ISSN 1889-836X
Volumen **2**
Suplemento **2**
Abril **2010**

Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral

Revista de

Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Suplemento

5 Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH
González Macias J, Olmos Martínez JM

18 La teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica
Güerri Fernández R, Sole Altirriba E, Nogués Solán X, Díez-Pérez A

24 La osteoporosis en varón. Tratamiento
Diaz Curiel M, Moro Alvarez MJ

32 La osteoporosis inducida por corticoides
Sosa Henríquez M, Mirallave Pescador A, González Rodríguez E, González Padilla E, Groba Marco MV, García Santana S

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com

Revista de
Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Director
Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe
Mª Jesús Gómez de Tejada Romero

Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)

Presidente
Manuel Sosa Henríquez

Vicepresidente
Javier del Pino Montes

Tesorero
Esteban Jódar Gimeno

Secretaria
Mª Jesús Gómez de Tejada Romero

Avda. Capitán Haya, 60 (1ª planta)
28020 Madrid

Telf: +34-917499512
Fax: +34-915708911

e-mail: seiomm@seiomm.org

http://www.seiomm.org

Edición
Ibáñez & Plaza Asociados, S. L.
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

Avda. Reina Victoria, 47 (6º D)
28003 Madrid

Telf./Fax 915 537 462
e-mail: ediciones@ibanezyplaza.com
http://www.ibanezyplaza.com

Maquetación
Concha García García

Traducción inglés
Andrew Stephens

Impresión
Imprenta Narcea

Soporte Válido
32/09-R-CM

Depósito Legal
AS-4777-09

ISSN 1889-836X

® Copyright SEIOMM
Reservados todos los derechos. El contenido de la revista no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

E-mail: revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com
Versión on-line: **http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com**

Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín
Javier Alegre López
María José Amérigo García
Abdón Arbelo Rodríguez
Miguel Arias Paciencia
Emilia Aznar Villacampa
Chesús Beltrán Audera
Pere Benito Ruiz
Santiago Benito Urbina
Miguel Bernard Pineda
Pedro Betancor León
Josep Blanch i Rubió
José Antonio Blázquez Cabrera
Javier Calvo Catalá
Mª Jesús Cancelo Hidalgo
Jorge Cannata Andía
Antonio Cano Sánchez
Cristina Carbonell Abella
Jordi Carbonell Abelló
Pedro Carpintero Benítez
Enrique Casado Burgos
Santos Castañeda Sanz
Fidencio Cons Molina
Sonia Dapia Robleda
Manuel Díaz Curiel
Bernardino Díaz López
Adolfo Díez Pérez
Casimira Domínguez Cabrera
Anna Enjuanes Guardiola
Pedro Esbrit Argüelles
Fernando Escobar Jiménez
Jordi Farrerons Minguella
José Filgueira Rubio
Jordi Fiter Areste
Juan José García Borrás
Sergio García Pérez
Juan Alberto García Vadillo
Eduardo Girona Quesada
Carlos Gómez Alonso
Mª Jesús Gómez de Tejada Romero
Jesús González Macías
Emilio González Reimers
Jenaro Graña Gil
Silvana di Gregorio
Daniel Grinberg Vaisman
Nuria Guañabens Gay
Federico Hawkins Carranza
Diego Hernández Hernández
José Luis Hernández Hernández
Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca
Esteban Jódar Gimeno
Fernando Lecanda Cordero
Pau Lluch Mezquida
José Andrés López-Herce Cid
Carlos Lozano Tonkin
Mª Luisa Mariñoso Barba
Guillermo Martínez Díaz-Guerra
Julio Medina Luezas
Leonardo Mellivobsky Saldier
Manuel Mesa Ramos
Pedro Mezquita Raya
Ana Monegal Brancos
Josefa Montoya García
María Jesús Moro Álvarez
Manuel Muñoz Torres
Laura Navarro Casado
Manuel Naves García
José Luis Neyro Bilbao
Xavier Nogués i Solán
Joan Miquel Nolla Solé
José Antonio Olmos Martínez
Norberto Ortego Centeno
Santiago Palacios Gil-Antuñano
Esteban Pérez Alonso
Ramón Pérez Cano
José Luis Pérez Castrillón
Luis Pérez Edo
Pilar Peris Bernal
Concepción de la Piedra Gordo
Javier del Pino Montes
José Manuel Quesada Gómez
Enrique Raya Álvarez
Rebeca Reyes García
José Antonio Riancho Moral
Luis de Rio Barquero
Luis Rodríguez Arboleya
Minerva Rodríguez García
Antonia Rodríguez Hernández
Manuel Rodríguez Pérez
Montaña Román García
Inmaculada Ros Villamajó
Rafael Sánchez Borrego
Armando Torres Ramírez
Antonio Torrijos Eslava
Carmen Valdés y Llorca
Carmen Valero Díaz de Lamadrid
Ana Weruaga Rey
Jaime Zubieta Tabernero

Metodología y Diseño de Datos
Pedro Saavedra Santana
José María Limiñana Cañal

-Este suplemento ha sido patrocinado por Laboratorios Lilly.
-La publicación refleja opiniones y conclusiones de los autores firmantes.
-Los principios activos y medicamentos que se mencionan deben ajustarse a las indicaciones de la ficha técnica aprobada en España.

ISSN 1889-836X
Volume **2**
Supplement **2**
April 2010

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

5 Physiopathology of osteoporosis and the action mechanism of PTH
González Macias J, Olmos Martínez JM

18 Teriparatide in the treatment of postmenopausal osteoporosis
Güerri Fernández R, Sole Altirriba E, Nogués Solán X, Díez-Pérez A

24 Osteoporosis in males. Treatment
Diaz Curiel M, Moro Alvarez MJ

32 Osteoporosis induced by corticoids
Sosa Henríquez M, Mirallave Pescador A, González Rodríguez E, González Padilla E, Groba Marco MV, García Santana S

González Macias J, Olmos Martínez JM
Hospital Marqués de Valdecilla - RETICEF - Santander

Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH

Correspondencia: Jesús González Macias - Departamento de Medicina Interna - Hospital Marqués de Valdecilla - Avda. de Valdecilla, s/n - 39008 Santander
Correo electrónico: mirgmj@humv.es

Osteoporosis. Concepto

No existe una definición universalmente aceptada de osteoporosis. Una de las más convincentes es la propuesta por los NIH en 1993[1], de acuerdo con la cual la osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del hueso, lo que determina un aumento de la fragilidad ósea y una mayor tendencia a las fracturas. La pérdida de masa ósea y el deterioro de la microarquitectura son consecuencia de una alteración en el fenómeno de renovación ósea, cuyo protagonista fundamental es la llamada "unidad de remodelación ósea". La osteoporosis no es por tanto, en definitiva, sino una alteración funcional de esta unidad.

Con posterioridad a la definición de la NIH, se ha sentido la necesidad de introducir un nuevo concepto, el de calidad ósea[2], que no queda recogido en la misma. Dicho concepto engloba tanto los aspectos relacionados con la estructura del hueso como los relacionados con las características del tejido óseo ("propiedades intrínsecas del material óseo"). Es posible que en la tendencia a las fracturas de la osteoporosis intervenga una alteración en la calidad del material óseo, pero en general su importancia –en relación a la de la masa ósea y a la de los aspectos estructurales– es menor. Por ello puede aceptarse que la definición antes señalada sigue siendo válida.

Remodelación ósea

El esqueleto es un órgano de soporte, y en cuanto tal está expuesto a los procesos de deterioro que sufren todas las estructuras que tienen que resistir cargas mecánicas. Pero a diferencia de las estructuras de soporte inertes (columnas, vigas, etc.), el hueso es un órgano vivo, con capacidad para renovarse, y por tanto mantener sus condiciones de resistencia. Esta renovación tiene lugar de forma permanente, y ha recibido el nombre de "remodelación ósea"[3,4]. La velocidad con que se lleva cabo se conoce como "recambio" o "*turnover* óseo".

La unidad de remodelación ósea antes mencionada y responsable del fenómeno, consiste en un conjunto de células encargadas de destruir pequeñas porciones de hueso, que son posteriormente sustituidas por hueso nuevo. Dichas células son de diversos tipos, pero dos de ellas son las protagonistas principales del proceso: los osteoclastos (encargados de destruir el hueso), y los osteoblastos (encargados de formarlo). Intervienen prestando su apoyo otras células, como linfocitos, macrófagos, células endoteliales, neuronas, etc. El volumen de hueso renovado por cada unidad es de unos 0,025 mm^3, y la tasa de renovación anual del esqueleto de aproximadamente un 10% (25-30% el hueso trabecular y 3-4% el cortical).

En el esqueleto, en un momento determinado, hay más de un millón de unidades activas. Dichas unidades están desacompasadas: unas se encuentran en fase inicial, otras en fase final, y otras en distintas fases intermedias. Existe una asimetría temporal entre la intervención de los osteoclastos y la de los osteoblastos. Los primeros desarrollan su tarea destructiva en unas 2-3 semanas, mientras que los segundos tardan 4-5 meses en reemplazar el hueso destruido. Entre la actuación de ambos tipos celulares hay una fase intermedia que se

denomina "de inversión", y que dura unas 2 semanas. En ella unas células de origen no bien determinado –aunque probablemente de linaje osteoblástico (no macrofágico, como se pensaba antes)–, limpian la superficie ósea producto de la resorción, preparándola para la fase formativa.

La organización espacial de las unidades de remodelación varía según asienten en el hueso cortical o en el trabecular[5]. En el primer caso los osteoclastos actúan en el seno del hueso, desplazándose longitudinalmente a medida que desarrollan su actividad resortiva. Por tanto, el resultado de su actuación es una cavidad tuneliforme. Tras los osteoclastos avanzan los osteoblastos, cerrando dicha cavidad. Lo hacen formando capas óseas cilíndricas y concéntricas, dispuestas desde las paredes de la cavidad al centro de la misma. El resultado es la llamada "osteona" o unidad estructural ósea, que en el caso del hueso cortical se conoce también con el nombre de "sistema de Havers".

En el hueso trabecular los osteoclastos actúan en la superficie ósea, y no se mueven de manera longitudinal, sino en un zig-zag errático, en que la célula vuelve a pasar por donde ya había actuado previamente. El resultado final de su actuación es una oquedad con una morfología que recuerda la de una laguna. Los osteoblastos la rellenan también por capas de la profundidad a la superficie. La cavidad, una vez rellena, tiene al corte un aspecto de semiluna. Dicha semiluna constituye la unidad estructural ósea u osteona del hueso trabecular (algunos autores se refieren a ellas como "hemiosteonas", al comparar este aspecto en semiluna con el aspecto cilíndrico de las láminas del sistema de Havers). La superficie endóstica también puede presentar unidades de remodelación de estas características.

El proceso de remodelación, junto a la función primordial de permitir al esqueleto mantener sus características de órgano de soporte, está al servicio de otros fenómenos biológicos de gran interés. En primer lugar, permite modificar la forma del hueso, para adaptarse a los cambios de las necesidades mecánicas. Además, interviene en la regulación de la calcemia. Por otra parte, se ha demostrado su importancia en el mantenimiento de las células madres hematopoyéticas, alojadas en la médula ósea junto a la superficie trabecular. Finalmente, se ha señalado su intervención en la homeostasis del equilibrio ácido-base.

Antes de abandonar este apartado de remodelación ósea, debemos señalar la existencia de otro proceso, conocido como "modelación"[6], fundamentalmente funcionante durante el desarrollo, y determinante de la transformación morfológica y estructural del hueso a lo largo del mismo. Consiste en la formación de hueso no precedida de resorción en determinados lugares (fundamentalmente el periostio, con lo que el diámetro externo del hueso aumenta) y la resorción en otros (endostio, para aumentar la cavidad medular, y algunas zonas del periostio –las que se deben transformar de metáfisis en diáfisis–). En la vida adulta se mantienen la formación subperióstica y la resorción endóstica aunque con mucha menor intensidad. Ello supone un desplazamiento del hueso hacia fuera (alejándose del eje central), lo que aumenta la resistencia ósea y neutraliza en parte el deterioro que el hueso sufre con el envejecimiento. Algunos autores consideran prácticamente sinónimos los conceptos de "modelación" y "formación ósea no precedida de resorción", y aunque esta afirmación no siempre es correcta, lo es la mayor parte de las veces.

En un adulto sano el 97% de la formación ósea se debe a remodelación, y sólo el 3% a modelación.

Células de la unidad de remodelación ósea

Ya hemos comentado que los principales protagonistas celulares de la unidad de remodelación ósea son los osteoclastos y los osteoblastos.

