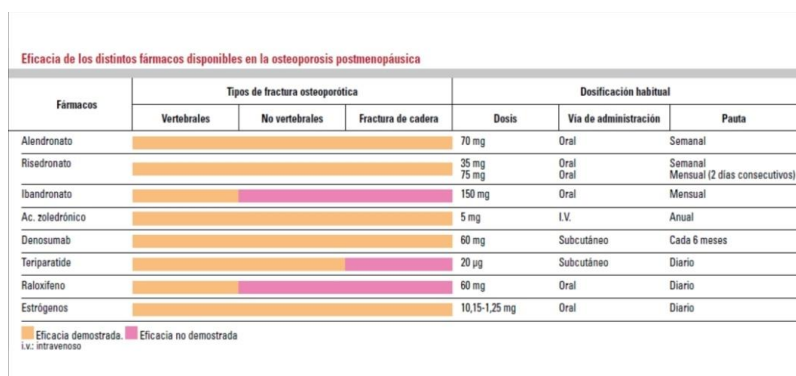


Figura 8: Tratamiento de la osteoporosis: osteoporosis en la mujer premenopáusica y posmenopáusica. Osteoporosis en el varón G. Martínez Díaz-Guerra*, S. Guadalix Iglesias y G. Allo Miguel

4.1.1 THS (tratamiento hormonal sustitutivo)

La deficiencia hormonal es uno de los mayores factores de riesgo en la OP y es por ello, que los expertos han recomendado la utilización del tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos solos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.

La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384

Código de verificación: MEB31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

o asociados a gestágenos, como tratamiento de primera línea para la prevención de la pérdida de masa ósea y fracturas osteoporóticas en la mujer posmenopáusia.

Sin embargo, debido a varios artículos a partir de los estudios HERS II y WHI, los cuales cuestionan los riesgos asociados al uso de los THS, se han tenido que restringir su uso.

El estudio WHI puso de manifiesto que a pesar de que el THS producía una reducción del riesgo de fracturas también se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad coronaria, de cáncer de mama y accidentes cerebrovasculares, superando enormemente los beneficios del tratamiento.

Es por ello, que en la actualidad la THS no se prolonga por más de 3 años en enfermedades crónicas (OP posmenopáusia) y está indicado fundamentalmente para el control del conjunto de síntomas y signos que preceden al cese de la función ovárica, conocido como síndrome climatérico, ya que mejora las sofocaciones, la sequedad vaginal y disminuye el flujo vaginal.

4.1.2 BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos han mostrado evidencias de eficiencia en la reducción de fracturas, debido a su rapidez de acción y seguridad, lo que permite una prescripción y mantenimiento por los médicos de Atención Primaria.

Estos son compuestos sintéticos análogos de pirofosfato endógeno en los cuales la estructura P-O-P ha sido sustituida por la P-C-P, confiriéndole la presencia del doble grupo fosfórico su particular resistencia a la hidrólisis. El mecanismo de acción de todos los bifosfonatos es bastante similar, diferenciándose entre sí por su estructura molecular (que les confiere características propias) y su cadena lateral que parte del átomo de carbono, basado en el bloqueo de la resorción ósea, fijándose a la matriz del hueso en los sitios donde se produce y pasando al interior de los osteoclastos donde ejercen su acción inhibitoria.

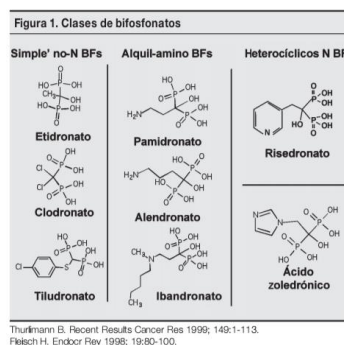


Figura 9: Estructura molecular de bifosfonatos

-ALENDRONATO

Es el referente de este grupo y con el que existen mayor cantidad de estudios comparativos realizados.

Indicaciones

Aprobado tanto para tratamiento diario como semanales de la OP posmenopáusia para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, también de muñeca en la prevención secundaria.

Posología--FOSAMAX®--

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

La forma de administración es de un comprimido vía oral de 10 mg/día una vez a la semana y en ayunas, debido a su baja absorción intestinal y respetando las normas de administración para evitar lesiones esofágicas importantes.

