

Terapias combinadas en la osteoporosis

A. Torrijos

Unidad Metabólica Ósea. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por un compromiso de la resistencia ósea que hace que una persona sea más propensa a sufrir fracturas¹. La definición densitométrica de la Organización Mundial de la Salud de la osteoporosis, para mujeres de raza caucásica, es cuando la densidad mineral ósea (DMO) es menor de -2,5 DE del pico de masa ósea para mujeres jóvenes. La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y su importancia radica en las fracturas que se producen, fundamentalmente en columna vertebral y cadera, y la mortalidad que éstas ocasionan. El tratamiento de la osteoporosis se caracteriza por unas medidas generales y un tratamiento farmacológico. Las primeras se basan en la corrección de los factores de riesgo, en el ejercicio físico adecuado, tomar el sol y una ingesta adecuada de calcio en la dieta; si ésta es insuficiente, se debe aportar calcio farmacológico hasta completar las necesidades recomendadas, y corregir el déficit de vitamina D cuando exista. En cuanto al tratamiento farmacológico, hoy día disponemos de varios fármacos aprobados para la osteoporosis, entre ellos tenemos el tratamiento hormonal sustitutivo (THS), los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) como el raloxifeno, los bisfosfonatos como etidronato, alendronato y risedronato y, por último, la calcitonina. Todos estos fármacos disponibles son antirresortivos, es decir frenan la resorción en mayor o menor grado según su potencia, incrementan la DMO en mayor o menor medida y reducen el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y de cadera o sólo vertebrales en mayor o menor proporción, como se ha visto en los diferentes tra-

bajos publicados, prospectivos, aleatorizados y doble ciego realizados para estos fármacos.

En esta revisión se valorarán los tratamientos combinados de 2 fármacos antirresortivos o un antirresortivo y un anabolizante. Se descartan los tratamientos secuenciales y la combinación de un fármaco antirresortivo o anabolizante con vitamina D. En esta revisión se valorarán los cambios en la DMO en la columna lumbar y el cuello del fémur y la reducción de fracturas osteoporóticas, en los trabajos seleccionados. Para ello, los tratamientos se han dividido en varios grupos (tabla 1).

Bisfosfonatos más tratamiento hormonal sustitutivo (BF + THS)

Para este grupo de tratamiento se han revisado 18 artículos divididos en 9 trabajos publicados y 9 resúmenes recogidos de la literatura. De éstos, se han rechazado un editorial y 3 resúmenes por estar repetida su publicación en otra revista o por datos inadecuados y un artículo por mezclar los datos con otro previamente publicado.

En cuanto a los artículos publicados, como ya se ha dicho anteriormente, se ha valorado la DMO en la columna lumbar y el cuello del fémur y la reducción de fracturas. Se han encontrado 2 artículos en los que se han recogido todos estos datos, ambos con un número pequeño de pacientes. Wimalawansa², en su trabajo con 72 pacientes, de una edad media de 64,9 años, los divide en 4 grupos (control, THS, etidronato y THS más etidronato); todos ellos recibieron 1 g de calcio y 400 UI de vitamina D. Los resultados en cuanto a DMO, presentaron una ganancia del 10,4% en el tratamiento combinado y un 7,3 y 7% en los grupos de etidronato y THS, respectivamente, mientras que en el grupo control se produjo una pérdida del -2,5%. En un aumento del cuello del fémur las cifras fueron del +7% para el tratamiento combinado y +0,9 y +4,8% en los grupos etidronato y THS, respectivamente, y la pérdida para el grupo control del -4,4%. Estos datos presentan un incremento significativo de la DMO con el tratamiento combinado comparado con etidronato o THS solos. En cuanto a las fracturas vertebrales, se

Correspondencia: Dr. A. Torrijos Eslava.
Responsable Unidad Metabólica Ósea.
Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario La Paz.
P.º de la Castellana, 26. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: atenino@jet.es

TABLA 1. Grupos de tratamientos combinados valorados

THS + DP	PTH + THS
DP + PTH	DP + fluoruros
THS + andrógenos	CT + otros
THS + VIT-K	PTH + CT
RLX + fluoruro	DP + RLX
Flúor + THS	HC + DP

