

## Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la osteoporosis

Núria Guañabens Gay

Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Cuando se plantea un editorial referido a los nuevos tratamientos de la osteoporosis viene a la mente la clásica frase: “en los últimos años los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad han sido notables y se están desarrollando nuevos fármacos con una marcada capacidad antifracturaria”. Pues bien, esta frase es cierta. De hecho, hace tan sólo 2 décadas se consideraba a la osteoporosis como un proceso inevitablemente asociado al envejecimiento, se empezaba a utilizar la densitometría y los fármacos disponibles se limitaban al calcio, la vitamina D, los estrógenos y la calcitonina, con un uso experimental de las sales de flúor en determinados centros. En el contexto del desarrollo de la investigación, tanto clínica como básica, se han identificado los factores de riesgo de fractura y de masa ósea baja, las alteraciones de la densidad mineral, pero también de la microarquitectura ósea y de forma paralela, se han desarrollado nuevos fármacos. Los bisfosfonatos han sido la clase de fármacos más desarrollada, desde el inicial etidronato administrado de forma intermitente al reciente ibandronato, pasando por el alendronato y el risedronato. Además, se han desarrollado otras clases de fármacos como el raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, con sus conocidos efectos extraesqueléticos. Todos ellos pertenecen al grupo de fármacos antirresortivos o anticatabólicos, cuyo principal mecanismo es reducir la frecuencia de activación de las unidades del remodelado, con una disminución de la actividad osteoclástica y posteriormente osteoblástica, y una estabilización de la microarquitectura ósea. Ya en los últimos 2 años, se dispone de otra clase de fármacos, los osteoformadores o anabólicos con la teriparatida (PTH 1-34) como exponente. Estos fármacos no sólo estimulan el remodelado óseo con un predominio de la formación sino que, además, modifican la microarquitectura ósea, lo que confiere una mayor resistencia al esqueleto<sup>1</sup>. En el camino entre anticatabólicos y anabóli-

cos se sitúa el ranelato de estroncio, que actúa por un mecanismo aún por dilucidar.

Todos los fármacos previamente citados reducen el riesgo relativo de fracturas por fragilidad en mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea. Es importante destacar que su capacidad para reducir el riesgo relativo de fractura vertebral, la fractura osteoporótica más frecuente, es en todos ellos significativo cuando se comparan con placebo, pero con distintas magnitudes que oscilan entre un 21 y un 65%<sup>2-5</sup>. Sin embargo, su eficacia es más variable en la reducción del riesgo relativo de las fracturas no vertebrales incluida la fractura más grave, la fractura de fémur<sup>2-5</sup>. Así, en la actualidad se dispone de fármacos anticatabólicos y anabólicos con los que se consigue disminuir de forma marcada el riesgo de fractura, que es el objetivo del tratamiento. Pero es interesante destacar que estos resultados se han obtenido en condiciones “ideales” de ensayos clínicos, y en la práctica diaria su efectividad (eficacia en la práctica real) es más importante y los resultados son más inciertos<sup>5</sup>. Así, en los últimos años ha trascendido la baja adherencia al tratamiento de la osteoporosis, que se sitúa alrededor de un 50% para los bisfosfonatos diarios y no supera el 70% cuando el bifosfonato es de administración semanal. Incluso, se han sugerido tasas más bajas de adherencia, de forma que según un estudio reciente sólo alrededor de un tercio de los pacientes tiene una buena adherencia a bisfosfonatos en administración diaria y menos de la mitad a las formulaciones semanales<sup>6</sup>. Pero este problema no se plantea sólo con fármacos que precisan unas condiciones especiales de toma (en ayunas...), sino también con otros fármacos como los estrógenos, el raloxifeno y los suplementos de calcio, que no requieren estas condiciones. Por ello, uno de los principales objetivos de los nuevos fármacos ha sido facilitar la adherencia además de igualar o incrementar su eficacia en la reducción del riesgo de fractura. Con estos objetivos, se han desarrollado bisfosfonatos orales de dosificación mensual como el ibandronato<sup>7</sup> o en administración intravenosa anual como el ácido zoledrónico, que es el bifosfonato más potente y que está en las fases finales de evaluación de eficacia y seguridad en la osteoporosis<sup>8</sup>. Pero no sólo se han desarrollado nuevos bisfosfonatos, sino que también se está ampliando la oferta de fármacos anabólicos con la inminente introducción de la PTH (1-84) para

Correspondencia: Dra. N. Guañabens Gay.  
Servicio de Reumatología. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: nguanabens@ub.edu

Manuscrito recibido el 27-7-2006 y aceptado el 25-8-2006.

su aplicación en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas<sup>9</sup>.