-ETIDRONATO

El primer fármaco del grupo de los bifosfonatos utilizado para el tratamiento de la OP posmenopáusica y que demostró la reducción de nuevas fracturas vertebrales.

Indicaciones.

Tratamiento de la OP posmenopáusica para la reducción de incidencias de fracturas vertebrales, sin evidencias en fracturas no vertebrales o de cadera. Se han publicado revisiones sistemáticas de ensayos clínicos en mujeres después de la menopausia que demuestran una disminución del riesgo de fracturas vertebrales del 27% (aquellas cuya DMO era T-score -2) y del 40% en mujeres con fractura vertebral previa.

Posología. -- OSTEUM® 200 MG--

Cada ciclo de tratamiento dura 3 meses, administrándose 2 comprimidos al día durante las 2 primeras semanas. En las 11 semanas siguientes se interrumpe el tratamiento y se sustituye por calcio (500 mg/día) y vitamina D (400 UI/día). La administración debe realizarse en ayunas, con un vaso de agua y sin ingerir ningún alimento o bebida hasta 2 horas después.

Su uso no debe ser superior a 5 años (20 ciclos) al no existir datos de estudios superiores a este periodo y siempre debe ser reevaluado periódicamente, considerando los beneficios y riesgos para cada paciente de forma individualizada.

-RISEDRONATO

El ácido risedrónico es un amino bisfosfonato de tercera generación, con un grupo amino en el R2, lo que le confiere una gran potencia en la capacidad de inhibición osteoclástica.

Indicaciones.

En un primer momento fue recomendado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Paget, siendo posteriormente ampliado para la prevención y tratamiento de la OP posmenopáusica, ya que reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, de la OP inducida por corticoides y de la OP del varón.

Está contraindicado en mujeres en edad fértil ya que atraviesa la barrera placentaria y que puede permanecer unido a la matriz ósea durante varios años.

Posología. -- ACREL®, ACTONEL®--

Debe tomarse un comprimido de 5 mg/día por semana y debe administrarse en ayunas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

-ZOLEDRONATO

El ácido zoledrónico es el bisfosfonato más potente comercializado en la actualidad, sin prescripción desde la Atención Primaria siendo únicamente de uso hospitalario.

Indicaciones.

Se ha demostrado su eficacia en la reducción del riesgo de fractura vertebral y de cadera, además de otras fracturas.

Posología. -- ZOMETA®, ACLASTA®--

*Perfusión IV. de ácido zoledrónico (5 mg) a los 12, 24 y 36 meses con seguimiento durante 3 años
Extremar precaución con dosis alta debido a sus efectos secundarios (osteonecrosis de mandíbula).*

-IBANDRONATO

El ibandronato es un potente bisfosfonato nitrogenado con gran afinidad ósea. La molécula le hace ser uno de los bifosfonatos con la más alta afinidad por el hueso y una potencia antirresortiva muy elevada.

Indicaciones.

Tratamiento de la OP en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura ya que reduce el riesgo de fracturas vertebrales.

Posología. -- BONVIVA®--

La dosis va desde un comprimido recubierto con película de 150 mg una vez al mes a 3 mg por vía IV. en pauta trimestral. Preferiblemente su administración el mismo día de cada mes.

Bifosfonato	Reducción del riesgo de fracturas
Alendronato	Vertebral, no vertebral y de cadera
Risedronato	Vertebral, no vertebral y de cadera
Ibandonato	Vertebral
Zoledronato	Vertebral, no vertebral y de cadera

Tabla 2: Capacidad reducción riesgo de fracturas de bifosfonatos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

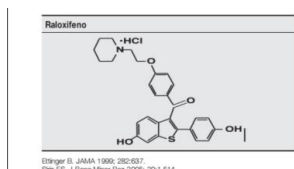
05/07/2020 20:43:34

4.1.3 MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS (SERM).

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) constituyen un grupo de fármacos con una estructura química que les confiere afinidad para unirse a los receptores estrogénicos actuando como antagonistas.

-RALOXIFENO

El raloxifeno, derivado del benzotiofeno, estudiado en principio para el tratamiento del cáncer de mama, está comercializado actualmente para la prevención y el tratamiento de la OP posmenopáusica para reducir fracturas vertebrales.



