

Editorial

Prevención y tratamiento de la osteoporosis

M. MUÑOZ-TORRES, G. ALONSO Y P. MEZQUITA RAYA

*Servicio de Endocrinología y Nutrición (Unidad Metabolismo Óseo).
Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.*

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea crónica y progresiva que puede afectar a todo el esqueleto, cuya prevalencia es especialmente elevada en mujeres posmenopáusicas y que, sin la intervención adecuada, conduce a un incremento significativo del riesgo de padecer fracturas óseas. Las fracturas relacionadas característicamente con la osteoporosis son las de cadera, vertebrales y de antebrazo distal (fractura de Colles). Sin embargo, como la disminución de masa ósea es un proceso generalizado del esqueleto, casi todas las fracturas que se producen en personas de edad avanzada son debidas a osteoporosis.

De acuerdo con el reciente Panel de Consenso del NIH de los EE.UU la osteoporosis se define como: "enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura"¹. La resistencia ósea refleja fundamentalmente la integración de densidad y la calidad del hueso; la primera viene expresada como gramos de mineral por área o volumen, y en un individuo determinado por el pico de masa ósea y por la cantidad de pérdida ósea. La calidad ósea se refiere a la arquitectura, recambio, acumulación de lesiones (es decir, microfracturas) y mineralización. La fractura ocurre cuando una fuerza inductora de fractura, como un traumatismo, se aplica sobre un hueso osteoporótico. Por tanto, la osteoporosis es un factor significativo de riesgo de fractura, si bien se debe distinguir entre factores de riesgo que afectan al metabolismo óseo y otros de fractura.

Las fracturas osteoporóticas y sus complicaciones asociadas constituyen la consecuencia clínica más trascendente de esta condición y un importante problema de salud pública debido a su elevada prevalencia, así como a su importante impacto sanitario y económico²⁻⁴. Esta enfermedad afecta a un 35% de mujeres españolas mayores de 50 años, porcentaje que

se eleva a un 52% en las mayores de 70, y una de cada 5 mujeres de más de 50 años tiene al menos una fractura vertebral debida a la osteoporosis, que se asocia con deterioro de la calidad de vida y con riesgo aumentado de otras fracturas. La incidencia anual de fractura de fémur en mujeres de más de 50 años es del 3 por 1.000 y la de fractura de antebrazo distal es de casi el doble. En la actualidad, el riesgo de padecer una fractura de fémur en lo que le resta de vida es, para una mujer española de 50 años, de entre un 12 y un 16%. La morbilidad de las fracturas de cadera en relación con su prevalencia es comparable a la del cáncer de mama, de útero y de ovario combinados³.

Existe una clara relación directa entre el grado de pérdida ósea y el riesgo de padecer fracturas por fragilidad, y de hecho, la densidad mineral ósea (DMO) es el indicador principal de riesgo de fractura en mujeres sin fracturas previas; el riesgo relativo (RR) de nuevas fracturas vertebrales se incrementa de 2,0 a 2,4 por cada desviación estándar (DE) de disminución en la DMO, con independencia del sitio de medición^{5,6}. Se han descrito hallazgos similares respecto a fracturas de cadera y a otras no vertebrales. Es importante resaltar el hecho de que distintos pacientes pueden presentar fracturas con diferentes valores de DMO y que otros factores influyen sobre el riesgo de fracturas. Además, numerosos estudios han demostrado que la existencia de fracturas previas incrementa de forma notable el riesgo de nuevas fracturas y el mejor predictor único parece ser el número de fracturas prevalentes⁷⁻¹⁰. La implicación clínica de esta observación es que un objetivo terapéutico claro debería ser la prevención de la primera fractura^{1,11,12}.

La masa ósea se incrementa durante la infancia y la adolescencia, llega a su máximo en la tercera década de la vida, constituyendo el "pico de masa ósea" propio de los adultos jóvenes sanos, y comienza a declinar de forma progresiva a partir de ese momento. La mujer adulta tiene menor masa ósea que el varón y experimenta una pérdida acelerada tras la menopausia; en ambos sexos la pérdida ósea relacionada con el envejecimiento se inicia en torno a la cuarta o quinta décadas de la vida y se prolonga durante el resto de la vida. Además, es importante considerar que en la pa-

Correspondencia: Dr. M. Muñoz Torres
Plaza Isabel La Católica, 2, 3. 18009 Granada. España.
Correo electrónico: mmt@jet.es