1. Osteoclastos

El osteoclasto es una célula multinucleada, producto de la fusión de precursores mononucleares (preosteoclastos), mediante la participación, entre otros factores, de la proteína DC-STAMP. Su origen es hematopoyético, derivando de una célula que es precursor común del osteoclasto y el macrófago. Para destruir hueso adopta una morfología especial[7,8], en virtud de la cual la parte de la membrana de la célula que se pone en contacto con aquél adopta un carácter rugoso, que en las imágenes histológicas se describe como "borde en cepillo". Dicho borde está constituido por unas microvellosidades a las que se vierten hidrogeniones y enzimas (principalmente catepsina K) con capacidad para destruir el hueso. Los hidrogeniones eliminan el componente mineral, y los enzimas el colágeno. A fin de que dichas sustancias permanezcan entre el osteoclasto y la superficie ósea desarrollando su función, en la periferia de la zona rugosa se forma un anillo cuya superficie tiene la propiedad de unirse íntimamente al hueso; el resultado es que en el interior de dicho anillo queda un espacio sellado, del que los hidrogeniones y los enzimas no pueden escapar. El anillo está principalmente constituido por actina, y la razón por la que su superficie tiene apetencia por el hueso es que posee moléculas de integrina $\alpha v\beta 3$, que tienden a unirse a secuencias RGD (arginina-glicina-aspártico) presentes en diversas proteínas del hueso (vitronectina, fibronectina, osteopontina). Tanto en la formación del anillo de actina como en la de la superficie rugosa, juega un papel fundamental el citoesqueleto de la célula. La configuración que adopta éste, además, marca el camino a unas vesículas citoplasmáticas que se dirigen a las microvellosidades para liberar en ellas su contenido y verterlo al espacio sellado, donde ejercerán su efecto osteodestructivo.

En el desarrollo del osteoclasto y en su activación funcional es primordial un receptor de superficie denominado RANK. Sobre él actúa una molécula conocida como "ligando del RANK" o RANKL[9], presente en la membrana de células de estirpe osteoblástica (precursores de los osteoblastos y células mesenquimales del estroma medu-

lar). La interacción RANK-RANKL implica por tanto un contacto directo célula-célula. No obstante, el RANKL está ocasionalmente presente en forma soluble. Para la activación del osteoclasto es necesario, junto al RANKL, otra molécula, el M-CSF, para la que el osteoclasto también posee un receptor específico (c-fms). El M-CSF es formado también por células de estirpe osteoblástica, pero no está unido a la membrana celular, sino que es un factor soluble. Las células de linaje osteoblástico, además de estas dos sustancias, producen otras para las que también existen receptores en el osteoclasto (ej. OSCAR, TREM2)[10], a las que se considera "coestimuladoras" respecto al sistema RANK-RANKL. Por otra parte, también actúan sobre el osteoclasto sustancias originadas en otros tipos celulares; de ellas, una son activadoras (TNF, VEGF-C) y otras inhibidores (calcitonina). La propia interacción del osteoclasto con la matriz ósea aumenta su supervivencia.

La estimulación de los osteoclastos por el RANKL da lugar a la activación de diversas vías de señalización intracelular (NFkB y varías MAPK)[11,12], con producción de distintos factores, de los que en especial debe mencionarse por su importancia el NFATc1[13]. La actuación de los coestimuladores (ligandos de OSCAR y TREM2) activa vías en las que están presentes moléculas adaptadoras con motivos ITAM, la fosfolipasa C (PLC), la calmodulina y la calcineurina. Curiosamente, el RANKL puede regular negativamente la formación de osteoclastos.

Una proteína característica de los osteoclastos es la fosfatasa ácida resistente al tartrato (FART), cuyo papel fisiológico no está bien definido.

Los osteoclastos están implicados en otras funciones, además de en la estrictamente osteorresortiva. Algunas tienen que ver con la propia homeostasis ósea, como su capacidad para estimular osteoblastos, sobre la que volveremos más adelante. Por otra parte, regulan la egresión de la médula ósea de células madre hematopoyéticas (en lo que están implicados determinados receptores y la secreción de enzimas proteolíticos), y pueden intervenir en fenómenos inmunes en procesos inflamatorios.

2. Osteoblastos

Los osteoblastos tienen un origen mesenquimatoso, y poseen precursores comunes con células como el fibroblasto, el miocito o el adipocito. La diferenciación a osteoblastos de sus precursores exige la presencia en ellos de los factores de transcripción runx 2, osterix, ATF4 (o CREB 2) y AP1 (factor de transcripción heterodimérico compuesto de proteínas de las familias Fos y Jun). Poseen un potente aparato ribosomal, acorde con la intensa síntesis de proteínas que desarrollan. De ellas, la más importante cuantitativamente es el colágeno, pero sintetizan también otras proteínas de función no siempre bien conocida, entre las que debe señalarse, por ser la más conocida, la osteocalcina. Además de sintetizar proteínas, el osteoblasto dirige la mineralización ósea. El tejido óseo no mineralizado se denomina "osteoide", y está formado por capas que se van sintetizando de la profundidad a la superficie, estando definidas por la distinta orientación de las fibras de colágeno en cada una de ellas. Su mineralización se realiza progresivamente desde las capas más profundas a las superficiales, tras un tiempo de maduración del osteoide. La fosfatasa alcalina es una proteína de los osteoblastos que interviene en el proceso de mineralización destruyendo un inhibidor de la misma, el pirofosfato, con lo que además aumenta la concentración local de fosfato.

De forma un tanto sorprendente, el osteoblasto tiene, junto a la función osteoformadora que acabamos de comentar, una función reguladora de la destrucción ósea. Según hemos dicho antes, el osteoblasto –o sus precursores– poseen capacidad para producir sustancias que estimulan al osteoclasto. El RANKL es la más representativa, aunque no la única. El osteoclasto, además, produce una sustancia –la osteoprotegerina (OPG)[9]–, que presenta afinidad por el propio RANKL, de forma que se une a él impidiendo que éste acceda al RANK, y por tanto evitando la estimulación del osteoclasto. En definitiva, el comportamiento del osteoclasto varía con la relación RANKL/OPG. Numerosos factores que actúan sobre el osteoclasto (PTH, 1,25 (OH)2D, estrógenos…) lo hacen, al menos en parte, de forma indirecta, a través del osteoblasto, modificando esta relación RANKL/OPG. El osteoblasto no sólo tiene capacidad para estimular al osteoclasto (función que desarrolla cuando se inicia la actividad de una unidad de remodelación), sino también para inhibirla (cuando los osteoclastos tienen que finalizar su actuación 2-3 semanas después), lo que llevan a efecto a través de la OPG, y del sistema de las efrinas[14], a que nos referiremos con más detalle más adelante (el osteoblasto tiene en su membrana la llamada EphB4, que al unirse a la efrina B2 presente en la membrana del osteoclasto, frena a éste).

Ahora nos interesa centrarnos en los aspectos osteoformadores del osteoblasto. La principal vía de señalización implicada en ella –aunque no la única– se considera que es el sistema Wnt-βcatenina[15,16]. Las proteínas Wnt disponen de un receptor de superficie en el osteoblasto, llamado Frizzled, para el que existe un correceptor (LRP5). Cuando dichas proteínas se unen al complejo Frizzled-LRP5, se evita que actúe un conjunto de proteínas citoplasmáticas cuya función es fosforilar a la βcatenina, para que se degrade en el proteosoma. Al evitar este efecto fosforilador, la βcatenina se acumula en el citoplasma y pasa al núcleo. En él da lugar a un aumento de los factores de transcripción "factor de las células T/factor estimulador de los linfocitos" (TCF/LEF), que estimulan los genes implicados en la formación ósea, incluyendo el runx 2. Otras sustancias que estimulan la formación de hueso por el osteoblasto son las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el TGFβ, IGFs, FGF, PDGF, endotelina, PTHrP, etc.

La vía Wnt-βcatenina establece un nexo entre las funciones osteoformadora y antiosteoclastogénica de los osteoblastos, ya que la βcatenina está implicada en la regulación del equilibrio RANKL/OPG,

desviándolo a favor de la segunda. En líneas generales cabe decir que la activación de la vía en fases tempranas de la vida de las células de estirpe osteoblástica induce formación, mientras que en las fases tardías reduce la osteoclastogénesis. Se ha sugerido que el ligando del LRP5 decide cual de las dos funciones debe predominar.

Junto a las señales estimuladoras de la formación ósea deben mencionarse las inhibidoras, de las que en primer lugar deben recordarse las que antagonizan la vía Wnt-βcatenina, como la SFRP-1 (*Secreted Frizzled-Related* Proteína 1), el Dickoppf 1 (DKK1) o la esclerostina, a la que nos volveremos a referir enseguida. También debe mencionarse como inhibidor la serotonina intestinal, para la que se ha descrito esta función recientemente, y cuya síntesis está regulada por ligandos que actúan sobre el LRP5 de las células enterocromafines.

El osteoblasto, tras formar osteoide, puede permanecer tapizando la superficie del hueso recién sintetizado (osteoblastos de superficie o de revestimiento), puede quedar enterrado en el seno del hueso sintetizado a su alrededor (transformándose en una célula que denominados "osteocito"), o puede morir por apoptosis. Esto último constituye el destino de la mayoría de los osteoblastos.

Los osteocitos[17,18] tienen prolongaciones que los unen entre sí y con los osteoblastos de superficie mediante *"gap junctions"*. Se considera que desarrollan una función primordial en la remodelación ósea, estando implicados tanto en la puesta en marcha de la unidad de remodelación ósea como en su finalización. Lo primero se lleva a cabo por mecanismos mal conocidos, pero que se supone que consisten en la detección de las alteraciones producidas en el hueso (microfracturas), a raíz de lo cual envía una señal a la superficie ósea para que se activen los osteoclastos. Otro tanto ocurre cuando sufren apoptosis. Es probable que más bien los osteocitos estén continuamente enviando a la superficie ósea señales de inhibición de los osteoclastos (tal vez desarrollen esta función el TGFβ y el NO), y que en realidad lo que ocurra sea que tras detectar la lesión ósea, dejen de enviarlas. Por otra parte, como decíamos, el osteocito parece estar también implicado en la finalización de la actuación de la unidad de remodelación una vez que esta ha formado la cantidad de hueso necesaria. Esta función la llevaría a cabo mediante la síntesis de esclerostina, una sustancia que alcanzaría en la superficie a los osteoblastos formadores de hueso, donde inhibiría el sistema Wnt-βcatenina por unirse al correceptor LRP5 y bloquearlo. Sin embargo, persisten aspectos sin esclarecer. Por ejemplo, un modelo de ratón deficiente en osteocitos tiene reducida la formación ósea, a pesar de la falta de células formadoras de esclerostina.

La apoptosis de los osteocitos, además de determinar el inicio de la resorción ósea, produce por si misma un aumento de fragilidad por razones mal conocidas. Entre los fenómenos que determinan apoptosis de los osteocitos deben señalarse, además de la falta de estímulo mecánico, la falta de estrógenos y los glucocorticoides.

Regulación de la remodelación ósea

La remodelación ósea está sometida a regulación por una serie de factores que estimulan o inhiben al osteoclasto o el osteoblasto, algunos de los cuales han sido mencionados en la descripción que acabamos de hacer de estas células. Vamos a considerarlos a continuación, sistematizándolos en tres apartados: 1) factores implicados en el denominado "diálogo osteoclastos-osteoblastos" (es decir, que relacionan ambos tipos celulares entre sí)[19-22]; 2) otros factores reguladores locales (procedentes de células del microambiente óseo diferentes de los osteoclastos y los osteoblastos); 3) factores sistémicos.

1) Factores implicados en el diálogo osteoclastos-osteoblastos (Figura 1)

Los factores concretos que conectan ambos tipos celulares, y la forma en que lo hacen, son en gran parte desconocidos y, por lo que la descripción que se hace de ellos es hasta cierto punto especulativa.

La primera idea que conviene tener en cuenta es la de que la relación entre los osteoclastos y los osteoblastos no es estática y constante, sino que se va modificando a lo largo de las distintas fases evolutivas de la unidad de remodelación.

a) Puesta en marcha de la unidad de remodelación. Destrucción ósea

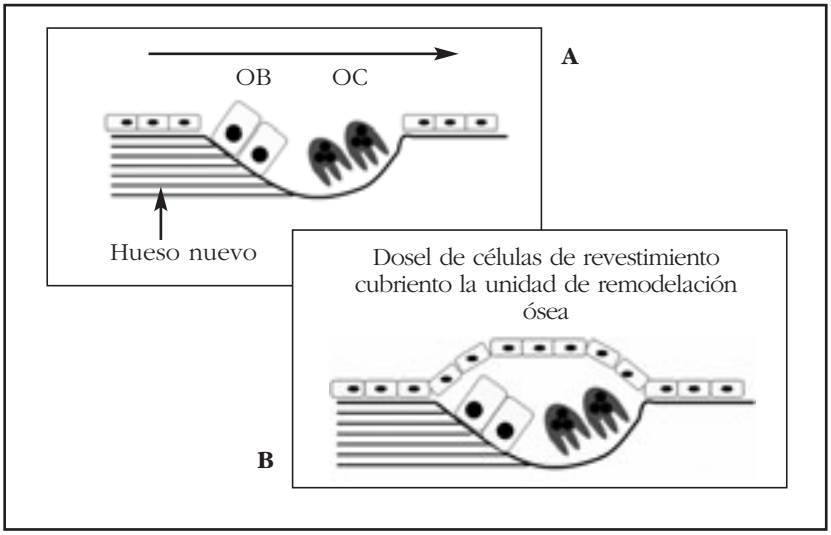
Como hemos señalado ya, se considera que cuando los osteocitos detectan la necesidad de que una parte del hueso sea renovada[23], envían señales estimuladoras (o dejan de enviar señales inhibidoras) a la superficie ósea, de forma que se inicia la osteoclastogénesis. Se supone que esas señales son recibidas por células de estirpe osteoblástica, que responden sintetizando factores quimiotácticos para los precursores de los osteoclastos (ej. esfingosina-1-fosfato, osteopontina), produciendo RANKL y otras sustancias activadoras de la osteoclastogénesis y de los osteoclastos maduros, y liberando una colagenasa que prepara la superficie ósea para que comience la resorción. El tipo de osteoblastos implicados en estos fenómenos no se conoce bien, pero podría tratarse de osteoblastos de revestimiento o de células mesenquimales; en cualquier caso, parece que pertenecen a un subtipo concreto de células de linaje osteoblástico que expresan ICAM-1. Es posible que el RANKL y el M-CSF también sean producidos por los propios osteocitos, de la misma forma que también se ha considerado la posibilidad de que los cuerpos apoptóticos de los ostecitos puedan aumentar la formación de los osteoclastos. Se ha señalado también que los preosteoclastos atraídos por los agentes quimiotácticos a los lugares en que se va a poner en marcha una unidad de remodelación, pueden encontrarse alojados, ya parcialmente activados, en nichos próximos a la misma, desde los cuales se desplazarían hasta ella.