Indicaciones.

Actualmente, el estudio MORE, es el paradigma para valorar el efecto del raloxifeno en las fracturas óseas. Los resultados a los cuatro años del estudio presentan una eficacia mantenida, en las mujeres sin fracturas vertebrales preexistentes al inicio del estudio, la reducción de una nueva fractura vertebral es del 50% y en aquellas con fracturas vertebrales se observa una reducción del 38%. En el estudio no se observa una disminución significativa de las “fracturas no vertebrales”, aunque hemos de considerar que la población de estudio no presentaba un riesgo elevado de este tipo de fracturas. En un análisis reciente a un subgrupo de este estudio, con más de 2 fracturas vertebrales preexistentes, el raloxifeno redujo el riesgo de fracturas no vertebrales en un 31%.

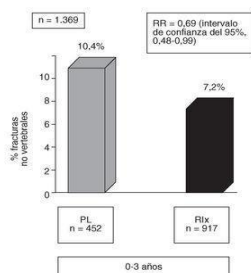


Figura 10: Reducción de fracturas no vertebrales en pacientes del estudio MORE (2 o más fracturas vertebrales). Tomada de Farrerons J, et Al.

La revisión de diferentes estudios en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con raloxifeno, realizada por el Osteoporosis Methodology Group y el Osteoporosis Research Advisory Group, observa un efecto positivo en la DMO en diferentes áreas óseas, con un resultado homogéneo en la zona lumbar en el metaanálisis realizado a un año.

Los resultados de la prolongación del estudio MORE a los 4 años muestran un efecto sostenido del raloxifeno en la DMO.

En cuanto al remodelado óseo, el raloxifeno ha demostrado una homogeneidad de los resultados en cuanto a la disminución de los marcadores del remodelado óseo tanto para los marcadores de formación como los de resorción ósea, aunque en menor magnitud que el Alendronato.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384

Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

Posología. -- EVISTA®, OPTRUMA®--

Un comprimido de 6 mg/día, sin necesidad de respetar comidas ya que se puede administrar en cualquier momento.

Como efectos secundarios presenta sofocos, calambres y edemas en piernas entre otros, siendo el más preocupante el aumento de eventos tromboembólicos por lo cual, es necesario extremar su uso en personas con antecedentes de fenómenos de trombosis previa o tromboembolismo pulmonar.

4.1.4 CALCITONINA

La calcitonina es una hormona endógena polipeptídica que se forma en las células parafoliculares del tiroides y que inhibe la reabsorción ósea uniéndose de forma irreversible al osteoclasto.

Indicaciones.

A pesar de disponer datos de eficacia de calcitonina en la prevención de fractura vertebral en mujeres con fracturas vertebrales, no se le considera de elección para el tratamiento de la OP al no tener solidez suficiente a la de otros fármacos.

En el estudio PROOF, se demostró el incremento de la DMO a nivel lumbar y en el antebrazo, así como la reducción del riesgo de fractura vertebral, pero no se ha demostrado que tenga efecto sobre las fracturas no vertebrales

Posología.

La calcitonina de salmón se ha demostrado 5 veces más potente que la humana en la mayoría de los estudios realizados, demostrando su eficacia en la reducción del riesgo en nuevas fracturas.

Otro de los beneficios de la calcitonina de salmón es su efecto analgésico para el tratamiento del dolor agudo de la fractura vertebral, y sus escasos efectos secundarios la hace ideal para pacientes que no pueden tomar otros tratamientos antirresortivos o que estén polimedcados.

La administración de 200 UI/día se realiza de forma subcutánea o vía nasal, siendo ésta última la que presenta una biodisponibilidad del 25-50% con respecto a la subcutánea¹⁷

La AEMPS ha suspendido la comercialización de preparados de calcitonina nasal ya que los ensayos de beneficio/riesgo han asociado su uso prolongado a un incremento del número de tumores. Así, sólo permanece el tratamiento con calcitonina inyectable debiendo ser los tratamientos lo más cortos posible y a dosis mínima eficaz.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

4.1.5 DENOSUMAB

Es un anticuerpo monoclonal cuya vía de administración es subcutánea. Inhibe el mecanismo de acción de los osteoclastos mediante la unión al ligando RANKL. Este no se acumula en los huesos como los bifosfonatos y tiene una vida media aproximada de 6 días.

