

Nuevas estrategias terapéuticas en la osteoporosis

FEDERICO HAWKINS CARRANZA
 Y GUILLERMO MARTÍNEZ DÍAZ GUERRA

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario
 12 de Octubre. Madrid. España.*

NEW STRATEGIES IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Postmenopausal osteoporosis carries substantial morbidity and mortality. The impact of this disease is currently increasing due to greater longevity and negative lifestyle modifications. We review the clinical and epidemiologic impact of postmenopausal osteoporosis, with special emphasis on the risk factors to be considered in the diagnosis of this disease, which involves not only low bone mineral density, but also alterations in bone quality.

In the last few years, the therapeutic arsenal available for the treatment of this disease has changed substantially with drugs that have been tested in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. These studies have allowed the effect of these drugs on fractures –the most important data for their use– to be studied. Therefore, taking into account these new reports, as well as the percentage 10-year risk of fracture among the population, therapeutic criteria can be established. These criteria are analyzed in the present review.

Key words: Bone densitometry. Postmenopausal osteoporosis. Antiresorptive agents. Anabolic therapy. Bone remodeling.

La osteoporosis posmenopáusica es una enfermedad importante por sus repercusiones clínicas en morbilidad y mortalidad, que va en aumento con la mayor longevidad y las modificaciones negativas del estilo de vida de la población. Se revisa tanto su impacto clínico como el epidemiológico en la actualidad, señalando el papel de los factores de riesgo para el diagnóstico de esta afección, cuya definición entraña no sólo la pérdida de densidad mineral ósea, sino también alteraciones en la calidad del hueso. En los últimos años, el arsenal terapéutico para la osteoporosis se ha modificado sustancialmente con fármacos estudiados en ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo. Ello permite estudiar su efecto en las fracturas, que constituyen el dato más importante para su utilización. Teniendo en cuenta, por lo tanto, estos nuevos datos y los riesgos porcentuales de fracturas al cabo de 10 años en la población, se puede establecer los criterios terapéuticos que se analiza en esta revisión.

Palabras clave: Densitometría ósea. Osteoporosis posmenopáusica. Antirresortivos. Anabólicos. Remodelado óseo.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se define como una enfermedad caracterizada por masa ósea disminuida y alteración de la microarquitectura del tejido óseo, que lleva a fragilidad ósea y propensión a las fracturas. Por eso las anteriores definiciones, que implicaban que la osteoporosis se relacionaba con la deficiencia estrogénica en la menopausia o con la deficiencia de calcio y el envejecimiento del esqueleto, han sido reemplazadas por este nuevo concepto, en el cual tanto la deficiente cantidad como el deterioro de la calidad del hueso son un espectro continuo de la enfermedad osteoporótica¹.

EPIDEMIOLOGÍA

El impacto clínico más importante de la osteoporosis son las fracturas, entre ellas en primer lugar las de cadera, seguidas de las vertebrales y las de antebrazo. El riesgo relativo de fractura aumenta 1,5-2 veces por cada desviación estándar que disminuye la masa ósea. Una mujer de 35 años tiene un riesgo de fractura osteoporótica de cadera del 8%, y el de toda su vida es del 32%, frente al 17% en el varón.

Correspondencia: Dr. F. Hawkins.
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre.
 Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
 Correo electrónico: fhawkins.hdoc@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 16-10-2006 y aceptado para su publicación el 23-4-2007.

La morbilidad, la mortalidad y el costo sanitario que esta enfermedad origina son significativos; se estima una mortalidad del 4% en las fracturas vertebrales y del 12-20% en el primer año de las fracturas de cadera, y más de un 40% de ellas causan minusvalía importante y definitiva². La repercusión económica en España se ha estimado en 96 millones de euros/año para las fracturas de cadera, pues se calcula que acaecen cerca de 33.000 fracturas al año que requieren la implantación de más de 10.000 prótesis³.

En Europa, las fracturas osteoporóticas han sido causa de una discapacidad (ajustada por años de vida) mayor que la debida a los cánceres, con la excepción del cáncer pulmonar⁴.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Medidas universales

Ejercicio. Se recomienda que sea moderado (p. ej., andar al menos 30 min 5 veces por semana para aumentar la masa ósea). Los incrementos obtenidos con ejercicios de intensidad elevada han sido pequeños, el 0,9 y el 1% en las masas óseas femoral y lumbar respectivamente. Se recomienda dejar de fumar, ya que el tabaco acelera la pérdida de masa ósea⁵.

Calcio y vitamina D. La administración de calcio y vitamina D a sujetos de más de 63 años ha reducido el riesgo de fractura de cadera con pequeños incrementos de la densidad mineral ósea (DMO) femoral (1,2-2,7%) y lumbar (0,9%). Por ello, en sujetos ancianos se recomienda una ingesta diaria total de 1,2 g/día de calcio y 800 UI de vitamina D, en la dieta o como suplemento⁶. La terapia con vitamina D en ausencia de suplementos de calcio no es tan beneficiosa. Las necesidades óptimas de calcio a lo largo de la vida se detallan en la tabla 1. Hay que recordar siempre a la hora de prescribir calcio las cantidades que cada forma prescrita suministra realmente del calcio elemento; así, por ejemplo, el carbonato de calcio provee un 40% de calcio elemento; el citrato de calcio, un 21%; el fosfato tribásico, un 39%, y el fosfato dibásico, un 30%. La deficiencia subclínica de vitamina D es frecuente, especialmente en sujetos ancianos por diferentes alteraciones que predisponen a ella, y contribuye al desarrollo de osteoporosis. Son factores de riesgo la ingesta inadecuada, la estación invernal (más en países septentrionales) y la institucionalización. Hasta el 57% de los pacientes ingresados pueden tener concentraciones bajas de vitamina D⁷.

TABLA 1. Ingesta diaria recomendada de calcio y vitamina D según edad⁷⁴

Edad (años)	Calcio (mg)	Vitamina D (UI)
3-6	800	200
9-17	1.300	200
18-50	1.000	400
51-70	1.200	400
> 70	1.200	600

Antirresortivos y anabólicos (tabla 2)

En el concepto de salud ósea está implicada no sólo la cantidad de masa ósea, sino también la calidad ósea, que depende de numerosos parámetros, entre los que se encuentran la microarquitectura, el colágeno y las proteínas de la matriz ósea, el grado de mineralización, etc. Esta microarquitectura se mantiene gracias a una actividad relativamente equilibrada entre la formación y la resorción ósea durante el remodelado óseo de toda la vida. El conocimiento de que el remodelado óseo aumenta y se deteriora durante el envejecimiento, con mayor resorción ósea que formación, llevó al desarrollo de fármacos antirresortivos o anticatabólicos (estrógenos, moduladores selectivos de los estrógenos [SERM], bisfosfonatos [Bfs]) que actúan reduciendo primariamente la resorción ósea y secundariamente y en menor proporción la formación ósea. Este desacoplamiento terminaría en un balance positivo, que incrementaría la fuerza del hueso, con menor incidencia de fracturas después de la oportuna terapia con estos fármacos. También se han introducido los denominados fármacos anabólicos, que aumentarían la resistencia y la masa ósea aumentando el remodelado óseo directamente: aumentan la formación ósea más que la resorción, con lo que se promueve la microarquitectura y se logra una marcada reducción de fracturas. Los representantes actuales de este grupo son la paratirina (PTH) 1-34 y la PTH intacta. Por último, más recientemente, se ha introducido la combinación terapéutica de antirresortivo y osteoformador para el tratamiento de la osteoporosis, con resultados positivos para el ranelato de estroncio (rSr).

