

Bioquímica y Patología Clínica

Bioquímica y Patología Clínica

ISSN: 1515-6761

ISSN: 2684-0359

revista@aba-online.org.ar

Asociación Bioquímica Argentina
Argentina

Sterin Prync, Aída Edith; Bagnato, Julieta; Olano, Lucía; Ronchi Rivara, Juan Pablo; Solari Ligo, María Florencia; Torrens, Pierina; Carlucci, Adriana Mónica

Biotecnología aplicada al diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis.

Avances en biofármacos, bioterapias y biomarcadores. Parte 1

Bioquímica y Patología Clínica, vol. 87, núm. 1, 2023, Enero-, pp. 55-65

Asociación Bioquímica Argentina
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=65174086007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

REVISIÓN

Biotecnología aplicada al diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Avances en biofármacos, bioterapias y biomarcadores. Parte 1

Biotechnology applied to the diagnosis and treatment of osteoporosis.

Review of biotechnological advances in pharmacy and biochemistry Part 1

Sterin Prync, Aída Edith^{1*}; Bagnato, Julieta¹; Olano, Lucía¹; Ronchi Rivara, Juan Pablo¹; Solari Ligo, María Florencia¹; Torrens, Pierina¹; Carlucci, Adriana Mónica^{1,2}

¹Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Departamento Farmacia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Sterin Prync, Aída Edith; Potosí 4234, C1199ACL, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; aida.sterin@hospitalitaliano.org.ar

Resumen Introducción: La osteoporosis es un desorden óseo que incrementa el riesgo a padecer fracturas que constituye un problema de salud pública. Objetivos: Estudiar los avances biotecnológicos en relación con biofármacos, bioterapias y biomarcadores aplicados a la osteoporosis. Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica con las palabras clave *osteoporosis, biopharmaceuticals, biotherapies, microbiota, y biomarkers* en *MEDLINE/Pubmed, Scielo, Lilacs - BVS y Google Scholar*. Se analizaron 53 trabajos científicos en inglés o español, publicados entre 2005 y 2019. Resultados: Los péptidos recombinantes análogos de la hormona paratiroidea son biofármacos aprobados como alternativas a los fármacos tradicionales en la osteoporosis. La microbiota intestinal aparece como una bioterapia en estudio. Se describen distintos tipos de marcadores y biomarcadores y el desarrollo de herramientas como el algoritmo *Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)*. Conclusiones: La biotecnología bioquímica y farmacéutica tiene una activa e importante participación en alternativas que pueden beneficiar la calidad de vida del paciente y disminuir el problema sanitario de esta compleja patología.

Palabras clave: osteoporosis, biofármacos, bioterapias, microbiota intestinal, biomarcadores.

Abstract Introduction: Osteoporosis is a bone disorder that increases the risk of fractures, and thus constitutes a public health problem. Objectives: To study the biotechnological advances related to biopharmaceuticals, biotherapies and biomarkers applied to osteoporosis. Material and Methods: A bibliographic search was carried out with the key words *osteoporosis, biopharmaceuticals, biotherapies, microbiota, and biomarkers* in MEDLINE / Pubmed, Scielo, Lilacs VBS and Google Scholar. A total of 53 scientific papers written in English or Spanish and published between 2005 and 2019 were analyzed. Results: Recombinant peptides analogous to parathyroid hormone are approved biopharmaceuticals used as alternatives to traditional drugs. The intestinal microbiota appears as a biotherapy under study. Different types of markers and biomarkers and the development of tools such as the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) algorithm are described. Conclusions: Biochemical-pharmaceutical biotechnology has an active and important participation in alternatives that can benefit the patient's quality of life and reduce the health problem of this complex pathology.

Key words: Osteoporosis, biopharmaceuticals, biotherapies, microbiota, biomarkers

Introducción

La osteoporosis (OP) es un desorden óseo que incrementa el riesgo de que una persona padezca fracturas debido a baja densidad mineral ósea (DMO), alteración de la microarquitectura o mineralización y/o disminución de la resistencia ósea.¹ Los huesos son remodelados continuamente, están sometidos a la resorción por osteoclastos y son sintetizados *de novo* por osteoblastos. Este proceso permite el mantenimiento de la resistencia mecánica y la reparación. Un desbalance en la actividad remodeladora en la que la resorción excede la formación resulta normalmente en los cambios fisiopatológicos observados en la osteoporosis. En la regulación de la función ósea, están involucrados y cumplen un rol fundamental diversas hormonas y factores de crecimiento. (Ver Tabla I)

La etiología de esta patología se puede dividir en dos subtipos que se esquematizan en la figura 1:

- Osteoporosis primaria: frecuentemente asociada a la deficiencia hormonal por sexo y edad, presenta deterioro del hueso trabecular. La reducción de la producción de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (PMO) causa un incremento significativo de la pérdida ósea.¹
- Osteoporosis secundaria a enfermedades o medicación: en el síndrome de Cushing se acelera la pérdida ósea por exceso en la producción de glucocorticoides; este grupo químico se considera, además, uno de los medicamentos más vinculados a osteoporosis secundaria, OIG (osteoporosis inducida por glucocorticoides), como evidencia su uso en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea.

En los hombres se asocia, además, al exceso de ingesta alcohólica, al hipogonadismo y a la deprivación androgénica en el cáncer de próstata. En mujeres, se relaciona con hipercaleuria, malabsorción de calcio, hiperparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, hipertiroidismo e hipercalcemia hipocalciúrica.

La sarcopenia es un síndrome caracterizado por pérdida de masa muscular progresiva y generalizada y pérdida de calidad y fuerza muscular esquelética, que aumenta el riesgo de discapacidad física. Es una condición que, en adultos mayores, incrementa el riesgo de caídas y fracturas por fragilidad ósea y se denomina *osteosarcopenia*.

Materiales y Métodos

Se efectuó una revisión de la literatura, buscando artículos científicos de relevancia sobre productos biofarmacéuticos, bioterapias y biomarcadores aprobados o en instancias clínicas, destinados a OP para, posteriormente, realizar una descripción del tema. La búsqueda se realizó utilizando como palabras clave y operadores booleanos: “osteoporosis”, “biopharmaceuticals”, “biotherapies”, “biomarkers” e “intestinal microbiota” y se llevó a cabo en las bases de datos de MEDLINE (a través de PubMed), en Scielo (Scientific Electronic Library Online), Lilacs - BVS y en Google Scholar.

Los criterios de inclusión usados fueron: i) solo artículos

en idioma inglés o español, ii) publicados entre 2005-2019, iii) que se tratara de una revisión o de un artículo de interés que cubriera alguno de los aportes mencionados de la biotecnología.

