

Agentes anabólicos óseos para el tratamiento de osteoporosis

J.M. QUESADA

Unidad de Metabolismo Mineral. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

BONE ANABOLIC AGENTS FOR OSTEOPOROSIS TREATMENT

The concept of anabolic treatment in osteoporosis is entirely different from inhibition of bone resorption. Anabolic agents directly stimulate bone formation. Inherent in this concept is the potential for anabolic agents to increase bone mass to a far greater extent than antiresorptive drugs.

The present article reviews several anabolic therapies used in osteoporosis, including fluoride, growth hormone, insulin-like growth factor-I, parathyroid hormone, statins and strontium. Of these, parathyroid hormone (PTH) and strontium have emerged as the new paradigms in osteoporosis treatment. The Food and Drug Administration has authorized PTH for osteoporosis treatment, strontium therapy has recently been demonstrated to reduce fracture risk at spine and hip and the potential of statins in osteoporosis treatment is currently being evaluated.

Key words: Osteoporosis. Fluoride. Growth hormone. Insulin-like growth factor-I. Parathyroid hormone. Strontium. Statins.

El concepto de tratamiento anabólico en osteoporosis es completamente diferente de la inhibición de la resorción ósea. Los agentes anabolizantes óseos estimulan directamente la formación ósea. Inherente a este concepto es el gran potencial de los fármacos anabólicos para aumentar la masa ósea y disminuir las fracturas osteoporóticas, mucho más que lo pueden hacer los fármacos antirresorptivos.

Revisamos los agentes anabólicos evaluados previamente; el flúor, primer agente anabólico empleado en el tratamiento de la osteoporosis; la hormona de crecimiento y la somatomedina C o factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, con especial interés por los nuevos paradigmas emergentes en el tratamiento de la osteoporosis: la hormona paratiroidea, aprobada por la Food and Drug Administration para la indicación de osteoporosis; el estroncio, que recientemente ha demostrado su capacidad de reducir fracturas osteoporóticas, y las estatinas, cuyo potencial en la osteoporosis está en evaluación.

Palabras clave: Osteoporosis. Flúor. Hormona de crecimiento. Somatomedina C. Hormona paratiroidea. Estroncio. Estatinas.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética frecuente y grave, caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a un riesgo aumentado de fractura¹. La resistencia ósea refleja fundamentalmente la integración de la densidad y la calidad óseas. La densidad ósea viene expresada como gramos de mineral por área o volumen, y en un individuo dado se determina por el máximo de masa ósea y por la cantidad de pérdida ósea a lo largo de la vida. La calidad ósea integra arquitectura, el recambio óseo, la acumulación de lesiones (es decir, microfracturas) y la mineralización ósea. La fractura ocurre cuando una fuerza inductora de rotura, como un traumatismo, se aplica sobre un hueso osteoporótico.

Por tanto, la osteoporosis es un factor significativo de riesgo de fractura, si bien debe distinguirse entre los factores de riesgo que afectan al metabolismo óseo y los de fractura^{2,3}.

El envejecimiento del esqueleto comienza a partir del final de la segunda década y se acompaña de una disminución en la masa ósea. La densidad mineral ósea disminuye porque el volumen de hueso extraído por los osteoclastos es mayor que el reemplazado por los osteoblastos durante el ciclo de remodelado óseo. Este balance óseo negativo en el lugar de remodelado o unidad básica multicelular (BMU) comienza al acabar la menopausia, o quizá

Manuscrito recibido el 12-03-2004; aceptado para su publicación el 14-04-2004.

apenas acaba el crecimiento. Constituye el principio básico de la pérdida de hueso y del desgaste progresivo de la arquitectura esquelética, que está caracterizada por el adelgazamiento cortical, la porosidad intracortical, el adelgazamiento trabecular y la pérdida de la conectividad.

En la madurez de la mujer, tras la menopausia, como consecuencia del déficit estrogénico, el remodelado óseo aumenta.

El déficit estrogénico potencia el balance óseo negativo y alarga la duración de los osteoclastos, que pueden excavar una laguna más profunda, y disminuye la supervivencia del osteoblasto y, por tanto, el hueso formado en una cavidad ya más profunda⁴.

Además de la pérdida de hueso que ocasiona la falta de balance entre la resorción y la formación, se produce una pérdida de masa mineral al reemplazarse hueso más viejo y más densamente mineralizado por uno más joven y menos mineralizado; en estados de alto remodelado, el hueso en gran parte es más joven, y por tanto su contenido mineral es menor.

Por ello, tras la menopausia, existen 3 mecanismos que condicionan un aumento en la pérdida de masa ósea y su contenido mineral:

- Existe un aumento en la frecuencia de activación o tasa de remodelado de las BMU.
- Se produce un balance más negativo dentro de cada una de las BMU.
- A medida que el hueso nuevo reemplaza al viejo en cada una de las BMU, existe menos hueso mineral⁵.

La base terapéutica de la osteoporosis, además del calcio y la vitamina D, son los fármacos antirresortivos, la calcitonina, los bifosfonatos, los estrógenos y los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM). Los agentes antirresortivos reducen la tasa de remodelado óseo. Se excavan menos lugares sobre la superficie endosteal, sea trabecular, endocortical o intracortical, por lo que se recambia menos volumen del esqueleto mineralizado. *Remodelado* y *recambio* no son sinónimos y no deben emplearse de forma intercambiable como sucede con frecuencia.

La tasa de remodelado óseo reducida da como resultado una desaceleración de la tasa adelgazamiento y perforación trabecular, así como del adelgazamiento y la porosidad cortical. El recambio reducido de la masa esquelética lleva a un aumento del contenido mineral del hueso existente. Las osteonas más viejas en distintas etapas de mineralización secundaria no son ya removidas ni sustituidas por hueso joven. En lugar de eso, experimentan una mineralización más completa y se cargan más densamente con mineral; así, los agentes antirresortivos afrontan los 3 mecanismos que causan pérdida de hueso:

- Reducen la tasa de remodelado.
- Pueden reducir el balance negativo en las BMU.
- Aumentan el contenido mineral óseo del hueso.

Sin embargo, no existe evidencia de que los fármacos antirresortivos eliminen el balance negativo o lo transformen en positivo.

Los fármacos antirresortivos enlentecen la progresión de la fragilidad ósea, reduciendo la tasa de remodelado, pero no potencian la etapa de incremento en la masa ósea; por el contrario, la masa ósea continúa decreciendo aunque más lentamente, mientras que su contenido mineral aumenta, porque el recambio óseo se reduce. El aumento en el contenido mineral del hueso existente puede responder, al menos parcialmente, de la reducción temprana que ocurre con este tratamiento en el riesgo de fractura. En el momento presente no sabemos si la persistencia del incremento en la mineralización reduce o aumenta la fragilidad ósea a largo plazo⁶.

Por tanto, los agentes antirresortivos no restauran la resistencia del hueso, ni aumentan su masa y la remodelan a su forma arquitectural original, sino que aumentan el contenido mineral, tanto más cuanto más lentamente disminuyen la masa total de hueso.

El tratamiento antirreabsortivo para prevenir las fracturas osteoporóticas es un dogma, tanto para la aproximación diagnóstica como terapéutica a la enfermedad; pese a que los fármacos antirresortivos incrementan moderadamente, menos de un 10%, la densidad mineral ósea (DMO, durante los primeros años de tratamiento, para luego alcanzar una meseta, por lo que rara vez normalizan la DMO, no restauran la estructura ósea perdida y aunque reducen entre un 30 y un 50% el riesgo de fracturas, no lo eliminan en su totalidad^{7,8}.

Los agentes anabólicos óseos retan a este paradigma vigente; estos fármacos actúan estimulando la formación ósea, aumentan la proliferación de los osteoblastos e inhiben su apoptosis. Consecuentemente, incrementan el recambio óseo; tanto sus precursores medulares como los osteoblastos liberan moléculas que también aumentan la osteoclastogénesis y la actividad del osteoclasto maduro. En resumen, el ciclo de remodelado óseo resulta activado por esta clase terapéutica⁹.

