



FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

# Nanomedicinas para el tratamiento de la osteoporosis.

Autor: Sofía Hernández González

Fecha: Julio 2020

Tutor: Miguel Manzano García

# ÍNDICE

---

1	Resumen .....	2
2	Introducción .....	2
3	Objetivos .....	3
4	Material y Métodos .....	3
5	Resultados y discusión .....	3
5.1	Nanomedicina.....	3
5.2	Osteoporosis y tratamientos actuales.....	4
5.2.1	Qué es la osteoporosis .....	4
5.2.2	Medidas no farmacológicas .....	6
5.2.3	Medidas farmacológicas.....	6
5.3	Limitaciones de los tratamientos actuales.....	9
5.4	Posibilidades de las Nanomedicinas.....	11
5.4.1	Agentes de targeting .....	11
5.4.2	Nanopartículas orgánicas.....	12
5.4.3	Nanopartículas inorgánicas.....	14
6	Conclusiones .....	18
7	Bibliografía .....	19

## 1 RESUMEN

---

El aumento de la esperanza de vida en las últimas décadas supone un aumento del impacto de las enfermedades degenerativas. La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja densidad mineral ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo. La terapia farmacológica actual presenta limitaciones relacionadas con la biodisponibilidad y toxicidad. La aparición de la nanomedicina puede proporcionar importantes avances en el tratamiento de esta enfermedad, empleando nanopartículas como sistemas de liberación de fármacos, optimizando la dosis, minimizando los posibles efectos adversos y protegiendo al fármaco de la biodegradación.

Palabras clave: "Nanopartículas" "Tratamiento" y "Osteoporosis".

Abstract: Increasing life expectancy in recent decades has increased the impact of degenerative diseases. Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mineral density and deterioration of bone tissue microarchitecture. Current pharmacological therapy has limitations related to bioavailability and toxicity. The onset of nanomedicine present some advances in the treatment of disease, using nanoparticles as drug release systems, optimizing the dose, minimizing possible adverse effects and protecting the drug from biodegradation.

Key words: "Nanoparticles", "treatment" y "Osteoporosis".

## 2 INTRODUCCIÓN

---

La osteoporosis es una enfermedad que se ha convertido en un desafío mundial involucrando problemas clínicos, sociales y económicos. En las últimas décadas, la esperanza de vida promedio ha aumentado en España para ambos sexos, siendo 80,52 años para los hombres y 85,89 años para las mujeres en el año 2018, si comparamos estos datos con los de 1975 los hombres tenían una esperanza de vida de 70,56 años y las mujeres de 76,30 años.(1) Este aumento de la esperanza de vida supone un incremento del impacto de las enfermedades degenerativas entre ellas las óseas.(2)

Según la Fundación Internacional de Osteoporosis, esta enfermedad causa más de 8,9 millones de fracturas anualmente. Se estima que afecta a 200 millones de mujeres en todo el mundo, aproximadamente a una décima parte de las mujeres de 60 años aumentando progresivamente hasta llegar a dos tercios de las mujeres de 90 años. A nivel mundial, 1 de cada 3 mujeres mayores de 50 años sufrirá fracturas osteoporóticas y 1 de cada 5 hombres mayores de 50 años.(3)

En Europa la discapacidad debida a la osteoporosis es mayor que la causada por cáncer (con la excepción del cáncer de pulmón) y es comparable o mayor a la discapacidad producida por enfermedades crónicas no transmisibles, como artritis reumatoide, asma y presión arterial alta. Además, en mujeres mayores de 45 años, la osteoporosis representa más días en el hospital que muchas otras enfermedades, como diabetes, infarto de miocardio y cáncer de mama. La evidencia sugiere que muchas mujeres sufren fracturas por baja densidad mineral ósea (DMO) no diagnosticada y por no ser tratadas de ello de manera adecuada.(3)

El tratamiento farmacológico actual se basa en el empleo de fármacos antirresortivos que actúan eliminando la actividad osteoclástica manteniendo la masa ósea y aumentando su resistencia, en la administración de fármacos anabólicos que incrementan la síntesis ósea y en el uso de fármacos de acción mixta que potencian la formación ósea y reducen su resorción. Estas terapias presentan algunas limitaciones relacionadas con la biodisponibilidad y toxicidad,

por ello la industria farmacéutica trata de mejorar el tratamiento de la osteoporosis a través de nuevas investigaciones de gran interés, como la nanotecnología.(4)(5)

### 3 OBJETIVOS

---

Los objetivos de esta revisión bibliográfica son: explicar qué es la nanomedicina, qué es osteoporosis, cuáles son sus tratamientos actuales y las limitaciones que estos presentan y explicar son los últimos avances en nanomedicina para el tratamiento de dicha enfermedad, actualmente en investigación.

### 4 MATERIAL Y MÉTODOS

---

Para la realización de este estudio se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando bases de datos médicas y académicas, tales como “PubMed”, “Elsevier” y “Web of Science”. En la búsqueda se incluyeron todo tipo de documentos relacionados con el tema propuesto. Tras la búsqueda, se analizaron y se extrajo la información más relevante de cada artículo. Además, se han consultado páginas web de organismos públicos nacionales e internacionales, como en la “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios”, AEMPS; “European Foundation for Clinical Nanomedicine”, CLINAM y “The British Society for Nanomedicine”.

### 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

#### 5.1 NANOMEDICINA

La nanotecnología es un campo científico interdisciplinario centrado en métodos, materiales y herramientas con tamaños del rango de nanómetros. Los beneficios de trabajar a esta escala tan pequeña se han visto en áreas tan diversas como la electrónica, el almacenamiento de energía y en el ámbito sanitario entre otros, proporcionando un arsenal de avances totalmente nuevos a la medicina moderna.(6)(7)(8)

La nanomedicina es la aplicación de la nanotecnología en un entorno de atención médica, busca beneficiar a los pacientes al proporcionar prevención, diagnóstico precoz y tratamiento efectivo para afecciones médicas prevalentes, discapacitantes e incurables. El uso de nanopartículas mejora el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.(7)(8)

La nanomedicina agrupa tres áreas principales: el nanodiagnóstico, la medicina regenerativa y la nanoterapia. El nanodiagnóstico consiste en el desarrollo de sistemas de análisis y de imagen para detectar una enfermedad o un mal funcionamiento celular en los estadios más tempranos, tanto *in vivo* como *in vitro*. El diagnóstico *in vivo* requiere la penetración de los dispositivos en el cuerpo humano para identificar y cuantificar la presencia de patógenos o de células cancerígenas y el diagnóstico *in vitro* se aplica a muestras muy reducidas de fluidos corporales o de tejidos, a partir de los cuales se puede llevar a cabo una detección específica de patógenos, defectos genéticos, células tumorales... con gran precisión, sensibilidad y en poco tiempo. La medicina regenerativa tiene como objetivo reparar y/o reemplazar tejidos y órganos dañados aplicando herramientas nanotecnológicas con capacidad de imitar la matriz extracelular, constituyendo un auténtico soporte idéntico al que aparece de forma natural en el organismo, sobre el que puede crecer células progenitoras para posteriormente implantarlo en el paciente.(9) La nanoterapia pretende dirigir nanosistemas activos que contengan elementos de

reconocimiento para transportar, actuar y liberar medicamentos exclusivamente en las células afectadas, para conseguir un tratamiento más efectivo y minimizando los efectos secundarios. Es necesario la encapsulación de los fármacos para que no actúen durante su tránsito por el organismo hasta llegar al lugar afectado de forma que mantengan intactas sus propiedades fisicoquímicas y se minimicen los posibles efectos secundarios en otras partes del cuerpo. Una vez que el fármaco ha llegado a su destino, debe liberarse a una velocidad apropiada para que sea efectivo, lo cual se puede hacer mediante una variación de ciertas condiciones (pH, temperatura...) en la zona dañada, o mediante un control preciso de la velocidad de degradación del material encapsulante, permitiendo que la liberación del fármaco sea controlada. Para la administración de fármacos, se ha propuesto una gran variedad de nanoestructuras, como nanocápsulas, dendrímeros, liposomas...(4)(9) Entre las terapias en las que se emplea, destacamos el tratamiento específico sobre células madre tumorales, en clínica para el tratamiento de tumores, en inmunoterapia desarrollando nanoformulaciones como vacunas y en enfermedades degenerativas.(10)