PTH: hormona paratiroidea; THS: terapia hormonal sustitutiva; BF: bisfosfonatos; CT: calcitonina; RLX: raloxifeno; GH: hormona del somatotropica.

producieron 5 fracturas en el grupo control, 2 en el de THS, 3 en el de etidronato y 1 en el tratamiento combinado; aunque el grupo del tratamiento combinado presentó menos fracturas, no hay diferencias estadísticamente significativas en la tasa de fracturas entre los grupos; el número de casos del estudio es muy pequeño. La otra publicación que valora también fracturas es la de Cortet³; se trata de un estudio no aleatorizado, con 99 pacientes a los que divide en 4 grupos de tratamiento (etidronato solo, alendronato solo y combinación de etidronato o alendronato con THS). En los grupos de tratamiento combinado hay un menor número de pacientes que

en los de terapia sola. La DMO presenta una ganancia en columna lumbar y el cuello del fémur, respectivamente, de 2,1 y 0 con etidronato, 4,2 y 1,6 con alendronato, 3,8 y -0,3 con etidronato más THS, y 6,5 y 1,9 con alendronato más THS; se produce un incremento significativo de la DMO en la columna lumbar. Sólo se especifican la incidencia de las fracturas con alendronato y etidronato, pero no con THS, del 22,6% para etidronato y del 13% para alendronato. Los inconvenientes de este trabajo son el pequeño número de pacientes y que no es aleatorizado (tabla 2).

Los restantes trabajos recogidos para esta revisión no valoran fracturas, y entre ellos varían los criterios de inclusión en cuanto a la cifra del *t score*, las edades, los tratamientos previos, unos son aleatorizados doble ciego, otros aleatorizados y otros prospectivos abiertos. El estudio de Bone⁴, con 425 pacientes, compara alendronato más THS frente a terapia individual y placebo con una ganancia de la DMO del 8,3 y 4,2 en la columna lumbar y el cuello del fémur comparada con los otros tratamientos (6 y 2,9% para alendronato, 6 y 2,6% para THS y -0,6% para placebo). Otros 3 trabajos comparan alendronato y THS con los siguientes resultados: el de Tiras⁵ lo compara con THS solo y alendronato, y sólo obtiene un incremento del DMO en columna

TABLA 2. Tratamiento combinado bisfosfonatos (BF) y hormona paratiroidea (PTH)

Autor/año	N.º pacientes	t score	Edad	Aleatorizado	Tratamiento	Años	Fracturas	DMO %		Otros datos
								CL / CF	CF / CL	
Bone, 2000	425	< -2,5	42-82	Sí	Placebo (50) Doble ciego ALN (92) THS (143) THS + ALN (140)	2	-	-0,6 +6 +6 +8,3 +2,6	-0,6 +2,9 +2,6 +4,2	DMO aumentada CL CF y CT (p < 0,001)
Tiras, 2000	120	< -2	52	Sí	THS (40) Doble ciego ALN (40) ALN + THS (40)	1	-	+2,63 +7,23 +3,21 +8,41	3,21 +3,21 +4,57	Significativa con THS, no con ALN
Cortet, 2001	99	< -2,5 + Fx		No	EHDP (53) ALN (46) THS + EHDP (23) THS + ALN (18)	1,5	Sí	+2,2 +4,2 +3,8 +6,5	+0,0 +1,6 -0,3 +1,9	Fx sólo específica con ALN y Eti no en combinado
Lindsay, 1999	428			Sí	THS + ALN (214) THS + Plac (214)	1		+3,6 +1,7	+1 +0,8	Todos THS un año antes
Wimalawansa, 1998	72	< -2 + Fx	64		Placebo (18) THS (18) EHDP (17) THS + EHDP (19)	4	Sí n.s.	-2,5 +7 +7,3 +10,4	-4,4 +2,6 +0,9 +7	Significativo aumento de DMO del tratamiento combinado
Ulla, 1997	96	< -1	45-70	Prospectivo Abierto	THS (19) ALN (42) THS + ALN 10 (15) THS + ALN 5 (20)	1		+3,6 +4,1 +6,5 +3,1		
Harris, 2001	524	De meno- < 5 años > 5 años	58	Sí	THS (261) RSD + THS (263) THS RSD + THS	1		+4,4 +4,6 +4,7 +5,7	+1,8 +2,7 +4,7 +5,7	Sin diferencias: CL, troca, radio Sí mayor CF
Greenspan, 2003	373		> 65	Sí	Placebo THS (93) ALN (93) THS + ALN (94)	3		+1,1 +7,1 +7,7 +10,4		Aumento de DMO con THS + ALN