Estrógenos

La privación estrogénica de la menopausia acelera la pérdida ósea, lo que favorece la osteoporosis en la mujer. La administración de estrógenos como terapia hormonal sustitutiva (THS) tiene efectos frenadores

TABLA 2. Fármacos para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Antirresortivos	Anabólicos	Por otros mecanismos
Estrógenos	PTH 1-34	Ranelato de estroncio
SERM Raloxifeno Lasofosifeno Basodofosifeno Arzoxifeno	PTH 1-84	Inhibidor de RANKL: denosumab
Calcitonina		
Bisfosfonatos Alendronato Risedronato Ibandronato Zolendronato Pamidronato		

PTH: paratirina; RANKL: ligando receptor del activador del factor nuclear kappa B; SERM: moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

de la pérdida ósea, con una disminución del riesgo de fractura de cadera del 34%. El estudio más importante realizado en mujeres posmenopáusicas con THS tuvo que suspenderse al cabo de 5,2 años de THS, porque junto con este beneficio se encontró aumento de la incidencia de cáncer de mama (25%), enfermedad coronaria (30%) y accidente cerebrovascular (40%), y el doble de tromboembolias pulmonares⁸. Posteriormente, en otro grupo de posmenopáusicas del mismo estudio que fueron tratadas exclusivamente con estrógenos por espacio de 6 años y medio, no aparecieron efectos adversos, excepto el incremento de accidentes cerebrovasculares isquémicos en el 39%⁹. Las recomendaciones actuales establecen que la THS no debe ser utilizada en el tratamiento de enfermedades crónicas, como la osteoporosis, pero persiste su indicación por períodos cortos (menos de 5 años) para tratar síntomas de la menopausia¹⁰.

Bisfosfonatos

Son análogos estables del pirofosfato con una estructura común de fosfonato-carbón-fosfonato, que produce una fuerte ligazón a la hidroxiapatita. Las cadenas laterales vienen a dar las características diferenciales de los Bfs. A este nivel, los grupos R1 favorecen directamente la ligazón al hueso, lo que se ve potenciado por el grupo -OH; los grupos R2 confieren una potencia antirresortiva variable. Los Bfs más nuevos contienen un átomo de nitrógeno en los grupos R2 (alendronato, risedronato, pamidronato, ibandronato y zolendronato). Los Bfs que no contienen nitrógeno se metabolizan intracelularmente a análogos citotóxicos del adenosintrifosfato (ATP) y favorecen la apoptosis de los osteoclastos. Estos amino-Bfs, además, inhiben la enzima farnesil difosfato sintetasa (FPP), que en los osteoclastos se encarga de la generación por prenilación de moléculas señales (Rab, Rho y Rac), lo que altera la organización del citoesqueleto celular y la capacidad funcional del osteoclasto. Pueden también inducir la apoptosis de los osteoclastos, por mecanismos complejos que incluyen la activación de proteasas tipo caspasas.

Su capacidad de ser captados, quedarse en ese estado y ser liberados durante la resorción ósea matiza su potencia antirresortiva. Los estudios *in vitro* señalan que el zolendronato tiene la mayor afinidad por la hidroxiapatita, seguido de alendronato, ibandronato, risedronato y etidronato. Los Bfs se absorben mal, por lo que hay que tomarlos con el estómago vacío. El principal efecto adverso es la aparición de síntomas gastrointestinales.

En la actualidad están disponibles para el tratamiento de la osteoporosis:

– Etidronato: utilizado en pauta intermitente (400 mg diarios/2 semanas por 3 meses) para evitar trastornos en la mineralización del hueso. Produce incrementos de la DMO de un 4-8% en la columna lumbar

y del 2% en el cuello femoral tras 3 años de tratamiento, con lo cual disminuye significativamente la fracturas vertebrales¹¹.

– Alendronato: se debe ingerirlo en bipedestación o sedestación (para evitar esofagitis) con un vaso de agua entre 30 min y 1 h antes de las comidas (10 mg/diarios o 70 mg/semana). En posmenopáusicas con osteoporosis aumenta la DMO lumbar (8,8%) y femoral (5,9%) y reduce a la mitad el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (cadera, radio)¹². En pacientes tratadas durante 4 años con alendronato, su suspensión fue seguida durante otros 2 años de una pérdida de DMO significativamente menor que con la THS, tanto lumbar (el 2,42 frente al 7,69%) como en cadera (el 1,09 frente al 5,16%)¹³. El tratamiento con alendronato durante 10 años ha mantenido sus efectos beneficiosos en la DMO y los marcadores de resorción y formación por debajo del nivel premenopáusicos¹⁴.

– Risedronato. Al igual que el anterior, puede reducir (5 mg diarios o 35 mg/semana) la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales y es bien tolerado. En mujeres posmenopáusicas el risedronato redujo el riesgo relativo de fracturas de cadera a 0,7, en el grupo de edad de 70 a 79 años y con un *T-score* en cuello femoral < -4 y/o con un factor de riesgo más *T-score* < -3 ¹⁵. Su efecto beneficioso se ha demostrado en tratamientos de 7 años de duración¹⁶.

– Ibandronato. En el estudio BONE¹⁷, en el que se administró 2,5 mg/día y 20 mg a días alternos en 12 dosis/mes de cada trimestre a posmenopáusicas con osteoporosis y fracturas vertebrales, la reducción del riesgo relativo de fracturas vertebrales fue del 62 y el 50%, respectivamente, al cabo de 3 años.

El estudio MOBILE¹⁸ (Monthly Oral Ibandronate in Ladies) ha confirmado que la dosis oral de 150 mg mensual no es inferior que la de 2,5 mg/día al cabo de 2 años de tratamiento con este amino-Bfs. Simultáneamente, el estudio DIVA (Dosing IntraVenous Administration) confirma que 2 mg/2 meses y 3 mg/3 meses en pautas intravenosas tienen un efecto positivo similar al de las dosis orales¹⁹.

– Zolendronato. Los ensayos clínicos realizados con este amino-Bfs han demostrado un efecto positivo en la DMO y una disminución significativa del riesgo de fracturas vertebrales (70%), no vertebrales (25%) y de cadera (40%) con la dosis de 5 mg anual por 3 años, vía intravenosa, en una población de 7.736 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. No se describieron efectos adversos, salvo una discreta insuficiencia renal transitoria²⁰.

Recientemente se ha publicado la posibilidad de que se produzcan osteonecrosis mandibulares durante el tratamiento con los amino-Bfs, en la mayoría de los casos en aplicación intravenosa y en pacientes de alto riesgo, cánceres, infecciones dentarias importantes, edad avanzada y diabetes mellitus, cuya patogenia no está dilucidada^{21,22}.