## 5.2 OSTEOPOROSIS Y TRATAMIENTOS ACTUALES

### 5.2.1 Qué es la osteoporosis

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja densidad mineral ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a fracturas.(11) Esta definición captura dos características importantes de la enfermedad: sus efectos adversos sobre la masa ósea y la microestructura y el resultado clínico de la fractura. (12)

El hueso se encuentra en un estado constante de resorción y remodelación, siendo una actividad importante para el mantenimiento de la estructura y función esquelética normal. Hay muchos tipos de células y factores involucrados como los osteoblastos y los osteoclastos que son las células principales. Los osteoblastos son los responsables de la síntesis y mineralización de la nueva matriz ósea y los osteoclastos son los responsables de la resorción ósea, es decir eliminan el hueso deteriorado. Cuando se altera este equilibrio y se produce más resorción que síntesis ósea, se altera la arquitectura y función ósea produciéndose osteoporosis.(2)(4)(13)(14)

La osteoporosis es una enfermedad que no produce ninguna sintomatología hasta que origina una fractura ósea por lo que es imprescindible un diagnóstico precoz para llevar a cabo una prevención y una estrategia de tratamiento encaminada a reducir el riesgo de rotura ósea. Para su diagnóstico se debe tener en cuenta la anamnesis del paciente en la que se valoran los antecedentes personales y familiares de fracturas, menopausia precoz (< 45 años), enfermedades, tumores, tratamientos, nutrición... en definitiva, se evalúan los factores de riesgo. También se deben realizar análisis de sangre y orina que servirán para determinar osteoporosis secundarias y para poder realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades causantes de fragilidad ósea. Se debe comprobar si existe un déficit de vitamina D, también se deben evaluar las concentraciones de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina (ALP). Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo no se emplean de forma sistemática, ya que no son útiles para el diagnóstico, pero son de gran utilidad para valorar la respuesta al tratamiento e identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de fractura. Se debe realizar una Radiografía (RX) de la columna dorsolumbar aunque no sirve específicamente para el diagnóstico de la osteoporosis, sí va a ser de gran utilidad para detectar deformidades

vertebrales o antecedentes de otras fracturas, también es importante comprobar la existencia de malas posturas por parte del paciente. Y, por último, se debe realizar una densitometría ósea, es una prueba que mide la masa ósea. Se considera como referencia la absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) que sirve para valorar el riesgo de fractura y la eficacia terapéutica. Se suele realizar en columna lumbar y cadera. Sus valores vienen expresados en gramos/centímetro cuadrado y se valoran según dos comparaciones: Z-Score: por comparación con valores de personas de su misma edad, tamaño y sexo. Y por T-Score: por comparación con valores de personas jóvenes (20-30 años). Los Score indican las desviaciones estándar (DE) sobre el promedio. Según los valores de T-Score que la Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza desde 1993, diferenciamos los siguientes umbrales para la clasificación: Normal: T-Score > -1 DE. Osteopenia: T-Score entre -1 y -2,5 DE. Osteoporosis: T-Score < -2,5 DE. Osteoporosis manifiesta (con fractura): T-Score < -2,5 DE.(11)

En condiciones normales, existe un equilibrio entre la resorción y la formación ósea, manteniéndose estables la cantidad y la calidad del hueso. Inicialmente, la densidad ósea aumenta progresivamente y se alcanza un pico de masa ósea hacia los 20 años, en esta etapa de crecimiento van a influir diversos factores hormonales, nutricionales, genéticos... Hasta los 35-40 años existe un equilibrio constante entre la formación y la destrucción ósea, a partir de este momento se va a perder el equilibrio, enlenteciéndose progresivamente el proceso de remodelado, aumentando la porosidad del hueso al disminuir el número y tamaño de las trabéculas, haciendo que se sintetice menos hueso que el que se degrada. El pico de masa ósea alcanzado por las mujeres es inferior al de los hombres debido al déficit estrogénico de la menopausia, esto explica la mayor incidencia de osteoporosis en el sexo femenino, siendo la osteoporosis postmenopáusica la más frecuente. La pérdida de masa ósea durante la vida va a ser aproximadamente del 20-30% en los hombres y del 50% en las mujeres.(11)

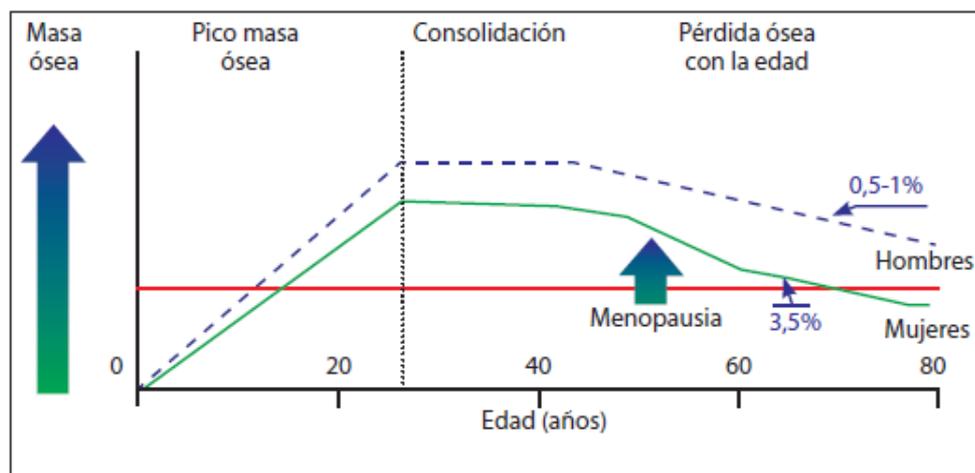


Figura 1. Cambios en la masa ósea con la edad.(11)

Los factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis los podemos dividir en: No modificables y modificables. Dentro de los no modificables encontramos la edad ya que por cada década aumenta entre 1,4 y 1,8 el riesgo de fractura ósea, el sexo femenino por tener huesos de menor tamaño, pico óseo menor y tener una esperanza de vida mayor, la raza blanca tiene 2,5 veces más riesgo de padecer osteoporosis que la raza negra, la genética y antecedentes familiares ya que el 70-80% del pico de masa ósea viene determinado genéticamente. Factores modificables: Bajo peso (IMC < 19 kg/m<sup>2</sup>) y déficit estrogénico provocado por menopausia precoz, amenorrea prolongada, tabaco y alcoholismo e

hipogonadismo en ambos sexos. Influye una dieta con baja ingesta de calcio, malnutrición e inactividad física, ya que la práctica de ejercicio disminuye la pérdida de masa ósea y, además, la buena forma física asegura mayor agilidad y mejor capacidad de respuesta ante las caídas. También puede causar osteoporosis enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide, lupus eritematoso, enfermedad de Crohn...), enfermedades gastrointestinales (enfermedad celíaca, pancreatitis crónica, hepatopatía crónica...), enfermedades endocrinas (tirotoxicosis, hiperparatirodismo, síndrome de Cushing...), enfermedades genéticas (osteogénesis imperfecta, déficit de aromatasa, mutaciones de los receptores de estrógenos...) y otras enfermedades (hemoglobinopatía, enfermedad de Gaucher, mieloma múltiple...). También es causada por fármacos osteopenizantes como corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), inhibidores de la aromatasa, anticonvulsivantes, anticoagulantes (heparina y dicumarínicos), inhibidores de la bomba de protones (IBPs), vitamina A y retinoides sintéticos, anticonceptivos hormonales y amiodarona entre otros.(11)