ALN o AL: alendronato; CF: cuello del fémur; CL: columna lumbar; CT: cadera total; DMO: densidad mineral ósea; EHDP o Eti: etidronato; n.s.: no significativo; RSD: risedronato; THS: terapia hormonal sustitutiva; troca: trocanter; +Fx: más fracturas; Plac: placebo.

TABLA 3. Tratamiento combinado bisfosfonatos (BF) y hormona paratiroides (PTH)

Autor/año	N.º pacientes	t score	Edad	Tratamiento	Años	Fx	DMO		Otros datos
							CL	CF	
Greenspan, 2002	373	72	THS ALN THS + ALN Placebo	3			+6,8 +7,4 +9,2 +0,9	+1,8 +2,6 +3,6 -0,7	DMO mayor con THS + ALN Incremento de DMO en tratamiento combinado ($p < 0,01$)
							+2,2 +1,1 +3,8		
Avramides, 2000	125	< -2,5 45-69	ALN (59) Tibolona (50) ALN + tibolona (25)	2			+2,2 +1,1 +3,8		Incremento de DMO en tratamiento combinado ($p < 0,01$)
Chen, 2000	73	< -2,5	66	Placebo (25) ALN (32) ALN + THS (16)	1		-0,5 +6,9 +8,8	+3,8 +3,8	Efectivos ALN y tratamiento ALN + THS
Greenspan, 1999	425	< -2 > 45	Placebo (50) ALN (92) THS (143) ALN + THS (149)	2			-0,6 +6 +6 +8,3	-0,6 +2,9 +2,6 +4,2	ALN + THS incrementó más la DMO que por separado
Harris, 1999	425		Placebo THS ALN THS + ALN		-0,6 +6 +6 +8,3		THS + ALN aumenta masa ósea. Mezcla también resultados de tratamientos sucesivos o secuenciales		

ALN: alendronato; DMO: densidad mineral ósea; Fx: fracturas; THS: terapia hormonal sustitutiva; CL: columna lumbar; CF: cuello del fémur.

lumbar y el cuello del fémur del 8,41 y 4,57%, respectivamente, frente a un 7,32 y 3,02% para alendronato y 2,63 y 3,21% para THS. Lindsay et al⁶, en 428 casos, comparan THS más alendronato frente a THS más placebo, y obtienen un incremento de la DMO en la columna lumbar y el cuello del fémur del 3,6 y 1% y de 1,7 y 0,8%, respectivamente. Otros 2 trabajos con combinación de THS y alendronato^{7,8}, uno prospectivo abierto en 96 mujeres⁷ y el otro con 373 mayores de 65 años⁸, presentan una ganancia de masa ósea en la columna lumbar con la combinación de ambos fármacos de 6,5 y 10,4%, respectivamente, y sin diferencias entre THS y alendronato solos. La combinación de THS con otro bisfosfonato como el risedronato⁹ en un trabajo aleatorizado en 524 mujeres divididas en 2 grupos, con más de 5 años de menopausia o con menos de 5 años, no presentó diferencias significativas en la columna, el trocánter y el radio, y sí fue mayor en el cuello del fémur (tabla 2).