Indicaciones.

Esta indicado para el tratamiento de la OP en mujeres posmenopáusica con riesgo aumentado de fracturas, y en el tratamiento de la pérdida ósea debido a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata.

Figura 4. Mecanismo de acción de denosumab.



Figura 9: Tella SGallagher J. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2014.

Posología. -- PROLIA®, XGEVA®--

XGEVA® Se administran 120 mg por inyección subcutánea, una vez cada 4 semanas en el muslo, abdomen o parte superior del antebrazo con una dosis adicional de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento.

PROLIA® La dosis recomendada es de 60 mg de denosumab administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo.

El denosumab produce una reducción significativa en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y fracturas de cadera. El fármaco suele ser bien tolerado con una incidencia baja de efectos secundarios entre los que se encuentran la hipocalcemia, osteonecrosis mandibular e infección 17

4.2 FÁRMACOS OSTEOFORMADORES

Son fármacos de segunda línea, tras los bifosfonatos orales y raloxifenos. No se recomiendan tratamientos superiores a los 24 meses y pueden aumentar la calcemia de forma transitoria, por lo que se recomienda hacer un seguimiento y si esta se eleva reducir los suplementos de calcio y vitamina D. Su vía de administración es subcutánea.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

Estimula directamente a los osteoblastos a través del receptor PTH-1 e indirectamente mediante la activación de vías de señalización celular (RANKL). Están indicados en el tratamiento de la osteoporosis con elevado riesgo de fractura.

4.2.1 HORMONA TERIPARATIDA (PTH)

La teriparatida (TPD) es una fórmula recombinante de la hormona parathormona PTH, formada por el fragmento amino-terminal de esta molécula.

Indicaciones.

La TPD es un fármaco osteoformador que produce la formación y remodelado óseo a través de la estimulación de preosteoblastos, así como la reabsorción gastrointestinal y tubular renal de calcio.

El tratamiento diario produce un aumento de la DMO, alcanzando su pico de formación a los 6-9 meses. La TPD produce un incremento de la densidad mineral ósea y una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, así como de fracturas no vertebrales. En comparación al alendronato, la TPD produce un mayor incremento de la densidad mineral ósea en la columna lumbar y un menor riesgo de fracturas no vertebrales.

Además, en los últimos años, diversos estudios como EUROFORS Y EFOS han evaluado los posibles efectos que tiene en la reducción del dolor.

Posología. -- FORSTEO®, TPD O PTH--

Su administración es subcutánea cada 6 horas o 40 µgr/día durante 18 meses, limitado a este tiempo ante la posible aparición de osteosarcoma y otras neoplasias.

Antes de prescribir un tratamiento con TPD, se debe de medir la creatinina, el calcio en plasma y en orina según las guías de la FDA y EMA. No debemos usarlo en pacientes con hipercalcemia y por último, la frecuencia de mediciones de DMO es subjetiva, pero la mayoría de investigadores consideran que no debe hacerse hasta pasado un año de tratamiento.¹²

NIVELES DE EVIDENCIA ANTIFRACTURA DE LOS TRATAMIENTOS ANTIOSTEOPORÓTICOS

Fármaco	Vía de administración y dosis	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales	Fracturas de cadera
Etidronato.	400 mg/día 15 días cada 3 meses v.o.	A	ND	ND
Alendronato.	70 mg/semanal v.o.	A	A	A
Risedronato.	35 mg/semanal v.o.	A	A	A
Ibandronato.	150 mg/mensual v.o.	A	A	A*
Zoledronato.	5 mg/anual via ev.	A	A	A
Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS).	Diferentes dosis v.o./td.	A	A	A
Raloxifeno.	60 mg/día v.o.	A	ND	ND
Ranelato de estroncio.	2 gr/día v.o.	A	A	A
Teriparatida.	20 µg/día sc.	A	A	A
PTH (1-84).	100 µg/día sc.	A	ND	ND
Calcitonina.	200 UI/día inhalada.	A	ND	ND

* En FNV principales incluye cadera. Nuevos datos de meta-análisis de Harris y Cranney. Los meta-análisis de ibandronato son los únicos, junto con el estudio de ZLN, en mostrar eficacia en FNV con dosis no diaria.