Los criterios de exclusión fueron: i) existencia de patología concomitante, ii) fármacos convencionales no aprobados para OP o con efectos en las vías de señalización del tejido óseo. Después de seleccionar los artículos definitivos, se procedió a describir sus hallazgos más importantes de forma cualitativa.

Resultados

Fármacos tradicionales utilizados en la osteoporosis

Las características de los fármacos utilizados en la actualidad para el tratamiento de OP^{1,3} y sus dosis están sintetizadas en la tabla II. Estos fármacos se pueden clasificar en bifosfonatos, moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM) y estrógenos conjugados.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos (BP), con excepción del ibandronato, son considerados la primera línea de tratamiento para la prevención y/o el tratamiento de OP en mujeres posmenopáusicas (OPMPM) y pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides (OPIGC). El alendronato, el risedronato

Tabla I. Función de las hormonas y factores de crecimiento en el crecimiento óseo.¹

Hormonas y factores de crecimiento	Función
Estrógenos y progesterona	Tienen un efecto significativo en la remodelación ósea al inhibir principalmente la ruptura ósea.
Citoquinas	Involucradas en la remodelación ósea: activador del receptor del factor nuclear ligando kappa-B (RANKL) producido por osteoblastos. Esta citoquina se une a su receptor en los osteoclastos conduciendo a la activación y maduración de los mismos y culmina en la resorción ósea.
Catepsina K (Cat K)	Proteasa secretada por osteoclastos activos durante el proceso de resorción ósea, que resulta en la degradación de la matriz ósea y la ruptura de componentes minerales del tejido óseo.
Hormona paratiroidea (PTH)	Cumple un rol importante en la formación ósea aumentando de forma indirecta la proliferación de osteoblastos a través de la regulación de la homeostasis del calcio.

y el ácido zoledrónico (intravenoso) han demostrado aumentar la DMO y disminuir el riesgo de fracturas en OPMPM y OPIGC.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento con BP, y la interrupción o el descanso se aconsejan según la relación riesgos/beneficios. Se acumulan en hueso y continúan liberándose por meses o años luego del cese del tratamiento. El reinicio de este debe hacerse de forma individualizada, luego de una reevaluación.^{8,9}

Moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM)

Raloxifeno: se une a los receptores estrogénicos aumentando la expresión de los genes dependientes de los mismos y reduce, así, la resorción ósea en OPMPM. Constituye la primera línea de tratamiento en pacientes que tienen un riesgo reducido de fractura de columna vertebral, únicamente. Debido a sus efectos antagonistas selectivos en el tejido mamario, su uso debe ser considerado especialmente en mujeres que, además, presenten riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama. Se usa, también, como terapia antiestrógena débil durante un receso farmacológico.

Tibolona: es un fármaco que interacciona y potencia de forma variable los receptores de estrógenos, progesterona y de andrógenos.⁸

Estrógenos conjugados/ bazedoxifeno:

La combinación de estrógenos conjugados con bazedoxifeno (Duavee, Pfizer) recibió la aprobación de la FDA para el uso en OPMPM con útero intacto para la prevención de osteoporosis y el tratamiento de síntomas vasomotores de moderados a severos. Esta aprobación se basó en 3 en-

sayos clínicos que demostraron reducción de los sofocos, producto de la menopausia, y el aumento de la DMO en cadera y columna en MPM, en comparación con el placebo¹. Sin embargo, su eficacia real en OPMPM sigue sin aclararse por falta de datos sobre fracturas, si bien se produjeron reducciones significativas de marcadores séricos de recambio óseo BTM (*bone turnover markers*) en comparación con el placebo.¹

Biofármacos en OP

Análogo de la hormona paratiroidea

Teriparatida: es un análogo recombinante de la fracción 1-34 de la paratohormona humana (PTH) y el primer tratamiento anabólico, aprobado en 2002 (FDA), para la terapéutica en OP. Se produce por fermentación de bacterias recombinantes que contienen el gen del péptido humano. Se administra de forma intermitente en pequeñas dosis y favorece la formación de hueso nuevo en la superficie del mismo por estimulación osteoblástica.

Neer y col. estudiaron los efectos de teriparatida 20 mcg, teriparatida 40 mcg y placebo en 1326 OPMPM durante 21 meses. Se informó disminución en nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales con aumentos en la DMO vertebral, femoral y corporal total. Saag y col. compararon la eficacia de la teriparatida con el alendronato en 428 hombres y mujeres con OIG, de 22 a 89 años de edad, en un ensayo doble ciego aleatorizado de 18 meses. Se informó aumento en la DMO en columna vertebral y cadera con menos fracturas vertebrales nuevas significativamente en los pacientes que usaron teriparatida. En los casos con alto riesgo de fractura,

Figura 1. Etiología primaria y secundaria de la osteoporosis.¹

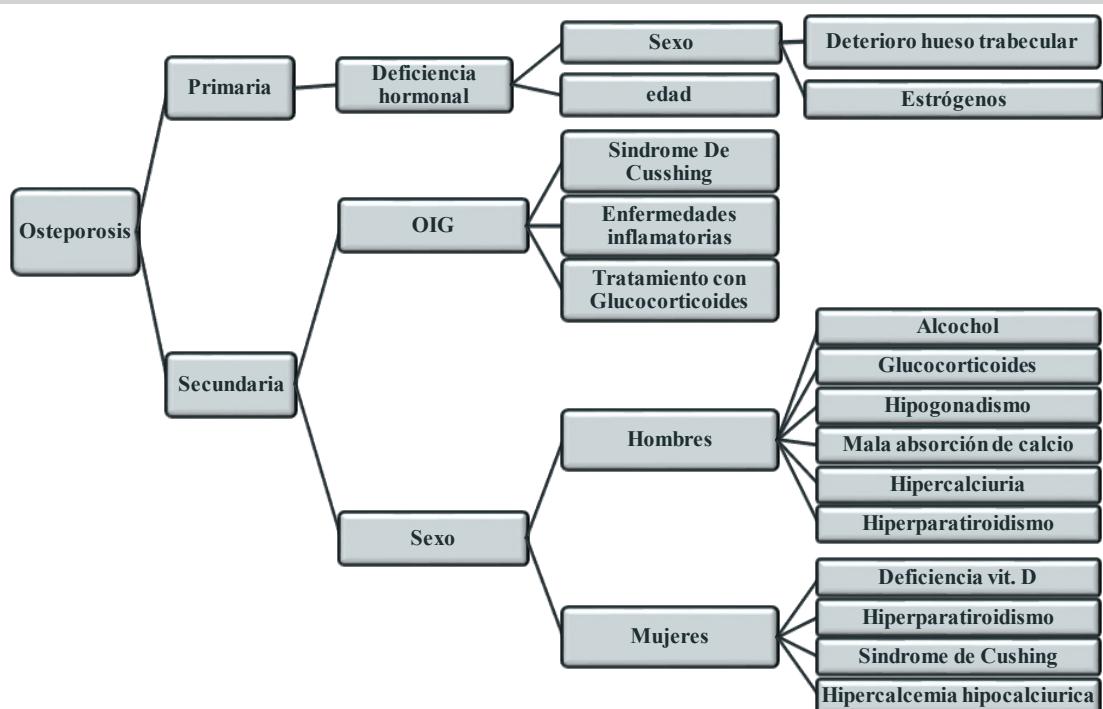


Tabla II. Fármacos, prescripción, mecanismos de acción, presentación farmacéutica y dosis duración del tratamiento o resultados de ensayos clínicos.¹