Los agentes anabólicos, al estimular la formación ósea, aumentan la masa ósea, restauran la microarquitectura esquelética y pueden reducir el riesgo de fractura de manera más importante que los agentes antirresortivos^{8,9}.

Al menos idealmente, el tratamiento antirreabsortivo debería emplearse para prevenir la osteoporosis, mientras que los agentes anabólicos óseos, solos o en combinación secuencial con los agentes antirresortivos, deberían usarse para tratar la enfermedad ya establecida o grave (fig. 1)⁹.

A continuación, revisamos los agentes anabólicos que se han estudiado en profundidad: el flúor, el primer agente anabólico empleado en el tratamiento de la osteoporosis; la hormona de crecimiento (GH), y la somatomedina C o factor de crecimiento

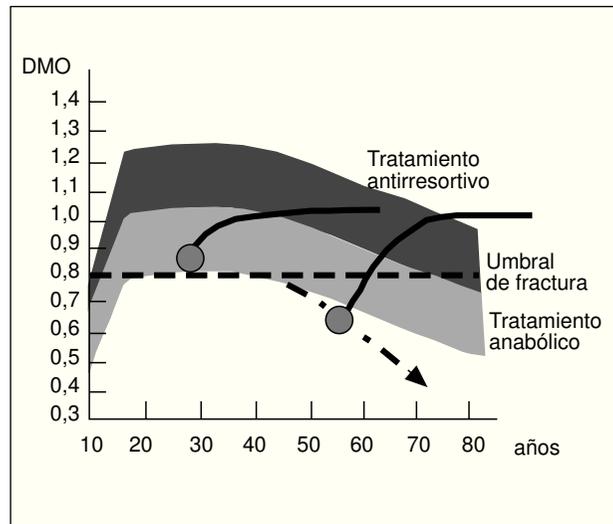


Fig. 1. Los tratamientos antirresortivos deberían emplearse para prevenir la osteoporosis, mientras que los agentes anabólicos óseos solos o en combinación secuencial con los agentes antirresortivos deberían emplearse para tratar la enfermedad, ya establecida o grave. DMO: densidad mineral ósea.

similar a la insulina tipo I (IGF-I), con especial interés y profundidad por los nuevos paradigmas emergentes en el tratamiento de la osteoporosis: la hormona paratiroidea (PTH), aprobada recientemente por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la osteoporosis; el estroncio, que recientemente ha demostrado su capacidad de disminución de fracturas en la osteoporosis, y por último las estatinas, cuyo potencial en osteoporosis está en evaluación.

FLÚOR

Es un oligoelemento imprescindible para el desarrollo y el crecimiento óseos, pero en exceso conduce a esclerosis ósea. El consumo de agua natural con concentración elevada en flúor aumenta la masa ósea, en un proceso denominado fluorosis. Este hecho indujo a su utilización en el tratamiento de la osteoporosis. Su empleo fue muy popular en algunos países de la Unión Europea, pero las expectativas generadas no se han hecho realidad. Además, las complicaciones asociadas a su empleo han relegado a este fármaco a una segunda o tercera línea, por lo que en España no está aprobado para su empleo en osteoporosis¹⁰.

El flúor actúa sobre los osteoblastos a través de una proteína G, que induce la fosforilación de la tiroxina, desencadenando así los acontecimientos que inducen a la proliferación celular; además, precisa factores de crecimiento óseo, principalmente IGF-I y el factor de crecimiento de transformación beta (TGF- β), por lo que se considera un potenciador de la proliferación

más que un inductor propiamente dicho. Al inhibir la defosforilación limitante, el flúor consigue que la proliferación inducida por los factores de crecimiento sea más potente y duradera¹⁰.

El flúor se absorbe en el intestino por un mecanismo pasivo que difiere según se administre en la forma de fluoruro sódico (FNa) o monofluorofosfato (MFF). La absorción es más rápida para el primero y depende en más del 50% de la secreción gástrica, o la presencia de comida o de calcio en el estómago; para el MFF es más prolongada en las formas de liberación lenta. La concentración sérica máxima se alcanza a las 3 h y en un 50% se deposita sobre hueso recién formado; se elimina por el riñón¹⁰.

Es necesario conseguir una concentración sérica de flúor entre 5 y 10 $\mu\text{g/l}$ para conseguir el efecto osteogénico; este estrecho umbral terapéutico es causa de múltiples problemas, porque cuando se administra a dosis elevadas provoca irritación gastrointestinal, con dolor epigástrico, náuseas y vómitos. Los preparados con cubierta entérica han disminuido esta complicación. El dolor periférico, periarticular, puede ser de intensidad grave en algunos casos, relacionado con fracturas de estrés más graves, en pacientes con osteoporosis más importante y en los que desarrollan elevación importante de la fosfatasa alcalina. El flúor, además, produce un balance negativo de calcio.

El FNa estimula intensamente la formación ósea e incrementa la DMO. Sin embargo, en ensayos clínicos aleatorizados que han empleado dosis altas de flúor, de 75 mg diarios que inducen un gran incremento en la DMO, del 35% en la columna y del 12% en la cadera, no han reducido la incidencia de fracturas o incluso la han aumentado¹¹.

La administración de FNa en formulaciones de liberación lenta administrando citrato de calcio en lugar de carbonato cálcico consiguió disminuir los efectos adversos y aumentó la DMO, aunque no tanto, y disminuyó el riesgo de fracturas vertebrales, sin modificar el riesgo de las no vertebrales¹².

La combinación del flúor y agentes antirresortivos, como estrógeno¹³ o bifosfonatos¹⁴, ha conducido a resultados prometedores. La administración en la forma de MFF descrita por Reginster et al¹⁵ disminuye las fracturas vertebrales sin que se incrementen las no vertebrales.

Pese a su gran potencial terapéutico inicial, los efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal y sobre el hueso cortical, con un posible incremento del riesgo de fracturas de cadera y dolor en las extremidades inferiores, que han sido minimizados mediante formulaciones más apropiadas del fluoruro, dosis menores y recubrimiento entérico, han descartado prácticamente el flúor para el tratamiento de la enfermedad¹⁶.

No obstante, se precisan nuevos ensayos clínicos para discernir si el flúor es aún un agente anabólico para emplear en el tratamiento de la osteoporosis.

HORMONA DE CRECIMIENTO Y SOMATOMEDINA C

La GH es liberada por la hipófisis en respuesta a péptidos liberadores de GH. Estimula la síntesis hepática y en otros órganos del IGF-I, que circula unido a proteínas ligadoras, y también es producido localmente, actuando como un factor importante paracrino y autocrino, para evitar la apoptosis y estimular la proliferación y diferenciación celular.

El esqueleto es el segundo lugar del organismo en cuanto a producción de IGF-I en el organismo, y su papel es promover la diferenciación y el crecimiento de los condrocitos epifisarios e incrementar la actividad osteoblástica. El IGF-I ejerce un papel crítico en el acoplamiento del recambio óseo, puesto que se acumula en la matriz y se libera durante la resorción ósea¹⁷.

Algunos estudios sugirieron que las concentraciones séricas y esqueléticas de IGF-I descendidos se relacionan con masa ósea baja, e incluso con riesgo aumentado de fractura¹⁸. Estos datos son el fundamento para considerar que la GH y la IGF-I podrían emplearse como agentes anabólicos en el tratamiento de la osteoporosis.

Sin embargo, la mayoría de los estudios que han empleado GH han sido decepcionantes, tanto en la osteoporosis relacionada con la edad¹⁹ como en la osteoporosis posmenopáusica²⁰. Los cambios en la DMO han sido modestos: no hay datos sobre fracturas y el tratamiento conduce a numerosos efectos adversos. Por el momento, el tratamiento con GH sólo parece indicado en pacientes que tienen déficit de GH.

La administración de IGF-I es, al menos teóricamente, más interesante, puesto que estimula la formación ósea más directamente que la GH, e incrementa los marcadores óseos de formación, sin grandes incrementos en los de resorción ni efectos adversos, como el síndrome del túnel carpiano o diabetes mellitus¹⁷. No obstante, como en el tratamiento con GH, su efecto intenso sobre otros órganos y sistemas resulta disuasorio para su empleo como tratamiento habitual de la osteoporosis.