En cuanto a otras publicaciones con esta combinación de THS y alendronato, se han recogido 5 resúmenes¹⁰⁻¹⁴ donde se consigue un incremento mayor de la DMO con la terapia combinada. En estos trabajos se incluyen un t score de medias menores de -2 en unos y menores de -2,5 en otros y las edades también son diferentes en los diversos grupos (tabla 3). En resumen, el tratamiento combinado de THS y bisfosfonatos en cuanto a reducción de fracturas sólo está recogido en 2 trabajos: en uno no hay diferencias significativas y en el otro se hace referencia a las fracturas con etidronato y alendronato pero no a la combinación de ambos. Sin embargo, con la combinación de bisfosfonatos y THS sí se ha visto un aumento de la DMO frente a la terapia única.

Tratamiento combinado de terapia hormonal sustitutiva y hormona paratiroides

Se recoge información de 3 publicaciones (2 artículos y un resumen de congreso); los 3 trabajos¹⁵⁻¹⁷ usan la hormona paratiroides (PTH)¹⁻³⁴. Los 2 artículos completos tienen pocos casos, así el de Lindsay et al¹⁵ está basado en 34 casos de mujeres que estaban ya tomando THS y que al año se dividieron en 2 grupos, uno con THS solo y otro con THS más PTH. El seguimiento fue de 3 años, y se encontró un aumento de la DMO y una reducción de fracturas mayor con la terapia combinada frente a THS solo. En otro artículo, Cosman et al¹⁶ hacen un seguimiento de 3 años a 52 mujeres con tratamiento combinado, y un año sin PTH, y también encuentran un incremento mayor de la DMO y una reducción del 75-100% de las fracturas vertebrales con la terapia combinada comparada con THS solo. En el resumen de Roe et al¹⁷ presentado en congreso, se siguen 74 casos durante 2 años, donde también se produce un incremento de la DMO en la columna lumbar y el cuello del fémur comparado con THS solo (tabla 4). En estos 3 trabajos se encuentra también un aumento de la DMO con la terapia combinada y hay valoración de la reducción de fracturas con una disminución de éstas en los 2 artículos^{15,16} que, si se confirma en estudios mayores, sería importante.

Tratamiento combinado de terapia hormonal sustitutiva y andrógenos

En los 3 artículos encontrados¹⁸⁻²⁰ se combina THS con metiltestosterona (bien a dosis de 2,5 mg o implantes de 50 mg). En el trabajo a 2 años de Watts

TABLA 4. Tratamiento combinado con terapia hormonal sustitutiva (THS) y hormona paratiroidea (PTH)

Autor/año	Edad t score	Tratamiento	DMO		Fx-perdida al		Combinado aumenta DMO y asociado a reducción de Fx
			CL	CF	< 15%	< 20%	
Lindsay, 1997 (n = 34)	59-64 < -2,5	THS (n = 17) THS + PTH (n = 17) y Fx V (1 año previo THS)	+13% p < 0,001	+2,7% p = 0,05	10 3 1	5	Pérdida de altura n.º vértebras
Cosman, 2001 (n = 52)	57-62	THS (n = 25) THS + PTH (n = 27) (> 2 años con THS)	+13,4	+4,4	8,3% 37,5%	0% 25>%	Reducción de % Fx vertebral en cada grupo
Roe (resumen), 1999 (n = 74)	< -2,5	THS	+0,9%	+0,2%			Combinado incrementa más la DMO CL y CF

CF: cuello de fémur; CL: columna lumbar; DMO: densidad mineral ósea; Fx: fracturas; Fx V: fractura vertebral.

et al¹⁸, con 66 casos, se refiere un aumento de la DMO en la columna lumbar comparado con estrógenos solos ($p < 0,01$), y en el de Davis et al¹⁹, con 33 casos, en el que se encuentra un aumento de la DMO en la columna lumbar y la cadera ($p < 0,01$). El trabajo de Raisz et al²⁰, con 28 pacientes a 9 semanas, valora sólo los marcadores óseos.