b) Fase de inversión. Fenómeno de acoplamiento

Una vez que se ha destruido la cantidad de hueso adecuada, debe frenarse la actividad de los osteoclastos, que finalmente mueren por apoptosis, y estimularse al de los osteoblastos. El hecho de que

los osteoblastos se activen en el mismo lugar en que previamente han actuado los osteoclastos, y a continuación de ellos, constituye un fenómeno que se conoce como "acoplamiento", o adecuación temporo-espacial entre la acción de los osteoclastos y la de los osteoblastos. Los mecanismos responsables no están establecidos con seguridad, pero se consideran diversas posibilidades, todas ellas compatibles entre sí:

Figura 1. Unidad de remodelación ósea señalando: A.- La intervención sucesiva de osteoclastos (negros) y osteoblastos (grises); B.- El dosel que cubre el espacio en remodelación



I.- Sustancias liberadas de la matriz ósea

Durante la formación de la matriz ósea quedan enterradas en ella, en forma inactiva, sustancias sintetizadas por los propios osteoblastos o procedentes de la circulación, que con la resorción ósea se liberan y se activan, desarrollando un efecto modulador de la actividad de las células óseas. La mejor conocida es el TGFβ, que por una parte inhibe a los osteoclastos, y por otra atrae (efecto quimiotáctico) precursores de los osteoblastos y estimula su proliferación. Otras sustancias liberadas de la matriz ósea y estimuladoras de los osteoblastos son los IGFs, BMPs, FGF y el PDGF. Se discute hasta que punto los enzimas proteolíticos presentes en el espacio sellado contribuyen a su activación (actuando sobre la forma inactiva) o a su inactivación (actuando posteriormente sobre la forma activada), de manera que parece necesario alcanzar unos niveles óptimos.

II.- Liberación por los osteoclastos de sustancias estimuladoras de los osteoblastos

Aunque mal conocidas, se incluye como probable candidata dentro de este apartado la cardiotrofina (que señaliza a través de la glicoproteina 130).

III.- Mecanismos dependientes de un contacto célula-célula

En la proximidad de los osteoclastos existen células de estirpe osteoblástica, con las que establecen contacto. Dicho contacto se ve favorecido por la existencia de una capa de células de dicha estirpe (del tipo de los osteoblastos de revestimiento) cubriendo el espacio que ocupa la unidad de remodelación, a la que solemos referirnos con el término de "dosel" (*canopy* en la literatura anglosajona). Las células de este dosel pueden encontrarse próximas a los osteoclastos. Es incluso posible que algunas células del dosel sean precursores de los osteoclastos (una variante de macrófagos que algunos autores llaman "osteomac" –de *osteal macrophages*–).

Por otra parte, al espacio en remodelación limitado por el hueso y el dosel tienen acceso vasos sanguíneos por los que pueden acceder al foco de resorción células precursoras de los osteoblastos. Es probable que además puedan hacerlo directamente desde la médula ósea a través de las células del mismo dosel, atraídas por los factores que se liberan en el foco de resorción. Otro factor que favorece el contacto célula-célula viene proporcionado por el hecho de que tanto los osteoclastos como los osteoblastos disponen de prolongaciones citoplasmáticas (similares a las de los osteocitos) que les permiten contactar aunque sus cuerpos celulares estén a cierta distancia.

Antes hemos señalado cómo, en la fase resortiva, la conexión osteoblastos-osteoclastos se traduce en la estimulación de los segundos por el RANKL producido en los primeros. En esta segunda fase de la evolución de la unidad de remodelación ósea, la relación RANKL/OPG cambia, y se produce un desplazamiento a favor de esta última, de forma que predomina la OPG y los osteoclastos son inhibidos. Este cambio es inducido, al menos en parte, por los propios osteoclastos. Efectivamente, los osteoblastos tienen un receptor de membrana (Notch) para el que los osteoclastos poseen varios ligandos, también situados en su membrana (Jagged y Delta). Se cree que la activación del receptor Notch promueve la síntesis de proteínas Wnt, que probablemente se estimula además por otras razones aún no esclarecidas. El sistema Wnt-βcatenina determina el cambio en la relación RANKL/OPG a favor de esta que antes comentábamos –además de estimular la diferenciación osteoblástica–.

Entre los osteoclastos y lo osteblastos se establece relación, además, mediante otro sistema ligando-receptor en que los dos elementos se encuentran en las membranas de estas células. Se trata del sistema de las efrinas[14]. Lo que tiene de interesante este sistema es que, cuando sus dos elementos se unen, se promueven señales no sólo hacia la célula que contiene el receptor, sino también hacia la que contiene el ligando. En el caso que ahora nos ocupa, se estimula el osteoblasto y

se inhibe el osteoclasto. El osteoclasto presenta la efrina B2 y el osteoblasto su receptor EphB4.

c) Formación ósea y finalización de la actuación de las unidades de remodelación

Una vez activados los osteoblastos, se produce la síntesis ósea. En ella parece darse un fenómeno de autoalimentación, ya que los osteoblastos sintetizan sustancias que les estimulan a ellos mismos de forma autocrina (IGF, TGF, FGF, BMP…). Una de las sustancias a las que hoy se da más importancia es la PTHrP[24,25], para la que el osteoblasto tiene un receptor (PTHR1) que es común para ella y la PTH. El efecto osteoestimulador de la PTHrP debe ser intermitente, por lo que su actuación debe darse en un contexto en el que intervenga algún mecanismo que determine dicha intermitencia.

Cuando la síntesis ósea ya ha producido la cantidad de hueso adecuada, debe cesar. Esta tarea parece recaer también en los osteocitos. Estos reciben alguna información (tal vez mecánica) en virtud de la cual sintetizan esclerostina, que inhibe la acción de las proteínas Wnt a través de su efecto en el correceptor LRP5. Es probable que intervengan otros mecanismos, algunos de ellos de carácter físico: un mecanostato que detecte que ya se ha formado la cantidad de hueso adecuada, o un mecanismo topográfico, al que nos vamos a referir a continuación, capaz de detectar que ya no existen espacios vacíos en la superficie ósea.

IV.- Mecanismo topográfico

Existen datos a favor de que la propia existencia de un espacio carente de hueso determina la puesta en marcha de mecanismos de formación ósea en relación con algún fenómeno que detecta la configuración superficial o los límites espaciales del tejido óseo. Tal vez estén implicados aspectos relacionados con el reparto de la carga mecánica a dicho nivel.

2) Otros factores locales

Al margen de los factores implicados en el diálogo osteoclastos-osteoblastos (locales por definición), en la regulación de la remodelación ósea intervienen otros factores sintetizados en otros tipos celulares también presentes en el microambiente óseo: linfocitos, macrófagos, células endoteliales, e incluso las propias células mesenquimales (de las que derivan los osteoblastos). Estos factores con frecuencia se codeterminan. Por otra parte, pueden ser capaces de actuar tanto sobre el osteoclasto como el sobre el osteoblasto, en general en sentido opuesto (si inhiben uno, estimulan el otro), y por tanto un mismo resultado final (bien aumentando o bien disminuyendo la masa ósea). A veces su actuación sobre los osteoblastos acaba repercutiendo sobre los osteoclastos a través del sistema RANKL/OPG.

Estos factores suelen ser citocinas y factores de crecimiento[26-28]. Unos determinan una disminución de la masa ósea, como es el caso de las denominadas citocinas inflamatorias –IL-1, TNF, IL-6–, que promueven la destrucción ósea, y otros su aumento, como la IL-4, los IGFs, las BMP, el TGFβ, la PTHrP, etc.

3) Otros factores sistémicos

Los factores generales que intervienen en la regulación de la remodelación ósea suelen clasificarse en humorales (hormonas) y mecánicos.

I.- Hormonas

- PTH.- La PTH endógena parece desarrollar fundamentalmente un efecto estimulador de la destrucción ósea. Este es, al menos, el efecto que se ha comprobado para la PTH cuando se administra de forma mantenida. Tal efecto se desarrolla a través de los osteoblastos y la producción por los mismos de RANKL. En cambio, su administración intermitente estimula la formación ósea[29]. La razones de estas diferencias no se conocen bien. Sobre el mecanismo por el que la PTH desarrolla su efecto anabolizante volveremos después.

- Estrógenos.- Los estrógenos desarrollan un efecto positivo sobre el hueso, a través de múltiples mecanismos[30-31]. Por una parte, existen receptores para ellos tanto en los osteoclastos como en los osteoblastos, en los segundos de los cuales desvían la relación RANKL/OPG a favor de esta última. Por otra parte, inhiben la producción de citocinas osteorresortivas por los macrófagos y los linfocitos.

- Glucocorticoides.- Los glucocorticoides, a concentraciones fisiológicas, desarrollan un efecto permisivo sobre la formación ósea. A concentraciones farmacológicas, sin embargo, deprimen la actividad de los osteoblastos y, al principio, aumentan la de los osteoclastos, lo que da lugar a una disminución de la masa ósea[32]. Los glucocorticoides disminuyen la osteoprotegerina.

- Calcitonina.- La calcitonina es un potente agente antirresortivo, aunque tal vez juegue algún papel en la formación ósea, ya que ratones knockout para la calcitonina presentan un aumento de formación ósea[33].

- Serotonina.- Hemos señalado ya que la serotonina se ha revelado como un potente factor inhibidor de los osteoblastos[34]. Su síntesis tiene lugar en las células enterocromafines, desde donde es vertida a la sangre. En ella, el 95% pasa al interior de las plaquetas. El 5% restante tiene acceso a los osteoblastos, que poseen receptores para ella. Nuestros conocimientos de los efectos de la serotonina sobre el hueso se encuentran aún en una fase muy preliminar.

II.- Factores mecánicos

La carga mecánica ejerce sobre el hueso un efecto positivo, y su ausencia (ingravidez, encamamiento), un efecto negativo, incrementando el recambio y favoreciendo la destrucción ósea. Los mecanismos a través de los cuales se desarrollan estos efectos no se conocen plenamente, pero parecen implicar a los osteocitos[35-36]. Los osteocitos detectarían los cambios en la carga mecánica bien a través de modificaciones en el flujo del líquido que rodea sus prolongaciones en los canalículos donde están alojadas, bien a través del estímulo de estructuras que unen la superficie de las prolongaciones con la pared de dichos canalículos, en las cuales presumiblemente intervienen integrinas. Otros estudios sugieren la intervención de

canales iónicos presentes en la membrana de los osteocitos. En cualquier caso, el estímulo detectado por las estructuras de membrana debe trascender al citoesqueleto y activar vías de señalización intracelular (MAPK).

En los osteoblastos de los huesos sometidos a sobrecarga mecánica se ha descrito un aumento de runx 2 y osterix, así como de βcatenina. Ello probablemente guarda relación con el hecho de que el estímulo mecánico reduce la producción por los osteocitos de esclerostina, antagonista del LRP5. El estímulo mecánico parece inhibir también otro antagonista de la vía Wnt, el Dkk1. Además del sistema esclerostina-Wnt-βcatenina, en la respuesta del hueso a los estímulos mecánicos parecen implicadas otras sustancias, como el NO y las PGs. También está implicada la relación RANKL/OPG, tal vez en relación con las modificaciones en la βcatenina. Finalmente, se ha detectado también un aumento de osteopontina, en cuya ausencia (ratones *ko*) está disminuida la remodelación ósea producida en respuesta a los cambios mecánicos, lo que se ha puesto en relación con un posible efecto quimiotáctico de la proteína para los osteoclastos.

La PTH sensibiliza al hueso a las señales mecánicas, según parece indicar el hecho de que el efecto anabólico del estímulo mecánico se pierde en ratones sometidos a paratiroidectomía. La PTH inhibe la esclerostina, ejerciendo por ello un efecto sinérgico con la βcatenina en la respuesta al estímulo mecánico.

Debe tenerse en cuenta que la sobrecarga mecánica, aunque en principio es anabólica, cuando es excesiva puede conducir a un aumento del recambio con pérdida ósea. La razón es que puede determinar una acumulación de microcracks. La modelación ósea (formación subperióstica) sin embargo, no se ve afectada negativamente en esta situación.

La respuesta al estímulo mecánico disminuye progresivamente si persiste de forma mantenida, por lo que la sobrecarga mecánica es más eficaz desde el punto de vista osteogénico si se realiza intermitentemente.