En la actualidad, el estímulo de fármacos que incrementan el IGF-I óseo, como la PTH o el empleo de IGF-I/IGFBP-3, dirigido selectivamente al hueso, son las opciones terapéuticas más realistas.

HORMONA PARATIROIDEA

La PTH es el producto final de un proceso de síntesis que incluye 2 moléculas precursoras, la pre-PTH sintetizada por los ribosomas de las células principales de las glándulas paratiroides, que es partida por una endopeptidasa de la membrana interior del retículo endoplásmico. En segundo lugar, en el aparato de Golgi se elimina la secuencia aminoterminal "pro" y la PTH es secretada en respuesta a la disminución en los valores extracelulares de calcio, modulada por la concentración sérica de fósforo y calcitriol ($1\alpha,25$ dihidroxicolecalciferol)⁹.

El papel fisiológico primordial de la PTH (el mantenimiento constante de la concentración extracelular de calcio, con lo que aumenta la reabsorción renal de calcio y potencia la síntesis de calcitriol que dirige la absorción intestinal de calcio y, sobre todo, mediante la liberación de calcio desde el hueso, incrementando la resorción ósea⁹) hacía difícil entender el concepto de acción dual que sobre el hueso ejerce la PTH, mediada por los osteoblastos y sus precursores, donde la PTH puede inducir la resorción o la formación ósea en función de las circunstancias fisiopatológicas.

Sin embargo, hace 74 años, Bauer y Albright publicaron los primeros datos de que la PTH podía tener acciones anabólicas sobre el hueso²¹ y, en 1931, Pehue et al²² comunicaron la historia clínica de un niño de 8 años con un adenoma paratiroideo que murió por anemia debida a la obliteración de su médula ósea por hueso neoformado; poco tiempo después, Seyle, siguiendo las sugerencias de estos autores, inyectando pequeñas cantidades de extracto bovino de PTH de Lilly, observó que inducía ganancia ósea en crías de ratas^{23,24}.

Uno de los pioneros en esta investigación, Bülbring, animó a Parson a comenzar de nuevo el trabajo sobre los efectos anabólicos de la PTH. Finalmente, 3 equipos europeos en colaboración con Potts secuenciaron y sintetizaron la región aminoterminal 1-34 de la PTH²⁵ y la emplearon en un ensayo clínico^{26,27}.

Los resultados de este trabajo fueron alentadores, la formación ósea aumentó enormemente y el volumen óseo trabecular ilíaco pareció incrementarse en proporción a la respuesta formadora^{26,27}. Las dudas sobre los efectos adversos de la PTH en regiones periféricas (similares a las que habían surgido con relación al flúor en esa misma época) retrasaron el desarrollo de este fármaco, e hicieron que se planteara, de modo equivocado, que el tratamiento con PTH se debería acompañar de agentes antirresortivos para salvaguardar el hueso de esas zonas²⁸.

En cualquier caso, quedaba confirmado que el efecto de los fragmentos y análogos aminotermiales de la PTH y de la molécula completa sobre el hueso dependen de la dosis y del modo de administración; es anabólico cuando se efectúa de modo discontinuo a dosis altas transitorias, mientras que si se administran continuamente y a dosis altas incrementan la resorción ósea y elevan el calcio en sangre, como sucede en el hiperparatiroidismo primario, en lo que algunos autores han denominado la "paradoja de la PTH"²⁹.

La mayoría de la experiencia clínica con PTH como agente osteoanabólico se ha obtenido con el fragmento aminoterminal de la hormona paratiroidea 1-34 teriparatida sintética (shPTH₁₋₃₄) o recombinante (LY333334; *Forsteo*) (rhPTH₁₋₃₄), que está disponible como tratamiento de la osteoporosis en Estados Unidos y lo estará pronto en la Unión Europea y en España.

Se están desarrollando estudios con PTH intacta (rhPTH₁₋₈₄), otros fragmentos de la PTH como la

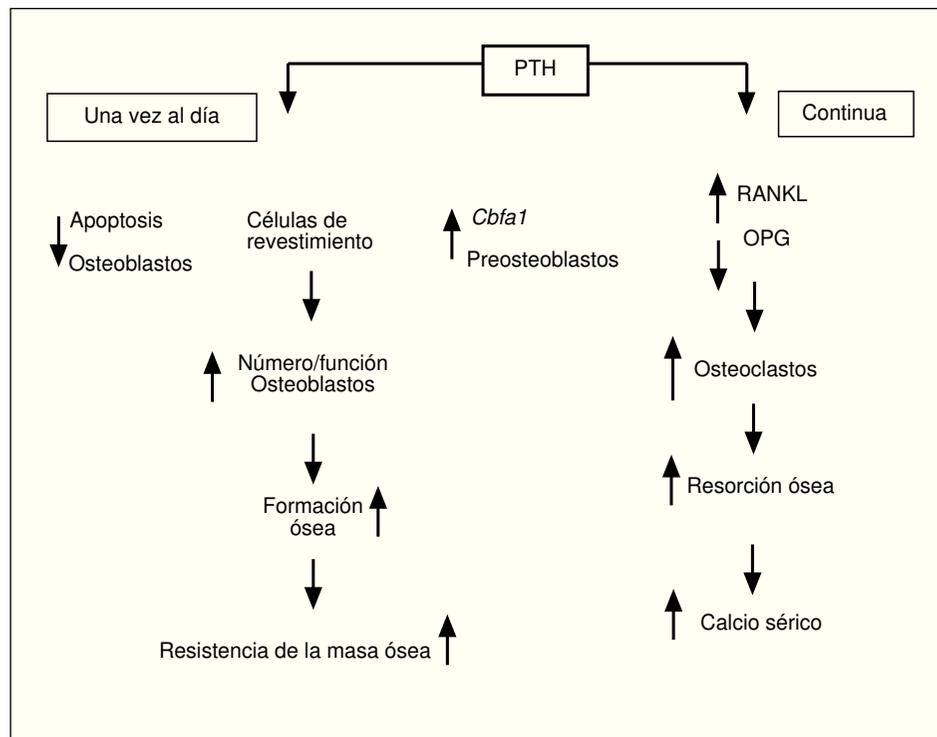


Fig. 2. Acción dual que en el hueso ejerce la hormona paratiroidea (PTH), mediada por los osteoblastos y sus precursores. La PTH continua induce la resorción mientras que una vez al día induce la formación ósea. *Cbfa1*: activador transcripcional de la diferenciación de los osteoblastos; OPG: osteoprotegerina; RANKL: receptor ligando del activador del NFκB.

hPTH₁₋₃₀, hPTH₁₋₃₈, hPTH₁₋₃₆, hPTH₁₋₃₁ (Ostabolin), con análogos de la PTH como la [Leu²⁷]cyclo(Glu²²-Lys²⁶)hPTH₁₋₃₁NH₂ (Ostabolin C) [Leu²⁷]cyclo(Glu²²-Lys²⁶)hPTH₁₋₂₈NH₂ de la PTHrP, así como calcilítics, que estimulan la secreción endógena de PTH de modo episódico²⁹.

Los osteoblastos y sus células estromales precursoras tienen un papel decisivo para dirigir las acciones catabólicas (resorción ósea) o anabólicas (formación ósea de la PTH), a través del receptor tipo 1 de la PTH (PTH1R), que comparte con la proteína relacionada con la PTH (PTHrP)³⁰.

El receptor PTH1R está acoplado con la enzima adenilato ciclasa y proteincinasa A a través de G_sα y mediante la familia de proteínas señalizadoras G_q a la fosfolipasa C, que corta un fosfolípido de membrana el fosfatidilinositol bifosfato-(4,5) a inositol-(1,4,5) trifosfato, que libera calcio de los almacenes, y diacilglicerol, que estimula la proteincinasa C. La mayoría de acciones son mediadas mediante la activación del sistema adenilato ciclasa, pero algunas requieren la activación del sistema fosfolipasa C^{9,30}.