Calcitonina

Péptido de 32 aminoácidos que actúa inhibiendo la resorción osteoclástica. Diferentes especies son eficaces, pero la más potente es la de salmón porque tiene una afinidad por el receptor de calcitonina 40 veces mayor que la humana. Antaño se ha utilizado la vía parenteral (100 UI s.c. o i.m.), que puede relacionarse en algunos pocos casos con efectos secundarios: náuseas, vómitos y calor facial, que suelen desaparecer con el tiempo. Actualmente se dispone de aerosoles nasales, con menor biodisponibilidad pero con mejor tolerabilidad (ligera irritación nasal). En un ensayo aleatorizado y a doble ciego, se encontró una reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales (33%) en las pacientes con DMO baja ($T\text{-score} < -2$) y fracturas vertebrales previas, con la dosis de 200 UI/día. Este estudio ha sido criticado por la elevada tasa de abandonos (59%) y porque no halló un efecto dosis-respuesta²³. Tiene escasos efectos secundarios y un significativo efecto analgésico.

Raloxifeno

Pertenece a un grupo de compuestos que integran lo denominados moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), con acciones agonistas (hueso) y antagonistas (mama) de los estrógenos. Previenen la pérdida ósea y disminuyen las lipoproteínas de baja densidad (8-10%) y el colesterol (6%) total sin producir hiperplasia endometrial o hemorragia vaginal. En estudios aleatorizados, la dosis de 60 mg/día incrementó la DMO en un 2-3% en columna y cadera y redujo el riesgo de fracturas vertebrales clínicas en un 30-50%, pero no el de las de cadera, en el plazo de 36 meses de terapia. Sus efectos adversos, poco frecuentes, son el aumento de los síntomas de climatario y hemorragia vaginal, y el riesgo de tromboembolia venosa es similar al de la THS²⁴. Pero es importante señalar que en el tratamiento durante 8 años con raloxifeno la incidencia de cáncer de mama invasivo se redujo en un 66%²⁵.

Paratirina

Esta hormona y sus análogos representan una nueva clase de agentes anabólicos u osteoformadores para el tratamiento de la osteoporosis grave. Su mecanismo de acción es distinto, ya que no comparte el efecto inhibitorio exclusivo en el remodelado óseo que tienen determinados antirresortivos. La teriparatida es un polipéptido sintético idéntico al fragmento 1-34 de la PTH humana (teriparatida = rhPTH 1-34). La mayoría de los estudios que han explorado el efecto anabólico óseo de la PTH han sido llevados a cabo con teriparatida. El primero de ellos realizado en humanos fue publicado en 1980 por Reeve et al²⁶ y señalaba que la inyección subcutánea diaria de PTH produce un aumento significativo del volumen de hueso trabecular a nivel ilíaco comprobado por técnicas de histomorfometría ósea.

Más recientemente ha sido desarrollada la forma intacta de la hormona, también por técnica recombinante (rhPTH 1-84)²⁷. Es posible que el tratamiento de la osteoporosis con rhPTH 1-84 tenga efectos biológicos ligeramente diferentes de los de la teriparatida. Se ha postulado que la región C-terminal de la PTH intacta, de la que teriparatida carece, podría tener efectos biológicos propios en el hueso merced a un receptor específico para esta región de la hormona, como estimular la apoptosis de los osteocitos²⁸.

Efectos moleculares. La PTH tiene un efecto bifásico en el hueso: la administración continua tiene una acción catabólica, mientras que la administración intermitente tiene efecto anabólico. Los mecanismos moleculares por los que la PTH ejerce esta acción dual no son del todo conocidos. Locklin et al²⁹ observaron in vitro que la exposición intermitente a teriparatida aumenta la transcripción de marcadores de diferenciación osteoblástica como Runx2, fosfatasa alcalina y procolágeno tipo 1. Por el contrario, la exposición continua tiene relación con un aumento en la expresión del gen del RANK-ligando (RANKL), una menor expresión de la osteoprotegerina (OPG) y, por lo tanto, con un incremento del cociente RANKL/OPG. Es probable que también el IGF-I actúe como mediador del efecto anabólico óseo.

Efectos celulares (remodelado óseo). El mecanismo de acción de la PTH es distinto del de los antirresortivos. Éstos son, en definitiva, agentes antirremodelado óseo ya que, aunque su acción inicial es disminuir la resorción ósea, también inhiben la formación ósea, pues en la mayor parte de los casos ambos procesos están acoplados. Por el contrario, la exposición intermitente a la PTH aumenta la formación ósea porque aumenta la tasa de remodelado. A escala de la unidad de remodelado óseo, la PTH aumenta el número de osteoblastos debido a un estímulo de la captación y la diferenciación de los preosteoblastos, y simultáneamente a una inhibición de la apoptosis de los osteoblastos. Al menos inicialmente, el tratamiento con PTH es capaz de producir un desacoplamiento entre formación y resorción, sin que el estímulo de la formación requiera una activación previa de la resorción. Esta formación ósea inicial parece producirse por una activación de las células quiescentes de la superficie ósea, así como por osteoblastos que migran fuera de las unidades de remodelado, que depositan hueso nuevo en lugares que no habían sufrido resorción previa. Así, en cada ciclo de remodelado se produce una ganancia neta de tejido óseo que después se mineraliza. Sin embargo, a largo plazo los osteoblastos activados liberan citocinas que activan los osteoclastos y estimulan la resorción ósea. En este nuevo estado de equilibrio, se produce un reacoplamiento dentro de las unidades de remodelado en tanto que la formación y la resorción están aumentadas y la adquisición de nuevo hueso llega a una meseta. El estudio de los marcadores

res bioquímicos de remodelado óseo confirma este fenómeno, ya que el incremento de los marcadores de formación (p. ej., fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, péptido N-terminal del colágeno 1 [P1NP]) durante el tratamiento con rhPTH 1-34 o rhPTH 1-84 es más rápido y más precoz que el de los marcadores de resorción (NTx urinario, desoxipiridinolina urinaria, β -crosslaps en suero). En muchos casos el aumento de los marcadores es grande (casi el 100% de los valores basales) y detectable en el primer mes de tratamiento en el caso de los marcadores de formación³⁰.

Efecto en la DMO de pacientes con osteoporosis posmenopáusicas

En los distintos ensayos clínicos realizados hasta la fecha con PTH, se ha comprobado de forma constante que aumenta la DMO sobre todo en columna lumbar (hueso trabecular) y en menor medida en el cuello femoral (compuesto por hueso mixto cortical/trabecular), mientras que en el hueso puramente cortical (tercio distal del radio) la DMO no sólo no aumenta, sino que puede disminuir ligeramente. Los incrementos de DMO son máximos durante los primeros 18 meses de tratamiento, y su efecto depende de la dosis. Así, en el ensayo con teriparatida con mayor número de pacientes (1.637 mujeres posmenopáusicas con una media de edad en 70 años) con osteoporosis establecida, definida por la presencia de al menos una fractura vertebral radiográfica, se las aleatorizó a recibir teriparatida (20 o 40 μ g diarios, por vía subcutánea) o placebo. A los 19 meses de tratamiento, la DMO lumbar aumentó un 9,7% en el grupo de 20 μ g y el 13,7% en el grupo de 40 μ g, frente al 1,1% en el grupo placebo. El incremento observado en la DMO del cuello femoral fue de menor magnitud: el 2,6% (dosis 20 μ g) y el 3,6% (dosis 40 μ g), frente al -1% del placebo. En la DMO del tercio distal del radio se produjo una discreta pérdida (1-2%) en las pacientes a teriparatida, significativa sólo en la dosis más alta³¹. Resultados similares se han descrito en ensayos con menor número de pacientes³². El aumento observado en la DMO lumbar con teriparatida (un 10-15% tras 1 año de tratamiento) es cuantitativamente mayor que el obtenido con antirresortivos como el alendronato (5-6%)³³. Esta diferencia es aún mayor si se mide la DMO lumbar volumétrica por tomografía computarizada cuantitativa: el 19% con teriparatida frente al 3,8% con alendronato³⁴.