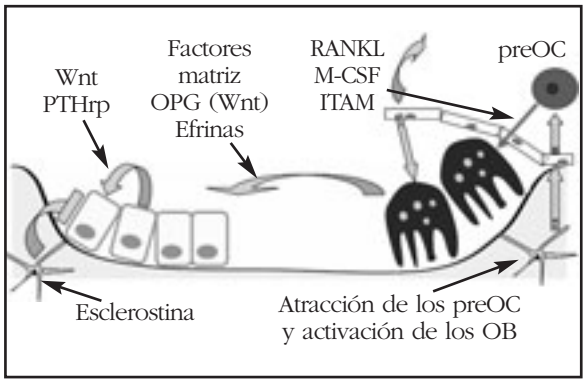
Alteración de las unidades de remodelación en la osteoporosis

Hemos indicado al comienzo del capítulo que la osteoporosis es una disfunción de la unidad de remodelación ósea[37]. Dicha disfunción se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de lo que conocemos como "balance negativo"; la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación , que da lugar a lo que se designa como "aumento del recambio óseo". (Figura 2).

a) Balance negativo

En el adulto joven la cantidad de hueso que forman los osteoblastos en cada unidad de remodelación ósea es igual a la que han destruido previamente los osteoclastos. Esta situación se conoce como "balance cero". Sin embargo, alrededor de los 40 años, o tal vez algo antes, la cantidad de

Figura 2. Mecanismos implicados en el diálogo bidireccional existente entre osteblastos y osteoclastos. Ver texto para una explicación detallada



hueso formada por los osteoblastos comienza a ser algo menor que la destruida por los osteoclastos. Esta situación se describe como de "balance negativo". Dado que, como ya se ha dicho, el número de unidades habitualmente funcionante en el esqueleto es superior a un millón, ello significa que a partir de dicha edad existen más de un millón de puntos en que se está perdiendo masa ósea. El resultado, lógicamente, es la disminución de la cantidad total de la misma. Dependiendo de la masa ósea inicial, de la cuantía del balance negativo, y del tiempo durante el cual ha estado presente (en definitiva, de la edad de la persona), dicha pérdida puede dar lugar a los valores de masa ósea que calificamos de osteoporóticos. El balance negativo es una condición *sine* que *non* para el desarrollo de osteoporosis.

El balance negativo que se desarrolla con la edad se debe fundamentalmente a una disminución de la formación ósea, relacionada probablemente tanto con un descenso en el número de osteoblastos (debido en parte a una disminución de sus precursores, en parte a una disminución de su diferenciación y en parte a una disminución de su supervivencia) como en su actividad individual. Ello, al menos en parte, se debe a que también desciende en el microambiente óseo la concentración de factores estimuladores de estas células, lo que en algún caso (proteínas Wnt) se ha atribuido al aumento de radicales ROS en el envejecimiento. En ocasiones contribuye al balance negativo un aumento de la resorción ósea, debido a un incremento de la actividad osteoclástica. Dicho aumento se puede traducir, además, en un mayor recorrido de los osteoclastos, hasta el punto de que la trabécula puede perforarse. Por otra parte, este aumento en la actividad de los osteoclastos se acompaña del nacimiento de un mayor número de unidades de remodelación ósea, lo que da lugar al fenómeno que conocemos como "aumento del recambio", que se comenta en el apartado siguiente. Frente a la disminución de la actividad de los osteoblastos propia de la edad, el aumento de la de los osteoclastos guarda relación con la disminución de los estrógenos. La falta de estas hormo-

nas probablemente también inhibe la actividad formativa por favorecer la apoptosis de los osteoblastos, lo que intensifica el balance negativo.

b) Aumento del recambio óseo

El aumento del número de unidades de remodelación cuando éstas se encuentran en balance negativo supone un aumento del número de puntos del esqueleto en que se pierde masa ósea, y por tanto una aceleración de dicha pérdida. De hecho, aunque el balance negativo sea un factor indispensable para que se desarrolle pérdida de masa ósea, el factor que habitualmente es responsable de la mayor cantidad de masa ósea perdida es el aumento del recambio. Las formas de osteoporosis en que este factor juega efectivamente el papel primordial se conocen como "osteoporosis de recambio alto". El ejemplo más característico de aumento del recambio lo constituye la menopausia, con la depleción de estrógenos que conlleva. A él se debe la aceleración de la pérdida de masa ósea que sigue a la misma, y en definitiva es el mecanismo responsable de la llamada "osteoporosis postmenopáusica". En edades tardías de la vida puede darse también un aumento del recambio, que suele atribuirse a un aumento de PTH en relación con una disminución de la función renal y de la dotación en vitamina D. Existen algunas formas de osteoporosis –menos frecuentes– en que el recambio no está aumentado, como por ejemplo la osteoporosis idiopática del varón.

Consecuencias de la alteración de las unidades de remodelación. (Figura 3)

Las diferencias en la estructura y la disposición espacial de las osteonas en el hueso trabecular y el cortical determina que la repercusión de las alteraciones de la unidad de remodelación que acabamos de comentar sea distinta en ambos compartimentos óseos.

a) Hueso trabecular

Como consecuencia del balance negativo se establece una disminución de la masa ósea que se traduce en primer lugar en un adelgazamiento de las trabéculas. Por otra parte, el aumento de recambio intensifica este adelgazamiento, lo que junto al mayor recorrido de los osteoclastos propio de esta situación, tiende a ocasionar perforación trabecular. La acumulación de perforaciones hace que gran parte de las trabéculas vaya desapareciendo, de manera que el aspecto morfológico del entramado trabecular pasa de lo que se denomina "patrón en placas" (*"plate"* en inglés) a un "patrón en varillas" (*"rod"*): es decir, de paredes que dejan huecos entre sí, como una esponja o un panal de abejas, a una especie de celosía tridimensional, con menor capacidad para soportar las cargas mecánicas. Por otra parte, la misma pérdida de material trabecular determina una desconexión entre las trabéculas, que dejan por tanto de apoyarse unas en otras, lo que disminuye aún más su capacidad para soportar cargas[38,39]. En concreto, la mayor parte de las trabéculas que se pierden son las de disposición horizontal, por lo que las verticales que se han conservado pierden el efecto arbotante que les proporcionan las horizontales al unirlas entre sí. Ello hace que las trabéculas verticales residuales sean, a efectos funcionales, de mayor longitud, lo que facilita su encurvamiento ("pandeo") y a la larga su fractura.

Al hecho de que el entramado trabecular consista en trabéculas más delgadas y mal conectadas entre sí, se añade otro fenómeno de interés: el de la "concentración de tensiones" a nivel de las unidades de remodelación activas. Desde que una unidad de remodelación inicia su actividad hasta que la finaliza, se genera un espacio carente de hueso (el correspondiente al hueso que ya se ha destruido pero aún no ha sido sustituido por el de nueva formación). Su presencia en una trabécula delgada determina un punto de debilidad en que se concentran las tensiones que dicha trabécula debe soportar (en terminología anglosajona, *"stress risers"*)[38]. En él se establece con facilidad la fractura de la trabécula, de la misma forma que si sometemos a una carga una estructura (por ejemplo, un bastón) a la que hemos adelgazado en un punto determinado, tenderá a romperse por éste. En las situaciones de alto recambio, dado que en ellas el número de unidades de remodelación activas es mayor, lo será también el número "concentradores de tensión", y por tanto el de puntos en que existe riesgo de que se desarrolle una fractura. Los espacios libres de hueso por estarse renovando, determinantes de las concentraciones de tensión, con frecuencia se conocen en conjunto como "espacio en remodelación", y la literatura anglosajona tiende a describirlos con el término de *"remodeling transient"*[40], para dar a entender que la pérdida ósea que suponen es de carácter reversible (transitorio), puesto que desaparece una vez que los osteoblastos rellenan el hueco formado previamente por los osteoclastos.

En el hombre la disminución de masa ósea con la edad no se establece a expensas de un aumento del recambio (probablemente en relación con la ausencia de un fenómeno equivalente al menopáusico), sino del balance negativo, de forma que sus trabéculas más que sufrir un proceso de perforación y desconexión, lo hacen de adelgazamiento.

b) Hueso cortical

En el hueso cortical el balance negativo de las unidades de remodelación ocasiona un adelgazamiento de las paredes de los sistemas de Havers, lo que determina una mayor anchura de su canal. En los cortes histológicos transversales, esta mayor anchura del canal se traduce en la presencia de cavidades circulares, que proporcionan al tejido óseo un aspecto poroso, por lo que se habla de "porosidad cortical".

Por otra parte, en las osteonas más próximas al endostio, la coincidencia del adelgazamiento de los sistemas de Havers –por el balance negativo– con el mayor recorrido de los osteoclastos –por la exaltación de su actividad–, puede determinar una perforación de su pared, de forma que el canal de Havers se pone en contacto con el tejido de la médula ósea. En tal caso, dicho tejido se adentra hacia el interior del sistema de Havers, lo que en

definitiva supone que la médula ósea gana espacio a costa de lo que podríamos calificar de un retroceso del endostio. El resultado, lógicamente, es un adelgazamiento de la cortical.

c) Consecuencias comunes al hueso trabecular y al cortical: modificaciones en las propiedades intrínsecas del tejido óseo

El aumento del recambio tiene, además de los inconvenientes señalados, el de modificar las propiedades intrínsecas del material óseo negativamente, debido a que supone la existencia de una excesiva cantidad de hueso juvenil e inmaduro[41]. Las propiedades idóneas del tejido óseo son las correspondientes al hueso maduro. La maduración del tejido óseo implica distintos fenómenos, de los que merecen señalarse el desarrollo de puentes de colágeno de unas determinadas características, y una mineralización desarrollada en dos fases (mineralización primaria y secundaria), con la adquisición por los cristales de hidroxiapatita del tamaño adecuado. La renovación demasiado rápida del hueso no permite la maduración de los puentes de colágeno, la mineralización secundaria ni la formación de cristales de hidroxiapatita de las dimensiones correctas.

Por otra parte, el aumento del recambio podría tener un efecto beneficioso, en primer lugar por evitar la acumulación de microlesiones de fatiga, que tienden a aumentar con el envejecimiento del hueso, y en segundo lugar por dificultar la propagación de las mismas, dada la mayor heterogeneidad en la mineralización de las osteonas que supone (más mineralizadas las más antiguas, menos las más jóvenes). No obstante, la disminución de la masa ósea supuesta por el aumento del recambio determina que las cargas habituales supongan, en términos relativos, una sobrecarga, lo que debería facilitar la aparición de un mayor número de microlesiones. Ello, junto al hecho de que no se conoce bien la trascendencia exacta de las microlesiones, particularmente dentro de niveles fisiológicos[42], hace que estos comentarios deban coinsiderarse meramente especulativos.

d) Recapitulación

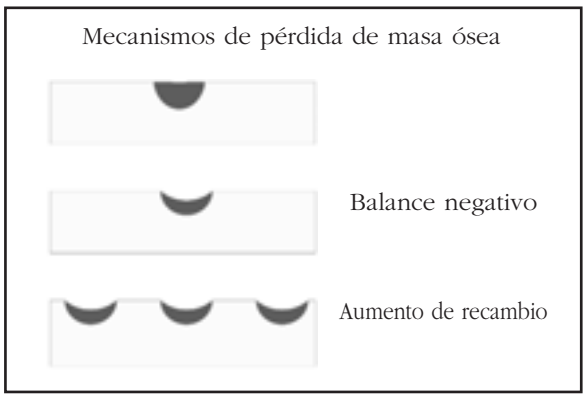
Por lo tanto, los fenómenos determinantes de la fragilidad ósea como consecuencia de la alteración del funcionamiento de las unidades de remodelación propia de la osteoporosis, son los siguientes:

- Adelgazamiento de las trabéculas y de la cortical.
- Desaparición de parte del entramado trabecular, con desconexión el mismo.
- Aumento del número de concentradores de tensión en las trabéculas.
- Porosidad cortical.
- Inmadurez del tejido óseo.

Consecuencias de la administración intermitente de PTH sobre las alteraciones de la estructura y la calidad del hueso propias de la osteoporosis

Hemos señalado ya que la PTH administrada de forma continua determina en general una disminución de la masa ósea, principalmente como consecuencia de una estimulación de la actividad osteoclástica, y por tanto de la resorción ósea. Sin embargo, administrada de forma intermitente tiene un efecto osteoformador, también denominado anabólico. De los mecanismos celulares que conducen a este efecto nos ocuparemos más tarde. Ahora vamos a ocuparnos de su repercusión sobre la estructura y la masa ósea[43,44].

Figura 3. Balance negativo de la unidad de remodelación y aumento de recambio óseo como mecanismos determinantes de la pérdida de masa ósea en la osteoporosis



En el efecto de la PTH administrada intermitentemente parecen poder distinguirse dos fases: una primera, de unos meses de duración, en que únicamente está incrementada la actividad de los osteoblastos, con el consiguiente efecto osteoformador, y una segunda en que está aumentada tanto la actividad de los osteoblastos como la de los osteoclastos, de manera que lo que ocurre en ella en definitiva es un aumento del recambio *(turnover)* óseo con balance positivo, cuyo resultado, como veremos enseguida, es también osteoformador. El aumento de la actividad osteorresortiva se detecta unos meses después del comienzo de la administración de la hormona.