La administración crónica o secreción aumentada de la PTH por hiperparatiroidismo primario o secundario produce un aumento en el número y la actividad de los osteoclastos, acompañado por la liberación de fosfatos y componentes de la matriz, como productos de la degradación del colágeno. Paradójicamente cuando se administra de modo intermitente la PTH, conduce a la formación de cantidades aumentadas de hueso trabecular^{9,31}.

La PTH, incluso administrada en períodos cortos, actúa sobre los receptores que comparte con el PTHrP o PTHR-1 en las células osteoblásticas, los osteocitos, las células de estirpe osteoblástica y las planas de revestimiento, induciendo la producción del factor estimulador de colonias de macrófagos y RANKL (ligando del receptor activador del NFκB), inhibiendo la expresión de osteoprotegerina, y así estimula la osteoclastogénesis y la actividad de osteoclastos maduros³¹. También expresa receptores PTH/PTHrP (PTH1R), células hematológicas capaces de diferenciar a osteoclastos, pero no son necesarios o suficientes para la estimulación osteoclástica por la PTH³².

El ligando del RANK (RANKL) es un miembro de la familia de proteínas del factor de necrosis tumoral anclada en la membrana de los osteoblastos que se une con el RANK, miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, expresados en preosteoclastos y osteoclastos que, en presencia del factor estimulador de colonias de macrófagos, diferencian en osteoclastos maduros. La OPG es un receptor "señuelo" soluble con homología con el RANK y otros miembros de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, que compite con el RANKL en su unión con el RANK, por lo que tiene una gran trascendencia en la comunicación (y función) entre los osteoblastos y los osteoclastos (fig. 2)³³.

Cuando el estímulo con PTH se prolonga más de una hora, la producción por los osteoblastos de factor del crecimiento de los fibroblastos-2 (FGF-2) y de IGF-I continúa elevada, pero menos que en las fases iniciales (ver más adelante), y comienzan a secretarse proteínas

ligadoras del IGF que impiden que el IGF-I alcance sus receptores para prolongar la vida de los osteoblastos³⁴. Además del bloqueo de la IGF-I, comienza la destrucción de la matriz ósea por la colagenasa-3, activada cuando el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF-2) alcanza un valor crítico³⁵. La exposición excesiva a la PTH también estimula la degradación de la proteína Cbfa 1, que bloquea genes específicos de los osteoblastos, como la osteoprotegerina³⁵; además, sobre los osteoblastos induce la síntesis de RANKL, interleucina-6 e interleucina-11, la consecuencia global es la acumulación de osteoblastos que “paradójicamente” no pueden fabricar matriz ósea y que además la destruyen y generan osteoclastos que potencian la resorción ósea y producen una pérdida neta de hueso³⁴.

Los mecanismos por los cuales la PTH aumenta la formación del hueso es más compleja de explicar, aunque apasionante: aumenta el número de células osteoprogenitoras³⁴ mediante la disminución de la apoptosis de los preosteoblastos y los osteoblastos^{35,36} y el aumento de la proliferación de los osteoblastos³⁷, convirtiendo las células planas de revestimiento en osteoblastos activos (fig. 2)³⁸.

La PTH cambia la actividad de los osteoblastos maduros, inhibe la producción de colágeno y otras proteínas de la matriz, en parte dirigiendo el factor de transcripción Cbfa-1 a la destrucción mediada por proteosomas³⁴.

La acción prominente de la PTH *ex vivo* para aumentar la formación del hueso se produce por el aumento en la producción por los osteoblastos de factores de crecimiento como IGF-1 y FGF-2, además de factores de crecimiento liberados desde la matriz por la acción de los osteoclastos.

La fuente principal de osteoblastos del hueso son las células multipotenciales de la estroma que, por la expresión del gen *Cbfa1*, forman osteoblastos en lugar de adipocitos. Pero a esas células multipotenciales, o madre, no se les permite proliferar sin restricción; de otro modo se produciría hiperplasia o sarcoma. Su actividad proliferativa tiene que estar orientada a la necesidad continua de nuevos osteoblastos para el remodelado de las unidades básicas.

Para prevenir la diferenciación ectópica o prematura, la proliferación de los genes específicos de los osteoblastos cebados por *Cbfa-1* son refrenados por 2 proteínas denominadas *TWIST* y *TWIST-like Dermo-1*. Así, cuando un factor como la proteína ósea morfogenética-2 aparece después de la estimulación adecuada por *sonic hedgehog*, *indian hedgehog*, FGF, o estatinas, la célula precursora expresa otra proteína (Id-1), que anula primero la *TWIST* y luego la *dermo-1*, para comenzar la proliferación y dar rienda suelta a la maduración osteoblástica conducida por la *Cbfa-1*. Estas células rápidamente proliferantes son osteoprogenitoras inmaduras y no pueden responder a los estímulos de PTH porque no tienen receptores de PTH.

Sin embargo, sus descendientes, los osteoprogenitores maduros, ya expresan PTHR1 y se convierten en las primeras dianas osteoblásticas de la PTH.

La progenie de esas células se vuelve preosteoblastos lentamente proliferativos, y aparecen hasta 10 veces más receptores PTHR1. Después de su llegada al lugar de formación ósea, paran sus ciclos genéticos celulares, desmantelan su maquinaria proliferadora y se convierten en “osteoblastos posmitóticos”, que se suicidan por apoptosis cuando la construcción del hueso ha terminado y son obsoletos³⁴.

Otros osteoblastos se convierten en osteocitos encerrados en celdas minúsculas, conocidas como lagunas, en el hueso nuevo, donde desmantelan la maquinaria de formar hueso, se deshacen de la mayoría de los receptores PTHR1 y sirven como sensores de microlesiones. Sobre la superficie ósea los osteoblastos supervivientes se aplanan, para convertirse en células planas de revestimiento, que pueden convertirse de nuevo en osteoblastos ante estímulos adecuados, como la PTH.

Las células de estirpe osteoblástica que portan PTHR1 abarcan desde las osteoprogenitoras en la médula ósea, con sus receptores que comienzan a aparecer, hasta las dotadas de PTHR1 plenamente, como son los osteoblastos funcionantes en las cavidades que se están reconstruyendo, pasando por los osteocitos y las células de revestimiento escasamente dotadas de receptores PTHR1³⁰.

Por tanto, las dianas primarias de la PTH o de la teriparatide son las células portadoras de receptores que se encuentran en los lugares de excavación y construcción de hueso y los osteoblastos maduros que trabajan en las superficies trabeculares o endocorticales^{30,34}.

El adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) inducido por la PTH arranca pero no conduce el proceso osteogénico, y no estimula directamente las células osteoprogenitoras o los osteoblastos maduros a proliferar. En su lugar, estimula los genes de FGF-2 receptores de FGF-2, IGF-I y TGF- β 1 y TGF- β 2, así como a la PTHrp³⁴.

El AMPC, en respuesta a la PTH, estimula la expresión de *Cbfa1*, que conduce la diferenciación de los precursores que han comenzado a expresar PTHR1. La FGF-2 estimula la formación de precursores de osteoblastos que expresan receptores del FGF. El IGF-I liberado de los osteoblastos estimulados por la PTH también estimula la formación de células osteoprogenitoras, especialmente aquellas sin PTHR1 y las más inmaduras para fabricar su propio IGF-I³⁴.

Tanto el IGF-I como el FGF-2 inducidos por la PTH son los principales factores facilitadores de la llegada masiva de osteoblastos activos a las superficies trabeculares y endocorticales. El IGF-I también aumenta la producción de osteoblastos maduros y reduce su susceptibilidad a la apoptosis cuando afronta estímulos como ambientes ricos en fosfatos en los lugares de resorción, fosforilando e inactivando las proteínas promotoras de la apoptosis, como BAD Bcl-x1/Bcl-2, que liberan la proteína Bcl-X_L³⁴.

Las TGF- β fabricadas por las células estimuladas por PTH contribuyen a la osteogenia en asociación

con FGF-2 e IGF-I, para fomentar la proliferación de células osteoprogenitoras. Además, promueven la expresión de osteoprotegerina supresora de osteoclastos por los osteoblastos y las células madre osteoblásticas estromales.