Manuscrito recibido el 13-5-2002; aceptado para su publicación el 2-10-2002.

togenia de la osteoporosis una ganancia subóptima de masa ósea durante la infancia y la adolescencia es un factor tan importante como la pérdida ósea acelerada. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido unas definiciones operativas basadas en mediciones de masa ósea en cualquier región esquelética para mujeres de raza blanca¹³. Así, se establece como *normal* valores de DMO superiores a -1 DE con relación a la media de adultos jóvenes ($T\text{-score} > -1$); *osteopenia*, valores de DMO entre -1 y $-2,5$ DE ($T\text{-score}$ entre -1 y $2,5$); *osteoporosis*, valores de DMO inferiores a $-2,5$ DE ($T\text{-score}$ inferior a $-2,5$) y *osteoporosis establecida* cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas osteoporóticas. De acuerdo con las previsiones, en los países desarrollados hacia el año 2050 la población mayor de 65 años se duplicará y, por tanto, el grupo de edad con mayor riesgo de desarrollo de osteoporosis y fracturas relacionadas^{2,3}.

Diversos factores influyen en la densidad y la calidad óseas durante todas las etapas de la vida y deben ser optimizados como estrategia de prevención y terapéutica. El progresivo conocimiento científico de la biología del tejido óseo y los mecanismos, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis han permitido un abordaje más eficaz de esta condición y sus consecuencias. En este sentido ha sido importante el desarrollo de diversas opciones de terapia farmacológica.

Aspectos preventivos

Se deben instaurar estrategias preventivas efectivas desde las etapas tempranas del desarrollo esquelético (infancia y adolescencia) a fin de minimizar las consecuencias de la osteoporosis. En este sentido los objetivos deberían ser los siguientes¹⁴: a) optimizar el desarrollo esquelético y maximizar el pico de masa ósea; b) evitar las causas y los factores conocidos de osteoporosis secundaria; c) preservar la integridad estructural del esqueleto, y d) prevenir fracturas.

Nutrición

Una nutrición adecuada es esencial para el crecimiento normal; una dieta equilibrada, adecuada en calorías y nutrientes, es fundamental para el desarrollo de todos los tejidos, incluyendo el óseo. Además, el calcio es el nutriente específico más importante para lograr un adecuado pico de masa ósea, así como en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis^{15,16}. Existen suficientes datos para recomendar los niveles adecuados de ingestión cálcica en las diferentes etapas de la vida¹⁴: entre los 3 y 8 años se requiere una ingestión de al menos 800 mg/día y los adolescentes entre 9 y 17 años requieren 1.300 mg/día, aunque se estima que sólo en un 25% de esta población se logran estas recomendaciones. Los factores que contribuyen a la baja ingestión cálcica en esta edad, en particular en

países desarrollados, son el pobre consumo de derivados lácteos, vegetales y frutas, y una elevada ingestión de bebidas pobres en calcio. En adultos mayores la ingestión de calcio debería mantenerse entre 1.000 y 1.500 mg/día, y en gestantes un mínimo de 1.300 mg/día, pero actualmente se estima que sólo de un 50 a un 60% de esta población cumple esta recomendación. Además se requieren valores adecuados de vitamina D para una óptima absorción intestinal del calcio así como para un adecuado metabolismo del tejido óseo¹⁷, aunque su presencia en alimentos naturales es escasa (pescados grasos, aceites de pescado y algunos vegetales o cereales) y sus principales fuentes son los alimentos fortificados y la síntesis cutánea. Así, la deficiencia subclínica (insuficiencia de vitamina D) es muy prevalente y puede contribuir al desarrollo de osteoporosis incluso en países de latitud sur como España¹⁸. Para los adultos se ha establecido una recomendación de 400 a 800 U/día y, en general, dichas cantidades deben ser aportadas en forma de suplementos en pacientes con factores de riesgo para osteoporosis, ancianos, malnutridos, y pacientes con trastornos de absorción intestinal o que reciban terapias prolongadas con anticonvulsivos y glucocorticoides¹⁴.

Se han evaluado otros nutrientes en cuanto a su relación con el metabolismo del tejido óseo, y valores elevados de proteínas, cafeína, fósforo y sodio en la dieta pueden tener efectos perjudiciales sobre el balance cálcico, aunque dichos efectos no parecen ser relevantes en individuos que mantienen valores adecuados de ingestión de calcio¹⁹.