El tratamiento con PTH (1-84) también resulta efectivo. En un estudio de fase II realizado en 206 posmenopáusicas de 50 a 75 años con osteoporosis (*T-score* lumbar $< -2,5$ DE), la dosis de 100 μ g diarios por vía subcutánea produjo un incremento de la DMO lumbar del 7,8% al cabo de 12 meses de tratamiento, aunque no se produjo aumento significativo en la DMO femoral o corporal total³⁵. Otro ensayo clínico de fase III, el estudio TOP (Treatment of Osteoporosis with PTH), evaluó a 2.532 mujeres posmenopáusicas con *T-score* lumbar o femoral < -3 ($o < -2,5$ con fractura vertebral

previa) de mujeres de edad de 45 a 54 años o *T-score* $< -2,5$ DE (< -2 con fractura vertebral previa) de las mujeres de más de 55 años, que fueron aleatorizadas a recibir 100 μ g/día de PTH (1-84) o placebo durante 18 meses. La edad media de las pacientes incluidas fue de 64 años y el 81% de ellas no había sufrido nunca una fractura vertebral. Al final del ensayo, el porcentaje de cambio de la DMO lumbar fue de +6% en el grupo tratado con PTH (1-84), frente al -0,1% en el grupo placebo ($p < 0,001$). También se obtuvo diferencia significativa en la DMO de cadera, con un porcentaje de cambio de +1% en el grupo tratado, frente al -1% en el grupo placebo ($p < 0,001$)³⁶. Por último, en el estudio PaTH (Parathyroid hormone and Alendronate) se incluyó a 238 mujeres de 55 a 85 años con *T-score* $< -2,5$ ($o < -2$ con al menos 1 factor de riesgo adicional), que fueron aleatorizadas a tres ramas de tratamiento: PTH (1-84) 100 μ g/día más placebo, PTH (1-84) 100 μ g/día más alendronato 10 mg/día, y alendronato 10 mg/día más placebo. A los 12 meses de tratamiento, el incremento observado en la DMO lumbar fue similar en los 3 grupos: el 6,3% en el grupo tratado con PTH (1-84), el 4,6% en el grupo tratado con alendronato y el 6,1% en el grupo tratado con la combinación de ambos. La DMO femoral total aumentó de forma significativa en el grupo de combinación (1,9%), pero no en el grupo tratado sólo con PTH (0,3%; $p = 0,02$ para la comparación entre ambos grupos). No se observaron diferencias significativas en el aumento en la DMO femoral total entre el grupo de combinación y el grupo de alendronato solo (2,2%). La DMO del radio disminuyó más en el grupo de PTH solo (3,4%) que en el grupo de combinación (1,1%)³⁷.

Efecto en la reducción del riesgo de fracturas

El tratamiento con PTH reduce de forma muy significativa el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave. De hecho, es el tratamiento que mayor reducción del riesgo de este tipo de fractura consigue, si bien no existen ensayos que comparen directamente la reducción de fracturas respecto a los Bfs. Por otro lado, no existe un efecto proporcional entre los cambios observados en la DMO y la reducción del riesgo de fractura, algo que ya se ha observado previamente con los tratamientos antirresortivos. En los estudios que han evaluado la eficacia antifractura de la PTH, los efectos en la reducción del riesgo de fractura vertebral de teriparatida y PTH 1-84 son consistentes.

En el ensayo clínico de fase III con teriparatida Fracture Prevention Trial (FPT), descrito previamente, la reducción del riesgo de fracturas vertebrales fue similar con las dosis de 20 y 40 μ g/día (el 65 y el 69% respectivamente). El riesgo absoluto de fracturas vertebrales fue del 5% (22/444 mujeres) en el grupo con la dosis más baja, el 4% (19/434) en el grupo con la dosis más alta y el 14% (64/448) en el grupo placebo. El riesgo de fracturas no vertebrales totales se redujo

en el 53 y el 54%, respectivamente, de los grupos de 20 y 40 $\mu\text{g}/\text{día}$. Estos resultados demuestran que la eficacia de ambas dosis de teriparatida es la misma. Análisis post-hoc han demostrado que la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (totales) es independiente de la edad, la DMO inicial o el número de fracturas vertebrales prevalentes³⁸. No se produjo suficiente número de fracturas de cadera durante el estudio para concluir que teriparatida tuviera un efecto beneficioso en este tipo particular de fractura. A pesar de la disminución observada en la DMO del radio, se produjeron menos fracturas de muñeca (aproximadamente la mitad) en el grupo tratado con PTH, aunque una vez más sin significación estadística. En el estudio TOP, el análisis por protocolo de las 1.870 pacientes que terminaron el estudio, la incidencia de fracturas vertebrales en el grupo placebo fue del 3,3 frente al 1,1% en el grupo tratado con PTH 1-84 a 100 $\mu\text{g}/\text{día}$, con una reducción del riesgo relativo del 66%. La reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales fue independiente de que hubiera fracturas vertebrales prevalentes al inicio del estudio. En contraste, no se ha demostrado ningún efecto de la PTH 1-84 en las fracturas no vertebrales.

En resumen, el tratamiento con PTH (teriparatida o PTH 1-84) durante al menos 18 meses reduce de forma muy marcada el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis posmenopáusica grave. La reducción del riesgo es evidente a los 8 meses de tratamiento, y el efecto no depende de la dosis, al menos con teriparatida. La eficacia en fracturas no vertebrales sólo ha sido establecida para la teriparatida.

Efectos adversos y seguridad

El tratamiento con teriparatida y PTH (1-84) es, en general, bien tolerado. La tasa de abandonos por esta causa en los ensayos clínicos es bastante baja. El efecto adverso más frecuente es la hipercalcemia, pero suele ser leve ($< 11 \text{ mg/dl}$) y transitoria. Habitualmente, tras la administración de PTH se produce un pico en el calcio sérico entre las 4 y 6 h de la inyección, con un incremento no superior a 0,8 mg/dl . Con la dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{día}$ de teriparatida, el 11% de las pacientes presentaron hipercalcemia en al menos una determinación, pero sólo en el 3% la hipercalcemia persistente obligó a una reducción de dosis (10). En otros ensayos con teriparatida la frecuencia de hipercalcemia transitoria ha sido similar³⁹, aunque más elevada (10-20%) en los estudios realizados con PTH 1-84. Puede aparecer hipercalcemia en un 8-10% de los casos, con un incremento medio en la calciuria de 24 h de 30 a 40 mg . Otros efectos adversos comunes con teriparatida 20 μg son inestabilidad (9%), calambres musculares (3%) y enrojecimiento e irritación en las zonas de inyección. La frecuencia de cefalea y náuseas no es superior a la del grupo placebo. En el 3% de los pacientes tratados con teriparatida o PTH 1-84 puede producirse un aumento en las concentraciones