Tipo de fármaco	Prescripción / mecanismo de acción	Presentaciones farmacéuticas / dosis	Duración del tratamiento establecido / datos ensayo clínico
Bifosfonatos			
Alendronato	Prevención y tratamiento de OPM, hombres y OIG. Análogo estructural de los pirofosfatos de hueso que se une preferentemente a sitios de resorción ósea activa	Tabletas orales, efervescentes; formulación combinada con vitamina D. 10 mg / día	Se desconoce la duración óptima.
Risedronato	Prevención y tratamiento de OPM, hombres y OIG. Alta afinidad hacia los cristales de hidroxiapatita.	Tabletas orales; formulaciones de liberación inmediata y retardada. 5 mg / día	Saber cuándo es necesario discontinuar o tomarse un descanso (si los riesgos superan los beneficios).
Ibandronato	Posee afinidad por la hidroxiapatita.	Tabletas orales, inyecciones intravenosas. 150 mg / mes	Decisión de reiniciar tratamiento de forma individualizada
Ácido zoledrónico	Prevención y tratamiento de OPM, hombres y OIG. Afinidad hacia los cationes divalentes; se acumula en el hueso e impide la resorción ósea por parte de los osteoclastos	Inyecciones intravenosas. 5 mg / día	Terapia Anual
SERM (Moduladores Selectivos del Receptor Estrogénico)			
Raloxifeno	-Pacientes que requieren riesgo reducido de fractura de columna vertebral. -Mujeres con riesgo incrementado de padecer fracturas vertebrales, que podrían desarrollar cáncer de mama. -Terapia antiresortiva débil para pacientes con alto riesgo durante un receso farmacológico.	60 mg día	Estudio clínico MORE: Riesgo relativo acumulado de 4 años de 0,7 para nuevas fracturas vertebrales, y riesgo relativo de 0,9, no significativo para fracturas no vertebrales. Subestudio: aumento en la DMO de 2,1 % y 2,6 % en el cuello y la columna femoral. Riesgo relativo de 0,7, significativo para fracturas vertebrales y el riesgo relativo de 0,9, no significativo para fracturas no vertebrales.
Estrógenos conjugados			
Bazedoxifeno	Mujeres posmenopáusicas con útero intacto, para la prevención de osteoporosis. Tratamiento moderado a severo de síntomas vasomotores.		Estudios clínicos: 20 mg (monoterapia) reducen el riesgo de fractura vertebral en un 42 %. - La administración de bazedoxifeno 20 mg y 40 mg redujo fracturas no vertebrales en mujeres con mayor riesgo, en un 40 %. - Reducción de sofocos. - Aumento de DMO en cadera/columna, en posmenopáusicas. - Reducciones significativas de BTM séricos en comparación con el placebo.

no hubo diferencia significativa entre los grupos respecto de la incidencia de fracturas no vertebrales.

Durante los estudios preclínicos realizados con teriparatida, se observó el desarrollo de osteosarcoma (tumor óseo maligno) en ratas.¹ Este efecto no se observó en ninguna otra especie ni en estudios clínicos posteriores. Sin embargo, el medicamento fue aprobado por la FDA con una etiqueta negra de advertencia sobre la posible producción de osteosarcoma.

Andrews y col. realizaron un estudio de farmacovigilancia durante 15 años, para evaluar la potencial asociación

entre tratamiento y efecto, con pacientes mayores de 40 años, diagnosticados con osteosarcoma. Se reportó fecha de diagnóstico, morfología y topografía del tumor, y se evaluaron, además, distintos factores de riesgo previos al diagnóstico como tratamientos con radiación, historia familiar, drogas utilizadas, posibles exposiciones ambientales, infecciones padecidas, información demográfica y breve historia clínica de cada uno. De los 1448 casos identificados con osteosarcoma, solo 549 presentaron el consentimiento correspondiente. No se encontraron reportes del uso de teriparatida previo al diagnóstico de osteosarcoma en ningún

caso, excepto en uno excepcional de un paciente con osteosarcoma preexistente al cual se le prescribió teriparatida.

Abaloparatide: es el segundo anábólico aprobado por la FDA (2017) y un análogo del péptido 1-34 de PTH. Si bien es similar a la teriparatida, al ser producidos ambos fármacos de forma diferente (uno es recombinante y el otro se obtiene por síntesis), el abaloparatide requirió ser analizado como droga nueva. En un ensayo clínico de fase 3, el abaloparatide redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en un 86 % durante un período de 18 meses; también redujo el riesgo de fractura no vertebral en un 43 %.

Se recomienda un tratamiento de hasta dos años con teriparatida o abaloparatide para la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en OPM con alto riesgo de fracturas vertebrales graves o múltiples. Luego de haber completado el tratamiento con teriparatida o abaloparatide, se recomienda tratamiento con terapias antiresortivas para evitar la disminución de DMO.

Por otro lado, el abaloparatide está indicado en pacientes en quienes han fallado otras terapias disponibles para OP o son intolerantes a ellas y se indica la teriparatida para pacientes con dificultad de deglución y como opción para pacientes de alto riesgo que estén en descanso de la terapia con bifosfonatos.^{1,8}

Anticuerpos monoclonales

Denosumab: es un anticuerpo monoclonal producido en forma recombinante, utilizando una línea celular de mamíferos (células de ovario de hámster chino). El anticuerpo reconoce al RANKL (ligando de receptor activador por el factor nuclear kappa B) e impide la activación de su receptor en la superficie de precursores de osteoblastos y osteoclastos maduros. La dosis recomendada es de 60 mg cada 6 meses. Representa la primera línea de tratamiento para pacientes con alto riesgo de fractura y para pacientes que no pueden utilizar terapias orales.²¹⁻²³ (Ver Tabla III)

Evaluación riesgo - beneficio de su administración: una limitación en el uso de denosumab es el riesgo de hipocal-

cemia debido a condiciones médicas concomitantes como malabsorción o enfermedad renal crónica (ERC). Sin embargo, a diferencia de los bifosfonatos, el denosumab puede ser administrado a pacientes con ERC, con precaución. Se deben controlar los niveles de calcio, magnesio y fósforo en suero en pacientes predispuestos a hipocalcemia y alteraciones del balance mineral dentro de los 14 días de inyección de denosumab. Además, se debe enfatizar la importancia de asegurar la ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar la terapia en pacientes con riesgo de hipocalcemia. Para esto, los niveles séricos de calcio se deben verificar antes de cada dosis de denosumab.⁸

En la figura 4, se describe el fluograma del tratamiento sugerido por la *European Society of Endocrinology* para pacientes con distintos grados de OP o riesgos de fracturas óseas.