Los factores genéticos representan entre el 50-85% de la varianza normal en la masa ósea, por este motivo, se han identificado alrededor de 100 loci asociados con la densidad mineral ósea y otras variables relacionadas con estos últimos. En general, los efectos de los factores genéticos en el esqueleto son el resultado de una gran cantidad de genes, debemos señalar particularmente las vías de señalización esqueléticas RANK-RANKL OPG y Wnt.(12)

### 5.2.2 Medidas no farmacológicas

Para la prevención de la osteoporosis en personas de riesgo y para su tratamiento, se aconseja la práctica de ejercicio físico moderado, el seguimiento de una dieta equilibrada en la que se cubran las necesidades mínimas de calcio, las cuales varían con la edad, embarazo y lactancia, además de una ingesta apropiada de proteínas, una exposición solar controlada y la eliminación de tóxicos como el tabaco y alcohol. Por último, se debe extremar la prevención de caídas o traumatismos, para ello se recomienda el uso de bastones, evitar el consumo de psicofármacos, ya que producen torpeza motora, mantener una capacidad visual adecuada y adaptar la vivienda entre otras.(15)

### 5.2.3 Medidas farmacológicas

#### **Fármacos antirresortivos**

Los fármacos antirresortivos actúan suprimiendo la actividad osteoclástica preservando la masa ósea y aumentando su resistencia, disminuyendo el exceso de resorción ósea.(4)

Los bisfosfonatos son fármacos análogos de los pirofosfatos naturales, su mecanismo de acción consiste la inhibición de la resorción ósea disminuyendo la actividad de los osteoclastos y estimulando su apoptosis.(5) Interrumpen la actividad de los osteoclastos al inhibir la enzima farnesil pirofosfato sintasa, enzima crítica para la preñalización de proteínas de la membrana y el desprendimiento de osteoclastos del hueso.(4) Penetran en el interior de los osteoclastos produciendo una alteración de su citoesqueleto y provocan pérdida de estructuras intracelulares implicadas en la secreción de enzimas hidrolíticas e hidrogeniones ( $H_3O^+$ ) necesarios para la acción destructiva de los osteoclastos. Son los más utilizados y se recomiendan como primera línea elección.(15)

Los bisfosfonatos no son un grupo homogéneo de fármacos, ya que cada uno tiene mecanismo de acción distinto, pero todos ellos son capaces de inhibir la resorción ósea. Esta inhibición

parece estar potenciada por la presencia de grupos amino en la cadena lateral, tal y como ocurre en el alendronato. Esta capacidad es máxima cuando el grupo está integrado dentro de un anillo aromático (piridina), como ocurre en el risedronato.(15) Tipos:

- El alendronato reduce la clínica y estadísticamente reduce también las fracturas vertebrales, no vertebrales, de cadera y de muñeca. Se administra vía oral.(15)(5)
- El risedronato tiene un efecto positivo sobre la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis establecida.(5) Inhibe potentemente la resorción ósea sin afectar al proceso de mineralización del hueso. Es uno de los primeros medicamentos cuya eficacia ha sido científicamente contrastada para mantener o aumentar la masa ósea en mujeres postmenopáusicas sometidas a un tratamiento sistémico prolongado de corticoides. Su administración es vía oral.(15)
- El etidronato fue el primer bisfosfonato utilizado en clínica. Es eficaz en la reducción de fracturas vertebrales, pero no sobre el resto de las fracturas. No se recomienda como primera línea de tratamiento.(15)(5)
- El ácido zoledrónico es un aminobisfosfonato de uso intravenoso. Disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Además de emplearse para el tratamiento de la osteoporosis, se utiliza en el tratamiento del mieloma y en metástasis óseas secundarias a neoplasias de próstata y mama.(5)

Principio Activo	Estructura química
Alendronato	
Risedronato	
Etidronato	
Zoledrónico	

Tabla 1. Estructura molecular de los bifosfonatos.(16)

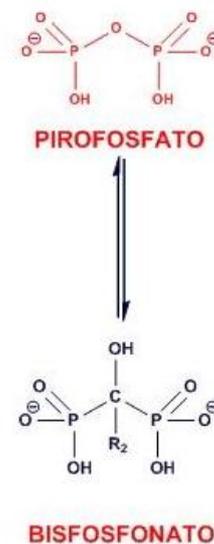


Figura 2. Analogía estructural.(17)

Los fármacos moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) actúan como agonistas de estrógenos en el tejido óseo reduciendo su pérdida ya que inhibe la actividad de las citoquinas que incrementan la resorción, como por ejemplo el raloxifeno. Se emplea como prevención secundaria en caso de intolerancia o contraindicación a los bisfosfonatos. Reducen las fracturas vertebrales osteoporóticas y en mujeres postmenopáusicas disminuye el riesgo de cáncer de mama invasivo.(5) Se ha comprobado que producen modificaciones en los marcadores biológicos del ciclo óseo similares a los obtenidos por estrógenos y que produce efectos favorables sobre los lípidos plasmáticos.(15)

Denosumab es un anticuerpo monoclonal de administración subcutánea y cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de osteoclastos. La diferenciación de osteoclastos se desencadena cuando el RANKL se une a su receptor, RANK, que está presente en la superficie de los precursores osteoclásticos y en los osteoclastos. La interacción de este ligando con su receptor induce la expresión de genes osteoclásticos que activan la resorción ósea aumentando la supervivencia de osteoclastos maduros. Inhibiendo este proceso, se inhibiría la resorción ósea. A diferencia de los bisfosfonatos, el denosumab no se acumula en el tejido óseo, tiene una vida media de 26 días y su aclaramiento es a través del sistema reticuloendotelial por lo que no depende de la función renal. Es un fármaco que generalmente es bien tolerado.(4)(18)(19)

La calcitonina es una hormona que interviene en la regulación natural del metabolismo óseo del calcio y su acción principal consiste en la inhibición de la actividad de los osteoclastos. Su eficacia en la conservación de la masa ósea es parecida a la de los estrógenos, además, alivia el dolor de origen óseo. La calcitonina de salmón es aproximadamente 40-50 veces más potente que la humana, se administra por vía intranasal y previene el desarrollo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales previas. También existe calcitonina inyectable, empleada en la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina y en la enfermedad de Paget.(15)(18)

### **Fármacos anabólicos**

Los fármacos anabólicos aumentan la masa ósea que previamente ha desaparecido como consecuencia de la resorción provocada por la osteoporosis.(4)

La teriparatida (TPD) está formada por el fragmento amino-terminal de la hormona paratiroidea humana endógena (PTH). Es un agente osteoanabólico que induce la formación y remodelado óseo a través de la estimulación de los preosteoblastos, los cuales madurarán a osteoblastos formadores de hueso, además, este principio activo contribuye al aumento de la reabsorción gastrointestinal y túbulo-renal de calcio. Es de administración subcutánea y el tratamiento diario produce un aumento de la densidad mineral ósea. La formación de hueso comienza en el primer mes de tratamiento y alcanza su pico máximo entre el sexto y noveno mes.(18)

La terapia estrogénica es un tratamiento hormonal sustitutivo, es eficaz en la prevención de la pérdida ósea y fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas. Los estrógenos retrasan la desmineralización ejerciendo acción directa sobre el hueso por presencia de receptores de estrógenos en los osteoblastos. Su eficacia es mayor cuando el tratamiento se inicia al comienzo de la menopausia, aunque también se ha demostrado buena eficacia en edades más avanzadas. Previene las fracturas óseas, alivia las manifestaciones del climaterio y mejora el perfil lipídico. Su administración es vía oral o transdérmica.(15)(18)