En la primera fase están estimulados tanto los osteoblastos que están actuando en las unidades de remodelación activas como algunos de los que se encuentran en superficies quiescentes (probablemente, los propios osteoblastos de revestimiento)[45], es decir, que no han sufrido resorción previa: los osteoblastos de la superficie externa (periostio), de la superficie interna (endostio) y de la superficie trabecular que no se encuentra en remodelación. En este último caso, parece que en concreto pueden activarse los osteoblastos que se encuentra alrededor de las unidades de remodelación, si bien una posibilidad alternativa es que los propios osteoblastos activos de dichas unidades desborden los límites de la misma y ocupen parte del hueso que la rodea. En cualquier caso, no puede descartarse la posibilidad de que en la superficie trabecular se forme hueso de *novo* con total independencia de las unidades de remodelación, como se ha defendido[45] sobre la base de que el aumento del volumen trabecular del 35% al cabo del primer año de administración de PTH no

podría explicarse si sólo se produjera en dichas unidades. El hueso formado en los lugares previamente sometidos a resorción (es decir, en las unidades de remodelación) es a veces calificado de "hueso de remodelación", y el formado en lugares no sometidos a resorción previa (superficies quiescentes), de "hueso de modelación".

El estímulo de los osteoblastos de las superficies interna y externa se traduce en aumento del grosor de la cortical, y por tanto de la resistencia ósea. En concreto, el depósito subperióstico determina un aumento del diámetro externo del hueso, y merece la pena recordar a este respecto que la eficacia mecánica proporcionada por una unidad de tejido óseo es tanto mayor cuanto mayor sea la distancia que la separa del eje del hueso (mayor módulo de inercia). Por lo tanto, el tejido óseo apuesto bajo el periostio es especialmente útil desde el punto de vista mecánico. Existen, no obstante, dudas respecto al alcance exacto de la aposición subperióstica de hueso, y en cualquier caso parece ser heterogénea, en el sentido de que se desarrolla más en unos huesos que en otros (probablemente más en los tubulares), sobre todo si se añade un estímulo mecánico, como el soporte de peso, que colabora con la PTH en su efecto anabólico.

Las unidades de remodelación que están activas cuando comienza a administrarse la PTH –más abundantes en el hueso trabecular– están fundamentalmente en fase formadora, ya que la actuación de los osteoclastos es muy breve (unas dos-tres semanas) en relación con la de los osteoblastos (varios meses). El estímulo de estos osteoblastos sitúa la unidad de remodelación en balance positivo, lo que hace que aumente el grosor de la osteona. Como acabamos de señalar, algunos autores opinan que el efecto estimulador de la PTH sobre los osteoblastos de la unidad de remodelación se extiende a los osteoblastos de superficie que la rodean, de manera que el balance positivo desbordaría las dimensiones estrictas de la unidad. Estos fenómenos son responsables de un claro aumento del volumen óseo trabecular.

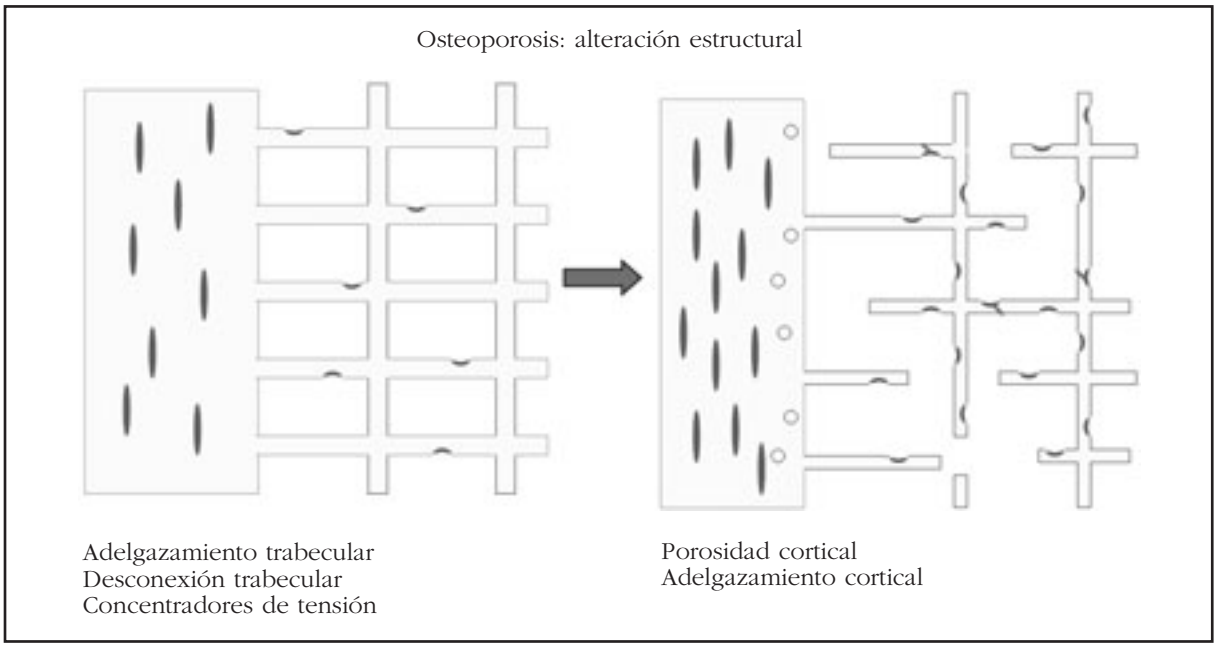
En la segunda fase de actuación de la PTH comienza a dejarse notar el efecto de su estimulación sobre los osteoclastos, que a partir de este momento dan ya lugar al nacimiento de nuevas y más numerosas unidades de remodelación. Es decir, se entra en una fase de aumento del recambio óseo. Dado que el efecto estimulador de los osteoblastos se mantiene, esta segunda fase se caracteriza por la suma de recambio alto y balance positivo. Ello se traduce en la existencia de un mayor número de puntos en los que se está formando hueso, lo que, de nuevo, da lugar a un aumento del volumen óseo. Por razones poco claras, aumenta también el número de trabéculas (no se sabe si son de nueva formación o resultantes de la tunelización de trabéculas engrosadas). También aparece aumentada la conectividad trabecular. Persiste además el efecto estimulador de los osteoblastos subperiósticos, por lo que continúa el aumento del grosor cortical. El aumento de unidades de remodelación que caracteriza esta fase, aunque favorable a la larga por aumentar el número de lugares en que se forma hueso (al estar en balance positivo), podría hacer temer una debilitación inicial transitoria del esqueleto por suponer lugares en que se establecen concentradores de tensión. Este hecho no se comprueba en la práctica, lo que probablemente se debe a que el aumento del volumen óseo hace que la concentración de tensiones en los puntos en que asientan las unidades de remodelación sea menor. Ello no obstante, debe señalarse que en ocasiones en el hueso cortical próximo al endostio puede observarse con la administración de PTH un aumento de porosidad, que seguramente traduce un aumento de unidades de remodelación.

Un tema debatido con frecuencia es el de si al aumento de la masa ósea producido por la administración intermitente de PTH contribuye más el hueso de remodelación, sintetizado sobre unidades de remodelación previas, o el de modelación, sintetizado sobre superficies previamente quiescentes. Parece fuera de duda que el primero tiene mucha más trascendencia. De todos modos, la importancia relativa varía de la primera a la segunda de las fases comentadas. En la primera el hueso de modelación puede suponer hasta un 30%; en la segunda mucho menos: en torno a un 3-8%[44]. La razón es que en las segundas está aumentado el número de unidades de remodelación. De acuerdo con ello, el principal efecto osteoformador de la PTH tiene lugar en el hueso trabecular, que es donde estas son más abundantes.

En resumen, la PTH administrada intermitentemente modifica la estructura ósea en el sentido de aumentar la formación de hueso en la superficie trabecular, endocortical y perióstica, tanto en el hueso trabecular como en el cortical (Figura 4). Todo ello se traduce en un aumento de la resistencia ósea comprobable en los estudios de biomecánica. La intensidad de este efecto puede variar de unos lugares a otros, dependiendo, entre otros factores, de la carga mecánica que se establecen las distintas localizaciones. El aumento de porosidad subendostal en algunos lugares, como el radio, podría hacer temer una disminución de la resistencia, que sin embargo no se llega a comprobar, seguramente por un efecto compensador del crecimiento subperióstico del hueso.

Durante la primera fase, únicamente osteoformadora, se detecta un aumento en sangre de los marcadores de formación. Más tarde, a este aumento de los marcadores de formación se añade un aumento de los de resorción. La representación gráfica (Figura 5) de este comportamiento temporal de los dos tipos de marcadores permite observar un espacio entre las curvas de cada uno de ellos, antes de que finalmente se unan, una vez que ambos están aumentados. Ese espacio corresponde a lo que acabamos de describir como primera fase del efecto de la PTH, y en algún momento se le denominó "ventana anabólica". El término es equívoco, puesto que puede interpretarse en el sentido de que sólo en ella se

Figura 4. Alteraciones estructurales óseas determinadas por el balance negativo de la unidad de remodelación y el aumento de recambio óseo



da la formación ósea. Este es un planteamiento incorrecto. En la segunda fase, aunque está estimulada la resorción, predomina la formación, puesto que hay un balance positivo. Lo que hace la resorción es marcar el punto de nacimiento de las unidades de remodelación, y por tanto el lugar en que después actuarán los osteoblastos. Debe recordarse que los osteclastos contribuyen a la formación y activación de los osteoblastos (acoplamiento) a través de diversos mecanismos (liberando sustancias del hueso destruido, produciendo factores solubles que estimulan a los osteoblastos, mediante moléculas de membrana como las efrinas, etc.), algunos de los cuales son estimulados por la PTH (efrinas), lo que favorece el balance positivo de la unidad de remodelación. De hecho, la falta de osteoclastos disminuye marcadamente el efecto de la PTH. Algunos autores defienden que para que actúe ésta no es necesario que los osteoclastos hayan realizado su actividad resortiva, siendo suficiente que estén presentes, aunque no resorban hueso; de hecho, la propia PTH podría producir una activación transitoria de los osteoclastos. Sin embargo, otros piensan que en ausencia de resorción la acción anabólica de la PTH no puede expresarse plenamente. Las discrepancias de los resultados obtenidos cuando se administran antirresortivos y PTH en pautas diferentes seguramente tienen que ver con estos aspectos, todavía no suficientemente esclarecidos.

La evolución de la masa ósea –determinada por densitometría– muestra un rápido aumento los primeros 6-12 meses, para irse atenuando después. En algún momento se pensó que prácticamente desaparecía hacia los dos años, aunque en un estudio reciente en osteoporosis esteroidea de tres años de duración se comprueba un mantenimiento del aumento de masa ósea durante el tercer año, si bien progresivamente menos intenso. Los niveles de marcadores, no obstante, si parecen disminuir progresivamente, como señala la imagen de la Figura 5. La razón de este comportamiento, y de esta posible limitación del efecto osteoformador de la PTH al cabo de un cierto tiempo de su administración intermitente, no es conocida. Es posible que una vez alcanzada una masa ósea determinada, un mecanismo de tipo mecanostato dificulte la aposición posterior de hueso. No pueden descartarse fenómenos de desensibilización celular a la hormona. También es posible que, con el paso del tiempo, en la unidad de remodelación los fenómenos resortivos aumenten respecto a los formadores.

Antes de abandonar este apartado merece la pena hacer algunas consideraciones sobre la calidad del tejido óseo formado bajo la acción de la PTH[43,44]. Nos referimos ahora a la calidad del material óseo, ya que la del hueso en su conjunto –en que los aspectos estructurales son los predominantes– es claramente mejorada por la PTH, como se deduce del resultado de los estudios biomecánicos antes comentados. Las características del material óseo están fundamentalmente determinadas por el hecho de encontrarse sometido a una situación de alto recambio. Ello hace que como promedio, se trate de un hueso más joven que el previo al tratamiento, con un colágeno en que hay una mayor proporción de puentes divalentes. Las osteonas con frecuencia se renuevan antes de experimentar la mineralización secundaria, por lo que la mineralización ósea global es menor. Además, hay una mayor variabilidad en el grado

Figura 5. Relación temporal entre los cambios en los marcadores de formación y de resorción inducidos por la PTH, que dieron lugar al concepto (inexacto) de ventana terapéutica

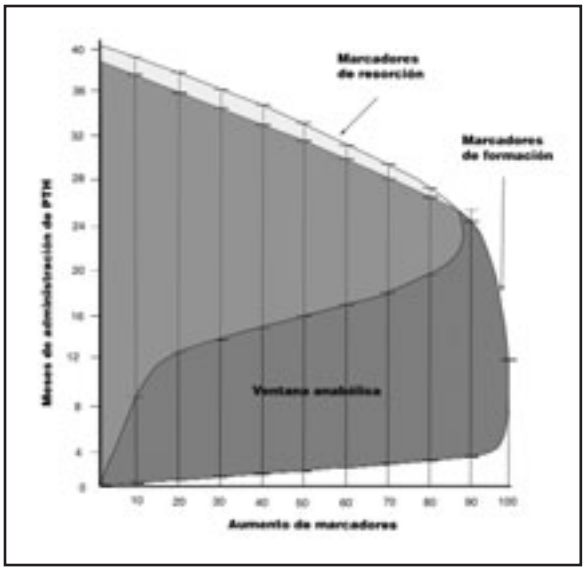
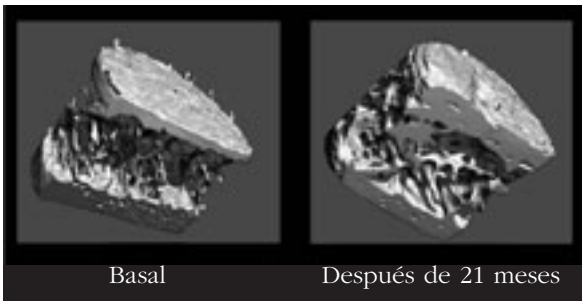


Figura 6. Cambios inducidos en la estructura ósea por la teriparatida



de mineralización de las osteonas, por lo que el hueso es además más heterogéneo desde este punto de vista. La madurez de los cristales es menor. Por otra parte, al renovarse más deprisa, la acumulación de microlesiones en el tejido óseo debería ser menor (aunque este aspecto aún no se ha comprobado). Este hecho es sin duda beneficioso, como lo es el de que la heterogeneidad de la mineralización de las osteonas dificulte la propagación de dichas microlesiones. En cambio, la menor mineralización y la falta de maduración del colágeno pueden ser desfavorables, por disminuir la resistencia. Es difícil, por tanto, prever el resultado final de estos cambios sobre la características biomecánicas intrínsecas del material óseo.