Bioterapias aplicadas a la osteoporosis

El caso particular de la microbiota intestinal²¹⁻²⁴: el término *microbiota intestinal* (MI) hace referencia a toda la población de microorganismos que habita en el intestino de un individuo y con el cual existe una relación simbiótica de beneficio mutuo.²⁵⁻²⁷

La flora del tracto gastrointestinal humano (TGIH) contiene cerca de cien billones de microbios, que convierten lo que es consumido en nutrientes que pueden atravesarlo e ingresar a la circulación. El contenido intestinal varía de acuerdo con cada persona, sin embargo, hay cuatro clases principales de bacterias que son consistentes en la mayoría de las microbiotas intestinales: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*, Los *Bacteroidetes* y *Firmicutes* son las que comprenden más del 90 % de las categorías filogenéticas.

La relación *Firmicutes/Bacteroidetes* en la microbiota intestinal es un indicador de desregulación de diversos procesos biológicos (disbiosis). La definición y los efectos de probióticos y prebióticos se describen en las tablas 4 y 5, respectivamente.

Tabla III. Biofármacos. Denosumab, anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA.

Biofármaco	Aprobado por la FDA para	Presentaciones farmacéuticas	Duración del tratamiento
Denosumab	Pacientes con alto riesgo de fractura. Pacientes que no pueden usar terapias orales. OPM con alto riesgo de fractura. Cáncer de mama con terapia con adyuvantes de inhibidores de la aromatasa. Pérdida ósea en hombres con osteoporosis. Hombres con cáncer de próstata medicados con terapia de deprivación androgénica.	Injectable como jeringa prellenada o como vial de un solo uso.	60 mg por vía subcutánea cada seis meses. No se recomienda descanso farmacológico.

Tabla IV. Microbiota definiciones.

Microbiota intestinal	La flora del tracto gastrointestinal humano contiene cerca de cien billones de microbios. Estos microorganismos habitan en el intestino humano convirtiendo lo que es consumido en nutrientes que pueden atravesar el tracto gastrointestinal hacia la circulación. El contenido intestinal varía de acuerdo con cada persona, sin embargo, hay cuatro clases principales de bacterias que son consistentes en la mayoría de las microbiotas intestinales: <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> y <i>Actinobacteria</i> . Los <i>Bacteroidetes</i> y <i>Firmicutes</i> son los que comprenden más del 90 % de las categorías filogénicas. La relación <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> en la microbiota intestinal es un indicador de desregulación de diversos procesos biológicos.
Probióticos	Microorganismos vivos adicionados que permanecen activos en el intestino en cantidad suficiente como para alterar la microbiota intestinal del huésped, tanto por implantación como por colonización. <i>Lactobacillus</i> , bifidobacterias, <i>Streptococcus</i> , levaduras.
Prebióticos	Son fibras vegetales especializadas; actúan como fertilizantes que estimulan el crecimiento de bacterias sanas en el intestino y se encuentran en frutas y verduras.

Relación entre la microbiota intestinal y OP

Se ha demostrado que la microbiota intestinal está fuertemente asociada al metabolismo óseo y a enfermedades metabólicas óseas, pero no se conocen todavía exactamente los mecanismos por los cuales se presentan estas relaciones. La relación *Firmicutes/Bacteroidetes* se correlaciona negativamente con el volumen óseo.²⁸

La microbiota intestinal estaría regulando el metabolismo óseo a través de efectos en el sistema inmune, el sistema endocrino y la absorción de calcio. (Ver Figuras 2, 3 y Tabla VI)

Los estrógenos, además de estimular la formación de osteoblastos y mejorar la masa y la estructura ósea, cumplen una función clave en la barrera epitelial intestinal: son necesarios determinados niveles de estrógeno para que se estimule la expresión de proteínas de unión *tight junction* (TJ) a través de la vía Raf-MEK1 / 2-ERK1 / 2, de lo contrario, el aumento de la permeabilidad epitelial intestinal facilita la intrusión de patógenos e induce la activación del sistema inmune, provocando la activación de las células T CD4 + y TH17, que producen principalmente citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IFN- γ . Estas citoquinas reducen aún más la producción de proteínas TJ a través de las vías Raf-MEK1 / 2-ERK1 / 2 y MLKs-MKK3/6-p38, comprometiendo

severamente la barrera epitelial intestinal y promoviendo la osteoclastogénesis, lo que lleva a un aumento de la resorción ósea cuya consecuencia es la pérdida ósea y destrucción microestructural.²⁴

Los probióticos (Tabla IV), por su parte, pueden mejorar la barrera epitelial intestinal, al regular la producción y distribución de proteínas TJ disminuidas por la falta de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, así como favorecer el crecimiento y el movimiento de células epiteliales intestinales. Por otro lado, tanto las bacterias intestinales beneficiosas como los niveles suficientes de estrógeno activan los linfocitos Tregs, productores de TGF- β , que previene la osteoclastogénesis e induce la apoptosis de los osteoclastos.²⁹ Los antibióticos pueden eliminar la microbiota intestinal (MI) normal y promover el crecimiento de cepas resistentes que inducen inflamación y síntomas asociados. En los casos de disbiosis severa, se pueden utilizar trasplantes de microbiota fecal, posteriores al tratamiento con antibióticos, para corregir el crecimiento excesivo de *Clostridioides difficile* y promover el crecimiento de la microbiota normal; generalmente, se utilizan *Bacteroides* y *Lactobacilli*. La eliminación de especies de bacterias inductoras de inflamación, reemplazadas por flora inmunoprotectora reduce la respuesta inflamatoria y sus consecuencias.^{24,28}

Tabla V. Suplementos alimentarios y sus efectos.