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPS) son potentes factores de crecimiento relacionados con la actividad osteogénica y angiogénica. La capacidad osteoinductora de la proteína

morfogenética ósea recombinante (rhBMP) en la formación de hueso y cartílago ha sido confirmada en estudios *in vitro* y evaluada *in vivo* en ensayos clínicos controlados. Se administra sistémicamente mediante inyecciones.(20)

El silenciamiento genético mediante la administración de ARN pequeño interferente (siRNA) se ha utilizado recientemente como tratamiento para enfermedades óseas como la osteoporosis. El objetivo es el silenciamiento de genes que regulan negativamente la formación ósea. Debido a las diversas ventajas que presenta esta terapia, como la liberación controlada y focalizada del fármaco, su estudio ha aumentado notablemente.(2)

### Fármacos de acción mixta

El anelato de estroncio es un fármaco que aumenta la formación de hueso, la replicación de los precursores de osteoblastos y la síntesis de colágeno en cultivos de células óseas. También reduce la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y la actividad de resorción. El balance del recambio óseo se inclina a favor de la formación de hueso. (21) Se emplea en prevención secundaria en caso de intolerancia o contraindicación a los bisfosfonatos. Reduce la incidencia de fracturas vertebrales y las no vertebrales.(5)

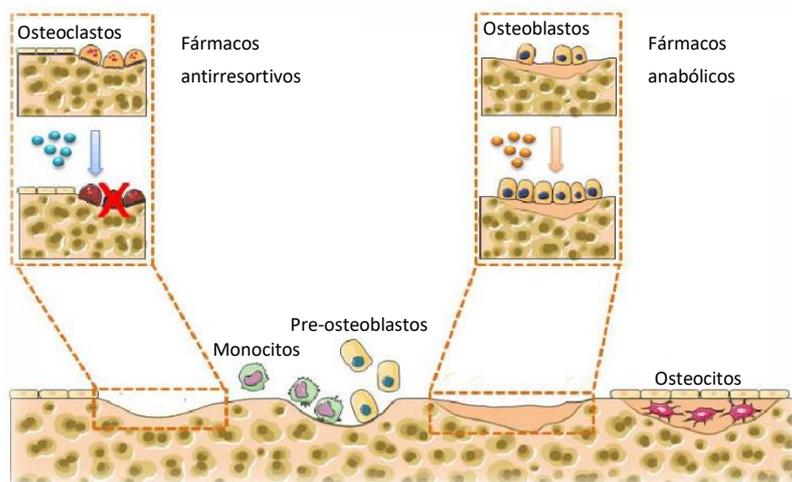


Figura 3. Diagrama sobre los diferentes enfoques del tratamiento de la osteoporosis.(4)

### 5.3 LIMITACIONES DE LOS TRATAMIENTOS ACTUALES

Los fármacos administrados sistémicamente se absorben y se distribuyen por el torrente sanguíneo eliminándose rápidamente, como consecuencia, se produce una escasa penetración de fármaco en el tejido óseo, ya que está menos vascularizado en comparación con otros órganos como el cerebro, el hígado o el riñón. Esto conlleva la administración de dosis altas o frecuentes provocando toxicidad sistémica.(4)

#### Antiresortivos:

La biodisponibilidad oral de los bisfosfonatos es baja, entre 1 y 3 % de la dosis ingerida, su absorción se altera con la ingesta de alimentos sólidos, café, zumo de naranja, hierro y calcio principalmente. Por ello, debe tomarse como mínimo 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicación del día y únicamente debe ser ingerido con agua. A pesar de que son

capaces de reducir el riesgo de fractura y la pérdida ósea, el efecto de estos medicamentos en el aumento o la recuperación de la masa ósea es realmente pequeño, <2% por año. Además, un problema a tener en cuenta es la baja adherencia al tratamiento, se estima que entre el 45%-50% de los pacientes abandonan el tratamiento al cabo de un año de su prescripción, disminuyendo la ganancia de la densidad mineral ósea y aumentando significativamente el riesgo de fracturas.(4)(15)(18). Tipos:

- Alendronato y risedronato: El efecto adverso más frecuente es la intolerancia digestiva (náuseas, vómitos y molestias abdominales) y aunque se han descrito casos de esofagitis, generalmente asociados a la toma inadecuada del fármaco, los ensayos clínicos publicados y los datos de farmacovigilancia han puesto de manifiesto que es un fármaco con un perfil de seguridad aceptable.(4)(15)(5)
- Etidronato: Sus efectos adversos son poco importantes e infrecuentes. Ocasionalmente puede producir intolerancia digestiva.(15)
- Ácido zoledrónico: El efecto adverso a destacar es la osteonecrosis de mandíbula, aparece fundamentalmente en pacientes oncológicos con el empleo de altas dosis.(5)

Fármacos moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), el raloxifeno es absorbido rápidamente por el intestino, sufre un gran efecto presistémico al conjugarse con glucurónido, en consecuencia la biodisponibilidad absoluta es muy baja.(4)

Denosumab: Puede producir osteonecrosis mandibular e hipocalcemia ya que la inhibición de la resorción ósea disminuye la liberación de calcio al torrente sanguíneo.(22)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) siguiendo las directrices de la Comisión Europea ha suspendido la comercialización de los preparados de calcitonina intranasal ya que el tratamiento prolongado se ha asociado a un incremento del número de tumores. Permanece vigente la calcitonina inyectable empleándose únicamente su dosis mínima eficaz y en tratamientos cortos.(18)

#### **Anabólicos:**

La teriparatida puede producir osteosarcoma y otras neoplasias óseas, por ello la duración máxima de su tratamiento es de 18 a 24 meses.(18)

Los estrógenos se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica y de cáncer de mama y endometrio. Por tanto, la terapia estrogénica no se recomienda para el manejo a largo plazo de la osteoporosis posmenopáusica.(15)

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPS) se deben emplear a dosis suprafisiológicas para lograr efectos terapéuticos, lo que puede producir formación ósea incontrolada, inflamación o incluso tumorigénesis. Además, su corta vida media limita su administración sistémica.(4)

El silenciamiento genético mediante la administración de siRNA necesita altas dosis para estimular suficientemente la formación ósea, esto conlleva un alto riesgo de efectos adversos en tejidos no esqueléticos.(2)

#### **Mixtos:**

La absorción del ranelato de estroncio se altera con la ingesta de alimentos sólidos, la leche y sus derivados, por lo que debe ser tomado 2 horas después de la cena. Se ha observado una mayor incidencia de infarto de miocardio, tromboembolia venosa y reacciones cutáneas graves

como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos.(5)(21)

## 5.4 POSIBILIDADES DE LAS NANOMEDICINAS

El empleo de nanopartículas como sistemas de liberación de fármacos ha ganado interés en los últimos años, ya que el transporte específico y liberación de agentes terapéuticos en un área determinada, optimiza la dosis y minimiza los posibles efectos adversos ya que se reduce la exposición a células no diana, además de proteger al fármaco de la biodegradación.(2)(23)

### 5.4.1 Agentes de *targeting*

Son moléculas que se acoplan a las nanopartículas con el fin de dirigir las específicamente a determinadas áreas basándose en la afinidad que tienen estas moléculas con la matriz ósea.(4)

#### Tetraciclinas y bifosfonatos:

La hidroxiapatita (HA) es componente principal de la matriz mineral ósea, siendo un claro objetivo donde dirigir y liberar selectivamente fármacos. Las tetraciclinas y los bisfosfonatos tienen fuerte afinidad por el calcio presente en la hidroxiapatita, por este motivo, se emplean como moléculas con capacidad de dirigirse selectivamente al hueso. (4)