de ácido úrico, por lo general asintomático, aunque en algunos casos puede precipitarse un ataque de gota. Otros posibles efectos adversos incluyen artralgias, mialgias, letargia y debilidad muscular. La dosis de 40 μg de teriparatida se asocia con efectos adversos más frecuentes y mayor tasa de abandonos. En estudios de carcinogenicidad en ratas, se ha demostrado que la administración de altas dosis de teriparatida, durante un período que va desde la infancia a la senectud de los animales, induce la aparición de osteosarcoma⁴⁰. Resultados similares se han descrito con PTH 1-84⁴¹. No se sabe la relevancia clínica que esto puede tener en humanos, ya que ni las dosis (se utilizó hasta el equivalente a 4.500 $\mu\text{g}/\text{día}$) ni el tiempo de exposición (prácticamente toda la vida del animal) son extrapolables a los humanos. Las autoridades reguladoras (FDA y EMEA) han limitado el tratamiento con PTH a un período máximo de 2 años (18 meses en la Unión Europea) y contraindican su uso en situaciones de posible riesgo de osteosarcoma como enfermedad de Paget, antecedentes de cualquier tipo de radioterapia en el esqueleto, elevaciones de fosfatasa alcalina de causa desconocida y metástasis óseas, así como a la infancia o la adolescencia (epífisis abiertas).

Indicaciones y recomendaciones de uso

En el momento actual la PTH no puede considerarse un agente de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis, entre otras razones por las dudas sobre su seguridad a largo plazo, la ausencia de eficacia demostrable contra la fractura de cadera y el elevado precio respecto a otras opciones de tratamiento. Su uso estaría especialmente indicado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave o establecida (esto es, $T\text{-score} < -2,5$ con al menos una fractura osteoporótica) y respuesta insuficiente al tratamiento con Bfs o con intolerancia o contraindicación de éstos. La aparición de una nueva fractura por fragilidad en presencia de una pérdida continua y significativa de DMO después de 2 años de tratamiento puede considerarse indicativa de respuesta insuficiente a los Bfs, siempre tras descartar otras causas como mal cumplimiento terapéutico, deficiencia de vitamina D u osteoporosis secundarias⁴². En este sentido, debe tenerse en cuenta que la acción anabólica de la PTH puede estar disminuida por el tratamiento previo o conjunto con un Bfs (alendronato), por lo que no está justificado el uso concomitante de ambos agentes¹⁶. La única forma farmacológica de PTH aprobada en nuestro país es la teriparatida a la dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{día}$, por vía subcutánea. El tiempo máximo de tratamiento aprobado es de 18 meses. En estudios previos se ha observado que parte de la ganancia de DMO obtenida durante el tratamiento con PTH se pierde al interrumpirlo⁴³, por lo que debe considerarse instaurar algún tratamiento adicional al finalizar el tratamiento con PTH. Recientemente se ha descrito que iniciar con un antirresortivo como el alendronato al inte-

rrumpir la PTH permite preservar el aumento de DMO trabecular obtenido con la PTH 1-84⁴⁴.

Por último, aunque la PTH ha demostrado utilidad en el tratamiento de otras formas de osteoporosis, como la osteoporosis inducida por glucocorticoides⁴⁵ y la osteoporosis masculina⁴⁶, en el momento actual no está aprobada su indicación en nuestro país. La PTH no debe utilizarse en pacientes con neoplasias malignas, litiasis renal, gota, insuficiencia renal, hiperparatiroidismo primario o secundario o situaciones en las que el riesgo de osteosarcoma es mayor.

RANELATO DE ESTRONCIO

El estroncio (Sr), al igual que el ión calcio, es un elemento alcalino de la tierra que localiza en el hueso más del 99% de su cantidad total corporal. Se estima que cada 1.000 g de calcio hay 0,32 g de Sr. Con una ingesta normal (que contenga alrededor de 1,9 mg de Sr) se eliminan por orina 0,34 g y por heces, 1,5 g diariamente⁴⁷. Su absorción es escasa, y se capta en las zonas de osteogénesis activa cerca del 50-80% de la dosis administrada⁴⁸. Se estima que su incorporación al hueso valorada en átomos, es 10 veces menor que la del calcio⁴⁹. Al igual que el calcio, el Sr es absorbido por el tracto gastrointestinal y se excreta fundamentalmente por la orina, y también se reabsorbe por el túbulo renal, aunque en menor proporción que el calcio³⁰. Su vida media sanguínea en varones adultos es de 50 días después de su inyección intravenosa³⁰.

Mecanismo de acción del Sr en las células óseas

Diferentes estudios implican al Sr en una acción dual, estimulando la formación ósea y como antirresortivo. El fármaco ranelato de Sr (rSr) contiene una molécula orgánica (ácido ranélico) que es capaz de ligar dos átomos estables de Sr, ocasionando un aumento de la biodisponibilidad de este ión.

Varios mecanismos han sido estudiados en el efecto del rSr en las células óseas⁵⁰: *a*) el rSr podría estimular el receptor sensor del calcio (RsCa). Existen estudios que demuestran en células no esqueléticas que el Sr activa este receptor incrementando la producción de inositol 1,4, 5-trifosfato y de proteincinasa activada, lo que daría lugar a la respuesta biológica ósea⁵¹; *b*) podría inducir una apoptosis de los osteoclastos también actuando a través de los RsCa¹³; *c*) la estimulación de la replicación de los precursores de los osteoblastos se ha demostrado en ratones nulos en RsCa⁵², y *d*) por último, el aumento de fosfatasa alcalina y prostaglandina E2 in vitro en células de estroma medular murino parece indicar que también hay un mecanismo osteoformador distinto⁵³. Los efectos positivos en la formación ósea han sido demostrados al observarse que el rSr potencia la replicación de células preosteoblásticas y la síntesis de matriz ósea en cultivos celulares de calvaria de ratas⁵⁴.

Efecto del rSr en la densidad mineral ósea de pacientes con pérdida ósea

La pérdida ósea trabecular inducida a corto plazo (3 meses) por la ovariectomía en ratas se evita con el rSr⁵⁵. En estudios a más largo plazo (2 años) el rSr aumenta la masa ósea y la microarquitectura en estos animales de experimentación⁵⁶. En humanos, se describieron en el mismo año dos estudios sobre el efecto del rSr en la DMO de pacientes con osteoporosis posmenopáusicas. El primero, diseñado para establecer la eficacia y la dosis mínima de rSr necesaria para prevenir la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas, fue el PREVOS (Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate), realizado en 2 centros hospitalarios de Francia y Bélgica⁵⁷. Se seleccionó a 160 mujeres con menopausia temprana, que se aleatorizó a rSr o placebo. Se establecieron subgrupos de 40 pacientes, por dosis de rSr (125 mg/día, 500 mg/día y 1 g/día). Al cabo de 2 años de tratamiento, y realizando el ajuste por contenido de Sr óseo, la dosis de 1 g diario produjo incrementos significativos en la DMO lumbar (1,41%) y los marcadores óseos se caracterizaron por incremento de la fosfatasa alcalina ósea del 41,7%.