Tratamiento combinado de terapia hormonal sustitutiva y flúor

Los 2 artículos valorados utilizan monofluorfosfato^{21,22}. En el estudio de Ringe y Setnikar²¹, con 60 casos con edades inferiores a 75 años y un t score $< -2,5$ más una fractura vertebral y un seguimiento de 3 años, se compara el monofluorfosfato con otros estudios con pauta intermitente o continua y con calcio, y se refiere que con THS más monofluorfosfato se produce un incremento de la DMO en la columna lumbar (+15,5%) y en el cuello del fémur (+2,3%). Comparado con un estudio previo, la combinación podría ser más efectiva que monofluorfosfato solo en la prevención de nuevas fracturas, lo que justificaría nuevos estudios. El artículo de Alexanders et al²², aleatorizado, con 100 mujeres de 60-70 años y seguimiento de 2 años, encuentra un aumento de la DMO con el tratamiento combinado del 11,8 frente al 4% con THS y 2,4% con monofluorfosfato y sin cambios en el grupo placebo.

Tratamiento combinado de bisfosfonatos y flúor

El resultado de la búsqueda ha sido 2 trabajos^{23,24}, uno de ellos en varones. El estudio de Morabito et al²³, aleatorizado, con 40 casos y seguimiento a 3 años con un t score $< -2,5$, utiliza como bisfosfonato el pamidronato por vía intravenosa (i.v.) junto con fluoruro sódico y lo compara con pamidronato i.v. solo, con lo que consigue un aumento de la DMO en la columna lumbar del 12,7 frente al 7,27% del pamidronato solo, y en el cuello del fémur

de un 3,29 frente a un 6,7%, respectivamente. Las radiografías no revelaron fracturas en ninguno de los 2 grupos²³. El otro artículo, el de Ringe y Rovati²⁴, realizado en varones, usa el monofluorfosfato y bisfosfonatos, presenta varios trabajos con un número pequeño de pacientes, describe un incremento de la DMO y concluye que hacen falta más estudios.

Tratamiento combinado de calcitonina y otros fármacos

Se recogen 4 publicaciones, en 2 de ellas con calcitonina combinada con THS^{25,26}, uno con nandrolona²⁷ y otro con PTH²⁸. El estudio de Meschia et al²⁵, con calcitonina y THS solos o combinados mostró un aumento de la DMO de 9,2% en el grupo de terapia combinada frente a un 4,2% en el de THS solo y 1,3% en el grupo de calcitonina. En el trabajo de McIntyre et al²⁶, con 70 casos divididos en 4 grupos, ya que incluye uno con placebo, el tratamiento combinado tuvo una ganancia del 1,3% frente a una pérdida del 5% en el grupo placebo; en resumen, el tratamiento combinado de calcitonina y THS presentó un incremento mayor de la DMO que la terapia simple.

El trabajo con calcitonina y decanoato de nandrolona²⁷, que se realizó en 123 pacientes divididos en 4 grupos, uno con placebo, seguidos durante 2 años y con una edad de 60-88 años y fractura previa, la dosis de calcitonina fue de 400 UI y el estudio no soportó el uso de estas dosis, ya que asoció un efecto deletéreo en la DMO y pudo haber un efecto antagonista. Los efectos secundarios del decanoato de nandrolona supusieron el abandono de hasta una cuarta parte de las mujeres.

En la combinación²⁸ de calcitonina y PTH (1-34) no hubo diferencias significativas a los 2 años. La calcitonina más PTH no tiene efecto aditivo, posiblemente por el bajo poder antirresortivo de la calcitonina.

Tratamiento combinado de terapia hormonal sustitutiva y vitamina K

El artículo valorado de Hidaka et al²⁹ es un estudio no aleatorizado de 94 casos seguidos durante un año en pacientes con tratamiento previo durante 3 años con THS. A los que perdían masa ósea más de -2,4% al tercer año se les añadía vitamina K y el resto seguía con el THS solo. Los pacientes incluidos en el grupo con vitamina K fueron solamente 10. Al cabo de 12 meses, el incremento de la DMO en el grupo de la terapia combinada fue del 6,7%.

Combinación de raloxifeno y flúor

Se ha valorado sólo un artículo³⁰, aleatorizado, de 92 casos de 49 a 62 años y con seguimiento de un año. En este trabajo de Celi et al³⁰, se compara raloxifeno solo frente a raloxifeno más sales de fluoruro sódico de liberación lenta, 25 mg 2 veces al día. El grupo de la terapia combinada presentó un aumento de la DMO en la columna lumbar y en el cuello del fémur de 3,9 y 3,3%, respectivamente, frente a un aumento del 2,8 y 2,3% en el grupo de raloxifeno solo. El tratamiento combinado puede disociar la resorción y formación ósea, pero este efecto sinérgico indica un significativo incremento en la DMO.