Ejercicio

La actividad física regular tiene numerosos efectos beneficiosos para la salud de individuos de todas las edades, y los efectos específicos del ejercicio físico sobre la estructura ósea se han evaluado en estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorios¹⁶. Existe una fuerte evidencia acerca de que la actividad física en edades tempranas de la vida contribuye a lograr un mayor pico de masa ósea, como también hay datos que indican que los ejercicios de resistencia e impacto serían los más favorables. El ejercicio durante etapas medias de la vida posee numerosos beneficios, pero hay pocos estudios acerca de sus efectos sobre el tejido óseo. Por otro lado, parece claro que la actividad física a partir de la sexta década de la vida no tiene un impacto relevante sobre la velocidad de pérdida de masa ósea; sin embargo, produce incrementos en la masa, la coordinación y la resistencia musculares, lo que resulta beneficioso para la microarquitectura ósea y la prevención de caídas, contribuyendo a mejorar la autosuficiencia y la calidad de vida a edades avanzadas. Algunos ensayos han demostrado una reducción del 25% en el riesgo de caídas, pero no hay evidencias acerca de que el ejercicio afecte la incidencia de fracturas^{14,16}.

Esteroides gonadales y factores de crecimiento

Durante la pubertad los esteroides gonadales incrementan la DMO y el pico de masa ósea e influyen sobre el mantenimiento del tejido óseo durante toda la vida en ambos sexos. La edad de aparición de la menarquia, la presencia de ciclos oligo o amenorreicos y la edad de la menopausia tienen una influencia definida sobre los valores y el mantenimiento de la mineralización ósea. De igual modo, la producción de testosterona en adolescentes y varones adultos es importante en el logro y el mantenimiento de una adecuada masa ósea. Por otro lado, los estrógenos también han sido implicados en el crecimiento y maduración del esqueleto en varones²⁰. Así las alteraciones resultantes en retraso puberal y diversas formas de hipogonadismo deben corregirse para evitar efectos deletéreos sobre la DMO²¹. Por otra parte, la hormona de crecimiento y determinados factores de crecimiento (especialmente el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I [IGF-1]) que son secretados principalmente durante la pubertad continúan ejerciendo una influencia significativa en el mantenimiento de la integridad ósea en la etapa adulta²².

Tabaco

Existen evidencias que demuestran los efectos desfavorables del hábito tabáquico sobre la integridad del tejido óseo¹⁹. Así, los individuos fumadores tienden a ser más delgados, presentar menopausia a edades más tempranas, tener un catabolismo incrementado de estrógenos endógenos y experimentar mayor incidencia de fracturas²³.

Intervenciones farmacológicas

Además de la administración de suplementos de calcio y vitamina D se han evaluado diferentes intervenciones farmacológicas en sujetos con factores de riesgo de osteoporosis. En este sentido, mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo y criterios densitométricos de osteopenia son susceptibles de recibir un tratamiento preventivo. Así, los estrógenos, el etidronato, el alendronato y el raloxifeno han demostrado ser eficaces²⁴⁻²⁷ en la prevención de la pérdida de masa ósea. Sin embargo, considerando sus posibles efectos secundarios y el elevado número de pacientes que es necesario (NNT) tratar para prevenir una fractura, su empleo debe limitarse a casos concretos, excepto si el tratamiento se justifica por otros factores diferentes al de la prevención de la osteoporosis. Consideración independiente merecen los pacientes que requieran tratamiento con glucocorticoides durante períodos prolongados (7,5 mg de prednisona o equivalente durante más de 3 semanas). En estos casos la intervención farmacológica con bisfosfonatos (alendronato o risendronato) ha demostrado ser efectiva²⁸.

