

FICHA 3: TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS (OBJETIVO Y MEDIDAS)

El tratamiento de la osteoporosis debe ser personalizado y es el mismo que el de la prevención de la enfermedad, especialmente en lo que se refiere al control de los casos diagnosticados.

A pesar de que la DMO no está directamente relacionada con la reducción de fracturas, es un excelente predictor del riesgo de padecerlas. En la cadera, es su mejor predictor, aumentando el riesgo cuando aquélla disminuye.

Lo mismo ocurre con los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, que son indicadores puntuales del remodelado óseo y, por tanto, no indican ni la causa de su alteración, ni son específicos de una determinada osteopatía. Existen marcadores de remodelado óseo de resorción y de formación, y para su utilización se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- Elegir, al menos, un marcador de resorción y otro de formación
- seleccionar aquéllos de procedencia específica ósea
- tener siempre en cuenta los factores que hacen variar sus concentraciones
- tener en cuenta los valores basales individuales.

A día de hoy y a pesar de que no existe evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario, se consideran de utilidad para predecir la pérdida de masa ósea. Se debería realizar más de una determinación para la monitorización del tratamiento de forma más precoz que la DMO.

Ensayos clínicos demuestran que el aumento de los marcadores de remodelado óseo de resorción, se asocia al doble de riesgo de fracturas (vertebrales y no vertebrales).

Las medidas farmacológicas se consideran cuando se supone que los beneficios de su uso superan a los riesgos.



Relación de fármacos actualmente en uso para el tratamiento de la osteoporosis

1. Calcio y vitamina D
2. Terapia hormonal sustitutiva (THS)
3. Moduladores selectivos de receptores estrogénicos: raloxifeno y bazedoxifeno.
4. Bifosfonatos: etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico (zoledronato)
5. Agentes anabólicos: péptidos de la familia de la PTH [rh (1-34) PTH ó teriparatida y 1-84 PTH (actualmente retirada)]
6. Fármacos de bloqueo del sistema RANK/RANKL/OPG: Denosumab (anticuerpo frente a RANKL)
7. Fármacos de acción dual (inhibidor de la resorción ósea y anabólico): Ranelato de estroncio.

Relación de fármacos en investigación para el tratamiento de la osteoporosis.

1. Nuevos antirresortivos.
 - Odanacatib. Inhibidor de la catepsina K, que suprime la función del osteoclasto, sin alterar su viabilidad ni apoptosis, por lo que es capaz de mantener su estimulación sobre el osteoblasto, que se traduce en una disminución de la resorción, manteniendo la formación ósea.
 - Saracatinib. Inhibidor de la src-kinasa. Su investigación se centra en el osteosarcoma y metástasis óseas.
 - Inhibidores de la subunidad Atp6V0d2 de la V-ATPasa. Reducen la resorción impidiendo la acidificación y funcionamiento de los canales de clorhídrico CIC-7.
 - Anticuerpos anti $\alpha_v\beta_3$ integrina, que bloquean la capacidad de unión al hueso del osteoclasto.
2. Nuevos anabólicos.
 - Agentes calcilíticos (MK-5442). Mimetizan una hipocalcemia, provocando un pico de secreción de PTH.
 - Inhibidores de los Wnt antagonistas. La vía Wnt se relaciona con la diferenciación de los osteoblastos y formación ósea. Su actividad se cree que podría estar en relación con cierto tipo de tumores.
 - Anticuerpos antiesclerostina. Estimulan la formación ósea. Actualmente en estudios comparativos frente alendronato y teriparatida.
 - Anticuerpo Dickkopf-1. Actualmente en investigación para la prevención de lesiones osteolíticas en artritis reumatoide y mieloma.