Mecanismo de acción de la PTH a nivel celular

Como hemos visto, el aspecto que define el efecto de la administración intermitente de PTH, frente al de su administración continua, es la estimulación osteoblástica. La hormona aumenta por una parte el número de osteoblastos, y por otra su actividad. Ello en parte es un fenómeno indirecto, mediado por los osteoclastos, y simplemente representa las consecuencias del fenómeno de acoplamiento, con una mayor producción por estas células de factores estimuladores de los osteoblastos. Pero, al margen de ello, la PTH ejerce un efecto directo, a través de diversos mecanismos. Por ejemplo, aumenta el número de osteoblastos estimulando su diferenciación e inhibiendo su apoptosis. Tal vez aumente también la proliferación de sus precursores, aunque este efecto está discutido. Por otra parte, estimula la actividad de los osteoblastos maduros. De ambos efectos –aumento de número y aumento de actividad–, el primero parece el más importante con mucho, a juzgar por los estudios histomorfométricos (mayor aumento de la superficie de mineralización que de la velocidad de aposición mineral). La disminución de la apoptosis parece menos importante en el hueso perióstico que en el trabecular.

La actuación de la PTH sobre los osteoblastos tienen lugar a través del receptor PTHR1, y sus efectos anabólicos están principalmente mediados por la vía cAMP-PKA[46]. Es probable que la PTH exógena, administrada intermitentemente, reproduzca los efectos de la PTHrP endógena.

Los resultados finales de la acción de la PTH sobre el osteoblasto parecen muy diversos, e implican agentes de distinta naturaleza[47-49]: factores estimuladores de los osteoblastos, para lo que estos tienen receptores específicos; antagonistas de dichos ligandos; determinados receptores; diversas vías de señalización y factores de transcripción. Entre los factores estimuladores de los osteoblastos se han descrito algunas proteínas Wnt, la BMP2, los IGFs, el FGF2, el TGFβ –que actuarían de forma autocrina o paracrina–, en incluso el 1,25(OH)2D, que, tras ser sintetizado en el riñón bajo el estímulo de la PTH, lo haría de forma endocrina. En algún momento se ha dado una especial importancia al IGF, al proponer que en su ausencia la PTH no tiene efecto anabolizante. Entre los factores reguladores de dichos ligandos debe mencionarse la esclerostina, sustancia producida por los osteocitos con efecto inhibidor de la acción de las proteínas Wnt por unirse a su receptor en el componente LRP5. La secreción de esclerostina por los osteocitos es frenada por la PTH. La PTH también suprime también otros antagonistas de la vía Wnt, como el DKK1 y la SFRP-1. Como receptores que pueden ser modulados por la hormona se han señalado el EGFR –cuyo ligando a estos efectos sería la anfiregulina–, el RAGE –fundamentalmente en el hueso esponjoso del fémur proximal–, y el sistema de las efrinas en los osteoblastos. Los agentes intracelulares (elementos de las vías de señalización y factores de transcripción) que se han implicado en el efecto anabólico de la PTH son también numerosos: runx2, osterix, ATF4 –estimulados por la hormona–, PPARγ –todos ellos implicados en la diferenciación osteoblástica–, o la proteína Bad, de efecto proapoptótico, y que es inactivada por la PTH. La apoptosis es un factor crítico en la determinación del número de osteoblastos.

En resumen, la PTH desarrolla su efecto osteoformador estimulando a los osteoblastos a través de múltiples mecanismos. Puede hablarse con propiedad de "efectos pleiotrópicos de la PTH". Sin embargo, no conocemos bien los detalles de los mismos ni hasta que punto dichos mecanismos pueden ser vicariantes, o hasta que punto son indispensables, constituyendo puntos de regulación fundamental. La ausencia de algunos bloquea el efecto osteoformador de la PTH, pero no ocurre lo mismo con otros. Por otra parte, parece que el efecto de estos diversos mecanismos varía de unos lugares del esqueleto a otros.

Bibliografía

1. NIH consensus panel. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-50.
2. Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. J Bone Miner Res 2008;26:1-8.
3. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci 2006;1092:385-96.
4. Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22:701-22.
5. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling, the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. J Cell Biochem 1994;55:273-86.
6. Seeman E. Bone modeling and remodeling. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2009;19:219-33.
7. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. Science 2000;289:1504-8.
8. Kobayashi Y, Udagawa N, Takahashi N. Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2009;19:61-72.
9. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. Arch Biochem Biophys 2008;473:139-46.
10. Humphrey MB, Lanier LL, Nakamura MC. Role of ITAM-containing adapter proteins and their receptors in the immune system and bone. Immunol Rev 2005;208:50-65.
11. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. Trends Mol Med 2006;12:17-25.
12. Shinohara M, Takayanagi H. Novel osteoclast signaling mechanisms. Curr Osteoporos Rep 2007;5:67-72.
13. Takayanagi H. The role of NFAT in osteoclast formation. Ann N Y Acad Sci 2007;1116:227-37.
14. Mundy GR, Elefteriou F. Boning up on ephrin signaling. Cell 2006;126:441-3.
15. Baron R, Rawadi G, Roman-Roman S. Wnt signaling: a key regulator of bone mass. Curr Top Dev Biol 2006;76:103-27.
16. Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. Arch Biochem Biophys 2008;473:112-6.
17. Bonewald LF. Osteocyte messages from a bony tomb. Cell Metab 2007;5:410-1.
18. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. Ann N Y Acad Sci 2007;1116:281-90.
19. Martin T, Gooi JH, Sims NA. Molecular mechanisms in coupling of bone formation to resorption. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2009;19:73-88.
20. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. Arch Biochem Biophys 2008;473:201-9.
21. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. Semin Cell Dev Biol 2008;19:444-51
22. Henriksen K, Neutzsky-Wulff AV, Bonewald LF, Karsdal MA. Local communication on and within bone controls bone remodelling. Bone 2009;44:1026-33.
23. Heino TJ, Kurata K, Higaki H, Väänänen HK. Evidence for the role of osteocytes in the initiation of targeted remodeling. Technol Health Care 2009;17:49-56.
24. Datta NS, Abou-Samra AB. PTH and PTHrP signaling in osteoblasts. Cell Signal 2009;21:1245-54.
25. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Syed MA, Garcia-Ocaña A, Bisello A, et al. Continuous PTH and PTHrP infusion causes suppression of bone formation and discordant effects on 1,25(OH)2 vitamin D. J Bone Miner Res 2005;20:1792-803.
26. McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2009;7:134-9.
27. Allori AC, Sailon AM, Warren SM. Biological basis of bone formation, remodeling, and repair-part I: biochemical signaling molecules. Tissue Eng Part B Rev 2008;14:259-73.
28. Chau JF, Leong WF, Li B. Signaling pathways governing osteoblast proliferation, differentiation and function. Histol Histopathol 2009;24:1593-606.
29. Goltzman D. Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. Arch Biochem Biophys 2008;473:218-24.
30. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss, an inflammatory tale. J Clin Invest 2006;116:1186-94.
31. Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. Cell Cycle 2008;7:1348-52.
32. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int 2007;18:1319-28.
33. Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P, Perkovic S, Streichert T, Emeson RB, et al. The role of calcitonin and α-calcitonin gene-related peptide in bone formation. Arch Biochem Biophys 2008;473:210-7.
34. Warden SJ, Robling AG, Haney EM, Turner CH, Bliziotes MM. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). Bone 2010;46:4-12.
35. Bonewald LF. Mechanosensation and Transduction in Osteocytes. Bonekey Osteovision 2006;3:7-15.
36. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. Bone 2008;42:606-15.
37. Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22:701-22.
38. Bouxein ML. Biomechanics of osteoporotic fractures. Clinic Rev Bone Miner Metab 2006;4:143-54.
39. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. Endocr Rev 2007;28:151-64.
40. Heaney RP. The bone remodeling transient: interpreting interventions involving bone-related nutrients. Nutr Rev 2001;59:327-34.
41. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. Osteoporos Int 2006;17:319-36.
42. Allen MR, Burr DB. Skeleyal microdamage: less about biomechanics and more about remodeling. Clin Rev Bone Miner Metab 2008;6:24-30.
43. Eriksen EF. Effects of anticatabolic and anabolic therapies at the tissue level. Clin Rev Bone Miner Metab 2006;4:177-96.
44. Compston JE. Skeletal actions of intermittent parathyroid hormone: effects on bone remodelling and structure. Bone 2007;40:1447-52.
45. Gasser JA. Coupled or uncoupled remodelling, is that the question? J Musculoeskelet Neuronal Interact 2006;6:128-33.
46. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. N Engl J Med 2007;357:905-16.
47. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. Bone 2007;40:1434-46.
48. Goltzman D. Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. Arch Biochem Biophys 2008;473:218-24.
49. Kousteni S, Bilezikian JP. The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts. Curr Osteoporos Rep 2008;6:72-6.

Güerri Fernández R, Sole Altirriba E, Nogués Solán X, Díez-Pérez A
Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas - Hospital Universitario del Mar - Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular (URFOA) del Instituto Municipal de Investigaciones Médicas (IMIM) de Barcelona - Universidad Autónoma de Barcelona - Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) del Instituto Carlos III

La teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

Correspondencia: X. Nogués Solán - Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas - Hospital del Mar
Pº Marítimo, 25-29 - 08003 Barcelona
Correo electrónico: xnogues@imas.imim.es

Introducción

En la actualidad hay múltiples opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la osteoporosis. El objetivo de este tratamiento es reducir el riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales. Las fracturas por osteoporosis llevan asociada una elevada morbi-mortalidad[1], además del coste social y sanitario que acarrean. En los ensayos clínicos el principal parámetro para medir la eficacia del tratamiento de la osteoporosis es la disminución del riesgo de fractura. Sin embargo, en la práctica clínica, se realiza el seguimiento del tratamiento con la medida seriada de la Densidad Mineral Ósea (DMO). Aunque existe una relación clara entre la DMO y el riesgo de fracturas en pacientes sin tratamiento, esta correlación no está tan clara en pacientes tratados[2]. Esto es importante porque no se debe olvidar que el objetivo del tratamiento en la osteoporosis es la disminución de fracturas independientemente de la modificación de la DMO. Ésta, aunque sea un parámetro objetivo para evaluar la respuesta al tratamiento, nunca debe ser la finalidad del mismo.

Entre las múltiples opciones terapéuticas la teriparatida ó PTH recombinante humana (1-34), ocupa un lugar destacado. Se clasifica en el grupo de fármacos formadores de hueso o anabólicos en contraposición con los llamados anticatabólicos o antirresortivos[3]. Se administra en forma de inyecciones subcutáneas diarias autoadministradas, con pluma precargada de fácil utilización e induce la formación de hueso de *novo* incrementando la tasa de remodelado óseo a favor de la formación con aumento de la conectividad trabecular y el grosor del hueso cortical[4]. La teriparatida mejora las propiedades mecánicas del hueso[5] dando como resultado una disminución significativa en las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis[6], varones y osteoporosis corticoidea[7,8]. Es por ello que su utilización se considera apropiada fundamentalmente en pacientes con un riesgo elevado de fractura y en aquellos en los que hayan fracasado tratamientos previos[9].

Bases fisiológicas

La acción fisiológica fundamental de la parathormona (PTH) es el mantenimiento de la homeostasis del calcio manteniendo prácticamente constantes las concentraciones de éste a través de la reabsorción tubular de calcio y estimulando la absorción de calcio a nivel intestinal por medio de la vitamina D, ya que incrementa la 1-α hidroxilasa renal.

El efecto que ejerce la PTH sobre el esqueleto es complejo. Por ejemplo, un nivel elevado y sostenido de PTH, observado en hiperparatiroidismos primarios y secundarios, provoca un incremento de la resorción ósea por su acción sobre los osteoclastos produciendo una osteoporosis secundaria. Por el contrario, unos niveles elevados en picos intermitentes aumentan la actividad osteoblástica de formación ósea. Este último es el efecto inducido al administrar la PTH como tratamiento para la osteoporosis. En ambos esquemas de estimulación del receptor por la hormona se regulan genes diferentes que conducen al estímulo de la reabsorción en la exposición continua y al de la formación en la intermitente.