Aspectos terapéuticos

Estrógenos

La terapia sustitutiva estrogénica (TSE) iniciada al comienzo de la menopausia ha demostrado que consigue una eficaz reducción de la pérdida ósea, y es de utilidad en el mantenimiento o incremento de la DMO^{29,30}. Los datos indican que la eficacia es mayor cuando la terapia estrogénica se inicia en forma temprana, en los primeros 5 años tras el inicio de la menopausia, y cuando se mantiene durante al menos 10 años³¹. Se ha observado, además, que puede existir un menor efecto beneficioso cuando esta terapia se inicia a edades más avanzadas, hecho no sorprendente frente a la hipótesis de que los componentes no estrogénicos de la pérdida ósea (factores genéticos, deficiencia de calcio y vitamina D, estilo de vida, etc.) se tornan de mayor importancia en las últimas décadas de la vida³². Sin embargo, los efectos de la TSE sobre la reducción de fracturas osteoporóticas se han derivado de análisis observacionales más que de ensayos clínicos aleatorios³³. Un reciente metaanálisis señala que cuando el tratamiento se inicia antes de los 60 años tiene eficacia en la reducción de las fracturas no vertebrales³⁴. Además, debe tenerse en consideración que la TSE induce un ligero pero significativo incremento del riesgo de cáncer de mama, más evidente en tratamientos prolongados, y también de enfermedad tromboembólica^{33,35}. En los últimos años algunas líneas de investigación han examinado los resultados sobre la DMO de la utilización de dosis menores de estrógenos, que se asocian con una menor incidencia de efectos adversos, aunque su eficacia antifracturaria no está demostrada^{36,37}.

Calcitonina

La calcitonina posee numerosos efectos sobre el funcionamiento de los osteoclastos que resultan en una menor resorción ósea, con la consecuente disminución de la pérdida ósea^{38,39}. Las observaciones sobre sus efectos favorables sobre la DMO comenzaron a principios de la década de los setenta, y en la actualidad se dispone de varias fuentes y formulaciones, de las cuales la más potente es la calcitonina sintética de salmón⁴⁰.

El principal estudio realizado para determinar la eficacia antifracturaria de la calcitonina es el denominado estudio PROOF (Prevent Recurrent of Osteoporotic Fractures)^{41,42}. En este ensayo aleatorio y controlado con placebo, se incluyó a 1.255 mujeres posmenopáusicas con *T-score* ≤ 2 DE en columna lumbar y al menos una fractura vertebral, aleatorizadas a calcitonina nasal 100, 200 o 400 U/día o a placebo. Se observaron incrementos de la DMO lumbar en todos los grupos comparados con placebo, y resultados que fueron estadísticamente significativos a uno y 2 años, aunque sólo en el grupo de 400 U/día se evi-

denció una ganancia relevante a los 3 años; además no hubo diferencias significativas entre grupos a los 5 años. En el grupo de 200 U/día se puso de manifiesto una reducción del 33% (RR: 0,67; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,47-0,97) del riesgo de nuevas fracturas vertebrales. No se observaron diferencias significativas en los grupos de 100 y 400 U/día, hecho que no tiene una clara explicación ya que el de 400 U/día experimentó similares incrementos de DMO que el grupo de 200 U/día. El significado de estos resultados se cuestiona por la elevada proporción de pérdida de seguimiento, que alcanzó el 59% de las pacientes en el momento del cierre del estudio. Aunque la calcitonina nasal tiene modestos efectos sobre la DMO presenta la ventajas de una relativamente sencilla administración en dosis diaria única, sin relación con las comidas y un buen perfil de seguridad.

Bisfosfonatos

El alendronato es un aminobisfosfonato con eficacia demostrada para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, el tratamiento de la enfermedad de Paget, la osteoporosis del varón y la inducida por glucocorticoides.

El Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Group⁴³⁻⁴⁵ demostró, tras un período de seguimiento de 3 años, que el uso de alendronato en dosis de 10 mg/día resulta en incrementos significativos de la DMO del cuello femoral (5,9%), el trocánter (7,8%), y la columna lumbar (8,8%) y corporal total (2,5%), comparado con placebo. Evaluaciones posteriores de esta cohorte han demostrado ganancias de DMO superiores al 11% a 7 años. Los datos disponibles de diversos ensayos controlados aleatorios han demostrado la eficacia antifracturaria del alendronato. Así, en el denominado estudio FIT (Fracture Intervention Trial) el tratamiento con alendronato durante 3 años en 2.027 mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales preexistentes demostró una reducción del 47% (IC del 95%: 0,41-0,68) en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y del 51% (IC del 95%: 0,23-0,99) para fracturas de cadera⁴⁶. En un segundo brazo de este estudio posteriormente se comprobó cómo en mujeres posmenopáusicas con criterios densitométricos de osteoporosis, y sin fracturas prevalentes, el tratamiento disminuía de forma significativa el riesgo del conjunto de fracturas clínicas (RR: 0,64; IC del 95%: 0,50-0,84)⁴⁷. Estos resultados han sido confirmados en sucesivos ensayos controlados aleatorios y metaanálisis^{48,49}. Por otro lado, estudios recientes evidencian que la eficacia de la administración intermitente de alendronato es similar a la administración diaria, al menos en términos de DMO. Así, en un ensayo controlado aleatorio de un año de duración los efectos de alendronato, 70 mg/semana, 35 mg/dos veces semana y 10 mg/día, fueron comparables en 1.200 mujeres

posmenopáusicas con osteoporosis⁵⁰. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue similar con todas las pautas de tratamiento, aunque los efectos clínicamente más graves sólo se observaron en el grupo que recibió alendronato diario (1,4%). Los investigadores asumieron que probablemente las dosis semanales de alendronato serían mejor toleradas que las dosis diarias, con una eficacia similar.