El otro grupo de células, las maduras terminales, como las planas de revestimiento u osteocitos, pueden rejuvenecerse por estímulos repetidos con PTH (en respuesta de receptores PTHR1, si los tienen, o a factores como el FGF-2, el IGF-I y el TGF- β secretados por los preosteoblastos u osteoblastos maduros densamente poblados de receptores PTHR1), hasta un estadio anterior, sin proliferar, pasando a osteoblastos maduros fabricantes de hueso. Cuando las señales de la PTH desaparecen, estas células guardan su maquinaria y se convierten en células planas de nuevo,

En los últimos años han proliferado los estudios en animales, y más recientemente en humanos, que han evidenciado que la PTH a dosis bajas de modo intermitente tiene un efecto positivo sobre el hueso, con estimulación rápida de la formación ósea, el tamaño, la estructura, la resistencia y el mantenimiento de la masa ósea trabecular en todos los lugares esqueléticos, y de mantenimiento o mejoría de la conectividad trabecular. La PTH también aumenta el grosor cortical, y añade hueso en la superficie endocortical y probablemente también en la superficie perióstica de gran importancia biomecánica.

Así, la PTH es capaz de mejorar la microarquitectura trabecular y la geometría cortical, así como de incrementar la resistencia esquelética estructural y la resistencia de materiales en todas las áreas anatómicas estudiadas (vertebral, metáfisis tibial y hueso cortical), lo que mejora significativamente la vulnerabilidad del riesgo de fracturas.

La administración de dosis bajas de PTH, por otra parte, causa estimulación rápida de la formación ósea, que da lugar a un incremento marcado de la formación y la resistencia óseas, mejorando la microarquitectura trabecular y la geometría cortical, así como a una disminución significativa del riesgo de sufrir fracturas vertebrales y no vertebrales³⁹⁻⁴⁶.

El objetivo de cualquier tratamiento en osteoporosis es la eficacia para disminuir fracturas. Neer et al⁴⁷ demostraron la eficacia de la PTH₁₋₃₄ en un trabajo rigurosamente diseñado y ejecutado sin abandonos y pocos efectos adversos graves, en 1.637 mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales previas distribuidas al azar con tratamiento de inyección subcutánea diaria con placebo o PTH₁₋₃₄ recombinante humana (rhPTH₁₋₃₄), a dosis de entre 20 y 40 μ g, durante una media de 21 meses, puesto que se terminó el tratamiento prematuramente. Aparecieron nuevas fracturas vertebrales en un 14% de las mujeres incluidas en el grupo placebo y en un 5 y un 4% de las mujeres incluidas en los grupos tratados con PTH₁₋₃₄, con una reducción del riesgo de fractura de 0,35 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,22-0,55) y 0,31 (IC del 95%, 0,19-0,50) a las dosis de 20 y 40 μ g, respectiva-

mente. Nuevas fracturas por fragilidad no vertebrales aparecieron en el 6% de mujeres del grupo placebo y el 3% en ambos grupos de las tratadas con PTH₁₋₃₄ (riesgo relativo [RR] = 0,47 y 0,46; IC del 95%, 0,25-0,88 y 0,25-0,86, respectivamente).

La representación gráfica acumulada de fracturas no vertebrales frente al tiempo de tratamiento en meses sugiere que la eficacia para evitar fracturas comienza a ser efectiva a partir del octavo mes de tratamiento. En análisis posteriores no se evidenció que la edad de los pacientes influyera sobre la eficacia para evitar fracturas, pero sí que los casos más graves tenían una reducción proporcional del riesgo de fractura⁴⁸.

En las pacientes tratadas con PTH, la DMO aumentó por encima de los controles en un 9 y un 13% en la columna lumbar y en un 3 y un 6% en el cuello femoral a las dosis citadas. Sin embargo, la dosis de 40 μ g de PTH₁₋₃₄ disminuyó la DMO un 2% en el antebrazo. Ambas dosis aumentaron entre el 2 y el 4% la DMO en el cuerpo total⁴⁷.

El tratamiento de mujeres posmenopáusicas con PTH₁₋₃₄ disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, aumenta la DMO vertebral, femoral y de cuerpo completo, y además resulta bien tolerado con efectos adversos menores como náuseas o vómitos.

La dosis de 40 μ g aumenta más la DMO que la administración de 20 μ g pero, dado un efecto semejante sobre la tasa de fracturas, los autores recomiendan la dosis menor para evitar efectos secundarios⁴⁷.

Este efecto antifractuario de la rhPTH₁₋₃₄ en mujeres menopáusicas fue confirmado, pese a las limitaciones metodológicas del estudio, por Cosman et al⁴⁹, en 54 mujeres estrogenizadas mediante tratamiento hormonal sustitutivo; efectuaron un ensayo en el que, a 27 mujeres durante los 3 años siguientes, administraron 400 U (25 μ g/diarios) de PTH₁₋₃₄. La incidencia de fracturas, evaluada como una reducción del 15% de la estatura, fue del 37,5% (tratamiento hormonal sustitutivo) frente al 8,3% (PTH + tratamiento hormonal sustitutivo), y cuando se evaluó como una reducción del 20% de la estatura fue del 35 frente al 0%. La DMO aumentó en un 13,4% en la columna, un 4,4% en la cadera total y un 3,7% en todo el cuerpo, y permaneció estable un año después del tratamiento.

El tratamiento con PTH se ha asociado con agentes antirresortivos con la idea de potenciar su efecto o impedir el desarrollo de efectos no deseados sobre esqueleto cortical. Esta asociación ha producido resultados contradictorios; así, se ha empleado PTH asociada a calcitriol para potenciar la absorción intestinal de calcio^{50,51}, a tratamientos cíclicos de calcitonina para controlar la resorción del hueso⁵² y a estrógenos en mujeres posmenopáusicas en tratamiento continuo^{53,54} o cíclico²⁹.

En un pequeño estudio de 30 mujeres posmenopáusicas aleatorizadas para recibir entre 1 y 2 años de tratamiento con suplementación de calcio frente a PTH₁₋₃₄ (400-500 U/día) más 0,25 μ g diarios de calcitriol se evidenció que la DMO espinal trabecular, medida por

tomografía cuantitativa computarizada, aumentaba 2,5 veces más que la DMO evaluada mediante densitometría de doble fotón en el grupo de las pacientes tratadas. Sin embargo, la disminución de la DMO cortical fue 3 veces mayor en el grupo tratado, la mayoría perdida en el primer año⁵⁰. Es interesante advertir que la DMO no disminuye con esta pauta terapéutica en varones⁵¹.

En un pequeño ensayo no controlado en 6 varones y 2 mujeres seleccionadas sobre la base de signos clínicos e histológicos de osteoporosis, la combinación de PTH₁₋₃₄ subcutánea (720 U/día) y calcitonina de salmón nasal (200 U/día) en ciclos alternativos produjo un incremento en el hueso trabecular sin cambios significativos en la DMO en el antebrazo⁵².

El efecto de la PTH₁₋₃₄ para prevenir la osteoporosis también se evaluó en mujeres con endometriosis tratadas con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). La administración de 40 µg diarios por vía subcutánea durante 6 meses a 20 mujeres tratadas con nafarelina prevenía la pérdida de masa ósea en la columna, sin efecto sobre la DMO en el antebrazo y con una discreta disminución en el cuello femoral⁵⁵.

La ausencia de diseños adecuados para evaluar el impacto sobre las fracturas hace que ninguno de estos regímenes parezca aportar nada destacable o incluso que sea peor que el tratamiento solo con rhPTH₁₋₃₄, a la dosis de 20 µg diarios administrados entre 18 y 21 meses^{47,48}. La posibilidad de que el efecto de la rhPTH₁₋₃₄ pueda mejorarse si se combina con calcitonina⁵⁴ o bifosfonatos⁵⁶, parece descartada.