Los osteoblastos son las células responsables de la formación ósea y principales protagonistas del remodelado óseo que expresan receptor de PTH. Por medio de factores de crecimiento modulados por la PTH, se produce la estimulación de la proliferación y la posterior maduración de los progenitores osteoblásticos[10]. Asimismo, la PTH induce la trasformación de células de revestimiento óseas y de los osteocitos en osteoclastos activos[11] y también aumenta la vida media de los osteoblastos por disminución de la apoptosis[12].

La síntesis de PTH tiene lugar en las glándulas paratiroides. El calcio es la señal más importante en la regulación de la secreción de PTH. A nivel de la paratiroides, un aumento en el calcio ionizado inhibe la secreción de PTH al incrementarse el calcio intracelular[13] mientras que cuando hay un descenso del mismo se produce una respuesta inmediata con un aumento de la secreción de hormona y una reducción en su degradación y, posteriormente, una respuesta tardía con un aumento de la expresión génica y de la proliferación de las células paratiroideas. Este mecanismo contrasta con lo que sucede en la mayoría de las células, donde la secreción es estimulada por el aumento del calcio.

La célula de la glándula paratiroides dispone de un receptor en su superficie que actúa a modo de sensor de los niveles de calcio plasmático[14] y regula también la respuesta de las célula C de la glándula tiroides para la secreción de calcitonina. Por medio de una cadena de señales intracelulares se producirá la secreción de parathormona (PTH).

Una vez liberada, la PTH aumentará la reabsorción de calcio, principalmente en el túbulo contorneado distal, e inhibirá la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal renal, causando hipercalcemia e hipofosfatemia. También se produce una inhibición de la bomba Na^+/H^+ y la reabsorción de bicarbonato, causando una leve acidosis metabólica hiperclorémica.

Receptor de la PTH

La PTH desarrolla su función biológica por medio de un receptor que es una glucoproteína de membrana de un peso molecular de 80.000 Da. Pertenece a la superfamilia de los receptores de transmembrana ligados a proteínas G. Está formado por un círculo de hélices que rodean un centro polarizado y de las que parten dos cadenas, una extracelular, aminoterminal y un dominio carboxiterminal intracitoplasmático. El receptor de la PTH clásico reconoce el extremo amino-terminal de la hormona y también de la proteína relacionada con la Parathormona (PTHrP) con afinidad similar en ambos casos, por lo que se le ha denominado como receptor de PTH/PTHrP[15].

Al interactuar la PTH o la PTHrp con su receptor se produce la activación de proteínas Gs y Gq. A su vez la activación la proteína Gs activa la producción de adenil ciclasa y la de la proteína Gq activa la fosfolipasa C. La vía adenil-ciclasa juega un papel importante en la inducción de efectos biológicos, mientras que la fosfolipasa jugaría un papel modulador. Asimismo el receptor activado también induce la expresión de genes e inducen factores de crecimiento como IGF-I, IGF-II y TGF-β.

La acción reabsortiva y movilizadora de calcio por la PTH está mediada fundamentalmente por el sistema RANK/RANKL en respuesta a una exposición sostenida a la hormona. Experimentalmente se observa un incremento de RANKL y se inhibe la osteoprotegerina (OPG), incrementando su cociente. La adición de OPG al medio bloquea la acción hipercalcemiante da la hormona. Aquí también la administración intermitente de la hormona invierte la ecuación, ya que induce una elevación de OPG con inhibición de RANKL, de nuevo en favor de un efecto anabólico. También la acción de la PTH sobre los osteocitos es trascendente para este efecto anabólico ya que disminuye la expresión de esclerostina (SOST). Dado que esta proteína bloquea la activación de la vía Wnt/LRP5-6, tiene un efecto inhibitorio de la activación osteoblástica. Por tanto, cuando la PTH la inhibe, "libera" la vía de señalización Wnt/LRP5-6 con el consiguiente estímulo de la formación ósea.

Bases preclínicas del empleo de la PTH

El uso de la PTH se inicia en el primer cuarto del siglo XX. En 1925 fue purificado un extracto de paratiroides observándose una gran actividad anabólica ósea. Sin embargo, ha sido en los últimos 30 años cuando se ha postulado definitivamente su uso en la clínica a partir de varios estudios sobre modelos animales (ratas, conejos y primates) se puso de manifiesto su potente acción anabólica si bien esta ya había sido detectada por Albright en los años 40.

Es en la década de 1970 cuando se sintetiza el fragmento 1-34 ó teriparatida. Los primeros estudios realizados en ratas confirmaron esta acción sobre el hueso. Sin embargo llama la atención la diferente respuesta que se produce según la forma de administración continua o pulsátil[16]. En ambos casos se producía incremento de la formación de hueso, pero una administración continua implicaba también un aumento de la resorción y como resultante una pérdida ósea, como en el caso del hiperparatiroidismo. Mientras que una administración intermitente no modificaba la resorción prevaleciendo el efecto formador[16]. El mecanismo por el que se produce esta respuesta diferente no es bien conocido. Se sugirió entonces que cuando la administración de la hormona es intermitente se produce una activación del sistema RANK/RANKL transitoria e inapreciable. De esta forma se inhibe la apoptosis del osteoblasto y se estimula su reclutamiento lo que incrementa la acción formativa del hueso. En modelos animales se ha demostrado que la PTH intermitente estimularía la diferenciación y la actividad de los osteoblastos.

Modelos animales. Modelo murino

Uno de los primeros modelos animales empleados para el estudio de los efectos de la PTH sobre el hueso fueron los murinos. El uso de diferentes tipos de ratas (ovariectomizadas, orquiectomizadas o estudios sobre ratas jóvenes) permitió detectar

que se producía un incremento del hueso trabecular vertebral en lo que aumentó la masa ósea[17]. Se realizaron también estudios para analizar el cambio en las propiedades biomecánicas del hueso y se observó como tras tratamiento con PTH (1-34) se producía una elevación, dependiente de dosis, de la formación de hueso cortical, así como de la circunferencia y de la resistencia del fémur[18]. En estos modelos murinos se ha objetivado cómo la PTH induce una elevación del número y la actividad de los osteoblastos medida por la síntesis de colágeno y osteocalcina en ratas ovariectomizadas. La PTH actúa principalmente sobre el hueso trabecular, sin embargo se ha observado como la acción es diferente según los diferentes huesos. Así, tras 6 meses de tratamiento se consiguió restablecer la conectividad entre trabéculas de forma marginal en áreas como la tibia proximal, mientras que en el hueso trabecular vertebral esta recuperación fue mucho mayor[19]. El efecto reparador de la teriparatida es dependiente de dosis de forma que en el caso de ratas ovariectomizadas su administración a dosis de 8 µg/kg produciría una recuperación de masa ósea hasta el nivel previo a la ooforectomía, mientras que para la dosis de 40 µg/kg este aumento supera el nivel basal[20].

Modelo animal con conejos

Para el estudio del comportamiento del hueso cortical tras el tratamiento con PTH se recurrió al modelo animal con conejos, ya que tiene una estructura y remodelado más parecidos al humano.

Se observó como tras tratamiento prolongado con teriparatida a dosis altas (40 µg/kg) se producía un incremento del recambio óseo y también de la porosidad cortical lo que teóricamente podría empeorar los parámetros biomecánicos. Sin embargo, estos cambios se compensaban por un incremento de la formación ósea perióstica y endóstica lo que llevaba a un incremento de la resistencia ósea. Sin embargo al inicio del tratamiento debido a este incremento de la porosidad y del recambio óseo podría plantearse la existencia de un incremento de fracturas. Paradójicamente en estudios diseñados para valora este extremo no encontraron estas alteraciones. Se estudió la distribución de la porosidad en la cortical, observándose que ésta era mayor en los dos tercios internos de la misma. En cambio, en el tercio externo no se apreció este aumento de la porosidad, lo que también daba como resultante un aumento de la resistencia[21]. Posteriormente estos resultados se confirmaron en la estructura cortical humana.

Modelo animal en primates

El último paso en el estudio del efecto de los fármacos antiosteoporóticos sobre el hueso, es el modelo animal con primates, con un hueso más similar al humano y una distribución esquelética y una proporción hueso cortical-trabecular también similar.

En estos animales se observó como la teriparatida aumenta la DMO en el esqueleto axial y periférico. En animales ovariectomizados con una dosis de 5 µg/kg/d se consigue aumentar el hueso trabecular sin una alteración significativa del metabolismo fosfo-cálcico. Este efecto se mantuvo 6 meses después de retirar el tratamiento.

Uso clínico de la PTH

La primera indicación para la teriparatida ha sido el tratamiento de la osteoporosis establecida en mujeres postmenopáusicas. De los diferentes estudios existentes sobre este fármaco, en los que se analiza la disminución de fracturas destaca el denominado FPT *(Fracture Prevention Trial)* publicado por Neer *et al.*[6], que fue el estudio referencial del fármaco, donde se comparó teriparatida a dosis de 20 ó 40 µg/dia frente a placebo en 1.637 mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales. Además se suplementó con calcio y vitamina D a todas las participantes. Aproximadamente a los dos años de tratamiento se observó cómo ambas dosis de teriparatida lograron reducciones significativas en la tasa de nuevas fracturas vertebrales (65% y 69% de reducción respectivamente) y no vertebrales (53% y 54% respectivamente). El efecto sobre la reducción del riesgo de fracturas vertebrales multiples fue del 77% y 86% respectivamente y de las vertebrales moderadas o severas fue del 90% y 78% respectivamente. También produjeron un incremento de la densidad ósea lumbar (9,7% y 13,7%) y del cuello femoral (2,8% y 5,1%). Aunque con 40 µg/día se lograron mayores efectos sobre la DMO, el riesgo de fractura no fue significativamente distinto entre ambas dosis, mientras que la dosis superior fue peor tolerada (11% de abandonos por efectos indeseables con 40 µg/día, frente a 6% con 20 µg/día o con placebo) por o que se seleccionó la de 20 µg/día para su uso clínico. Este estudio estaba inicialmente planificado para tener una duración de 36 meses, pero fue suspendido cuando los pacientes llevaban una media de 21 meses como medida de seguridad porque en los estudios de toxicidad del fármaco con ratas Fisher aparecieron casos de osteosarcoma. Posteriormente y en los estudios complementarios se evidenció que este hecho sólo se producía en las ratas jóvenes, aun con hueso en pleno desarrollo y que estaban altas dosis del fármaco[22,23]. A pesar de dicha suspensión cautelar, estudios posteriores exhaustivos en modelos animales así como un seguimiento detallado de pacientes tratados demostraron fehacientemente un perfil de seguridad positivo que permitió seguir el desarrollo y uso clínico.

Un subgrupo de pacientes fue seguido a largo plazo, hasta 18 meses meses del cese del tratamiento. El subgrupo de mujeres que había recibido teriparatida seguía teniendo un 40% de reducción de riesgo de fractura vertebral a los 18 meses en comparación con el grupo placebo. Estos resultados sugieren que el beneficio sobre la incidencia de fracturas no vertebrales tras año y medio de tratamiento con teriparatida, persistiría a los tres años de haberlo finalizado[24,25].

Otro ensayo ha comparado teriparatida (40 µg/día) frente a alendronato[26] en un grupo de 146 mujeres postmenopáusicas. Tras 14 meses de tra-

tamiento, la DMO en columna lumbar había aumentado significativamente más con teriparatida 40 µg/día que con alendronato (15,1 *vs.* 6,6%); lo mismo sucedía para la DMO en cuello del fémur. Sin embargo, este estudio tenía un tamaño muestral reducido y el tiempo de seguimiento insuficientes, lo que hizo que el número de fracturas acumuladas también lo fuera, por lo que no se pueden extraer conclusiones del mismo sobre eficacia antifracturaria.

Tratamiento combinado

Actualmente los bisfosfonatos son la base del tratamiento de la osteoporosis. Ha habido en este sentido diferentes ensayos para ver si la asociación con teriparatida tiene algún efecto beneficioso.

En un estudio aleatorizado realizado con 83 varones afectos de osteoporosis se comparó el efecto sobre el hueso del alendronato a dosis de 10 mg/d, de teriparatida 40 µg/día y de una combinación de ambos[27]. Al finalizar tras 30 meses de alendronato y 24 de teriparatida se observó un incremento estadísticamente significativo en la DMO de la columna lumbar en el grupo que recibió sólo teriparatida frente al que recibió la combinación. Además, de forma destacable, la DMO en el cuello femoral fue mayor a los 30 meses en el grupo que sólo recibió teriparatida. Esto podría sugerir que ambos fármacos, administrados simultáneamente, no sólo no se potencian sino que parecen inhibirse y que su asociación reduciría el efecto anabólico de la teriparatida en el hueso trabecular de la columna y alteraría la capacidad de la teriparatida de aumentar el volumen cortical del fémur durante los primeros meses de tratamiento.