El risedronato es un aminobisfosfonato que ha demostrado eficacia para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, la inducida por glucocorticoides y para el tratamiento de la enfermedad de Paget. El Vertebral Efficacy With Risedronate consistió en dos ensayos: uno multinacional (VERT-MN) y otro norteamericano (VERT-NA), que incluyeron a pacientes postmenopáusicas con osteoporosis establecida (1.226 y 2.458 respectivamente) aleatorizadas a risedronato, 2,5 y 5 mg diarios, o a placebo durante 3 años^{51,52}. En el VERT-MN, el risedronato 5 mg/día evidenció una significativa reducción de la incidencia de fracturas vertebrales, del 61% (IC del 95%: 0,22-0,68) al primer año y 49% a los 3 años (IC del 95%: 0,36-0,73), y también disminución no significativa del riesgo de fracturas no vertebrales del 33% (IC del 95%: 0,44-1,04). Se observaron incrementos significativos de la DMO frente a placebo en columna lumbar (7,1%), cuello femoral (2,1%), trocánter (5,1%) y radio medial (0,4%). Resultados similares fueron obtenidos en el análisis del VERT-NA. En ambos estudios no hubo diferencias en la incidencia de episodios adversos entre el grupo tratado y el grupo placebo, demostrando la seguridad del risedronato en pacientes con osteoporosis establecida. En el Hip Intervention Program (HIP), McClung et al⁵³ evaluaron la eficacia del risedronato, 2,5 y 5 mg/día, frente a placebo sobre el riesgo de fracturas de cadera en dos grupos de mujeres tratadas ambulatoriamente: el primero con 5.445 pacientes entre 70 y 79 años, y el segundo con 3.886 mujeres mayores de 80 años; todas con *T-score* menor de -4 DE en el cuello femoral o menor de -3 DE y al menos un factor de riesgo de fractura de cadera diferente de la DMO. En la evaluación a 3 años, la incidencia de fracturas de cadera en el grupo tratado de 70-79 años fue del 1,9% comparado con el 3,2% del grupo placebo. En el grupo de mujeres mayores de 80 años se observó una reducción del riesgo del 20%. En el total de la población estudiada, el risedronato puso de manifiesto una disminución de la incidencia de fracturas no vertebrales y unos incrementos significativos de la DMO en el cuello femoral y el trocánter, sin cambios en el grupo tratado con placebo. Utilizando la estimación de supervivencia Kaplan-Meier, el riesgo de presentar una fractura de cadera en el grupo 70-79 años se redujo un 50% en las tratadas con 2,5 mg/día (RR: 0,5; IC del 95%: 0,3-0,9) y en un 30% en el grupo que recibió 5 mg/día (RR: 0,7; IC del 95%: 0,4-1,1) frente a placebo. La terapia con risedronato

redujo el riesgo de fracturas de cadera en mujeres an-
cianas con osteoporosis pero no fue más efectiva que
los suplementos de calcio más vitamina D en mujeres
con factores de riesgo clínico pero sin baja DMO en
cuello femoral.

Raloxifeno

La investigación de alternativas más aceptables y se-
guras a la clásica terapia hormonal sustitutiva (THS)
en mujeres posmenopáusicas ha conducido al desarro-
llo de una nueva generación de fármacos que se cono-
cen como moduladores selectivos del receptor de es-
trógenos (SERM)⁵⁴. En su perfil más favorable, estos
fármacos deberían reproducir los efectos beneficiosos
de los estrógenos sobre el esqueleto y el sistema car-
diovascular, pero evitando los efectos agonistas sobre
el tejido mamario y el endometrio⁵⁵. En la actualidad el
raloxifeno es el único SERM con indicación aprobada
para la prevención y tratamiento de la osteoporosis
posmenopáusica⁵⁶.