La fuerte afinidad de las tetraciclinas por el calcio provoca manchas dentales amarillentas, en consecuencia, se diseñaron moléculas análogas minimizando su estructura química, pero conservando la capacidad de unión, esto consiguió reducir sus efectos adversos y anuló su actividad antibiótica, pero la nueva estructura química y la su poca estabilidad, comprometió su uso. (4)

Estudios posteriores mostraron que la unión de RANKL a su receptor en las membranas celulares de pre-osteoclastos conduce a la activación de diferentes cascadas de señalización, seguido de la amplificación de un factor de transcripción (NFATc1) que regula la expresión de genes necesarios para la maduración de osteoclastos como Trap, Cathepsina K y MMP-9. Este último es una metaloproteasa de la matriz dependiente de zinc, la expresión de MMP-9 sufre una regulación positiva durante la diferenciación de osteoclastos y posteriormente estimula la resorción ósea. Juega un papel crítico en la transcripción activa de genes osteoclásticos a través de la escisión de la cola N-terminal de la histona H3 (H3NT), por lo tanto, es un punto clave para la formación de osteoclastos. Se ha observado que existen varios inhibidores de MMP-9, como las tetraciclinas y sus derivados, especialmente la tigeciclina y la monociclina que muestran acción inhibitoria sobre la osteoclastogénesis. Aunque los mecanismos moleculares no se comprenden completamente hoy en día, se sabe que ejercen efectos inhibitorios al modular la actividad enzimática de MMP-9 y por consiguiente la de la cola de la histona H3, además la tigeciclina y la monociclina inhiben la expresión del ARNm de MMP-9, estos nuevos hallazgos nos ofrecen una nueva estrategia para el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. (14)

Por otra parte, los bisfosfonatos son un grupo de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades óseas debido a su alta afinidad por la hidroxiapatita, su capacidad para unirse a lugares con actividad osteolítica y por inhibir la resorción ósea. Estos hechos permiten utilizar la misma molécula como transportador y como fármaco.(2)(4)

### Oligopéptidos:

Los oligopéptidos son moléculas capaces de discriminar entre la superficie de resorción ósea y las superficies de formación ósea. Ocho secuencias repetidas de aspartato, (Asp)<sub>8</sub>, se unen preferentemente a la superficie de resorción ósea, por ello estas secuencias se emplea como guía para orientar a los transportadores de fármacos antiresortivos. Y una secuencia de aspartato-serina-serina seis veces repetida, (AspSerSer)<sub>6</sub>, muestra una unión favorable a la superficie de formación ósea, siendo útil para dirigir fármacos anabólicos.(4)

## 5.4.2 Nanopartículas orgánicas

### Liposomas

Los liposomas fueron el primer sistema nanométrico de aplicación clínica, están formados por el autoensamblaje de moléculas lipídicas llamadas fosfolípidos con cabeza hidrofílica y cola hidrofóbica, formando una bicapa lipídica. El interior acuoso puede usarse como contenedor para el transporte y la liberación controlada de compuestos hidrófilos, mientras que los compuestos hidrófobos estarán englobados en la membrana de la bicapa. La manipulación de su superficie con ligandos selectivos da lugar a liposomas adaptables y multifuncionales. La incorporación de polietilenglicol-lípido (PEG-lípido) conjugado disminuye la absorción de los liposomas por el sistema retículo endotelial, aumentando el tiempo de vida media, corrigiendo así uno de sus mayores inconvenientes. Estas vesículas proporcionan la posibilidad de una terapia segura y efectiva.(4)(24)(25)

El etinilestradiol es un tipo de estrógeno, cuyo uso sistémico a largo plazo puede provocar efectos secundarios, por ello, han surgido nuevas formas de dosificación a través de liposomas. Las propiedades de los liposomas de etinilestradiol son su alta eficiencia de encapsulación, vesícula y distribución homogénea y forma esférica. Se investigaron los efectos de esta nanopartícula en el tratamiento de la osteoporosis en ratas ovariectomizadas y los valores de densidad mineral ósea y de fosfatasa alcalina en suero resultantes fueron óptimos, lo que refleja una alta actividad osteogénica tras la terapia. Estos liposomas no son capaces de atravesar barreras con poros más pequeños que su propio diámetro, por lo tanto, permanecen mucho tiempo en el sistema de circulatorio, proporcionando una liberación sostenida del principio activo, dando como resultado niveles sanguíneos constantes que permiten mantener el equilibrio entre la resorción y formación ósea. (25)

Los liposomas catiónicos están compuestos de lípidos catiónicos que tienen una o más aminas presentes en la cabeza polar. El proceso de formación de estos sistemas constituidos por lípidos catiónicos y material genético se debe a la atracción electrostática entre las cargas opuestas de ambos componentes. Esta nanopartícula permite liberar la carga terapéutica específicamente modulando la resorción ósea.(4)(26)

### Nanopartículas de PLGA

El copolímero ácido poliláctico-poliglicólico (PLGA) ha sido ampliamente utilizado para la síntesis de nanopartículas debido a su excelente biocompatibilidad, no toxicidad y tasas de degradación modificables.(4) La composición del copolímero PLGA es un parámetro crítico en la degradación y liberación del fármaco, la relación láctico/glicólico está correlacionada con la hidrofilia, cristalinidad y tasa de hidratación de los polímeros PLGA. El ácido poliglicólico es más hidrofílico debido a la ausencia de un grupo metilo en comparación con la poliláctica, por lo tanto, un mayor contenido de ácido glicólico en el copolímero está vinculado a mayor absorción de agua,

y, en consecuencia, a una degradación y erosión más veloz. La liberación del fármaco de las partículas de PLGA se logra mediante una combinación de difusión y erosión, la absorción de agua por parte del polímero PLGA crea poros dentro de la matriz polimérica dando como resultado una red porosa interconectada que permite la difusión del fármaco.(27) Una de las características distintivas de estos polímeros es la posibilidad de modular las propiedades fisicoquímicas, para lograr el perfil de liberación deseado, modificando el peso molecular, la relación de copolímero, el tamaño de partícula, la porosidad, el medio de liberación, el periodo de liberación (1-6 meses) y condiciones de fabricación.(4)(27)

Una ventaja de estos copolímeros es que pueden funcionalizarse uniéndose a una secuencia corta de ácidos poli-aspárticos que han demostrado interactuar exclusivamente con tejidos óseos y también se han funcionalizado nanopartículas PLGA-PEG con alendronato, uniéndose selectivamente a la hidroxiapatita ósea.(4)

### Quitano

El quitano es uno de los polímeros más utilizados en la administración de fármacos gracias a su biocompatibilidad, no toxicidad y biodegradabilidad. Es un copolímero lineal de  $\beta$ -(1-4) unido a 2-acetamido-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa y 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa. Se obtiene por desacetilación de la quitina, un polisacárido ampliamente distribuido en la naturaleza. A pH bajo, los grupos amino de la quitina se protonan, cargándose positivamente permitiendo que sea soluble en agua, a medida que el pH aumenta por encima de 6, las aminas del quitano se desprotonan y al perder su carga se vuelve insoluble en agua.(28) Las nanopartículas se obtienen mediante gelificación iónica entre los grupos amino cargados positivamente del quitano y el tripolifosfato cargado negativamente. Después, se carga raloxifeno en las nanopartículas y se obtiene una nueva formulación de administración intranasal, indicado para el tratamiento de la osteoporosis.(4)(28) Se determinaron diferentes parámetros farmacocinéticos de esta nueva formulación intranasal mostrando una elevada concentración de raloxifeno en plasma a los 10 minutos tras su administración, en comparación con la encontrada con la formulación oral que varió de 4 a 6 horas.(28)