Tratamiento combinado de raloxifeno y bisfosfonatos

El estudio de Johnell et al³¹ en 330 mujeres, aleatorizado, con un *t score* < -2, está dividido en 4 grupos (placebo, raloxifeno solo, alendronato solo y combinación de raloxifeno más alendronato). La DMO aumentó en todos los grupos con tratamiento activo comparado con placebo. El grupo de terapia combinada mostró un aumento de la DMO de 5,3 y 3,7% en la columna lumbar y en el cuello del fémur, respectivamente. Esta terapia fue significativamente mejor en la columna comparada con raloxifeno solo, y en cuello de fémur fue significativamente mejor comparado con las monoterapias. No hubo evidencia en la reducción del riesgo de fracturas.

Tratamiento con hormona de crecimiento más otros antirresortivos

Se han valorado 4 artículos, 3 de ellos con bisfosfonatos como antirresortivo³²⁻³⁴ y uno con calcitonina³⁵. Este último se ha descartado por ser un tratamiento secuencial, no combinado. De los 3 artículos con bisfosfonatos, 2 son combinados con alendronato^{33,34} y corresponden al mismo autor; uno de ellos se descartó por ser un resumen³⁴ presentado a un congreso y después se publicó el trabajo completo³³. En el otro artículo, la somatotropina (GH) se combina con pamidronato en un

estudio ciego³². La combinación de pamidronato y GH se realizó en 21 casos, tratados un año con pamidronato, a la mitad de ellos se les añadió GH durante 6 meses y a la otra mitad, placebo. No se encuentran cambios en la masa ósea en el grupo tratado con GH y no ofrece un enfoque nuevo en el tratamiento de la osteoporosis.

El trabajo de Murphy et al³³ es un estudio aleatorizado, doble ciego, con una duración de 18 meses en 292 mujeres de 64 a 85 años, con una edad media de 72 años y un *t score* menor de -2 DE, que recibieron una combinación con alendronato. Las pacientes se distribuyeron en 4 grupos: placebo, alendronato, GH (MK-677) y la combinación de estos 2 últimos. Se produjo un incremento de la DMO en el cuello del fémur de 4,2% con alendronato más GH, frente a un incremento de 2,5% con alendronato solo. La combinación de GH y alendronato produjo un aumento de la DMO en el cuello del fémur más que alendronato solo. Esta terapia combinada no presentó un efecto adicional en la DMO de la columna lumbar y la cadera comparada con alendronato solo. El efecto anabólico de la GH atenua la supresión indirecta del alendronato en la formación ósea, pero no se traduce en incremento de la DMO en otros lugares que no sean el cuello del fémur.

Tratamiento combinado de hormona paratiroides y bisfosfonatos

Se han conseguido 4 artículos, uno de ellos se ha descartado por no ser terapia combinada sino secuencial³⁶, y otro correspondiente a un resumen también se ha descartado por que se publicase posteriormente el trabajo completo³⁷. Los 2 trabajos valorados corresponden a 2 artículos recientemente publicados por Black et al³⁸ y Finkelstein et al³⁹. El trabajo de Black et al está realizado en 238 mujeres de 55 a 85 años con un *t score* menor de -2,5 o de -2 con riesgo de fractura adicional. La PTH utilizada es la 1-84. La DMO presentó una ganancia en la columna lumbar de 6,3% con PTH (1-84), de 4,6% con alendronato y de 6,1% con la combinación de ambos. No hay evidencia de sinergismo entre PTH y alendronato. El uso de alendronato y PTH puede reducir el efecto anabolizante de la PTH; son necesarios estudios más prolongados para la valoración de las fracturas. El trabajo de Finkelstein et al³⁹ está realizado en 83 varones de 46 a 85 años con un *t score* en la columna lumbar o en el cuello femoral de al menos -2 DE, la PTH utilizada es la 1-34. Los datos obtenidos con la DMO son: una ganancia en columna lumbar de 7,9% con alendronato, 18,1% con PTH (1-34) y de 14,8% con la combinación de ambos, y en la cadera la ganancia fue de 3,2, 9,7 y 6,2%, respectivamente. En la columna lumbar, la DMO aumentó más con PTH sola ($p < 0,001$) que con la