El ensayo clínico aleatorio más importante realizado
con raloxifeno es el que conocemos como estudio
MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evalua-
tion), que se diseñó para evaluar el efecto del raloxife-
no sobre las fracturas osteoporóticas en mujeres pos-
menopáusicas⁵⁷. En conjunto, se seleccionó a 7.705
mujeres procedentes de 25 países (incluyendo España)
que cumplían criterios de osteoporosis según la OMS,
y que fueron asignadas de forma aleatoria a tratamien-
to activo con raloxifeno (60 y 120 mg/día) o a place-
bo; todas las pacientes recibieron suplementos de cal-
cio y vitamina D. En el análisis a los 36 meses en el
grupo tratado con raloxifeno se evidenció una ganan-
cia de DMO entre el 2 y el 3% frente al grupo placebo
en la columna y la cadera. Además, el riesgo de frac-
turas vertebrales detectadas clínicamente o por ra-
diografía disminuyó de un 30 a un 50% (IC del 95%:
0,5-0,8) en las mujeres tratadas con raloxifeno, reduc-
ción que fue estadísticamente significativa en mujeres
con fracturas vertebrales previas al inicio del estudio y
sin ellas. En el subgrupo de pacientes con osteoporo-
sis establecida (fracturas vertebrales preexistentes) el
NNT para evitar una nueva fractura vertebral fue só-
lo de 16 y 10 para las dos dosis citadas. El estudio
MORE no evidenció una reducción significativa, tras
3 años de tratamiento, para el conjunto de fracturas no
vertebrales, ni específicamente para fractura de cade-
ra. Los resultados de seguridad a 40 meses demostra-
ron que las mujeres que recibieron raloxifeno presen-
taron un incremento en el riesgo de sufrir trombosis
venosa profunda (RR: 3,1; IC del 95%: 1,5-6,2), un
riesgo similar al descrito por el uso de estrógenos. Sin
embargo, el raloxifeno no causó sangrado vaginal ni
molestias en mamas. Los datos de 4 años de segui-
miento con mamografías periódicas revelaron una re-
ducción del riesgo de cáncer de mama invasor del

72% respecto al placebo (RR: 0,28; IC del 95%: 0,17-
0,46), y específicamente del 84% (RR: 0,16; IC del
95%: 0,09-0,30) para carcinomas con receptor de es-
trógenos positivo^{58,59}. Estudios recientes señalan que
el tratamiento con raloxifeno puede tener efectos car-
diovasculares beneficiosos en mujeres con factores de
riesgo⁶⁰.

Hormona paratiroidea

El tratamiento anabólico que se encuentra en una
fase más avanzada de desarrollo es la hormona para-
tiroidea nativa (hPTH 1-84), fragmentos de PTH
(hPTH 1-34) o los análogos de PTH. El elemento cla-
ve para comprender el efecto anabólico de esta hor-
mona es lo que se denomina "paradoja de la PTH".
Así, mientras valores elevados y sostenidos de PTH
son catabólicos para el hueso, su administración inter-
mitente a bajas dosis demuestra un potente efecto ana-
bólico⁶¹. La PTH funciona aumentando el número de
osteoblastos y su vida activa y disminuyendo la apop-
tosis de estas células. En concordancia con los estu-
dios en modelos animales los ensayos clínicos en hu-
manos han demostrado que la administración de PTH
subcutánea a dosis entre 20-50 µg/día a pacientes os-
teoporóticos aumenta la DMO de forma significativa
en diversas regiones esqueléticas⁶².

De todos estos ensayos el más relevante es el recién
mente publicado por Neer et al que utilizan hPTH 1-
34⁶³. En este ensayo aleatorio y controlado con placebo
se evaluaron dos dosis de PTH (20 y 40 µg) en 1.637
mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, con un
período de seguimiento medio de 21 meses. En las dos
dosis la DMO lumbar aumentó el 12-15% y la femoral
aproximadamente el 3%. Sin duda, lo más destacable
de este estudio fue la reducción del riesgo de fracturas
vertebrales y no vertebrales en las pacientes que si-
guieron tratamiento activo; así, el riesgo relativo de
fracturas vertebrales fue de 0,35 (IC del 95%: 0,22-
0,55) para la dosis de 20 µg y de 0,31 (IC del 95%:
0,19-0,50) para la dosis de 40 µg. En cuanto a las frac-
turas no vertebrales el riesgo relativo fue de 0,46 (IC
del 95%: 0,25-0,88) en ambas dosis de PTH. El trata-
miento con rhPTH 1-34 fue bien tolerado y los princi-
pales acontecimientos adversos fueron la aparición de
náuseas y cefalea en el grupo de 40 µg/día. El 9% de
los pacientes tratados con 20 µg/día y el 26% de los
del grupo de 40 µg/día presentaron, en alguna ocasión,
elevaciones del calcio sérico superiores a 10,6 mg/dl,
que requirieron ajustes en la dosis de calcio o PTH.
Además, la calciuria media aumentó en 30 mg/día y
las concentraciones de ácido úrico, entre un 13 y un
25%. Sin embargo, no hubo diferencias frente a place-
bo en relación con episodios de urolitiasis o gota.