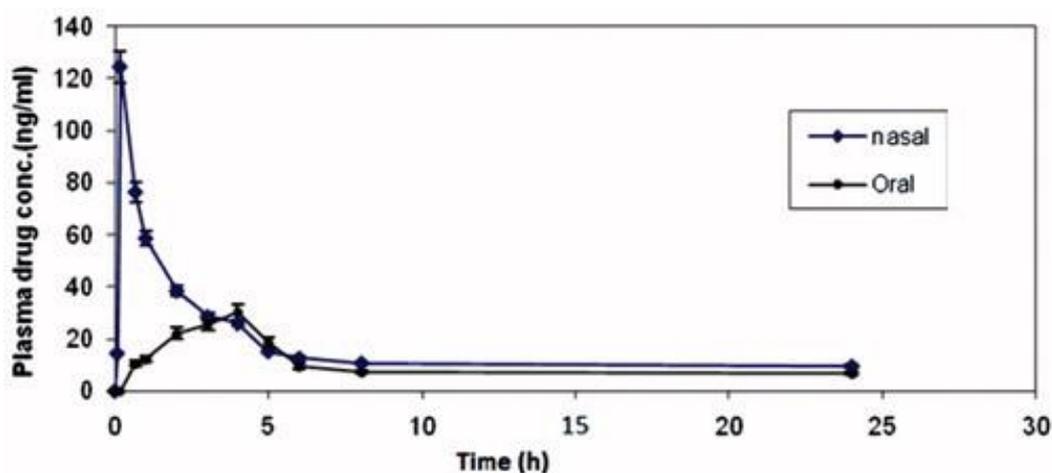


Figura 4. Comparación entre la concentración de raloxifeno de administración oral y nasal.(27)

El gran carácter mucoadhesivo del polímero permite que las nanopartículas se adhieran a la mucosa nasal sin verse afectadas por el aclaramiento mucociliar, favoreciendo el suministro directo del fármaco a circulación sistémica, evitando el efecto de primer paso y aumentando su biodisponibilidad.(28)

### 5.4.3 Nanopartículas inorgánicas

#### Nanopartículas de sílice

Las partículas de sílice mesopora (MSN) se han investigado a fondo como nanotransportadores de fármacos debido a que son mecánica-, térmica- y químicamente estables. Poseen gran capacidad de carga, amplia superficie, alto número de poros y biocompatibilidad.(2)

Las nanopartículas de sílice bioactivas de 50 nm estimulan la diferenciación y mineralización de osteoblastos, suprimen la diferenciación de osteoclastos y aumentan la densidad mineral ósea. Se internalizan por endocitosis mediada por caveolas y se produce estimulación de la vía ERK1/2, necesaria para el procesamiento de LC3 $\beta$ -I a LC3 $\beta$ -II, proteína clave para la formación de autofagosomas, este proceso estimula la diferenciación y mineralización de osteoblastos. Aunque todavía no se han dilucidado por completo estos mecanismos, se ha comprobado que la inhibición de formación de autofagosomas en ratones bloquea la mineralización ósea y desactiva proteínas necesarias para la autofagia en osteoblastos provocando como resultado una disminución del hueso esponjoso, del número de osteoblastos y de tasa de formación ósea. (29)

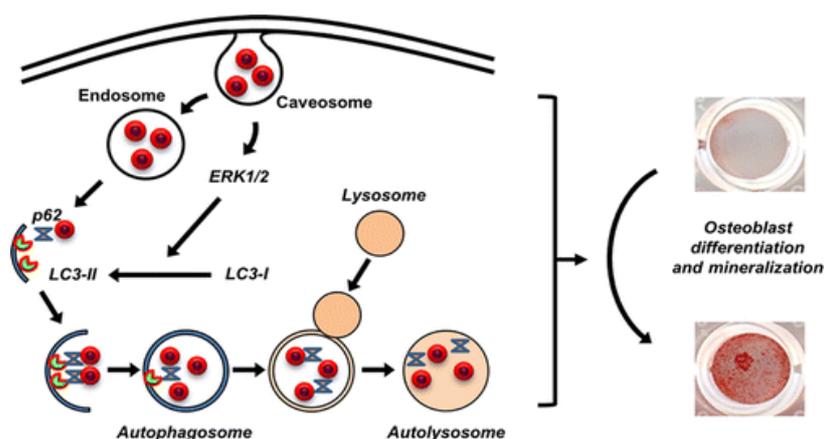


Figura 5. Esquema de los efectos biológicos de las MNS de 50 nm en la diferenciación de osteoblastos.(28)

El objetivo de las partículas de sílice mesopora, y de las nanomedicinas en general, es presentar la máxima selectividad hacia ciertos tejidos en el organismo, con el fin de cumplir este objetivo se ha estudiado una nueva diana terapéutica para el tratamiento de la osteoporosis: la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, la principal vía de desarrollo y remodelación ósea. Esta vía es inhibida por la esclerostina, una proteína codificada por el gen SOST. La inhibición de dicha vía reduce la diferenciación de osteoblastos y, por tanto, disminuye la formación ósea. Para el silenciamiento del gen SOST se ha empleado siRNA que permite la degradación de un ARNm específico y, como resultado, se produce la eliminación de proteínas específicas, pudiendo ser una forma efectiva de inhibir a la esclerostina y de incrementar la formación ósea.(2)(19) Aunque el tratamiento con siRNA parece ser un candidato prometedor, sus principales problemas son su escasa vida media y la baja capacidad de internalización a través de las membranas celulares, para solucionarlo, se emplearon nanoportadores de sílice mesopora. Además, se cargó su red de poros con osteostatina, un péptido osteogénico que aumenta la diferenciación, proliferación y viabilidad en células osteoblásticas.(2)(30) Después de evaluar la entrega conjunta de estos dos agentes terapéuticos *in vitro*, se obtuvieron resultados prometedores por su alta capacidad de silenciar SOST y por obtener niveles notablemente más altos de otros marcadores osteogénicos.

El sistema se inyectó en la médula ósea femoral de ratones ovariectomizados y los resultados obtenidos estuvieron de acuerdo con los experimentos *in vitro*. Por lo tanto, la combinación de SOST siRNA con osteostatina posee un efecto sinérgico aumentando la expresión de marcadores de diferenciación osteogénica en ratones ovariectomizados. Este sistema ha demostrado una eficacia notable y se le considera como un candidato prometedor para la terapia génica de la osteoporosis.(2)

### Nanopartículas de vidrio

Las nanoesferas de vidrio bioactivo mesoporo (MBG) son un tipo de nanopartículas de sílice mesopora con calcio que presentan potenciales aplicaciones para la reparación y regeneración de tejidos duros como los huesos y los dientes. Ambas nanopartículas comparten características como gran área de superficie, elevada cantidad de poros, lo que significa que poseen alta capacidad carga y excelente biocompatibilidad, pero la principal ventaja de las nanopartículas de vidrio es la liberación iónica de sílice y calcio ya que otorga gran bioactividad ósea, menor citotoxicidad que otros nanotrasportadores debido a su degradabilidad, gran inductividad mineral ósea y excelentes acciones como promotores óseos de células madre permitiendo formar andamios de tejido óseo mecánicamente fuertes y biológicamente activos, convirtiéndolas en fascinantes nanopartículas en comparación con las de sílice puro. (4)(19) Estas nanoesferas son captadas mediante endocitosis sin producir daño celular o tisular, ni respuesta inmune o inflamatoria y han demostrado poseer una actividad terapéutica novedosa suprimiendo funciones osteoclasticas, silenciando genes mediante la administración de siRNA RANK. La activación del receptor RANK por su ligando (RANKL) promueve la formación y activación de osteoclastos y también se produce la activación de factores de transcripción como NF- $\kappa$ B, c-Fos y NFATc1, los cuales juegan un papel esencial en la diferenciación de osteoclastos y funciones osteolíticas. Tras la administración de siARN RANK, empleando como transportadores nanopartículas de vidrio bioactivo mesoporo, estas series de factores de transcripción osteoclastogénicos se redujeron significativamente. El NFATc1, es un factor esencial para la osteoclastogénesis inducida por RANKL, regula la expresión de genes específicos de osteoclastos, como TRAF6, TRAP, el receptor de calcitonina y catepsina K. En particular TRAP, un monómero glicosilado altamente expresado en osteoclastos y macrófagos, sirve como marcador bioquímico para la función osteoclastica y se ha comprobado que los osteoclastos multinucleados positivos para TRAP disminuyeron significativamente gracias a la transfección del sistema siRNA-RANK-MBG, esto demuestra el papel efectivo de estas nanopartículas en la inhibición de la osteoclastogénesis. (19)