El estudio STRATOS (Strontium ranelate for treatment of osteoporosis)⁵⁸ duró 2 años y también tenía como objetivo primario establecer la dosis mínima efectiva de rSr para el tratamiento de la osteoporosis vertebral posmenopáusica. Se estudió a 353 mujeres con osteoporosis y al menos una fractura vertebral previa, además de una *T-score* lumbar < -2,4. La DMO lumbar ajustada por contenido de Sr óseo aumentó de una manera dependiente de la dosis, con un incremento anual del 1,4% con la dosis de 0,5 g/día de Sr al 3% con la dosis de 2 g/día de Sr, significativamente diferente del grupo control. En cuanto a los marcadores óseos, la fosfatasa alcalina ósea aumentaba y el telopéptido *N-crosslink* disminuía.

Efecto del rSr en las fracturas de pacientes con osteoporosis

Se han publicado dos ensayos multinacionales, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, con rSr y de 3 años de duración. El primero, SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention)⁵⁹ incluía a 1.469 mujeres posmenopáusicas y evaluó la eficacia de 2 g/día en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales. Las pacientes tenían más de 50 años y al menos 1 fractura vertebral y una *T-score* lumbar < -2,4. En el análisis realizado a los 3 años la DMO lumbar y de cuello de fémur (corregidas por Sr depositado en hueso) aumentaron el 8,1 y el 8%, respectivamente, y el riesgo de una nueva fractura vertebral se redujo en un 41%, en comparación con el grupo placebo. El segundo estudio denominado TROPOS (Treatment of peripheral osteoporosis)⁶⁰ tenía como objetivo principal el riesgo de fracturas no vertebrales en 5.091 mujeres posmenopáusicas de más de 74 años de

edad y/o más de 70 años y algún factor de riesgo además de una *T-score* en cadera $< -2,5$. A los 3 años de tratamiento encontraron una disminución del riesgo de fracturas no vertebrales del 16%, y que en el subgrupo de mujeres con elevado riesgo de fractura de cadera (edad > 74 años y *T-score* de cuello femoral < -3) se incrementaba al 36%. La disminución del riesgo de fracturas vertebrales fue de un 39%.

Se ha realizado un estudio post-hoc de 1.488 mujeres, con edades comprendidas entre los 80 y 100 años del SOTI y el TROPOS. En ese análisis el tratamiento con rSr redujo también el riesgo de ambas fracturas vertebrales (59%) y no vertebrales (41%), lo que demuestra que no hay una edad para limitar este tratamiento⁶¹.

Ranelato de estroncio y seguridad

En los 4 ensayos que hemos comentado, el rSr fue bien tolerado y desprovisto de efectos secundarios importantes⁶². Los trastornos más frecuentes fueron náuseas y diarreas en los primeros 3 meses del tratamiento, y no fueron significativamente diferentes del grupo placebo.

TRATAMIENTOS EN ESTUDIO EN LA ACTUALIDAD

Entre los que están en fase III y dando buenos resultados está el denosumab. Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el RANKL. Esta proteína de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), producida por los osteoblastos, interviene en la formación de los osteoclastos y en estimular su actividad resortiva a la vez que frena su apoptosis. La administración de 14, 60, 100 o 210 mg s.c. cada 3-6 meses ha confirmado, al cabo de 1 año, un incremento máximo del 6,7% en columna lumbar y del 3,6% en cadera, a la vez que produce una disminución marcada y precoz de los marcadores resortivos. Es bien tolerado y no se han descrito efectos adversos; está pendiente de resultados sobre fracturas⁶³.

ESTRATEGIAS Y RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS (fig. 1)

En primer lugar, se debe identificar a las mujeres que hay que tratar. En segundo lugar, con qué criterios contamos para seleccionar los fármacos que debemos prescribir y, en tercer lugar, establecer criterios de seguimiento para evaluar la eficacia del tratamiento.

Identificación de las pacientes

No hay un criterio universal para la selección de las pacientes que se debe tratar. De acuerdo con los criterios europeos (International Osteoporosis Foundation [IOF]), se debe tratar a las pacientes con una *T-score* $< -2,5$ o < -2 con factores de riesgo (FR). En Estados

Unidos (National Osteoporosis Foundation [NOF]), las pacientes posmenopáusicas con *T-score* < -2 sin FR y las que tienen *T-score* $< -1,5$ y FR son susceptibles de terapia antirresortiva. En ambas definiciones se hizo patente la necesidad de implicar FR en la selección de estas pacientes y que la absorciometría dual con rayos X (DXA) era una técnica con elevada especificidad pero con baja sensibilidad. Su precisión aumenta con su medición sobre la zona potencial de fractura, y el riesgo de fractura aumenta por un factor de 1,4 a 2,6 por cada desviación estándar que disminuye la masa ósea⁶⁴.

En el primer caso (IOF), se observó que los valores de corte para el diagnóstico de osteoporosis densitométrica tenían una diferente significación pronóstica en función de los años de edad y no eran de referencia absoluta para la intervención. En segundo lugar, está claro que en la práctica clínica es necesario seguir una secuencia lógica, de sospecha, antes del diagnóstico y el tratamiento, y con esta escala de la IOF, no se detecta a algunos individuos con elevado riesgo de fracturas⁶⁵.

Hay problemas que quedan por resolver, como la necesidad de que los FR clínicos sean validados en las diferentes poblaciones, se hagan tablas con ajustes por edad, sexo y tipo de fractura, y que se pueda incluir la ponderación de los diferentes FR en la determinación de fractura en un paciente en estudio. Aunque establecer por densitometría que el paciente tiene poca masa ósea sigue teniendo valor para su diagnóstico, está

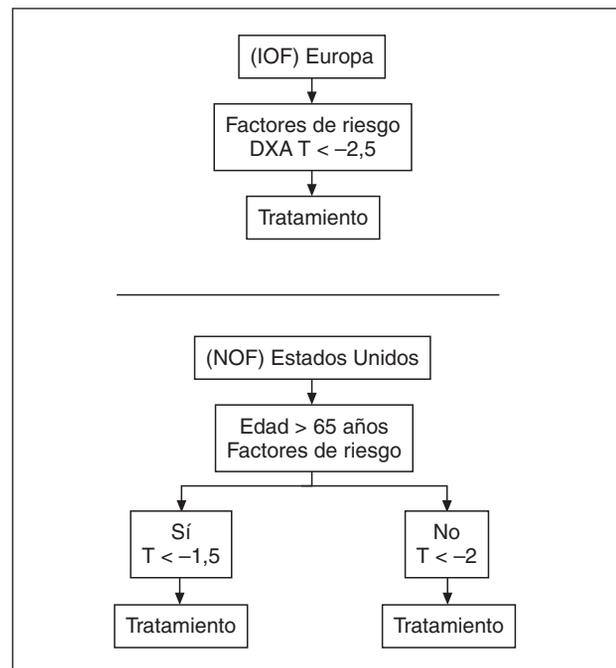


Fig. 1. Criterios de la International Osteoporosis Foundation (IOF) y la National Osteoporosis Foundation (NOF) para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas. DXA: absorciometría dual con rayos X.

claro que el cribado con este método solo no es suficiente y que otros FR se asocian con fracturas. El porcentaje de pacientes con fracturas y sin osteoporosis densitométrica es similar al de éstas.