Otros ensayos clínicos a menor escala han evaluado
la utilidad del tratamiento con rhPTH 1-34 en varones
con osteoporosis idiopática del varón o en mujeres

con osteoporosis inducida por glucocorticoides. En ambos casos el tratamiento con PTH promovió sustanciales aumentos de la DMO axial en estos procesos específicos^{64,65}. Además, estudios recientes han aportado nueva información sobre cambios histomorfométricos en el hueso de mujeres posmenopáusicas y en varones tras tratamiento con PTH⁶⁶. Así, aplicando nuevas tecnologías como la microtomografía computarizada (micro-TC) se ha comprobado cómo aumenta el área trabecular y la anchura cortical sin incremento de la porosidad cortical, así como una espectacular mejoría de la conectividad trabecular. Por tanto, estos datos indican que el tratamiento con PTH no sólo acrecienta la masa ósea sino que también mejora un aspecto fundamental como la calidad ósea.

Conclusiones y perspectivas

La consideración de la osteoporosis como un verdadero problema de salud pública justifica la implementación de medidas preventivas y terapéuticas eficaces. Así, el objetivo primario debe ser prevenir la primera fractura y preservar la integridad ósea, aumentando la masa ósea y mejorando la calidad de hueso. Los suplementos de calcio y vitamina D deben ser recomendados dentro de las medidas preventivas en todos los individuos con riesgo y, de forma complementaria, cuando se indiquen fármacos antiosteoporóticos. La evidencia disponible aporta resultados satisfactorios con los fármacos antirresortivos utilizados en la actualidad. Además, la próxima comercialización de agentes anabólicos eficaces y seguros permitirá establecer pautas combinadas de tratamiento que modifiquen de forma sustancial el curso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
2. Ray NF, Chan JK, Thamer, M. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from The National Osteoporosis Foundation. J Bone Miner Res 1997;12:24-35.
3. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 1998.
4. Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de Práctica Clínica. 2001. Disponible en: <http://www.seiommm.org>
5. Faulkner KB. Bone matters: Are density increases necessary to reduce fracture risk? J Bone Miner Res 2000;15:183-7.
6. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresortive agents are related to changes in bone density. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:231-6.
7. Melton LJ III, Alkinson EJ, Cooper C. Vertebral fractures predict subsequent fractures. Osteoporos Int 1999;10:214-21.
8. Black DM, Arden NK, Palermo L, for the Study of Osteoporosis Fractures Research Group. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. J Bone Mineral Res 1999;14:821-8.
9. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Cauley JA. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001; 285:320-3.
10. Endsrud KE, Thompson DE (Fracture Intervention Trial Research Group) Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. J Am Geriatr Soc 2000;48:241-9.
11. Bauer DC. Osteoporotic fractures: ignorance is bliss? Am J Med 2000;109:338-9.
12. Freedman KB, Kaplan FS, Bilker WB. Treatment of osteoporosis: are physicians missing an opportunity? J Bone Joint Surg Am. 2000;82A:1063-70.
13. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO Technical Report Series n.º 843.
14. AACE 2001 Medical Guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. Endocr Prac 2001;7:294-312.
15. Riis B, Thomsen K, Christiansen C. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? A double-blind controlled clinical study. N Engl J Med 1987;316:173.
16. Grainge MJ, Coupland CA, Cliffe SJ, Chilvers CE, Hosing DJ (Nottingham EPIC Study Group). Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption, and bone mineral density in postmenopausal women. Osteoporos Int 1998;8:355-63.
17. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F. Vitamin D3 calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992; 327:1637.
18. Mezquita Raya P, Muñoz-Torres M. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. J Bone Miner Res 2001;16:1408-15.
19. Prince RL, Smith M, Dick M. Prevention of postmenopausal osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. N Engl J Med 1991;325:1189.
20. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. J Clin Invest 1997; 100:1755.
21. Behre HM, Kliesch S, Leifke E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2386.
22. Muñoz-Torres M, Mezquita Raya P. The contribution of IGF-I to skeletal integrity in postmenopausal women. Clin Endocrinol 2001;55:759-66.
23. Ortego M, Muñoz-Torres M. Bone mineral density, sex steroids, and mineral metabolism in premenopausal smokers. Calcif Tissue Int 1994;55:403-7.
24. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in post menopausal women. N Engl J Med 1997;337:1641-7.
25. Herd RJ, Balena R, Blake GM, Ryan PJ, Fogelman I. The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. Am J Med 1997;103:92-9.
26. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:396-402.
27. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Raun P, Wasnick R, Ross P, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. N Eng J Med. 1998;338: 485-92.