terapia combinada, y con ésta aumentó más que con alendronato solo. En el cuello del fémur aumentó más con PTH que con alendronato ($p < 0,001$) o con terapia combinada ($p = 0,01$) y no hubo diferencias significativas entre alendronato y tratamiento combinado en esta localización. El alendronato disminuye la facultad de incrementar la DMO de la PTH en la columna lumbar y el cuello del fémur en varones osteoporóticos. Este efecto puede ser atribuible a una atenuación, por parte del alendronato, de la facultad de la PTH para inducir la estimulación de la formación ósea. Las consecuencias de este complejo efecto en el riesgo de fracturas son todavía desconocidas y se requieren más estudios.

RESUMEN

La terapia combinada tiene una mayor ganancia de DMO (en la mayoría de los trabajos) que la monoterapia y, posiblemente, mayor efecto en el remodelado óseo. Ninguno de estos estudios puede establecer que la terapia combinada sea más eficaz contra las fracturas.

Si la relación entre el incremento de la DMO y la reducción del riesgo de fracturas es el mismo para la terapia combinada, como la estimada para la monoterapia, un modesto 3,3% de reducción adicional en el riesgo de fracturas sería lo esperado para cada 1% de ganancia adicional en la DMO⁴⁰. El uso de terapia combinada tiene importantes implicaciones en el coste y, probablemente, está asociado con una mayor prevalencia de episodios adversos. Además, la sobresupresión del remodelado óseo, como resultado de la combinación del tratamiento antirresortivo, puede tener efectos adversos en la resistencia del hueso, especialmente en tratamientos a largo plazo^{41,42}.

Así, el uso de la terapia combinada para el tratamiento de la osteoporosis no se puede recomendar de acuerdo con la evidencia disponible. El tratamiento combinado todavía está en un estadio rudimentario.

Bibliografía

1. Consensos Development Conference. JAMA 2001;285:785-95.
2. Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. Am J Med 1998;104:219-26.
3. Cortet B. Comparative efficacy and safety study of etidronate and alendronate in postmenopausal osteoporosis. Effect of adding hormone replacement therapy. Joint Bone Spine 2001;68:410-5.
4. Bone HG. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. J Clin Endocrinol 2000;85:720-6.
5. Tiras MB. Effect of alendronate and hormone replacement therapy, alone or in combination, on bone mass in postmenopausal women with osteoporosis: a prospective randomized study. Hum Reproduction 2000;15:2087-92.
6. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3076-81.
7. Ulla MR, Araujo GL, Giglione F, et al. Efectos del alendronato oral, la hormonoterapia de reemplazo y la combinación de ambos sobre la masa ósea en mujeres postmenopáusicas. Medicina (Buenos Aires) 1997;57(Supl 1):49-55.
8. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women. A randomized controlled trial. JAMA 2003;289:2525-33.
9. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1890-7.
10. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA, et al. Combination therapy for prevention/treatment of osteoporosis in elderly women: a randomized, double-blind, placebo-controlled, NIH-sponsored clinical trial. J Bone Min Res 2002;17(Suppl 1): S135.
11. Avramides A, Goulis DG, Sarris J, et al. Combined alendronate and tibolone is more efficacious than either medication alone in the treatment of postmenopausal. Osteoporosis Int 2000;11(Suppl 2):S172.
12. Chen JF, Huang JS, Lin JD, et al. Effect of alendronate and combined hormone replacement therapy in taiwanese postmenopausal osteoporotic women. Osteoporosis Int 2000;11(Suppl 2):S184.
13. Greespan S, Bankurst A, Bell N, et al. Effects of alendronate and estrogen, alone or in combination, on bone mass and turnover in postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 1999;64(Suppl 1):S79.
14. Harris ST, Bone HG, Ascott-Evans BH, et al. Alendronate use in postmenopausal with low bone mass: combination with, comparison to, and use after discontinuation of hormone replacement therapy (HRT). J Bone Miner Res 1999;14 (Suppl 1):S256.
15. Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. Lancet 1997;350:550-5.
16. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. J Bone Miner Res 2001;16:925-31.
17. Roe EB, Sánchez SD, Del Puerto GA, et al. Parathyroid hormone 1-34(hPTH 1-34) and estrogen produce dramatic bone density increases in postmenopausal osteoporosis-results from a placebo-controlled randomized trial. J Bone Miner Res 1999;14(Suppl 1):S-137.
18. Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC, et al. Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. Obstet Gynecol 1995;85:529-37.
19. Davis SR, McCloud P, Straus BJG, et al. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. Maturitas 1995;21:227-36.
20. Raisz LG, Wiita B, Artis A, et al. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:37-43.
21. Ringe JD, Setnikar I. Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy in postmenopausal osteoporosis. An open-label pilot efficacy and safety study. Rheumatol Int 2002;22:27-31.
22. Alexanders P, Riis BJ, Christiansen C. Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy induces a synergistic effect on bone mass by dissociating bone formation and resorption in postmenopausal women: a randomized study. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3013-20.