### Nanopartículas metálicas

Las nanopartículas de óxido de hierro II y III son químicamente estables, no tóxicas y económicamente rentables. Poseen un alto campo magnético, el cual puede usarse para aumentar la temperatura local y, de esta forma, desencadenar la regulación de los osteoclastos. La síntesis de estas nanopartículas se lleva a cabo por el método de coprecipitación, que implica la precipitación simultánea de iones férrico ( $\text{Fe}^{+2}$ ) y ferroso ( $\text{Fe}^{3+}$ ) en medios acuosos básicos, después se cubren las nanopartículas con polímeros hidrofílicos como el dextrano, para garantizar su estabilidad bajo condiciones fisiológicas y finalmente se injerta alendronato, confiriendo al sistema capacidad de unión a la superficie ósea ya que este principio activo se caracteriza por tener un grupo bisfosfonato con alta afinidad por la hidroxiapatita ósea. Estas nanopartículas son fagocitadas por los osteoclastos y mediante radiofrecuencia se induce

termólisis que produce muerte celular al alterar las membranas y desproteger a las proteínas intracelulares causando la muerte de los osteoclastos.(4)(31)

El oro es un metal biocompatible con baja citotoxicidad. Se ha comprobado que los niveles en plasma de agentes antioxidantes como la vitamina C, vitamina A y la enzima antioxidante glutatión peroxidasa-1 (Gpx-1) son más bajos en mujeres osteoporóticas de edad avanzada que en las poblaciones control. También se ha observado que, en pacientes con osteoporosis, el estrés oxidativo está asociado con pérdida ósea y que la interacción del ligando RANKL con su receptor (RANK) genera especies reactivas de oxígeno.

La diferenciación de los osteoclastos es un proceso regulado por diversos factores como hormonas, factores de crecimiento y citocinas, pero se rige principalmente por la señalización RANKL/RANK. La interacción de este ligando con su receptor activa las vías de señalización intracelular como la vía del factor nuclear  $\kappa$ -B, un factor transcripción pleiotrópico que regula la formación de osteoclastos. Es probable que la supresión de esta última vía sea mediada por el efecto inhibitorio que las nanopartículas de oro tienen sobre la osteoclastogénesis, estas partículas también regulan positivamente a la enzima glutatión peroxidasa-1 inhibiendo la formación de osteoclastos inducida por RANKL *in vitro* al disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno.(32)

### Hidroxiapatita

La hidroxiapatita mesoporosa (MHA) posee un tamaño de poros concretos, homogéneamente distribuidos y con un volumen optimizado. Cuando esta se combina con poli (N-isopropilacrilamida) se crea un sistema de liberación controlada de fármacos. La poli (N-isopropilacrilamida) es un polímero termosensible, por debajo de 32 °C y en agua sus cadenas tienen una conformación extendida permitiendo cargar en sus mesosporas fármacos y por encima de 32 °C, colapsa la superficie hidrofóbicamente para lograr la liberación de fármacos hidrofóbicos a largo plazo.(33)

La simvastatina es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la hiperlipidemia, pero hay estudios que revelan poseer beneficios en la regeneración ósea. El cepillo de poli (N-isopropilacrilamida) situado en la superficie de la mesospora de hidroxiapatita puede controlar la liberación de simvastatina localmente para promover la formación ósea. Este principio activo mejora la diferenciación de osteoblastos antagonizando la ruta  $\text{TNF}\alpha$ -a-Ras / Rho / MAPK y la ruta de fosfatidilinositol-3-quinasa, también aumenta de la señalización de BMP-Smad y activa la señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina promoviendo la osteogénesis y estimula la expresión de VEGF en osteoblastos, un factor de crecimiento importante. Además, la simvastatina puede proteger a los osteoblastos de la apoptosis a través de la vía de señalización TGF/Smad3 para aumentar la actividad de la fosfatasa alcalina y la vía de mevalonato para reducir la predilación de la proteína de unión a GTP, bloqueando la apoptosis de osteoblastos.(33) La simvastatina promueve la secreción de osteoprotegerina (OPG), una proteína que contrarresta los efectos del RANKL, impidiendo la unión RANK-RANKL bloqueando la activación y diferenciación de osteoclastos.(11) (33)

Se implantaron estas nanopartículas de hidroxiapatita mesospora con cepillo de poli (N-isopropilacrilamida) cargadas con simvastatina (MHA-SIM-P) en defectos de fémures de ratas ovariectomizadas, mostrando crecimiento de tejido mineralizado, debido a la deposición de cristales de hidroxiapatita en la interfaz ósea y a la liberación de ión calcio e ión fósforo de las nanopartículas, convirtiéndose en las fuentes de creación de la nueva matriz ósea, siendo capaces de promover la proliferación celular y activar los receptores de calcio en el osteoblastos

para regular la diferenciación celular y estimular la expresión de la proteína Gla de matriz (MGP) ya que interviene en la formación ósea, respectivamente.

Debido a sus efectos sobre la osteogénesis y la actividad osteoclástica, la simvastatina representa un tratamiento viable para la reparación de defectos óseos en la osteoporosis.(33)

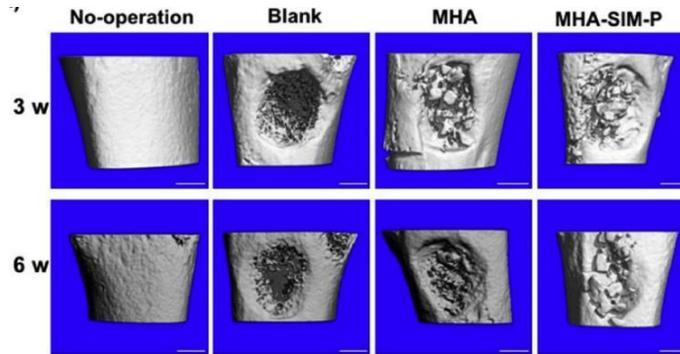


Figura 6. Formación ósea: sin operación, blanco, MHA y MHA-SIM-P en 3 y 6 semanas.(33)