Por otro lado, en los últimos años se ha realizado un gran avance en la identificación de los mecanismos implicados en la regulación del remodelado óseo. Así, se han identificado varios miembros de la familia de los receptores y ligandos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) como la osteoprotegerina (OPG), el receptor activador del factor nuclear kB (RANK) y su ligando (RANKL). La OPG, que es una proteína sintetizada por células de linaje osteoblástico, tiene una potente actividad inhibitoria de la osteoclastogénesis y el RANKL, que es un ligando transmembrana expresado en las células osteoblásticas, se une al RANK que es un receptor transmembrana localizado en los precursores osteoclasticos. La unión RANKL-RANK activaría la proliferación y diferenciación de los osteoclastos, mientras que la unión OPG-RANKL tendría un efecto inhibitorio<sup>10</sup>. Pues bien, a partir de estos conocimientos se ha desarrollado un nuevo fármaco, el denosumab antes denominado AMG-162, que es un anticuerpo monoclonal humano que se liga con una gran afinidad al RANKL e inhibe su acción. Resultados preliminares indican que su administración subcutánea semestral aumenta la densidad mineral y disminuye la resorción ósea en mujeres posmenopáusicas con masa ósea baja<sup>11</sup>.

Paralelamente al avance en el tratamiento farmacológico de la osteoporosis, se ha avanzado en el tratamiento del dolor secundario a la fractura vertebral reciente. En este sentido, se han desarrollado nuevos fármacos analgésicos de aplicación secuencial y particularmente 2 procedimientos, la vertebroplastia y la cifoplastia para el tratamiento de los pacientes con dolor vertebral intenso y refractario al tratamiento farmacológico<sup>12</sup>. Con ambos procedimientos el dolor desaparece o mejora rápidamente en un porcentaje elevado de pacientes. Sin embargo, debido a su reciente introducción y a la escasez de ensayos de diseño adecuado, que los comparen con el tratamiento clásico con reposo y analgésicos, se precisan estudios que analicen de forma rigurosa sus ventajas y complicaciones a corto y a largo plazo.

Es evidente que el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis es progresivo y abre el campo de nuevas posibilidades terapéuticas basadas en distintos mecanismos de acción. Pero también es importante conocer mejor los mecanismos y la seguridad a largo plazo de los fármacos que se utilizan en la actualidad, en una enfermedad que es crónica<sup>13,14</sup>. Para ello, se están realizando estudios clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de los fármacos a largo plazo<sup>14</sup> y en admi-

nistración secuencial, y se están perfeccionando las técnicas no invasivas de análisis de la microestructura y resistencia ósea<sup>15</sup>.

Para finalizar, me gustaría destacar que en 2006 se dispone de numerosos fármacos con un buen perfil de eficacia, nuevos fármacos que teóricamente mejorarán los actuales y un amplio potencial para la investigación. Por el momento, el médico debe valorar y tratar al paciente basándose en el conocimiento de los fármacos disponibles, en su sentido común y en el "arte del oficio".

## Bibliografía

1. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodelling. *J Bone Miner Res.* 2005;20:177-84.
2. Cranney A, Guyat G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C; the Osteoporosis Methodology group, and the Osteoporosis Research Advisory Group. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews.* 2002;23:570-8.
3. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459-68.
4. Neer RM, Arnaud CD, Zancheta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone [1-34] on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-41.
5. Brown JP, Fortier M, and the Osteoporosis Guidelines Committee. Canadian Consensus Conference on Osteoporosis, 2006 Update. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(Special Edition 1):S95-112.
6. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:856-61.
7. Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoi- seth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241-9.
8. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2002;346:653-61.
9. European Medicines Agency. Preotact. European Public Assessment Report. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/preotact/preotact.htm>
10. Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA.* 2004;292:490-5.
11. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821-31.
12. Watts NB, Harris T, Genant HK. Treatment of painful osteoporotic vertebral fractures with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty. *Osteoporos Int.* 2001;12:429-37.
13. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
14. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350:1189-99.
15. Chesnut CH III, Rosen CJ, for the Bone Quality Discussion Group. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2001;16:2163-72.