En la actualidad, se va conociendo un gran número de FR de fractura, algunos de ellos expresados en la tabla 3, de acuerdo con la NOF y la IOF. Factores como el índice de masa corporal bajo (< 20) claramente dependen de la masa ósea y se excluyen mutuamente, especialmente en las personas mayores. Otros como la historia familiar de fracturas son más independientes de la masa ósea; ésta duplica el riesgo relativo de fracturas de cadera, sin modificarse prácticamente cuando se ajusta por masa ósea. Por último, existen FR con categoría intermedia como el tabaquismo, en el que el riesgo relativo, establecido en 1,9 para fracturas de cadera, desciende moderadamente a 1,3 tras su categorización con la masa ósea⁶⁶⁻⁶⁸.

Otro dato importante observado en la experiencia clínica es que la mejoría en la masa ósea sólo origina una reducción parcial en el riesgo de fracturas. Si a esto añadimos que aproximadamente un sexto de las mujeres en tratamiento con antirresortivos continúan perdiendo hueso⁶⁹, es especialmente importante considerar, además, los FR. Las intervenciones terapéuticas deben basarse en la probabilidad de fractura, en cuya estimación deben integrarse –además de la medida de masa ósea– la edad, el sexo y otros FR. Teniendo en cuenta que el riesgo de muchas fracturas varía notablemente con la edad, algunos han considerado su valoración en un período de 5-10 años (probabilidad de fracturas en 5-10 años). En la tabla 4 se reproduce la probabilidad porcentual a 10 años de tener una primera fractura en diferentes zonas óseas, de acuerdo con la edad de las mujeres de una población de Suecia⁷⁰. Teniendo en cuenta la sensibilidad (55%) de la DXA para detectar las fracturas, la valoración del riesgo de fractura debería tener en cuenta un panel de FR que incluya la masa ósea. La selección de pacientes con FR que provean un elevado gradiente de riesgo aumentaría la sensibilidad y, por lo tanto, la identificación de los pacientes que tratar.

Crterios para la utilizaci3n de fármacos antiosteopor3ticos

No existe una evidencia adecuada para estimar una jerarquía de tratamiento basada en la efectividad. En la tabla 5 representamos, la positividad de estos fármacos, en ensayos clínicos aleatorizados y a doble ciego, en relación a las fracturas vertebrales y no vertebrales que puede servir de orientaci3n terapéutica ante pacientes con riesgo de estos eventos.

En general, se puede decir que para alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno, teriparatida y rSr se ha referido una reducci3n de fractura vertebral que oscila entre el 30 y el 65% con diferentes poblaciones y fármacos estudiados. Para las fracturas no vertebra-

TABLA 3. Factores de riesgo de fractura según National Osteoporosis Foundation (NOF) y la Organizaci3n Mundial de la Salud (OMS)

Factores de riesgo	NOF	OMS
Fractura osteopor3tica	+	+
Baja densidad ósea	+	+
Edad avanzada	+	+
Bajo índice de masa corporal	+	+
Historia familiar de fractura	+	+
Tabaquismo	+	+
Alcohol		+
Glucocorticoides		+
Osteoporosis secundarias		+

TABLA 4. Probabilidades (%) en 10 años de las mujeres para una primera fractura en diferentes zonas

Sitio de la fractura	Edad (años)				
	50	60	70	80	90
Cadera	0,6	2,3	7,3	15,5	12,4
Columna*	1,2	2,7	5,9	6,9	5
Antebrazo	3,9	5,6	7,2	7,3	4,3

Tomada de Kanis et al⁷⁵. *Fracturas diagnosticadas clínicamente.

TABLA 5. Efecto en las fracturas vertebrales y no vertebrales (cadera) en mujeres con osteoporosis posmenopáusica

Fármaco	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales (cadera)
THS	++	+
Etidronato	+	0
Alendronato	++	+
Risedronato	++	+
Ibandronato	++	0
Calcitonina	+	0
Paratirina	+++	++
Raloxifeno	++	0
Ranelato de estroncio	++	+

Las cruces (+) expresan la existencia o no de datos positivos descritos respecto al efecto en las fracturas; no se debe interpretarlos como mayor potencia de los fármacos, pues no hay datos de estudios de un agente frente a otro. (Modificado de Delmas PD⁷⁶.) THS: terapia hormonal sustitutiva.

les, esta reducci3n se ha estimado de un 16-36% con risedronato, alendronato y rSr y del orden de un 53% para la teriparatida⁷¹. Esta tabla no tiene en cuenta otras posibles ventajas que pueden derivarse (por ejemplo, en el cáncer de mama o la dislipemias, por los SERM) o desventajas como los efectos negativos de la THS. Tampoco tiene en cuenta los patrones de adherencia y/o persistencia en la toma de estos fármacos, y que en la actualidad no llega al ideal del 80% con ninguno de ellos.

Recientemente también se ha analizado el coste-efectividad de estas intervenciones, teniendo en cuenta los metaanálisis de Bfs, asumiendo por tanto una re-

ducción del riesgo relativo del 35%, tratamiento por espacio de 5 años y la desaparición de su efecto en otros 5 años. Las conclusiones recomiendan: *a*) recomendar el tratamiento independientemente de la edad a todos los pacientes con osteoporosis establecida (fractura previa y DMO < -2,5 DE); *b*) en pacientes con edad de 65 años o más, historia de fractura previa, en ausencia de DXA, tratar es coste-efectivo; *c*) se estima también coste-efectivo tratar a las mujeres con osteoporosis (*T-score* -2,5 DE en cadera)⁷².

Aproximaciones al seguimiento

Opción 1. Se decide seguir la eficacia terapéutica, utilizando densitometría ósea anual o bianual, junto con la determinación periódica (3-6 meses) de marcadores óseos. Se valora como eficacia la disminución de los marcadores (más del 30% para los NTX urinarios y los CTX séricos).

Opción 2. Determinar la densitometría ósea al cabo de 2 años de tratamiento. Si ésta mejora o al menos no disminuye, puede pensarse en que el tratamiento está siendo eficaz. Para ello se puede determinar el denominado MCS (menor cambio significativo) en DMO en respuesta a antirresortivos: se calcula multiplicando el error de precisión de la DXA por 2,77, y se interpreta los valores > 3% como una respuesta positiva⁷³⁻⁷⁶.