Adaptada de Kanis JA et al.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.

La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384

Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

5. OTROS FÁRMACOS

5.1 FLÚOR

En el pasado el tratamiento con flúor en forma de Fluoruro sódico (FNa) fue ampliamente utilizado como fármaco osteoformador, al estimular la formación de hueso. Hasta la publicación del estudio Riggs et al.² donde se puso de manifiesto que producía un aumento de la prevalencia de fracturas, especialmente de cadera, a pesar del incremento que producía de la DMO.

A pesar de ello, se intentó buscar una alternativa disminuyendo la dosis o utilizando otras preparaciones (monofluoruro de fosfato sódico en liberación retardada) que produjeron mejores resultados, pero que limitaban el uso de estos por tener toxicidad en dosis elevadas y una ventana terapéutica muy estrecha.¹³

5.2 ESTATINAS

El uso clínico de las estatinas en el tratamiento de la OP conllevó más de 15 años de estudios desde la aparición de las primeras evidencias sobre su efecto en la estimulación de la formación de hueso nuevo (remodelado óseo) hasta su comercialización.

Las Estatinas son un grupo de Inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, utilizados en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Fue en el estudio Mundy et al.³ donde se sugirió la posibilidad de un incremento significativo de los marcadores de formación de hueso, a partir de la investigación clínica llevada a cabo en 2 mecanismos: la inhibición de la apoptosis de los osteoblastos y la inhibición de la osteoclastogénesis.

En el primer mecanismo, se ha descrito un cierto grado de inhibición apoptótica modulada por tavastatina, mevastatina y simvastatina, por aumento de la proteína Smad, la cual es un transductor de señales, modulador en la transcripción y factor de crecimiento fundamentales en la formación ósea.

La inhibición de la osteoclastogénesis por estatinas parece tener relación con la vía de la OPG. Un estudio in vitro demostró el que el uso de mevastatina y la simvastatina incrementaron la expresión del ARNm de OPG y una disminución de la expresión de RANKL en cultivos de células óseas de ratón.

Pero todos estos aspectos en los estudios han resultado contradictorios, ya que existe una gran cantidad de discordancia en los resultados desde la ausencia de efectos hasta la reducción de fracturas.

No es hasta la publicación de los resultados del WHI que se comprobó que no existían diferencias significativas en la DMO y en la prevalencia de fracturas entre las pacientes que tomaban y no estatinas, tras un seguimiento de 4 años.¹⁴

5.3 FACTORES DE CRECIMIENTO

La hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1), secretados durante la pubertad, han sido utilizados en algunos estudios experimentales y parecen seguir ejerciendo una influencia significativa en el mantenimiento de la integridad ósea en la etapa adulta.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384

Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

Pero debido a la dificultad para obtener dicha hormona, la forma de administración y la diversidad de resultados que parece tener, se ha limitado su uso para el déficit de crecimiento por falta de esta hormona.

5.4 TIAZIDAS

Diversos estudios sugieren que los diuréticos tiazídicos mejoran la mineralización ósea y reducen el riesgo de fracturas. En el estudio Bokrantz et al⁴. quedaba de manifiesto que aquellos pacientes con HTA, el tratamiento con tiazidas reducía el riesgo de fracturas y un aumento del efecto protector con la mayor duración de la prescripción.

El estudio Putnam et al. comparó el uso de tiazidas con otros agentes antihipertensivos, dejando claro los efectos preventivos que éstos tenían sobre las fracturas de pelvis y cadera¹⁵.

5.5 RANELATO DE ESTRONCIO

El ralenato de estroncio es una sal orgánica que consta de dos átomos de estroncio estables unidos a un ácido, el ácido ranélico. Este fármaco incrementa la formación de hueso al estimular la replicación del osteoblasto a partir de sus precursores y la síntesis de colágeno, y frena la actividad resorptiva de los osteoclastos al impedir su diferenciación desde los preosteoclastos.¹⁶

Indicaciones.

Prevención de las fracturas vertebrales y no vertebrales, demostrado a través de los estudios SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) y el TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis)

Utilizado en caso de intolerancia o contraindicación de los bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas con DMO T-score inferior a -2,5 mayores de 55 años sin factores de riesgo o mayores de 50 con DMO T-score menor -3,5 y 1 o más factores de riesgo de fractura.