Suplementación Probiótica	La suplementación con <i>Lactobacilli reuteri</i> <i>Bacillus subtilis</i> y <i>Bacteroidetes</i> promueve la respuesta inmunoprotectora en el intestino. La respuesta inflamatoria reducida debería aminorar la tormenta de citoquinas y la reducción activa de la densidad ósea. La suplementación de estas bacterias para promover una microbiota intestinal normal provee efectos inmunoprotectores: IL-10.
Suplementación Prebiótica	Promueve el crecimiento de especies bacterianas que inducen la fermentación de carbohidratos no digeribles, incrementa los ácidos grasos de cadena corta, disminuye el pH de la microbiota intestinal y aumenta la absorción de calcio.

Modelos animales utilizados en ensayos preclínicos y MI

La ovariectomía bilateral se usa para establecer estados mórbidos de PMO en la tibia proximal, fémur distal y vértebra lumbar, según las pautas para la evaluación preclínica y clínica de medicación de PMO de la FDA. Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) también se usan para inducir PMO en roedores. Su administración a largo plazo o en dosis altas a ratas aisladas y libres de microorganismos inhibe la secreción de GnRH endógena, gonadotropina y estrógeno. La pérdida ósea inducida es reversible, ya que la masa y densidad ósea perdidas se recuperarían, parcialmente, luego de la interrupción del tratamiento. En este modelo en roedores, también aumenta la pérdida ósea, y se reducen la DMO y el volumen óseo en vértebras lumbares y huesos largos, lo que semeja las condiciones de pacientes con PMO. En ratas ovariectomizadas, tratadas con *Lactobacillus acidophilus* o *reuteri*, disminuyó el nivel de los marcadores de resorción ósea y la formación de osetoclastos fue inhibida. También se observó disminución en la expresión de citoquinas inflamatorias (TNF α e IL-1), aumento de los niveles de osteoprotegerina e inhibición en la formación de osteoclastos, con la administración de *Lactobacillus* y otros probióticos. La deficiencia de estrógenos destruye la diversidad microbiana intestinal, que se refleja como una reducción en las poblaciones de *Firmicutes*, incluyendo especies de *Clostridium*. Estas especies poseen efectos inmunorreguladores que estimulan la formación de células T reguladoras (Tregs) y mejoran su función, manteniendo la homeostasis. Por lo tanto, la deficiencia de estrógenos socava la diversidad microbiana intestinal y reduce la abundancia de bacterias intestinales que son propicias para la homeostasis inmune, lo que facilita la reproducción de bacterias patógenas iniciando una respuesta inmune.

Diversos estudios han confirmado la relación entre la MI y OP. La enfermedad inflamatoria intestinal puede aumentar el riesgo de OP, y se reportó que el probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) puede reducir la inflamación en el intestino y en los huesos, mejorar la impermeabilidad intestinal y prevenir la pérdida ósea.

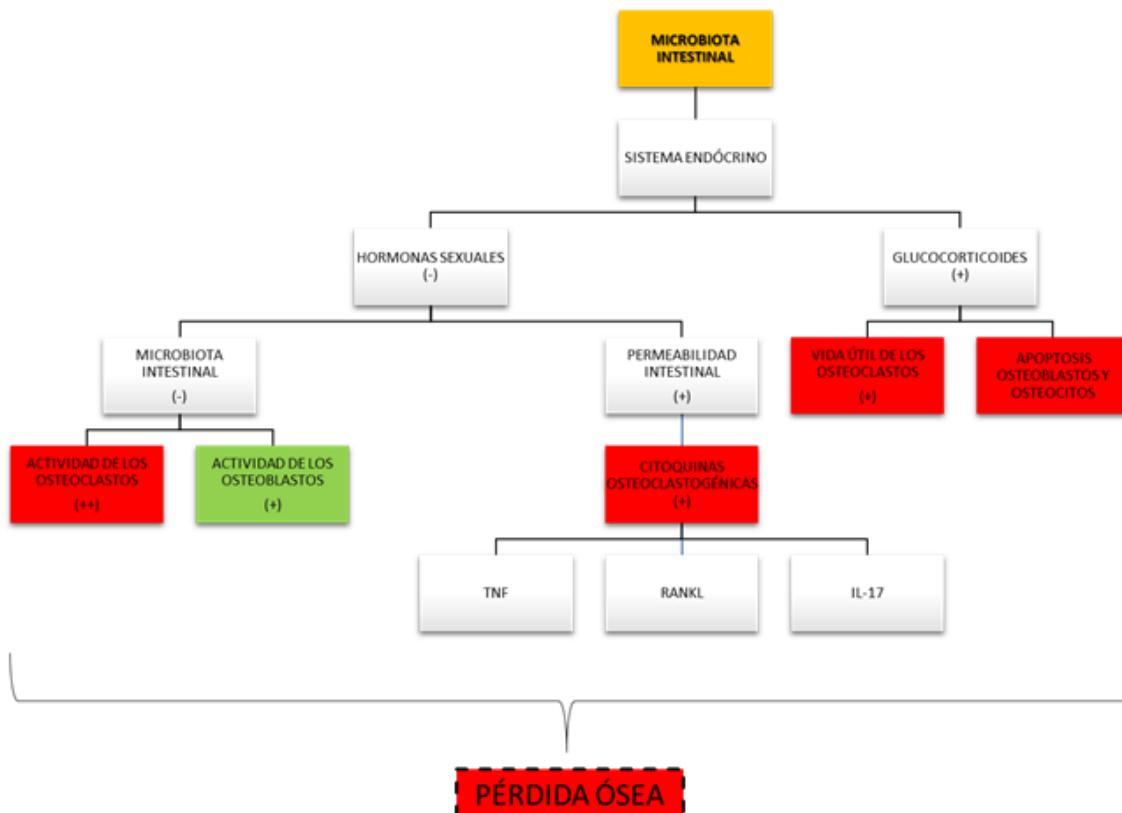
En un ensayo clínico doble ciego, utilizando un suplemento probiótico con múltiples especies de *Lactobacillus* (*casei*, *acidophilus*, *rhamnosus* y *bulgaricus*) y de *Bifidobacterium* (*longum*, *breve* y *Streptococcus thermophiles*), en OPMPM, se observó disminución en la resorción ósea a partir de las concentraciones de los biomarcadores óseos: i) fosfatasa alcalina específica de hueso, que es una fracción ósea producida por los osteoblastos (FAO) y ii) telopeptido carboxilo-terminal del colágeno tipo I, sérico y urinario (CTX), el cual es liberado en procesos de remodelado óseo. Esto indica menor actividad resortiva ósea en comparación con el grupo placebo.³⁵⁻³⁷

La reducción de la masa ósea asociada a enfermedad inflamatoria intestinal se debe principalmente a una absorción de calcio insuficiente y a una disminución en los niveles de vitamina D y K. En ausencia de calcio, la vitamina D puede intensificar la resorción ósea, inhibiendo la mineralización ósea, manteniendo así la homeostasis de calcio sanguíneo a expensas de la masa ósea. Por lo tanto, agregar una cantidad de calcio a la dieta puede ayudar a tratar la inflamación y mantener la homeostasis de los microbios intestinales para prevenir la OP mediada por vitamina D.