En resumen, la osteoporosis es un problema importante de salud pública, que origina morbilidad, mortalidad y costes sanitarios significativos. Es indudable que su prevalencia aumenta con el envejecimiento de la población. Un mejor reconocimiento de los factores de riesgo de pérdida ósea/fracturas y métodos diagnósticos y de seguimiento integrales (DMO más calidad ósea) ayudarían a mejorar el coste-efectividad de los tratamientos y el impacto de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO; 1994.
- Miller CW. Survival and ambulation following hip fracture J Bone Joint Surg Am. 1978;60:930-4.
- Sosa M. La fractura osteoporótica de cadera en España. Rev Esp Enf Metab. 1993;2:189-92.
- O'Johnell, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteopor Int. 2006;17:1726-33.
- Hawkins F, Escobar F. Estrategia terapéutica de la osteoporosis. En: Alteraciones del metabolismo mineral en Endocrinología, Escobar F, Hawkins F, editores. Madrid: Aula Medica; 2002. p. 271-9.
- Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;365:1621-8.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Tgagabu RI. Hipovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med. 1998;338:777-81.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanich ML, et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's health initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:1701-12.
- American Society for Bone and Mineral Research Position Statement (regarding the results of the Women's Health Initiative HRT Trial). Presented by Clifford Rosen, ASBMR 23, 2002. Disponible en: <http://www.asbmr.org/news/WHI.cfm>
- Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteopor Int. 2001;12:140-51.
- Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocr Rev. 2002;23:508-16.
- Wasnich RD, Bagger YZ, Hosking DJ, McClung MR, Wu M, Mantz AM, et al. Early postmenopausal intervention cohort study group. Changes in bone density and turnover after alendronate or estrogen withdrawal. Menopause. 2004;11:622-30.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group Ten Years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004;350:1189-99.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. 2001;344:333-40.
- Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson RD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2004;75:462-8.
- Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hosieth A, et al. Oral ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in north America and Europe (BONE). J Bone Miner Res. 2004;19:1241-9.
- Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJJ, Silverman SI et al. Efficacy and tolerability of once monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis. 2006;65:654-61.
- Delmas PD, Adami S, Strugals C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one year results from the doses intravenous administration study. Arthritis Rheum. 2006;54:1838-46.
- Black DM, Boonen S, Cauley J, Delmas P, Eastell R, Reid I, et al. Effect of once yearly infusion of zoledronic acid 5 mg on spine and hip fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis: the HORIZON pivotal fracture trial. J Bone Min Res. 2006;21 Supl 1:S16.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med. 2006;144:753-61.
- Favus MJ. Diabetes and the risk of osteonecrosis of the jaw [editorial]. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:817-8.

23. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med.* 2000;109:267-76.
24. Barrett-Connor E, Cauley JA, Kulkarni PM, Sashegyi A, Cox DA, Geiger MJ. Risk benefit profile for raloxifene: 4 year data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1270-5.
25. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Sanchetta JR, Gomeaere S, Diez Perez A, et al. Continuing outcomes relevant to evista (CORE) investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to EVISTA (CORE) study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1514-24.
26. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J.* 1980;280:1340-4.
27. Shrader SP, Ragucci KR. Parathyroid hormone (1-84) and treatment of osteoporosis. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1511-6.
28. Divieti P, Inomata N, Singh R, Juppner H, Bringham FR. Receptors for the carboxyl-terminal region of PTH (1-84) are highly expressed in osteocytic cells. *Endocrinology.* 2001;142:916-25.
29. Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediators of biphasic response of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem.* 2003;89:180-90.
30. Chen PL, Satterwhite J, Licata A, Lewiecki M, Sipos A, Murski D, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2005;20:962-70.
31. 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;344:1434-41.
32. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. *Lancet.* 1997;350:550-5.
33. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4528-35.
34. McClung MR, San Martin J, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizo M, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med.* 2005;165:1762-8.
35. Hodsmann AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bolognese MA, Fox J, Metcalfe AJ, et al. Safety and efficacy of human parathyroid hormone (1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5212-20.
36. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2007;146:326-39.
37. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1207-15.
38. Marcus R, Wang O, Sattershite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:18-23.
39. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:9-17.
40. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for two years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30:312-21.
41. Wilker CE, Jollette J, Smith SY, Doyle N, Hardisty JF, Metcalf AJ, et al. A no observable carcinogenic effect dose-level identified in Fisher 344 rats following daily treatment with PTH (1-84) for 2 years: role of the C-terminal PTH receptor. *J Bone Miner Res.* 2004;19:S1-98.
42. Hodsmann AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev.* 2006;26:688-703.
43. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2006;164:2024-30.
44. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353:555-65.
45. Lane NE, Sánchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continue to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2000;15:944-51.
46. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:9-17.
47. Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, Karhausen LR, Howells GP, Tipton IH. Report of the task group on reference. A report prepared by a task group of committee 2 of the international commission on radiological protection. Oxford: Pergamon; 1975.
48. Pors Nielsen S. The biological role of strontium. Review. *Bone.* 2004;35:583-8
49. El-Hajj Fuleihan G. Strontium ranelate – A novel therapy for osteoporosis or a permutation of the same [editorial]. *N Engl J Med.* 2004;350:504-6.
50. Marie PJ. Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18 Suppl 1:S1-15.
51. Brown EM. Is the calcium receptor a molecular target for the actions of strontium on bone? *Osteopor Int.* 2003;14 Suppl 3:S25-34.
52. Fromiguet O, Barbara A, Hay E, Petrel C, Traiffort E, Ruat M, et al. Strontium ranelate stimulates murine osteoblast replication independently of calcium sensing receptor mediated ERK1/2 activation. *Calcif Tissue Int.* 2006;78 Suppl 1:S145-6.
53. Choudhary S, Alander C, Raisz L, Pibeam C. Strontium ranelate effects on osteoblasts: a potential role of endogenous prostaglandins. *J Bone Miner Res.* 2005;20 Suppl 1:M424.
54. Canalis E, Hott M, Deloffre P, et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone.* 1996;18:517-23.
55. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guilleman J, Deloffre P, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen deficient rats. *J Bone Miner Res.* 1993;8:607-15.

56. Bain S, Shen V, Zheng H, Dupin-Roger I. Strontium ranelate treatment prevents ovariectomy induced bone loss in rats by maintaining the bone formation at a high level. *Calcif Tissue Int.* 2004;74 Suppl 1:189-4.
57. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Coletter J, Roux C. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: The randomized, two year, double masked, dose ranging placebo controlled PREVOS Trial. *Osteopor Int.* 2002;13:924-31.
58. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, et al. Strontium ranelate: dose dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis. A 2 year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2060-6.
59. Meunier PJ, Roux C, Seeman, Ortolani S, Bauski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;35:459-68.
60. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Comston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:16-22.
61. Seeman E, Vellas B, Benhamou CL, Aquin JP, Semler J, Kaufman JM, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non vertebral fractures in women age and older. *J Bone Miner Res.* 2006;7:113-20.
62. Boonen S. Addressing meeting the needs of osteoporotic patients with strontium ranelate: a review. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18 Suppl:S21-7.
63. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Wodson GC, Moffet AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821-31.
64. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254-9.
65. Kanis JA, Black D, Cooper C, Dawson Hughes B, De Late C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteopor Int.* 2003;13:527-36.
66. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med.* 1995;332:767-73.
67. De Late CEDH, Van Tour BA, Burger H, Hofman A, Weel AEAM, Pols IHAP. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1587-93.
68. National Osteoporosis Foundation. Analysis of the effectiveness and cost of screening and treatment strategies for osteoporosis: a basis for development of practice guidelines. *Osteopor Int.* 1998;8 Suppl 4:1-88.
69. Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, McClung M, et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2363-8.
70. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlung-Johnell O. Long term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteopor Int.* 2000;11:669-74.
71. Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Treatment of patients with postmenopausal osteoporosis is worthwhile. The position of the IOF. *Osteopor Int.* 2005;16:1-5.
72. Kanis JA, Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Oden A, Jonsson B. Intervention thresholds for osteoporosis in the UK. *Bone.* 2005;22:32.
73. Lewiecki EM. Nonresponders to osteoporosis therapy. *J Clin Densitom.* 2003;6:307-14.
74. Dietary References Intakes. Washington: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy Press; 1997.
75. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteopor Int.* 2000;11:669-74.
76. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-26.