23. Morabito N, Gaudio A, Lasco A, et al. Three-year effectiveness of intravenous pamidronate versus plus slow-release sodium fluoride for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:500-6.
24. Ringe JD, Rovati LC. Treatment of Osteoporosis in Men with Fluoride Alone or in Combination with Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2001;69:252-5.
25. Meschia M, Brincat M, Barbacini P, et al. A clinical trial on the effects of a combination of elcagonin (carbocalcina) and conjugated estrogens on vertebral bone mass in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1993;53:17-20.
26. McIntyre I, Stevenson JC, Whitehead MI, et al. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988;i:900-2.
27. Flicker L, Hopper JL, Larkins RG, et al. Nandrolone decanoate and intranasal calcitonin as therapy in established osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997;7:29-35.
28. Hodsman AB, Fraher IJ, Watson PH, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:620-8.
29. Hidaka T, Hasegawa T, Fujimura M, et al. Treatment for patients with postmenopausal osteoporosis who have been placed on HRT and show a decrease in bone mineral density: effects of concomitant administration of vitamin K2. *J Bone Miner Metab* 2002;20:235-9.
30. Celi M, Letizia C, Ragno A, et al. Effetti della terapia combinata raloxifene-fluoruri sulla massa ossea e sul turnover scheletrico in donne affette da osteoporosi post-menopausale. *Minerva Med* 2002;93:471-8.
31. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodelling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:985-92.
32. Erdtsieck RJ, Pols HAP, Valk NK, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with a combination of growth hormone and pamidronate: a placebo controlled trial. *Clin Endocrinology* 1995;43:557-65.
33. Murphy MG, Weiss S, McClung M, et al. Effect of alendronate and MK-677 (a growth hormone secretagogue), individually and in combination, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1116-25.
34. Murphy G, Weiss S, Balske A, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate and MK-677 (a growth hormone secretagogue) individually and in combination. *Bone* 1998;25(Suppl 5):S-468.
35. Gonnelli S, Cepollaro C, Montomoli M, et al. Treatment of post-menopausal osteoporosis with recombinant human growth hormone and salmon calcitonin: a placebo controlled study. *Clin Endocrinol* 1997;46:55-61.
36. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129-34.
37. Black DM, Rosen C, Greenspan S, et al. PTH and bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: the PTH and alendronate (PaTH) trial. *J Bone Min Res* 2001;16(Suppl 1):S-287.
38. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15.
39. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349: 1216-26.
40. Black DM, Pearson J, Harris F, et al. Predicting the effect of antiresorptive treatments on risk of vertebral fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 1999;14(Suppl 1):S-317.
41. Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinology* 2002;56:565-9.
42. Crandall C. Combination treatment of osteoporosis: a clinical review. *J Women's Health gender-Based medicine* 2002;11:211-24.