Evaluando el efecto de la PTH₁₋₃₄ o la PTH₁₋₈₄ sobre los marcadores de remodelado óseo y sobre la masa ósea cortical y trabecular, como subrogados de su acción antiosteoporótica, en 238 mujeres en un estudio de 1 año⁵⁷ y en 83 varones en un estudio de 30 meses⁵⁸, se demuestra que el efecto beneficioso de la PTH sobre hueso puede ser disminuido por bifosfonatos (alendronato) si se administran asociados, pero más aún si se estaban administrando antes de comenzar el tratamiento con rhPTH₁₋₃₄, como se había demostrado previamente en animales⁵⁹⁻⁶¹.

La acción anabólica de la PTH está mediada en un remodelado activo, por lo que no se produce tan eficazmente cuando éste se suprime, con agentes antirresortivos.

En pacientes en tratamiento con bifosfonatos, probablemente debería esperarse, algún tiempo después de acabar con el tratamiento antes de efectuar este tratamiento secuencial con PTH⁶², aunque datos más recientes indican que este efecto podría ser superado por la PTH⁶³.

Las inyecciones diarias subcutáneas de PTH₁₋₃₄, suplementadas con calcio y vitamina D, inducen la formación de osteoblastos y previenen la apoptosis de osteoblastos; en consecuencia, se incrementa el número de osteoblastos funcionantes y la tasa de formación ósea nueva, lo que se traduce en un aumento de los marcadores óseos de formación (fosfatasa alcalina

ósea total y específica ósea, osteocalcina y péptido de extensión del procolágeno 1) desde tan sólo unas pocas semanas del comienzo de la administración de PTH, para alcanzar un máximo en 6 meses. Por otra parte, los marcadores de resorción ósea, como puentes piridolínicos o telopéptidos carboxiterminales, o aminotermiales del colágeno tipo 1, generalmente comienzan a aumentar de 2 a 4 meses después, y alcanzan el máximo 12 meses después.

Estos datos indican la existencia de una interesante "ventana anabólica" de entre 6 y 9 meses durante los cuales la PTH es anabólica al máximo^{19,64}. Este hecho podría explicar que el incremento inducido por la PTH sobre la DMO del hueso trabecular de la columna y la DMO total de cadera sea mayor que el incremento conseguido con otros antirresortivos.

Aunque la mayoría de los estudios se han realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la PTH ha demostrado que aumenta marcadamente la DMO en osteoporosis de recambio bajo, como en la osteoporosis del varón^{65,66} y en la inducida por glucocorticoides⁶⁷.

Aunque existe controversia, los datos recogidos en estudios de animales e incluso en mujeres indican que el incremento de DMO mediante la administración de PTH se pierde en parte cuando dejaba de administrarse, aunque muy recientemente, Eriksen et al⁶⁸ sugirieron que la acción de la PTH se prolongaba después de suprimir el tratamiento, pero estos datos no se han confirmado. En los estudios efectuados con estrógenos, la continuación del tratamiento hormonal sustitutivo eliminaba la pérdida de hueso^{49,53}, y parece que el tratamiento secuencial con alendronato no sólo impide la pérdida sino que aumenta la ganancia de masa ósea^{69,70}.

La inyección subcutánea de PTH es bien tolerada en el contexto de un ensayo clínico y el cumplimiento del tratamiento es similar al de pacientes que toman bifosfonatos orales⁶⁴.

Los efectos adversos descritos para la PTH se circunscriben a náuseas ocasionales, cefaleas y calambres musculares. Se observa hipercalcemia moderada en un 10% de las pacientes que reciben 20 µg de PTH diarios, pero la incidencia de hipercalcemia, definida como más de 7,5 mmol en 24 h, y la litiasis renal no parecen aumentar. La concentración sérica de ácido úrico puede aumentar en un 20%, aunque la hiperuricemia sintomática no fue más prevalente en pacientes tratados con PTH. Entre un 3 y un 8% de pacientes desarrollan anticuerpos contra la PTH^{47,57,58}.

La adherencia al tratamiento de una administración en forma de inyectable es un reto en el tratamiento ambulatorio real y requerirá, por parte del paciente, entrenamiento y motivación.

Resulta de gran interés el efecto potencial carcinogénico de la PTH⁷¹. Estudios a largo plazo con dosis altas de PTH administradas durante 6 semanas a 344 ratas Fisher viejas han demostrado un incremento de riesgo de sarcoma osteogénico⁷². Este efecto coincide con la administración de dosis altas a lo largo de la

vida en un roedor que está creciendo y parece que tenga poca relevancia en la fisiología ósea humana.

Dosis más bajas de PTH o durante menos tiempo no han conducido al desarrollo de osteosarcomas u otros tumores óseos. Los estudios en primates no han demostrado una asociación similar y en pacientes con hiperparatiroidismo primario no se da un incremento en la incidencia de sarcomas osteogénicos, ni tampoco en más de 2.500 pacientes tratados con PTH₁₋₃₄ durante más de 3 años⁷³.

Parece, por tanto, lógico concluir que la PTH es segura en humanos, aunque se debe continuar recogiendo y evaluando datos de seguridad. Se ha establecido un portal de Internet de la FDA con información y recomendaciones disponibles en este sentido⁷⁴.

La PTH humana recombinante 1,34 (teriparatide) se aprobó para el tratamiento de la osteoporosis por la FDA en noviembre de 2002, con la recomendación de que el tiempo máximo de administración sea de 2 años. El aspecto de la seguridad es destacado en una "caja negra" de advertencia en la etiqueta del medicamento para profesionales de la salud y explicado en un folleto *Guía de la medicación para pacientes*⁷⁴.

ESTRONCIO

El estroncio es un catión divalente que ocupa un lugar intermedio entre el calcio y el bario. Las primeras investigaciones sobre los efectos del estroncio en el hueso a principios del siglo pasado por Lehnerdt en 1910 demostraron que el estroncio estimula la formación de osteoide e inhibe el proceso de resorción.

El ranelato de estroncio (S12911) está compuesto de un medio orgánico, el ácido ranélico y 2 átomos de estroncio, desarrollado por el Institut de Recherches Internationales Servier para el tratamiento de la osteoporosis en los años ochenta.

El ranelato de estroncio tiene un efecto dual sobre el metabolismo óseo, desacopla el proceso de remodelado osteoclasto-osteoblasto, aumenta la formación y disminuye la resorción ósea^{75,76}. La formación ósea aumenta estimulando la proliferación de los preosteoblastos, la síntesis de proteínas colagénicas y no colagénicas por los osteoblastos; la resorción ósea se produce inhibiendo la diferenciación de los osteoclastos y su función⁷⁵.

El ranelato de estroncio aumenta la masa ósea cortical y trabecular. El hueso resultante es normal, de buena calidad, bien mineralizado y con aumento de la resistencia⁷⁶. La eficacia observada en estudios preclínicos *ex vitro* e *in vivo* dio lugar a estudios sobre la eficacia clínica del ranelato de estroncio en prevención y tratamiento de la osteoporosis⁷⁷.

Se han desarrollado 2 estudios de fase 2, con más de 500 mujeres, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, para evaluar las dosis mínimas activas para el tratamiento de la osteoporosis⁷⁸.

El ensayo Prevention of Osteoporosis Study (PREVOS) demostró que la dosis mínima eficaz para preve-

nir la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas de comienzo reciente era de 1 g⁷⁹, mientras que el ensayo Strontium Administration for Treatment of Osteoporosis (STRATOS) a su vez evidenció que la dosis de 2 g diarios ofrecía la mejor eficacia y seguridad para el tratamiento de la osteoporosis⁸⁰.

El efecto antifractuario se evaluó a partir de un gran estudio, el Fracture Internacional Run in Strontium Trial (FIRST), para normalizar el aporte de calcio y vitamina D; se llevaron a cabo 2 estudios: el Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI), para evaluar el efecto preventivo de las fracturas vertebrales, y el Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS), cuyo objetivo fue la valoración del ranelato de estroncio sobre las fracturas periféricas no vertebrales⁸¹.