Se realizó un análisis de diversidad de la microbiota intestinal en pacientes con OP y osteopenia (ON), usando secuenciación de ARN ribosómico 16S. Hubo una correlación inversa entre los estimadores de diversidad y la densidad ósea.

Tabla VI. Relación entre la microbiota intestinal, el sistema inmune, el sistema endocrino y la absorción de calcio que influye en el metabolismo óseo.

Sistema inmune	Estudio recientes revelaron una estrecha interrelación entre el sistema inmune y el sistema metabólico óseo, que lleva al desarrollo de la “osteoinmunología”. La microbiota intestinal puede interactuar con el sistema inmunitario e influir en la salud del huésped. Ejemplo: Un estudio demostró que cuando se alteró el sistema inmune en ratones libres de gérmenes (citoquinas proinflamatorias de células T CD4) la masa ósea era mayor que en los ratones convencionales.
Sistema endocrino	Estudios aseguran una alta relación y dependencia entre la microbiota intestinal y el sistema endocrino. Se demostró en experimentos en animales que la colonización de microbiota intestinal de un ratón libre de gérmenes aumentó significativamente los niveles séricos de IGF- 1, con evidencia de crecimiento óseo y normalización la masa ósea.
Absorción de calcio	El calcio es el componente mayoritario del hueso. La absorción del mismo puede ser facilitada por la vitamina D mediante las bombas de iones. Se ha demostrado que la microbiota intestinal ayuda y mejora la absorción de calcio en el intestino. Un estudio demostró que el consumo de probióticos y prebióticos, especialmente bacterias como <i>Lactobacillus</i> estimula la absorción de calcio por parte de los enterocitos.

Figura 2. Relación de la microbiota intestinal con el sistema endócrino.

En los grupos OP, ON y control, los cuatro filos dominantes incluyeron *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*.

En las muestras de OP, los *Firmicutes* aumentaron y los *Bacteroidetes* disminuyeron significativamente, pero tuvieron la mayor proporción en todos los grupos. En el grupo control, los *Bacteroides*, *Faecalibacterium* y *Prevotella* correspondieron a más de la mitad de la comunidad bacteriana, mientras que en los grupos de ON y OP entre 5 y 11 géneros representaron el 50% de la comunidad bacteriana. Los géneros *Blautia*, *Parabacteroides* y *Ruminococcaceae* diferían significativamente entre OP y el grupo control.

Lachnosporidium y *Klebsiella* fueron más abundantes en OP y ON que en el control. El eje inmunoinflamatorio sostiene la hipótesis de ser el mediador entre el metabolismo de la microbiota intestinal y el hueso.²⁹

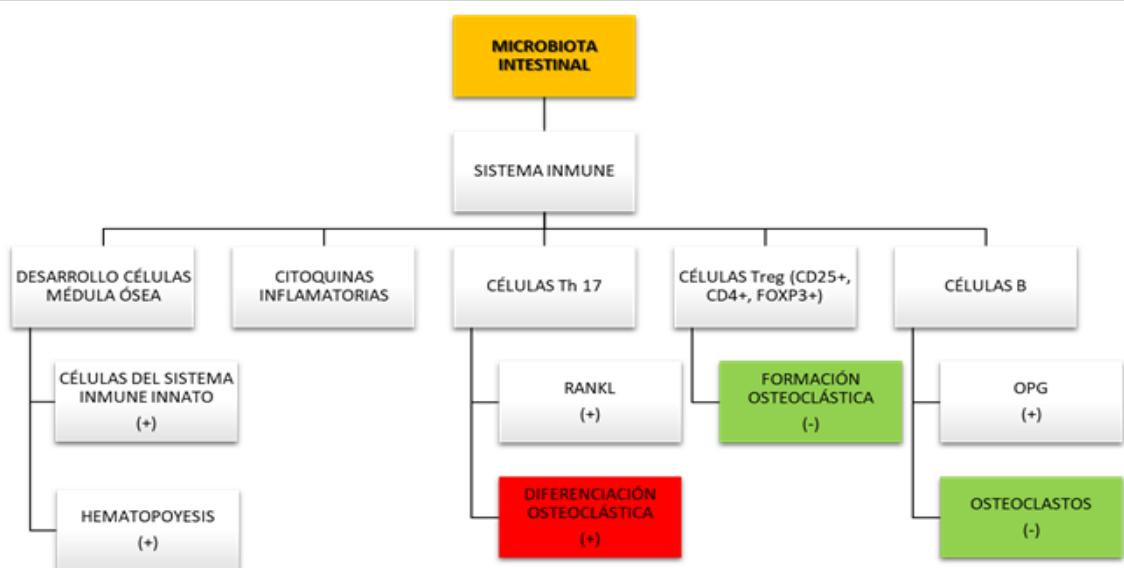
La investigación del rol de los probióticos en este tipo de patologías es muy reciente y no hay todavía suficientes estudios a largo plazo de los mecanismos con los que puedan involucrarse en el metabolismo óseo, pero los avances son promisorios.²⁹

Biomarcadores en osteoporosis y osteosarcopenia

Anteriormente, se han descripto las características de la osteosarcopenia, que conducen a un aumento de riesgo de caídas y fracturas por fragilidad ósea. Una de las razones es la infiltración de grasas, evento en el cual el tejido adiposo

de la médula (MAT), el tejido adiposo intramuscular (IMAT) y los lípidos miointramiocelulares (IMC) segregan adipocitoquinas y ácidos grasos, que son tóxicos para las células cercanas a los adipocitos, y disminuyen, entonces, la formación de hueso con un efecto similar en fibras musculares. Esto se debe a la reducción de la capacidad de diferenciación de las células madre mesenquimales (MSC) para distinguir en condrocitos y osteoblastos mientras aumenta su diferenciación como adipocitos causando la infiltración de grasas. Estos cambios en la capacidad de diferenciación dependen de factores como la edad, el estrés oxidativo, el balance hormonal y factores de crecimiento.

La adipogénesis de la médula y del músculo implica un número significativo de vías y factores de señalización como receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), WNT, factores de crecimiento, mioquinas, osteoquinas, factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) -GAP-Rho, p66, la producción de especies de oxígeno reactivas (ROS) mitocondrial y la proteína kinasa C beta (PKC β), además de la liberación de adipocitinas. Sin embargo, la interrelación entre estas adipocitoquinas es compleja, por lo cual son necesarios más estudios y crear perfiles secretores para IMC, MAT e IMAT a fin de lograr un seguimiento más específico. A pesar de esto, la identificación de una o varias adipocitoquinas secretadas por adipocitos de estos tres tipos de grasa podría convertirlos en biomarcadores robustos para osteosarcopenia, a futuro.