## 6 CONCLUSIONES

---

- La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja densidad mineral ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que aumenta la fragilidad y la probabilidad de fracturas óseas. Existe un equilibrio entre la resorción y la formación ósea, manteniéndose estables la cantidad y la calidad del hueso, cuando se altera este equilibrio produciéndose más resorción que síntesis ósea, surge la osteoporosis. Es imprescindible un diagnóstico precoz para prevenir y reducir el riesgo de rotura ósea. El pico de masa ósea alcanzado por las mujeres es inferior al de los hombres, debido al déficit estrogénico de la menopausia, motivo por el que la incidencia de osteoporosis en el sexo femenino es mayor.
- Los tratamientos actuales tienen escasa penetración ósea, ya que es un tejido poco vascularizado, esto conlleva la administración de altas dosis o frecuentes provocando efectos adversos y toxicidad sistémica.
- La nanomedicina es la aplicación de la nanotecnología en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades prevalentes, discapacitantes e incurables.
- La nanomedicina presenta grandes ventajas frente a las formas farmacéuticas convencionales ya que el encapsulado de fármacos evita la degradación y mantenimiento de sus propiedades. Poseen también sistemas de direccionamiento y liberación controlada consiguiendo una terapia específica y localizada garantizando el empleo de la dosis mínima eficaz, disminuyendo los efectos adversos.
- Actualmente se están desarrollando distintas nanopartículas basadas en la modificación de su superficie con el objetivo de que el transporte y liberación del fármaco sea en un lugar específico, se investiga moléculas análogas a la composición ósea, cargamento de principios activos o siRNA en los poros de dichas nanopartículas con el fin de silenciar genes específicos o inhibir distintas rutas celulares, por último, se está empleando también técnicas térmicas e incluso la internalización de fármacos ampliamente conocidos con nuevas indicaciones terapéuticas.
- La nanomedicina es un campo innovador del que todavía queda mucho por investigar, pero con los avances actuales, podemos concluir que su objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

---

1. O IN de E (Spanish SO, Organization. Instituto Nacional de Estadística. (Spanish Statistical Office) [Internet]. [cited 2020 Feb 19]. Available from: <https://www.ine.es/>
2. Mora-Raimundo P, Lozano D, Manzano M, Vallet-Regí M. Nanoparticles to Knockdown Osteoporosis-Related Gene and Promote Osteogenic Marker Expression for Osteoporosis Treatment. ACS Nano. 2019;
3. Organization. International Osteoporosis Foundation. Facts and Statistics [Internet]. [cited 2020 Feb 19]. Available from: <https://www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category-14>
4. Mora-Raimundo P, Manzano M, Vallet-Regí M. Nanoparticles for the treatment of osteoporosis. AIMS Bioeng. 2017;4(2):259–74.
5. Álvarez Álvarez R, Mendoza Garcés F, Torre Mollinedo F, Callejo Orcasitas A, Arizaga Maguregui A. Update on the treatment of osteoporosis: Management from a unit of pain (I). Rev la Soc Esp del Dolor. 2014;21(6):328–37.
6. Manzano M, Vallet-Regí M. Mesoporous silica nanoparticles in nanomedicine applications. J Mater Sci Mater Med. 2018;29(5).
7. Organization Clinam. CLINAM [Internet]. [cited 2020 Feb 19]. Available from: <https://www.clinam.org/what-who.html>
8. Org., Nanomedicine TBS for. The British Society for Nanomedicine – [Internet]. [cited 2020 Feb 19]. Available from: <https://www.britishsocietynanomedicine.org/>
9. Lechuga Laura. Nanomedicina: aplicacion de la nanotecnologia en la salud. Grup Nanobiosensores y Apl Bioanalíticas Cent Investig en Nanociencia y Nanotecnología Cons Super Investig Científicas. 2005;15.
10. Tabero A, Weng-Jiang X, Martinez de Pinillos AI, Acedo P. Nanoterapias en el campo de la Biomedicina | Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular | SEEBM.
11. Dr.Carlos J, Calvo B. Guía Práctica Del Manejo De La Osteoporosis Y De La Prevención De La Fractura Por Fragilidad En Atención Primaria. 2012;
12. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet. 2019;393(10169):364–76.
13. Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast–osteoclast interactions. Connect Tissue Res. 2017;59(2):99–107.
14. Kim Y, Kim J, Lee H, Shin WR, Lee S, Lee J, et al. Tetracycline analogs inhibit osteoclast differentiation by suppressing MMP-9-Mediated Histone H3 cleavage. Int J Mol Sci. 2019;20(16).
15. Farmacia SMD. Prevención y tratamiento. 2004;18:1–5.
16. Torregrosa J-V, Ramos AM. Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. Nefrol. 2010;30(3):288–96.
17. López Tricas JM. Bisfosfonatos: Informe técnico. 2011;1–10.
18. Álvarez Álvarez R, Mendoza Garcés F, Torre Mollinedo F, Callejo Orcasitas A, Arizaga Maguregui A. Actualización en el tratamiento de la osteoporosis: manejo desde una unidad del dolor (1.ª parte). Rev la Soc Española del Dolor. 2014 Dec;21(6):328–37.
19. Kim TH, Singh RK, Kang MS, Kim JH, Kim HW. Inhibition of osteoclastogenesis through

- siRNA delivery with tunable mesoporous bioactive nanocarriers. *Acta Biomater.* 2016;29:352–64.
20. Sierra-García GD, Castro-Ríos R, González-Horta A, Lara-Arias J, Chávez-Montes A. Proteínas morfogenéticas óseas (BMP): Aplicación clínica para reconstrucción de defectos en hueso. *Gac Med Mex.* 2016;152(3):381–5.
  21. Ficha técnica del ranelato de estroncio Tecnigen 2g granulado para suspensión oral EFG [Internet]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/83344/FT\\_83344.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/83344/FT_83344.html)
  22. Ministerio de Sanidad SS e I. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. 2014;8(02):0.
  23. T. Ponnappakkam, R. Katikaneni<sup>1</sup> JSRS, and R.C. Gensure<sup>1</sup>. Treating osteoporosis by targeting parathyroid hormone to bone. *NIH.* 2015;23(1):1–7.
  24. Madni MA, Sarfraz M, Rehman M, Ahmad M, Akhtar N, Ahmad S, et al. Liposomal drug delivery: A versatile platform for challenging clinical applications. *J Pharm Pharm Sci.* 2014;17(3):401–26.
  25. Lu T, Ma Y, Hu H, Chen Y, Zhao W, Chen T. Ethinylestradiol liposome preparation and its effects on ovariectomized rats' osteoporosis. *Drug Deliv.* 2011 Oct 20;18(7):468–77.
  26. Lipoplejos catiónicos | Lipoplex [Internet]. [cited 2020 Mar 29]. Available from: [http://wpd.ugr.es/~lipoplex/?page\\_id=673](http://wpd.ugr.es/~lipoplex/?page_id=673)
  27. Ding D, Zhu Q. Recent advances of PLGA micro/nanoparticles for the delivery of biomacromolecular therapeutics. *Mater Sci Eng C.* 2018;92:1041–60.
  28. Saini D, Fazil M, Ali MM, Baboota S, Ameeruzzafar A, Ali J. Formulation, development and optimization of raloxifene-loaded chitosan nanoparticles for treatment of osteoporosis. *Drug Deliv.* 2015;22(6):823–36.
  29. Ha SW, Neale Weitzmann M, Beck GR. Bioactive silica nanoparticles promote osteoblast differentiation through stimulation of autophagy and direct association with LC3 and p62. *ACS Nano.* 2014;8(6):5898–910.
  30. Lozano D, Manzano M, Doadrio JC, Salinas AJ, Vallet-Regí M, Gómez-Barrena E, et al. Osteostatin-loaded bioceramics stimulate osteoblastic growth and differentiation. *Acta Biomater.* 2010;6(3):797–803.
  31. Figuerola A, Di Corato R, Manna L, Pellegrino T. From iron oxide nanoparticles towards advanced iron-based inorganic materials designed for biomedical applications. *Pharmacol Res.* 2010;62(2):126–43.
  32. Sul OJ, Kim JC, Kyung TW, Kim HJ, Kim YY, Kim SH, et al. Gold nanoparticles inhibited the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL)-induced osteoclast formation by acting as an antioxidant. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010;74(11):2209–13.
  33. Wu T, Sun J, Tan L, Yan Q, Li L, Chen L, et al. Enhanced osteogenesis and therapy of osteoporosis using simvastatin loaded hybrid system. *Bioact Mater.* 2020;5(2):348–57.