	DMO		FV		FnV		FC	
	↑	Evidencia/ Recomendación	↓ riesgo	Evidencia/ Recomendación	↓ riesgo	Evidencia/ Recomendación	↓ riesgo	Evidencia/ Recomendación
Calcio 1.000mg v.o./día	Sí	1b	Sí	1b/A		B o C	Sí	2a/B o C
Vitamina D 800-1.600UI v.o./día ¹	Sí	C	Sí	2a/C		C		C
Calcio + vitamina D	Sí		Sí		Sí	2a ² /A	Sí	2a ² /A
THS (terapia hormonal sustitutiva)	Sí	2a	Sí	2b/B	Sí	1a ³ /A	Sí	A
Tibolona 2,5mg v.o./día	Sí	2b	Sí	1b ⁴ /A	No		No	
Raloxifeno 60mg v.o./día	Sí	1a/A	Sí	1a/A	No		No	
Bazedoxifeno 20mg v.o./día	Sí	1b/A	Sí	1b/A	No ⁵		No	
Etidronato 400mg v.o./día durante 15 días y 75 días de descanso	Sí	1a	Sí	1a/A	No		No	
Alendronato 70mg/sem	Sí	1a	Sí	1a/A	Sí	1a/A	Sí	1a/A
Risedronato 35mg v.o./sem	Sí	1a	Sí	1a/A	Sí	1a/A	Sí	1a/A
Ibandronato 150mg v.o./mes	Sí		Sí	1a/A	Sí	2a/B	No	
Zoledronato 5mg i.v./año	Sí	1b ⁶ /A	Sí	1b/A	Sí	1b/A	Sí	1b/A
Calcitonina 200UI i.n./día	Sí	1b	Sí	2b/B	No		No	
Denosumab 60mg s.c./6 meses	Sí	1a/A	Sí	1a/A	Sí	1a/A	Sí	1a/A ⁷
Teriparatida rh1-34PTH 20µg s.c./día	Sí	1b/A	Sí	1b ⁸ /A	Sí	1b	No ⁹	A
Ranelato de estroncio 2g v.o./día	Sí ¹⁰		Sí	1a/A	Sí	1a/A	Sí	1a/B ¹¹

DMO: densidad mineral ósea.

FV: fractura vertebral.

FnV: fractura no vertebral.

FC: fractura de cadera.

A: Evidencia convincente de eficacia antifractura.

1a: Revisión sistemática, con homogeneidad, de ensayos clínicos con asignación aleatoria.

1b: Ensayos clínicos aleatorios con intervalos de confianza estrechos).

B: Resultados inconstantes.

2a: Revisión sistemática, con homogeneidad, de cohortes.

2b: Estudios de cohortes o ensayos clínicos de baja calidad).

C: Insuficiente evidencia de eficacia antifractura o ineficaz.

1: Dosis de 1.600 UI/día obligan a supervisión médica.

2: Subgrupo de población anciana con déficit de vitamina D.

3: Si se inicia el tratamiento antes de 60 años.

4: Datos obtenidos de un ECAC con 4.538 mujeres postmenopáusicas entre 65-85 años y DMO $\leq -2,5$ cadera o columna o $\leq -2,0$ con fractura vertebral.

5: Demostró reducción del riesgo relativo de fracturas no vertebrales en un análisis *post hoc* en mujeres con DMO en cuello femoral ≤ -3 o una o más fracturas vertebrales moderadas o graves o múltiples fracturas leves.

6: Zoledronato tiene mayor eficacia en incrementar la DMO que risedronato en pacientes tratados con glucocorticoides (nivel de evidencia 1b. Recomendación A).

7: Denosumab ha demostrado una reducción de la fractura vertebral, no vertebral y de cadera en una población entre 60 y 90 años. Valorando los pacientes > 75 años, demostró reducción significativa desde el primer año de tratamiento de la fractura de cadera en 62%.

8: Teriparatida tiene mayor eficacia que alendronato en reducción de fracturas vertebrales en pacientes tratados con glucocorticoides (nivel de evidencia 1b. Recomendación A).

9: Eficacia en reducción de la fractura no vertebral, que incluye la fractura de fémur. Carece de estudios en fractura de cadera.

10: Parte del incremento en la DMO podría ser debido al efecto de atenuación de los rayos X que produce el estroncio al incorporarse al hueso sustituyendo al calcio, cuando se toma durante más de 6 meses.

11: En un subgrupo de alto riesgo.

Recomendaciones generales en los tratamientos farmacológicos de la osteoporosis

- Todos los tratamientos farmacológicos deben seguir las recomendaciones de la ficha técnica de cada producto, atendiendo a las pautas de administración y seguridad.
- Hasta la fecha no existe evidencia para recomendar tratamientos combinados.
- En todos los casos la elección de un fármaco tendrá en cuenta criterios de seguridad, eficacia, conveniencia (comodidad posológica/adherencia terapéutica) y coste.



Consideraciones especiales de algunos fármacos

Calcio. El estreñimiento es más frecuente con carbonato cálcico.

Vitamina D. Puede haber toxicidad con el exceso de dosis.