Figura 3. Relación de la microbiota intestinal con el sistema inmune.

Otros marcadores podrían surgir de la utilización de técnicas de imagen para visualizar, identificar y cuantificar el tejido graso. Las técnicas diagnósticas propuestas son:

- La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), que utiliza un nivel bajo de rayos X, que proporciona estimaciones de masa grasa, masa sin grasa y densidad ósea.
- La tomografía computarizada (TC): determina la distribución transversal del coeficiente de absorción de rayos X denominado *valor CT*; estos valores CT de ancho predefinido pueden analizarse manualmente o con *software* para diferentes tejidos.
- La TC cuantitativa periférica (pQCT) y la cuantitativa periférica de alta resolución son una alternativa a la TC con capacidad para cuantificar músculo, hueso, MAT e IMAT.
- La resonancia magnética (MRI) mide las diferencias en las propiedades de relajación de espín de los protones, en diferentes ambientes químicos. Puede generar imágenes con mayor contraste entre tejidos blandos y hueso que QCT, con un contraste mucho mayor entre músculo y grasa inter / intramuscular y MAT que las modalidades basadas en CT.
- La resonancia magnética periférica (pMRI) tiene ventajas similares a la resonancia magnética en términos de capacidad para diferenciar y cuantificar huesos, músculos y grasas (incluidos IMAT).

Las técnicas de imagen podrían desempeñar un papel importante en el diagnóstico de la osteosarcopenia, en la predicción de sus resultados adversos y en la respuesta a tratamientos. Sin embargo, una limitación importante de estos métodos es que carecen de capacidad para cuantificar la grasa IMC, que actualmente sólo puede ser cuantificada mediante tinción de biopsias musculares. Se espera que

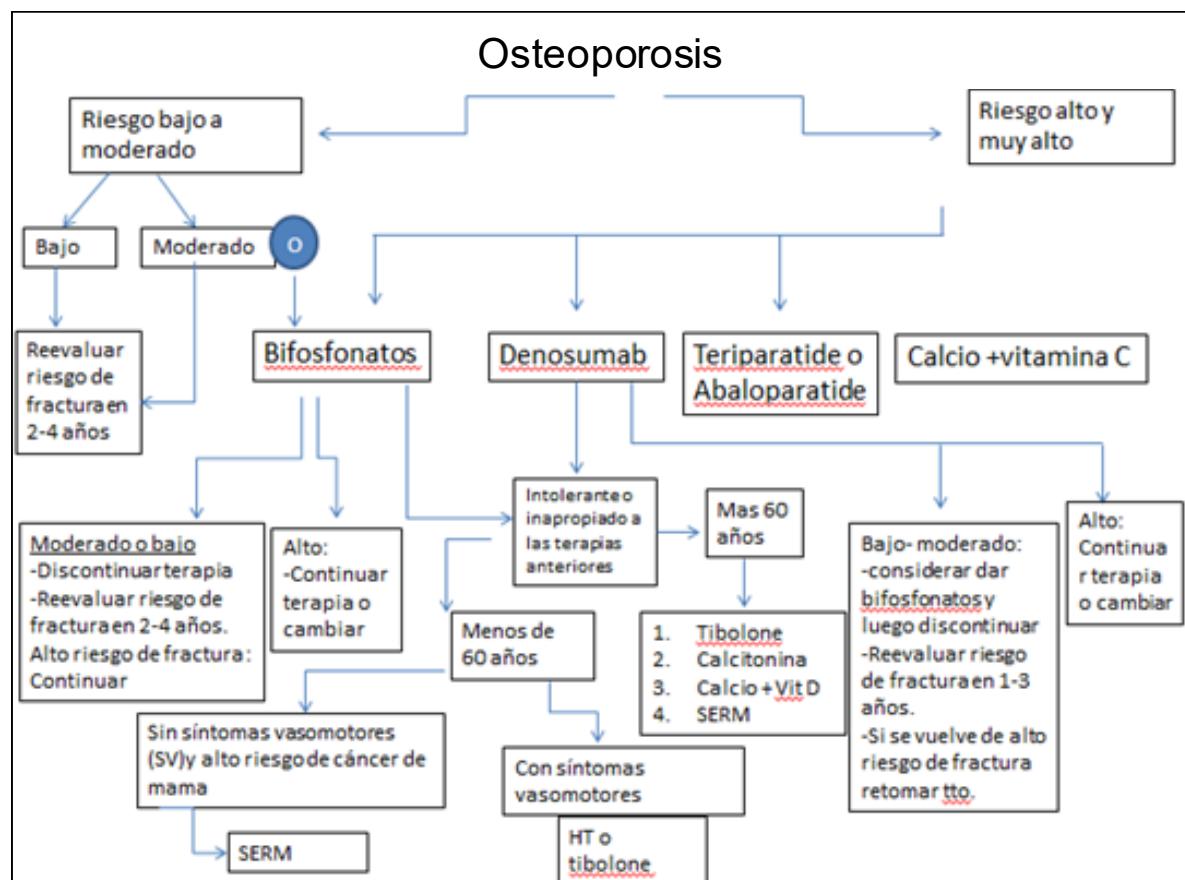
con la mejora de la resolución de las imágenes de MRI y QCT cuantificar IMC a través de estos métodos sea una posibilidad factible en un futuro cercano.

Para OP, un marcador muy utilizado es la DMO, que se estima para predecir el riesgo de fracturas en pacientes con esa patología, sin embargo, se han observado limitaciones al usarlo de manera aislada, ya que demuestra una sensibilidad disminuida, por lo cual es importante incluir más marcadores y factores de riesgo relevantes para aumentarla. A fin de lograr esto, se desarrolló en Reino Unido un algoritmo llamado *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), mediante la realización de distintos metaanálisis con información epidemiológica relevante, para identificar el impacto cuantitativo de distintos factores de riesgo clínicos y poder determinar el riesgo de fracturas en un plazo de tiempo, a la vez que poder plantear relaciones de interdependencia entre varios factores de riesgo para utilizarlos en forma combinada en el uso clínico.³⁶

Esta herramienta toma en cuenta la imagen, edad, sexo, peso y altura para calcular el índice de masa corporal, distintos factores de riesgo relevantes y la DMO, en caso de que estuviera disponible, y obtener la probabilidad del riesgo de fractura en los siguientes 10 años.³⁷

Una particularidad interesante de esta herramienta es que puede ser calibrada para la región en la cual se desea utilizar, en el caso de que se tuviese la información epidemiológica disponible. A pesar de la utilidad de esta herramienta, es importante aclarar sus limitaciones en algunas poblaciones con factores de riesgo y DMO particulares, ya que puede conducir a desviaciones en el cálculo de probabilidades, debido al número insuficiente de pacientes representativos, para poder obtener probabilidades coherentes.