En el primero de ellos, el SOTI, un gran ensayo aleatorizado con grupo placebo, llevado a cabo con 1.649 mujeres posmenopáusicas con, al menos, una fractura vertebral, para evaluar la eficacia de 2 mg diarios de ranelato de estroncio⁸², evidenció una reducción del 41% en el riesgo relativo de presentar una nueva fractura vertebral (RR = 0,59; IC del 95%, 0,48-0,73), con disminución de los marcadores bioquímicos de resorción ósea (telopéptido carboxiterminal), y aumento de los marcadores de formación (fosfatasa alcalina ósea) y de la DMO en la columna lumbar un 14,4%, y un 8,3% en el cuello femoral; este incremento fue lineal y no llegó a estabilizarse durante el ensayo.

El análisis primario del estudio TROPOS, para evaluar la disminución de fracturas de 2 g de estroncio en 5.000 mujeres ancianas, demostró en análisis preliminares una disminución significativa de las fracturas periféricas del 16%, y un 44% de reducción en el riesgo de fractura de cadera en las pacientes tratadas con ranelato de estroncio (RR = 0,84; IC del 95%, 0,71-0,98).

ESTATINAS

La publicación del trabajo del grupo de Mundy hace unos años sobre el aumento de masa ósea inducida por estatinas en ratones⁸⁴ desencadenó el interés por la posible relación entre la osteoporosis, el metabolismo lipídico y la aterotrombosis, así como su empleo como fármaco antiosteoporótico osteoformador.

Las estatinas son una clase farmacológica que se introdujo para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, fundamental para la síntesis de mevalonato, precursor del colesterol. Así, reduce la síntesis de esta molécula, lo que induce la expresión de receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) hepáticos y favorece el catabolismo de las LDL, lipoproteínas que transportan el colesterol aterógeno. A este efecto, se atribuye su eficacia en la prevención de episodios cardiovasculares primarios y secundarios, demostrada en ensayos clínicos, pero recientemente se han descrito otras acciones no relacionadas con la disminución del colesterol⁸⁵.

Entre esas acciones, denominadas pleiotrópicas⁸⁵, se incluyen el efecto antiproliferativo celular, potencialmente anticarcinogénico e inmunomodulador antiinflamatorio, antioxidante y el aumento de las acciones mediadas por óxido nítrico sobre la disfunción endotelial y sobre la expresión de endotelina-1, con acciones vasodilatadoras, antitrombóticas y antioxidantes; además, con la evidencia de disminución de la progresión de nefropatía y el desarrollo de diabetes mellitus o la prevención del daño cerebral por isquemia⁸⁶. A estas acciones se ha unido, en los últimos años, su posible acción sobre el hueso⁸⁶, pese a que las estatinas son aclaradas de la circulación por el hígado casi enteramente en el primer paso y no tienen tropismo por el hueso.

Las estatinas, lovastatina, mevastatina, fluvastatina, simvastatina, y sobre todo la cerivastatina, pero no la pravastatina, producen un aumento de la expresión de la proteína ósea morfogenética-2 (BMP-2), que a su vez conduce a la diferenciación osteoblástica y la formación ósea. Todas las acciones osteoformadoras de las estatinas son bloqueadas por el mevalonato, el geranil pirofosfato, el farnesil pirofosfato y el geranilgeranil-pirofosfato, y por la nogina, un inhibidor endógeno natural de los efectos de BMP-2, o en ratones transgénicos por la ausencia de la subunidad 1B del receptor de la BMP-2⁸⁷.

Las estatinas evaluadas, lovastatina, simvastatina, fluvastatina y mevastatina, aumentan de 2 a 3 veces el número de osteoblastos en diversos estadios evolutivos y la formación de nuevo hueso, de forma dependiente de la dosis y el tiempo, de manera semejante al efecto producido por la BMP-2 y el FGF-1. La inyección subcutánea de estatinas, en la región calvaria del ratón, produce un incremento de entre un 30 y un 60% en la formación de nuevo hueso en menos de una semana de tratamiento, comparable a los efectos producidos por la BMP-2 y el FGF-1 directamente, sin los efectos inducidos por éste sobre el tejido subcutáneo⁸⁸.

La administración en la alimentación de lovastatina o simvastatina, a dosis de 10-50 mg/kg, a ratas intactas u ovariectomizadas (inmediatamente o bastante tiempo después de la ovariectomía), producía un gran aumento de hueso cortical, trabecular (entre el 25 y el 96%), y perióstico, asociado con aumentos en las tasas de formación ósea y aposición mineral, en paralelo con una marcada disminución del número de osteoclastos y la resorción ósea⁸⁴. La administración mediante parches ha producido también incrementos de hasta el 150% en las tasas de formación ósea, evaluados 35 días después del comienzo del tratamiento⁸⁸. Estas acciones de las estatinas *ex vivo* no producen alteraciones estructurales y aumentan la resistencia del hueso.

El metaanálisis del conjunto de los estudios observacionales apoya un efecto protector de las estatinas sobre las fracturas de cadera y de fracturas que no incluyen la columna⁸⁶.

Recientemente, en un ensayo aleatorizado controlado por placebo, administrada a 82 pacientes posmenopáusicas osteopélicas u osteoporóticas, Rejnmark et

al⁸⁹ no evidenciaron cambios en la DMO de la cadera o la columna de 40 mg diarios de simvastatina. Nuestro grupo, en una serie de casos, ha descrito un aumento de masa ósea de más del 6% en la columna y la cadera, con 20 mg de atorvastatina diarios durante un año⁹⁰.

No obstante, deben llevarse a cabo nuevos estudios y explorar nuevas vías de administración para evaluar adecuadamente el potencial anabólico y anti fractuario de estos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Statement. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy 2000;17:1-36.
2. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Rev Clin Esp 2003;203:496-506.
3. Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002;359:1761-7.
4. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. J Clin Invest 1999;104:439-46.
5. Seeman E. Osteoporosis. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 2002;359:1841-50.
6. Currey JD. The mechanical consequences of the variation in the mineral content of bone. J Biomech 1969;2:1-11.
7. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 2002;359:2018-26.
8. Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. Science 2002;289:1508-14.
9. Hodsman AB, Hanley DA, Watson DA, Fraher LJ. Parathyroid hormone. En: Bilezikian J, Raisz L, Rodan G, editors. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press, 2002; p. 1305-24.
10. Carverzasio J, Palmer G, Bonjour JP. Fluoride mode of action. Bone 1998;22:585-603.
11. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 1990;322:802-9.
12. Pak CY, Zerwekh JE, Antich PP, Bell NH, Singer FR. Slow-release sodium fluoride in osteoporosis. J Bone Miner Res 1996;11:561-4.
13. Gutteridge DH, Stewart GO, Prince RL, Price RI, Retallack RW, Dhaliwal SS, et al. A randomised trial of sodium fluoride and estrogen in post menopausal osteoporotic vertebral fractures. Osteoporosis Int 2002;13:158-70.
14. Ringe JD, Rovati LC. Treatment of osteoporosis in men with fluoride alone or in combination with bisphosphonates. Calcif Tissue Int 2001;69:252-5.
15. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, Minne HW, Giacobelli G, et al. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1998;129:1-8.
16. Haguenaer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Wells G. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2000;4:CD002825.
17. Rosen CJ, Bilezikian JP. Anabolic Therapy for osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:957-64.
18. Bauer DC, Rosen CJ, Cauley J, et al. Low serum IGF-1 but not IGFBP-3 predicts hip and spine fracture: the study of osteoporotic fracture. J Bone Miner Res 1998;23:S561.
19. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. N Engl J Med 1990;323:1-6.