Posología. -- (OSSEOR[®], PROTELOS[®])--

El tratamiento debe ser de 2 gr/día y en ausencia de productos lácteos que alteren su absorción, por ello es recomendable tomarla en la cena y contraindicado en caso de inmovilización temporal o permanente, antecedente de trombosis venosa o embolismo pulmonar.¹⁷

Suspendido en España: 10 Enero de 2014

Tras la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), recomendó suspender su autorización de comercialización debido a la demostración en los ensayos clínicos del mayor riesgo de infarto de miocardio en pacientes tratados con este fármaco en comparación con los tratados con placebo. (ver [Nota informativa de la AEMPS MUH \(FV\) 11/2013](#)).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

6. ESQUEMA TERAPEUTICO DE LA OSTEOPOROSIS

El esquema de tratamiento para la osteoporosis debe ser individualizado y ajustado para cada paciente. Lo más apropiado sería que desde una temprana edad todos asimiláramos una serie de rutinas para la prevención de enfermedades en la edad adulta (rutina de ejercicio, una correcta alimentación con ingesta de calcio y vitamina D) y posteriormente, el objetivo principal sería la prevención de fracturas. Ya una vez que la enfermedad ha dado sus primeras señales, incidiremos en aumentar la densidad mineral ósea o frenar la resorción ósea con tratamiento farmacológico. Y por supuesto, debemos tratar las causas secundarias de la osteoporosis y eliminar los hábitos nocivos para la salud: el tabaco y el abuso de alcohol.

Cuando tengamos que iniciar un tratamiento farmacológico, debemos tener en cuenta ciertos puntos:

- 1) De acuerdo a la edad del paciente y sus factores de riesgo, ¿cuál es la fractura con mayor probabilidad de sufrir?.*
- 2) Realizar una densitometría ósea siempre que sea posible.*
- 3) Que efectos beneficiosos queremos conseguir con el tratamiento y tener en cuenta los riesgos.*
- 4) Evaluar la situación clínica del paciente: si tiene dolor, encamamiento, otras enfermedades, etc.*

Los bifosfonatos debemos considerarlos como fármacos de primera línea para el tratamiento de la OP, ya que tienen una mayor eficacia en la reducción de fracturas, tanto vertebrales como de cadera.

La administración semanal de risedronato y de alendronato es más cómoda que la diaria y mejora la adhesión al tratamiento.

Además, el risedronato es el único bifosfonato aprobado en España para la prevención de la OP y el tratamiento de la OP inducida por esteroides; también es el bifosfonato cuyos resultados son más rápidos en la reducción del riesgo de fractura, siendo de tan sólo 6 meses de tratamiento.

El THS sólo debe utilizarse en mujeres posmenopáusicas y durante un máximo de 4 años, empleándolo para el control de la sintomatología climatérica y sabiendo que existen fármacos más eficaces en la reducción de fracturas.

El raloxifeno y la calcitonina cuando existe sólo riesgo de fractura vertebral ya que no reducen el riesgo de fractura de cadera. El raloxifeno tiene la ventaja añadida de disminuir el riesgo de cáncer de mama y de mejorar el perfil lipídico, mientras que la calcitonina tiene efecto analgésico y al no tener apenas efectos secundarios, la convierte en muy útil cuando la paciente tiene dolor por fracturas vertebrales o esta polimedificada.

La PTH debería utilizarse para pacientes con osteoporosis severa, con fracturas vertebrales ya establecidas y durante un máximo de 3 años.

Por último, en aquellos pacientes muy mayores y con escasa esperanza de vida, lo más aconsejable sería administrar sólo calcio y vitamina D y prevenir las fracturas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQQ

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

7. CONCLUSIÓN

Para realizar este trabajo he utilizado la herramienta puntoQ de la ULL y artículos relacionados con el tratamiento de esta enfermedad, además de artículos que mi tutor me ha recomendado de otras fuentes bibliográficas.

Gracias a ello he podido comprender la naturaleza y complejidad de esta enfermedad, así como la importancia de inculcar hábitos saludables a la población en edades tempranas para evitar la aparición de esta y otras afecciones futuras. Es una enfermedad de gran importancia que se puede prevenir con una buena alimentación (calcio y vitamina D) y sobre todo con ejercicio.