28. AACE clinical practice guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Flo Med Assoc* 1996; 83:552-65.
29. Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporos Int* 1995; 5:23-9.
30. Santoro N, Miller NT. Menopause and the menopausal state. *Curr Pract Med* 1998;1:423-8.
31. Muñoz-Torres M, Mezquita P. Nuevos planteamientos en el papel de los estrógenos sobre el metabolismo óseo. *Med Clíin (Barc)* 1999;113:292-3.
32. Rosen CJ, Kessenich CR. The pathophysiology and treatment of postmenopausal osteoporosis: an evidence-based approach to estrogen replacement therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:295-311.
33. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001;345:34-40.
34. Torgenson D, Bell Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891-7.
35. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276-85.
36. Genant HK, Lucas J, Weiss S. For the Estratab/Osteoporosis Study Group. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium and lipid levels. *Arch Intern Med* 1997;157:2609-15.
37. Recker RR, Davis KM, Dowd RM. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:897-904.
38. Avioli LV. The role of calcitonin in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:411-8.
39. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305:556-61.
40. Muñoz Torres M, Mezquita P. La calcitonina. *Drugs Today* 1999;35(Suppl 1):1-12.
41. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, for The PROOF Study Group. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
42. Cummings SR, Chapurlat RD. What PROOF proves about calcitonin and clinical trials. *Am J Med* 2000;109:330-1.
43. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J. For The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
44. Favus M, Emkey R, Leite M. Five-year treatment of osteoporosis in postmenopausal women with oral alendronate: effects on bone mass and turnover and safety. *J Bone Miner Res* 1997;12(Suppl 1):S150.
45. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, for the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15.
46. Black DM, Cummings SR, Karf DB. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
47. Cummings SR, Black DM, Thompson DE. Effect of alendronate on risk fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998;280:2077-82.
48. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Muñoz-Torres M. A multinational randomized trial of the effects of Alendronate on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FOSIT Study. *Osteoporos International* 1999;9:461-8.
49. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E. Prevention of non-vertebral fractures by alendronate: a meta-analysis. *JAMA* 1997;277:1159-64.
50. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, for the Alendronate Once-Weekly Study Group. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:1-12.
51. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH. For The Vertebral Efficacy With Risendronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporosis Int 2000;11:83-91.
52. Harris ST, Watts NB, Genant HK, for the Vertebral Efficacy With Risendronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
53. McClung MR, Gensens P, Miller PD, for the Hip Intervention Program Study Group. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
54. Muñoz-Torres M, Mezquita P, López-Rodríguez F. Moduladores selectivos de los receptores estrógenicos. En: Díaz Curiel M, editor. Actualización de Osteoporosis. Madrid: Fondo Editorial FHOEMO, 2001; p. 135-43.
55. Spencer CP, Morris EP, Rymer JM. Selective estrogen receptor modulators: women's panacea for the next millennium? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:763-70.
56. Balfour JA, Goa KL. Raloxifene. *Drugs Aging* 1998;12:335-41.
57. Ettinger B, Black DM, Mirtlak BH, for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
58. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-97.
59. Cauley JA, Norton L, Lippman ME. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-34.
60. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2002;287:847-57.
61. Cosman F, Lindsay R. Is parathyroid hormone a therapeutic option for osteoporosis? A review of the clinical evidence. *Calcif Tissue Int* 1998;62:475-80.
62. Morley P, Whitfield JF, Willick GE. Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2001;7: 671-87.
63. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR. 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.
64. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069-76.
65. Lane NE, Sánchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid-hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
66. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Wolfert L, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1846-53.