Quesada JM. Agentes anabólicos óseos para el tratamiento de osteoporosis

20. Holloway L, Kohlmeier L, Kent K, Marcus R. Skeletal effects of cyclic recombinant human growth hormone and salmon calcitonin in osteopenic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1111-7.
21. Bauer E, Aub J, Albright F. Studies of calcium and phosphorus metabolism. A study of the bone trabeculae as a readily available reserve supply of calcium. *J Exp Med* 1929;49:145-62.
22. Péhu M, Policard A, Dufort A. L'Ostéopétrose ou maladie des os marmoréens. *Presse Méd* 1931;53:999-1003.
23. Selye H. On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. *Endocrinology* 1932;16:547-58.
24. Pugsley LI, Selye H. The histological changes in the bone responsible for the action of parathyroid hormone on the calcium metabolism of the rat. *J Physiol* 1933;79:113-7.
25. Tregear GW, Van Rietschoten J, Greene E, Keutmann HT, Niall HD, Reit B, et al. Bovine parathyroid hormone: minimum chain length of synthetic peptide required for biological activity. *Endocrinology* 1974;93:1349-53.
26. Reeve J, Hesp R, Williams D, Hulme P, Klenerman L, Zanelli S, et al. Anabolic effect of low doses of a fragment of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1976;1:1035-8.
27. Reeve J, Tregear GW, Parsons JA. Preliminary trial of low doses of human parathyroid hormone 1-34 peptide in treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue* 1976;21:469-77.
28. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OLM, Courpron P, et al. The anabolic effect of human parathyroid hormone fragment (hPTH 1-34) therapy on trabecular bone in involutional osteoporosis: report of a multi-centre trial. *Br Med J* 1980;280:1340-4.
29. Mosekilde L, Reeve J. Treatment with PTH peptides. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. *Osteoporosis*. 2nd ed. Vol. 2. New York: Academic Press, 2001; p. 725-46.
30. Gardella TJ, Jüppner H, Bringhurst FR, Potts JT Jr. Receptors for parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide. En: Bilezikian J, Raisz L, Rodan G, editors. *Principles of bone biology*. San Diego: Academic Press, 2002; p. 389-405.
31. Finkelstein JS. Pharmacological mechanisms of therapeutics: parathyroid hormone. En: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. *Principles of bone biology*. New York: Academic Press, 1996; p. 993-1005.
32. Liu BY, Guo J, Lanske B, Divieti P, Kronenberg HM, Bringhurst FR. Conditionally immortalized murine bone marrow stromal cells mediate parathyroid hormone-dependent osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998;139:1952-64.
33. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142:5050-5.
34. Aubin JE, Heersche JNM. Cellular actions of parathyroid hormone on osteoblast and osteoclast differentiation. En: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. *The parathyroids, basic and clinical concepts*. San Diego: Academic Press, 2001; p. 199-211.
35. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999;104:439-46.
36. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.
37. Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989;83:60-5.
38. Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology* 1995;136:3632-8.
39. Jerome CP, Johnson CS, Vafai HT, Kaplan KC, Bailey J, Capwell B, et al. Effect of treatment for 6 months with human parathyroid hormone (1-34) peptide in ovariectomized cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone* 1999;25:301-9.
40. Kneissel M, Boyde A, Passer JA. Bone tissue and its mineralization in aged estrogen-depleted rats after long-term intermittent treatment with parathyroid hormone (PTH) analog SDZ PTS 893 or human PTH(1-34). *Bone* 2001;28:237-50.
41. Li M, Wronski TJ. Response of femoral neck to estrogen depletion and parathyroid hormone in aged rats. *Bone* 1995;16:551-7.
42. Thomsen JS, Mosekilde LI, Gasser JA. Long-term therapy of ovariectomy-induced osteopenia with parathyroid hormone analog SDZ PTS 893 and bone maintenance in retired breeder rats. *Bone* 1999;25:561-9.
43. Sato M, Zeng GQ, Turner CH. Biosynthetic human parathyroid hormone (1-34) effects on bone quality in aged ovariectomized rats. *Endocrinology* 1997;138:4330-7.
44. Hirano T, Burr DB, Turner CH, Sato M, Rick LC, Janet HM. Anabolic effects of human biosynthetic parathyroid hormone fragment (1-34), LY333334, on remodeling and mechanical properties of cortical bone in rabbits. *J Bone Miner Res* 1999;14:536-45.
45. Tam CS, Heersche JN, Murray TM, Parsons JA. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology* 1982;10:506-12.
46. Rubin MR, Bilezikian JP. New anabolic therapies in osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:285-307.
47. 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;344:434-41.
48. Marcus R, Wang OH, Satterwhite 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.
49. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, 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.
50. Neer M, Slovik DM, Daly M, Potts T, Nussbaum SR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with daily parathyroid hormone plus calcitriol. *Osteoporos Int* 1993;1:204-5.
51. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, Potts JT Jr, Daly M, Campbell JA, et al. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin. *J Bone Miner Res* 1986;1:377-81.
52. Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, Ostbye T, Stitt LW, Adachi JD, 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.
53. Reeve J, Mitchell A, Tellez M, Hulme P, Green JR, Wardley-Smith B, et al. Treatment with parathyroid peptides and estrogen replacement for severe post-menopausal vertebral osteoporosis: Long-term effects on spine and femur and determinants of magnitude of response. *J Bone Miner Metab* 2001;19:102-14.
54. 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 oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997;350:550-1.
55. Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, Hornstein MD, Schiff I, Neer RM. Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Med* 1994;331:1618-23.

56. Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate. A combination that does not add up. *N Engl J Med* 2003;349:1277-9.
57. 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.
58. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216-26.
59. Gasser JA. PTH and interactions with bisphosphonates. *J Musculoskel Neuron Interact* 2000;1:53-6.
60. Li M, Mosekilde L, Sogaard CH, Thomsen JS, Wronski TJ. Parathyroid hormone monotherapy and cotherapy with antiresorptive agents restore vertebral bone mass and strength in aged ovariectomized rats. *Bone* 1995;16:629-35.
61. Delmas PD, Vergnaud P, Arlot ME, Pastoureau P, Meunier PJ, Nilssen MHL. The anabolic effect of human PTH (1-34) on bone formation is blunted when bone resorption is inhibited by the bisphosphonate tiludronate. Is activated resorption a prerequisite for the in vivo effect of PTH on formation in a remodeling system? *Bone* 1995;6:603-10.
62. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG III. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:875-83.
63. Ettinger B, San Martin J, Crans GG, Pavo I. Response of markers of bone turnover and bone density to teriparatide in postmenopausal women previously treated with an antiresorptive drug. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl 2):S15.
64. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Millar PD, Peretz A, et al. A randomised 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.
65. 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.
66. Orwoll E, Scheele W, Paul S, Adami S, Syversen U, Díez-Pérez 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.
67. Lane NE, Sánchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis: results of a randomised controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
68. Eriksen EF, Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD, Mitlak BH. Incident vertebral fractures during an 18-month observation period following discontinuation of recombinant human parathyroid hormone (1-34) use in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12(Suppl 2):S46.
69. Zanchetta JR, Rubio L, Mango A, Bogado CE. Changes in BMD at different skeletal sites after discontinuation of treatment with rhPTH (1-34) in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl 2):S32.
70. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsmann AB, Kendler DL, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129-34.
71. Barbehenn EK, Lurie P, Wolfe SM. Osteosarcoma risk in rats using PTH1-34. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:383.
72. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;30:312-21.
73. Tashjian AH Jr, Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002;17:1152-61.
74. Endocrinologic and metabolic drugs advisory comité. Disponible en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3761b2_fda.htm
75. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain 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.
76. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121-9.
77. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today* 2003;39:89-101.
78. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):56-65.
79. 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.
80. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: The randomized two year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial: *Osteoporos Int* 2002;13:925-31.
81. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):S66-76.
82. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski 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;350:459-68.
83. Reginster JY, Sawicki A, Devogelaer JP, Padrino JM, Kauffman JM, Doyle DV, et al. Strontium ranelate reduces the risk of hip fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13(Suppl 3):S14.
84. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-9.
85. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Pleiotropic effects of statins: Lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1451-8.
86. Bauer DC. HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. *Osteoporos Int* 2003;14:273-82.
87. Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, Abe K, Asami S, Oikawa S. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;271:688-92.
88. Maritz FJ, Conradie MM, Hulley PA, Gopal R, Hough S. Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1636-41.
89. Rejnmark L, Buus NH, Verstegegaard P, Heickendorff L, Andreassen F, Larsen ML, et al. Effects of simvastatin treatment in postmenopausal osteopenic women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl 2):S32.
90. Quesada JM, Montero J, Ruiz Roda R, Ruiz P, Cuenca R, Aguilera C, et al. Efecto de la atorvastatina sobre la densidad ósea en mujeres postmenopáusicas hipercolesterolémicas. *RE-EMO* 2003;12(Supl 1):25.