Figura 4. Flujograma del tratamiento sugerido por la European Society of Endocrinology para pacientes con distintos grados de osteoporosis o riesgos de fracturas óseas.



Esto puede llevar a resultados extraños, como la presencia de algún factor de riesgo que disminuye la probabilidad del riesgo de fractura, cuando esto no debería ocurrir.³⁷

Discusión

La biotecnología aplicada a la salud es transdisciplinaria y permite incorporar conceptos surgidos de las ciencias básicas a las aplicadas. En el presente trabajo, se investigó cuáles son los aportes de la biotecnología en relación con biofármacos, bioterapias y biomarcadores, dentro del estado del arte del diagnóstico y tratamiento de la OP.

En relación con el desarrollo y producción de biofármacos se destacan:

- La hormona paratiroidea rHuPTH 1-34 (teriparatida), un producto recombinante, producido en bacterias, primer anabólico aprobado para el tratamiento de la OP.
- El anticuerpo monoclonal denosumab, que se une específicamente a RANKL, bloquea la unión a su ligando, reduce notablemente la resorción ósea, aumenta la densidad ósea y reduce las fracturas.

En el entorno de las bioterapias, elegimos, en este artículo, profundizar sobre los hallazgos en la relación entre la microbiota intestinal y la OP, dado que lo consideramos un tema que vale la pena seguir y profundizar, ya que es un en-

foque preventivo que brinda un aporte desde un punto de vista diferente.

En relación con los biomarcadores, observamos que las adipocitoquinas y ácidos grasos producidos por los MAT, IMAT e IMC son un punto de interés, que se seguirá profundizando a través del desarrollo de los distintos sistemas de imágenes y algoritmos que permitan evaluar en profundidad su relación con el diagnóstico y seguimiento de la OP.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Susana Llesuy y al Dr. Miguel Ángel De Cristófano por su apoyo y colaboración en la corrección de este artículo. La revisión fue realizada en la asignatura Biotecnología y Biotecnología Farmacéutica del último año de las carreras de Bioquímica y Farmacia del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés alguno.

Referencias bibliográficas

1. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115 (12): 3318-25.

2. Jeremiah MP, Unwin BK, Greenawald MH, Casiano VE. Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2015;15:92[4]:261–8.
3. Kawamata A, Ihara M, Okamoto T, Obara T. Bone mineral density before and after surgical cure of Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma: Prospective study. *World J Surg*. 2008; 32[5]:890–6.
4. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005; 13;352[2]:154–64.
5. Cedeno-Veloz B, López-Dóriga Bonnardeaux P, Duque G. Osteosarcopenia: A narrative review. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. 2019;54[2]: 103-8.
6. Paintin J, Cooper C, Dennis E. Osteosarcopenia. In: *Brit J Hosp Med*. 2018; 79 [5]: 253–8
7. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 2019; 104: 1595–622.
8. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: An updated systematic review. *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2014; 161: 711–23.
9. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw KT, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: The raloxifene use for the heart trial. *J Bone Miner Res*. 2008; 23[1]:112–20.
10. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women., Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016; 10[10].
11. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, De Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: Results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;1923–34.
12. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 92[3]:1045–52.
13. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta 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[19]:1434–41.
14. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med*; 2007;357[20]:2028–39.
15. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol*; 2002; 30[3]:312–21.
16. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, ma YL, Sato M. Bone Neoplasms in F344 Rats Given Teriparatide [rhPTH(1-34)] Are Dependent on Duration of Treatment and Dose. *Toxicol Pathol*. 2004;32[4]:426–38.
17. Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, Sherrill B, Wu Y, Mann BH, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: Study design and findings from the first 7 years. *J Bone Miner Res*; 2012;27[12]:2429–37.
18. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on newvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316[7]:722–33.
19. Lamy O, Gonzalez Rodriguez E, Stoll D, Aubry-Rozier B, Livio F, Wu J, et al. Denosumab versus Zoledronic Acid for Men with Osteoporosis: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2018 ;107[1]:R31–45.
20. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361[8]:745–55.
21. Yatsonsky D, Pan K, Shendge VB, Liu J, Ebraheim NA. Linkage of microbiota and osteoporosis: A mini literature review. *World J Orthop*; 2019; 18 [10]: 123–7.
22. Abboud M, Papandreou D. Gut microbiome, probiotics and bone: An updated mini review. *Maced J Med Sci*. 2019; 7:478–81.
23. Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest* 2016; 1;126[6]:2049–63.
24. Collins KH, Paul HA, Reimer RA, Seerattan RA, Hart DA, Herzog W. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: Studies in a rat model. *Osteoarthr Cartil*. 2015; 1;23[11]:1989–98.
25. Yan J, Herzog JW, Tsang K, Brennan CA, Bower MA, Garrett WS, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 22;113[47]:E7554–63
26. Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, Ke HZ. FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone*. 1995 Oct 17[4 Suppl]:125S-133S.
27. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. In: *Nutrition Reviews* 2008; S73-87.
28. Van de Wiele T, Vanhaecke L, Boeckaert C, Peru K, Headley J, Verstraete W, et al. Human colon microbiota transform polycyclic aromatic hydrocarbons to estrogenic metabolites. *Environ Health Perspect*. 2005;113[1]:6–10.
29. Al Saedi A, Hassan EB, Duque G. The diagnostic role of fat in osteosarcopenia. *J Lab Precis Med*. 2019; [4]:7-15
30. Bermeo S, Gunaratnam K, Duque G. Fat and bone interactions. *Curr Osteoporos Rep* 2014. 12: p. 235–42.
31. Singh L, Tyagi S, Myers D, Duque G. Good, Bad, or Ugly: the Biological Roles of Bone Marrow Fat. Vol. 16, *Curr Osteoporos Rep*; 2018. 16: 130–7.
32. Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, Hoyland JA, Byers RJ. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol*. 2002;55[9]:693–8.
33. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAXTM and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*; 2008;19[4]:385–97.
34. Hu HH, Chen J, Shen W. Segmentation and quantification of adipose tissue by magnetic resonance imaging. Vol. 29, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* [MAGMA]. 2016; 29[2]:259-76. .
35. Ogawa M, Lester R, Akima H, Gorgey AS. Quantification of intermuscular and intramuscular adipose tissue using magnetic resonance imaging after neurodegenerative disorders. Vol. 12, *Neural Regen Res*; 2017. 12[12]:2100-2105.
36. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Brugère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020; 31[1]:1–12.
37. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAXTM and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19[4]:385–97.