THS. Produce un ligero pero significativo incremento del riesgo de cáncer de mama, mayor en tratamientos prolongados (nivel de evidencia 2a) y de ETEV (nivel de evidencia 2a), y un incremento del riesgo cardiovascular. Se recomienda su utilización a la dosis más baja y durante el menor tiempo posible.

Raloxifeno. Incrementa el riesgo de ETEV (nivel de evidencia 1b), disminuye el riesgo de cáncer de mama con receptor estrogénico + (nivel de evidencia 1b) y tiene un efecto positivo sobre el riesgo cardiovascular (nivel de evidencia 1b).

Bazedoxifeno. Aumenta el riesgo de ETEV similar a raloxifeno.

Tibolona. Se debe desaconsejar su utilización en mujeres > 65 años por incrementar el riesgo de ictus.

Etidronato. Se indica en el tratamiento cíclico de la osteoporosis vertebral establecida en mujeres postmenopáusicas. Al no existir experiencia suficiente de tratamientos superiores a 5 años (riesgo de osteomalacia), no se recomiendan duraciones superiores a este tiempo. AEMPS 2011.

Risedronato. Tiene menor toxicidad gastrointestinal, demostrado mediante endoscopia (nivel de evidencia 2b).

Bifosfonatos. También se han relacionado con la aparición de alteraciones visuales (uveítis), que obligan a suspender todo tipo de tratamiento con estos fármacos. Existe asociación entre la toma de bifosfonatos y la aparición de fibrilación auricular, sin que hasta la fecha se pueda recomendar interrumpir el tratamiento oral en estos pacientes. Deben utilizarse con precaución en pacientes con función renal alterada y no utilizarse en la insuficiencia renal crónica establecida.

Los bifosfonatos deben evitarse en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Los fármacos antirresortivos (bifosfonatos orales o intravenosos y denosumab) se han relacionado con la aparición de osteonecrosis de la mandíbula y fracturas atípicas subtrocanterías femorales. Ambas tienen un riesgo muy bajo en los primeros 5 años de tratamiento, a partir de los cuales se debe evaluar la necesidad de mantenerlo.

Teriparatida rh1-34 PTH. Riesgo de osteosarcoma: En los ensayos preclínicos con ratas Fischer expuestas a teriparatida a una dosis entre 3 y 58 veces la dosis aprobada en humanos, se puso de manifiesto un aumento de osteosarcomas. Tras su aprobación en humanos, se establecieron restricciones en el tiempo de utilización, que está limitado a 24 meses, y su uso en pacientes con alto riesgo de desarrollar osteosarcoma (sometidos a radioterapia externa, enfermedad de Paget ósea y niños con epífisis abiertas). Se indica en mujeres con osteoporosis postmenopáusica y en



varones alto riesgo de fractura, así como en la osteoporosis inducida por glucocorticoides. EMEA/H/C/425.

Ranelato de estroncio. Después de una revisión balance/riesgo, está contraindicado en pacientes con tromboembolismo venoso actual o previo (trombosis venosa profunda y embolia de pulmón), así como en pacientes inmovilizados de forma temporal o permanente. Se debe informar al paciente de la posible aparición de reacciones dermatológicas graves y de sus posibles signos y síntomas con objeto de facilitar la detección precoz de este tipo de reacciones. AEMPS MUH (FV). 04/2012.

Ranelato de estroncio y riesgo de infarto agudo de miocardio (24/4/2013). El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha recomendado la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, así como no utilizar este medicamento en pacientes con alto riesgo de cardiopatía isquémica. Esta recomendación debe ser confirmada en las próximas semanas en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda mientras tanto restringir el uso de ranelato de estroncio a pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas y no iniciar el tratamiento en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía isquémica.

Calcitonina. Actualmente se indica en la prevención de la pérdida ósea aguda secundaria a inmovilización (durante 2 semanas y nunca más de 4), en la enfermedad de Paget ósea cuando no responde a otros tratamientos (normalmente durante 3 meses) y en el tratamiento de la hipercalcemia producida por el cáncer, en todos los casos durante el menor tiempo posible y con la menor dosis efectiva. Podría existir una relación con un incremento del riesgo de desarrollar cáncer. Para el tratamiento de la osteoporosis se recomienda la vía de administración intranasal. Debido a su baja eficacia en la reducción de fracturas vertebrales y sus potenciales riesgos no se recomienda como tratamiento de la osteoporosis. EMA/Committee for Medicinal Products for Human Use/483874/2012.