También el hecho de establecer una correcta pauta farmacológica cuando ya la enfermedad se ha establecido, pues como hemos visto, hay una gran variedad de alternativas y cada una de ellas está indicada para cada caso personal y en beneficio de una concreta patología.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

8.BIBLIOGRAFÍA

- 1. Osteoporosis M. Sosa Henríquez y M.J. Gómez de Tejada Romeroa. Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Unidad Metabólica Ósea.
- 2. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. Neyro Bilbao JL, Cano Sanchez A, Palacios Gil-Antuñano. Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Universitario de Cruces - Universidad del País Vasco - Baracaldo (Bizkaia) - Grupo de trabajo en Osteoporosis de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM).
- 3. Reyes García R, Rozas Moreno P, Muñoz-Torres M. Regulación del proceso de remodelado óseo. Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas. 2008.
- 4. Efecto del sistema RANK/RANKL/OPG sobre la desmineralización ósea y la calcificación vascular en la enfermedad renal crónica. Martínez Arias L., Solache Berrocal G., Panizo García S., Carrillo López N.¹, Avello Llano N., Quirós Caso C., Naves Díaz M. y Cannata Andía J.B. Rev Osteoporosis Metab Miner vol.8 no.4 Madrid oct./dic. 2016.
- 5. Riancho J, Delgado-Calle J. Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto. Reumatología Clínica. 2011;7 Supl 2:1-4
- 6. Protocolos osteoporosis. M. Sosa Henríquez. URFOA (Unitat de Recerca en Fisiopatologia Ossia i Articular) Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Departamento de Medicina Interna. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.
- 7. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Protocolos SEMI: Protocolo Osteoporosis. Disponible en: <https://www.fesemi.org>.
- 8. Tratamiento de las osteoporosis M. Sosa Henríquez y Diego Hernández Hernández. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria.
- 9. Tratamiento de la osteoporosis: osteoporosis en la mujer premenopáusica y posmenopáusica. Osteoporosis en el varón G. Martínez Díaz-Guerra*, S. Guadalix Iglesias y G. Allo Miguel Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España
- 10. Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología básica y clínica. 12th ed. México, D.F.: McGraw-Hill; 2013: 769-787.
- 11. SERM Selective estrogen receptor modulators (SERM)L. Pérez Edo. Servicio de Reumatología del IMAS. Hospitales de l'Esperança y del Mar. Barcelona. España.
- 12 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
- 13. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Systematic Review Intervention Version published: 23 October 2010 The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384

Código de verificación: MEB31AQQ

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34

- 14. *Estatinas y osteoporosis: una promesa latente Statins and osteoporosis: A latent promise Agosto 2014* Elda Leonor Pacheco-Pantoja, Jose Alvarez-Nemegyei. *Escuela de Medicina, Universidad Anahuac Mayab, Mérida, México*
- 15. *Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento (CIMA). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/>.*
- 16. *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.*
- 17. *Guías fármacos y posologías revisados en Botplus.*

1-Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. *Effects of Calcium Supplementation on Clinical Fracture and Bone Structure: Results of a 5-Year, Double-blind, PlaceboControlled Trial in Elderly Women. Arch Intern Med 2006;166:869-75*

2-Riggs BL, Melton LV: *Clinical heterogeneity of involutional osteoporosis: Implications for preventive therapy. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1229-32*

3- Mundy, G, Garrett, R, Harris, S, Chan, J, Chen, D, Rossini, G. *Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science 1999; 286: 1946–9.*

4- Bokrantz T, Ljungman C, Kahan T, Boström KB, Hasselström J, Hjerpe P, et al *Thiazide diuretics and the risk of osteoporotic fractures in hypertensive patients. Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. J Hypertens. 2017; 35:188-197.*

5- Putnam S. E., Scutt A. M., Bicknell K., Priestley C. M., Williamson E. M. (2007). *Natural products as alternative treatments for metabolic bone disorders and for maintenance of bone health. Phytother. Res. 21 99–112. 10.1002/ptr.2030*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
La autenticidad de este documento puede ser comprobada en la dirección: <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2616384 Código de verificación: MEb31AQG

Firmado por: Antonio María Martínez Riera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 05/07/2020 20:36:01

María Candelaria Martín González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/07/2020 20:43:34