Recientemente ha sido comunicado en el congreso de la ASBMR los resultados preliminares de un estudio en que se observa como la administración conjunta de ácido zoledrónico y teriparatida resultaban en un mayor incremento de la DMO total de fémur que la teriparatida sola[28] lo que sugiere que cuando las células aún no han recibido el efecto inhibitorio del remodelado inducido por los antirresortivos se conserva la respuesta a la teriparatida.

Teriparatida en pacientes previamente tratados

Viendo ese efecto antagónico que parece ejercer la combinación de los dos fármacos cabría preguntarse si al iniciar el tratamiento con teriparatida cuando ha existido tratamiento previo con antirresortivos, especialmente bisfosfonatos, se influye el efecto anabólico de la teriparatida. Para ello se realizó un estudio, el estudio EUROFORS, en el que se evaluó la respuesta en DMO y la seguridad en un grupo de 503 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que recibieron teriparatida durante 24 meses. Se clasificaron en tres grupos, aquellas que no habían recibido tratamiento previo, aquellas en las que habiendo recibido tratamiento previo no había evidencia de fracaso del mismo y por último las que habían presentado una respuesta inadecuada a ese tratamiento. Aunque la masa ósea se incrementó de forma significativa en los tres grupos y en el grupo que no había recibido tratamiento previo la teriparatida producía un mayor incremento en la masa ósea de la columna lumbar, también habían aumentos significativos en los otros grupos[29] sin diferencias estadísticamente significativas entre los mismos. Estos resultados avalan que, incluso en pacientes con tratamientos prolongados con antirresortivos, podemos esperar un efecto formador potente al pasar a teriparatida.

Terapia secuencial

Como hemos visto el uso de teriparatida después de tratamiento antirresortivo mantiene plenamente su efecto, mientras que de forma concomitante aporta un beneficio parcialmente limitado, en algunos estudios, respecto al uso de la teriparatida sola. Sin embargo, el iniciar tratamiento antirresortivo después de haber realizado tratamiento formador con PTH 1-34 para consolidar el hueso formado sí podría aportar ventajas. No queda claro qué tratamiento se debe iniciar después de haber completado el tratamiento con teriparatida en la osteoporosis grave. Hay ensayos clínicos que muestran como la administración de un antirresortivo tras haber finalizado el tratamiento con teriparatida tiene un efecto protector sobre la ganancia de masa ósea obtenida. El más reciente de todos, una extensión del ya citado EUROFORS[30], en la que de forma prospectiva, aleatorizada y controlada se compara la masa ósea y la seguridad clínica con tres opciones de tratamiento tras un año con teriparatida. Estas tres opciones son: seguir un segundo año con teriparatida, iniciar raloxifeno o no realizar tratamiento. Se observó como en el grupo que continuó recibiendo teriparatida se incrementó la masa ósea a nivel de la cadera un 2,5% y que dicho aumento fue de un 2,3% en el caso del raloxifeno y 0,5% en los pacientes que no recibieron ningún fármaco, aunque el estudio no tuvo suficiente potencia como para evaluar el efecto sobre las fracturas.

Estos resultados nos permitirían concluir que el realizar una terapia de continuación después de completar el tratamiento con teriparatida tiene un efecto beneficioso, ya que se se consolida el aumento de masa ósea logrado gracias al tratamiento formador. La teriparatida, el agente anabólico, induce una período de formación o "rescate" que luego se sigue de un efecto, por el antirreabsortivo, de "consolidación" de la ganancia en masa ósea.

Osteoporosis inducida por corticoides

Existen asimismo ensayos que muestran eficacia de la teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides sistémicos[31,32]. En un estudio aleatorizado, doble ciego, 428 pacientes[28] de ambos sexos con edades comprendidas entre los 22 y los 89 años, que habían recibido corticosteroides por lo menos durante 3 meses, se distribuyeron en dos grupos, uno que recibió 10 mg/día de alendronato frente a otro tratado con 20 µg/día de teriparatida, ambos durante 36 meses. Como objetivo primario se marcaron los cambios

en DMO de columna lumbar a los 18 meses y como secundarios los marcadores de resorción ósea, la DMO total del fémur y la incidencia de fracturas y la seguridad. Se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la DMO de columna lumbar a favor de la teriparatida a los 6 meses. A los 12 meses la DMO total de fémur era mayor en el grupo de teriparatida y al final del estudio, además de las superiores ganancias en masa ósea, se habían producido menos fracturas vertebrales en el grupo de la teriparatida respecto al grupo del alendronato, diferencia que fue estadísticamente significativa. La osteoporosis esteroidea y también la osteoporosis masculina serán comentadas con más detalle en otros capítulos de esta monografía.

Tratamiento de la osteoporosis masculina

La teriparatida ha sido empleada también en hombres con osteoporosis[33]. Un grupo de 437 hombres con osteoporosis densitométrica, de causa idiopática o por hipogonadismo, recibieron aleatorizadamente placebo o teriparatida 20 o 40 µg/día, todos ellos más calcio y vitamina D. Tras una media de tratamiento de 11 meses la DMO en columna se incrementó un 5,9% y un 9,0% para las dosis de 20 y 40 µg/día respectivamente, ambas significativamente diferentes del grupo placebo ($p< 0,001$). En cuello femoral los aumentos fueron del 1,5 y del 2,9% para ambas dosis, también significativos frente a placebo. Los aumentos fueron independientes del estado gonadal y de otros factores, y de una magnitud similar a la observada en el estudio de referencia FPT en mujeres.

Teriparatida y efectos adversos

Los efectos secundarios más frecuentes descritos en los ensayos clínicos han sido náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo. Se han descrito casos de hipotensión ortostática, sobre todo tras las primeras dosis, que no obligan a interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con teriparatida provoca una elevación discreta del calcio sérico, que alcanza un máximo a las 4-6 horas tras la administración subcutánea del fármaco, y se normaliza a las 16-24 horas. Aunque no está recomendado realizar seguimiento de la calcemia, se considera una contraindicación relativa la presencia de hipercalcemia basal.

Como hemos dicho con anterioridad, en estudios con ratas Fisher, la teriparatida se ha asociado con un incremento en la incidencia de osteosarcomas. Este hallazgo provocó la interrupción de tres ensayos clínicos en humanos en curso y la realización de estudios experimentales de seguridad. Las conclusiones que se extraen de los resultados es que la dosis y la duración del tratamiento son el primer factor relacionado con la aparición de sarcomas en este tipo específico de rata. Sin embargo existen notables diferencias entre el tejido óseo de la rata y del hombre. Además, se trataba de animales jóvenes en plena fase de desarrollo y la dosis de teriparatida utilizada fue extraordinariamente alta y administrada durante prácticamente toda la vida del animal. Todo ello ponía en duda la validez de este modelo de rata Fisher ya que, además, numerosos estudios en otros modelos animales habían sido totalmente negativos. En los estudios realizados sobre primates con la administración de dosis tan elevadas como 5 µg/kg durante 18 meses no se ha visto la aparición de ningún tumor óseo. En el caso de los humanos, no se ha observado ningún caso de osteosarcoma tras el tratamiento con teriparatida durante 18 meses y seguidos hasta el tercer año después de haberla finalizado. La reevaluación exhaustiva de los datos de seguimiento de todos los pacientes tratados, por parte de las agencias evaluadoras norteamericana y europea, han concluido que el uso de teriparatida es seguro en seres humanos no habiéndose observado mayor incidencia de tumores óseos que en la población general.

Sin embargo, y como precaución adicional, la teriparatida se encuentra formalmente contraindicada en aquellos pacientes que presenten un riesgo elevado de osteosarcomas (enfermedad de Paget o elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina), pacientes en edades de crecimiento óseo, con neoplasias tratadas sistémicamente y aquellos en que se haya aplicado radioterapia sobre el esqueleto.

Conclusiones

La principal consecuencia de la osteoporosis son las fracturas tanto por su coste sanitario como por la disminución en la calidad de vida de los pacientes. El desarrollo de fármacos que permitan una disminución cada vez mayor del riesgo de fractura permite no solo ampliar el arsenal terapéutico sino que disminuir la incidencia de la consecuencia más grave de esta enfermedad tan prevalente. Por eso la aparición de este nuevo grupo de tratamiento llamados formadores óseos o anabolizantes tiene importancia, ya que, específicamente, la teriparatida disminuye las fracturas vertebrales y no vertebrales con lo que por un lado disponemos de una nueva opción antifracturaria que actúa específicamente sobre el proceso de formación de hueso y por otro lado se revierte el deterioro óseo producido por la osteoporosis. Esto es así porque la teriparatida no sólo produce un incremento notable de la DMO como consecuencia de la formación neta de hueso, sino que también mejora la microarquitectura y las propiedades biomecánicas de este hueso. Estudios comparativos con otros fármacos han sido favorables a la teriparatida tanto en masa ósea como en reducción del riesgo de fracturas. Por todo ello, la teriparatida es una opción de primera línea en el tratamiento de pacientes con osteoporosis graves tal y como se recoge en la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigaciones óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM)[34] (http://www.seiomm.org/documentos/osteoporosis_es_en.pdf). Con todo ello disponemos de más opciones terapéuticas en nuestra lucha contra la enfermedad ósea más prevalente, la osteoporosis.

Bibliografía

1. Ferrer J, Alabart A, Brossa A, Zorrilla J, Belmonte M, López Borrás E. Mortalidad a los tres años en pacientes con fractura de fémur. Med Clin (Barc) 2005;124:53-4.
2. Watts N, Miller P, Kohlmeier L, Sebba A, Chen P, Wong M, et al. J Bone Miner Res 2009;24:1125-31.
3. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. J Bone Miner Res 2005;20:177-84.
4. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J,Woelfert I, 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.
5. Keaveny TM, Donley DW, Hoffmann PF, Mitlak BH, Glass EV, San Martin JA. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modelling of QCT scans in women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2007;22:149-57.
6. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344:1434-44.
7. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis. Treatment and discontinuation of therapy. Osteoporos Int 2005;16:510-6.
8. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007;357:2028-39.
9. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis. A review of the evidence and suggested guidelines for its use. Endocr Rev 2005;26:688-703.
10. Hock JM, Onyia J, Miller B, Hulman J, Herring J Chandrasekar S, et al. Anabolic PTH targets proliferating cells of the primary spongiosa in young rats, and increases the number differentiating into osteoblasts. J Bone Miner Res 1994;9:S412.
11. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocrine Rev 2000;21:115-37.
12. Jilka RL, Weistein RS, Bellido T, Robertson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with PTH. J Clin Invest 1999;104:439-46.
13. Breitwieser GE. Calcium sensing receptors and calcium oscillations: calcium as a first messenger. Curr Top Dev Biol 2006;73:85-114.
14. Brown EM, Hebert SC. Calcium receptor regulated parathyroid and renal function. Bone 1997;20:303-9.
15. Brown EM, Segre GV, Goldring SR. Serpentine receptors for parathyroid hormone, calcitonin and extracellular calcium ions. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1996;10:123-61.
16. Tam C, Heersche J, Murria T, Parsons J. Parathyroid hormones stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action. Differential effects of intermittent and continuous administration. Endocrinology 1982;110:506-12.
17. Wronski TJ, Yen CF, Qi H, Dann LM. Parathyroid hormone is more effective than estrogen or bisphosphonates for restoration of lost bone mass in ovariectomized rats. Endocrinology 1993;132:823-31.
18. Ejersted C, Andreassen TT, Oxlund H, Jorgensen PH, Bak B, Haggbland J, et al. Human parathyroid hormone (1-34) and (1-84) increase mechanical strength and thickness of cortical bone in rats. J Bone Miner Res 1993;8:1097-101.
19. Qi H, Li M, Wronski TJ. A comparison of the anabolic effects of parathyroid hormone at skeletal sites with moderate and severes osteopenia in aged ovariectomize rats. J Bone Miner Res 1995;10:948-55.
20. Ibbotson KJ, Orcutt CM, D'Souza SM, Paddock CL, Arthur JA, Jankowsky ML, et al. Contrasting effects of parathyroid hormone and insulin-like growth factor I in an aged ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 1992;7:536-32.
21. Hirano T, Burr DB, Cain RL, Hock JM. Changes in geometry and cortical porosity in adult, ovary-intact rabbits after 5 months treatment with hPTH1-34. Calcif Tissue Int 2000;66:456-60.
22. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. Toxicol Pathol 2004;32:426-38.
23. Jolette J, Wilker CE, Smith SY, Doyle N, Hardisty JF, Metcalfe AJ, et al. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. Toxicol Pathol 2006;34:929-40.
24. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Intern Med 2004;164:2024-30.
25. Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD, Mitlak BH. Incident vertebral fractures during an 18-month observation period following discontinuation of LY33334 use in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2001;16:S162.
26. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4528-35.
27. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland J, Lee H, Neer R. The Effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. NEJM 2003;349:1216-26.
28. Cosman F, Eriksen E, Miller R, Greenspan S, Papanastasiou P, Rao, H, et al. Effects of once-yearly zoledronic acid 5 mg in combination with teriparatide (PTH) on postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2009;24 (Supl 1).
29. Obermayer-Pietsch B , Marin F, McCloskey E, Hadji P, Farrerons J, Boonen S. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. J Bone Miner Res 2008;23:1591-600.
30. Eastell E, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide. Final results of the randomized, controlled european sstudy of Forsteo (EUROFORS). J Bone Miner Res 2009;24:729-36.
31. Lane NE, Sánchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis. Results of a randomised controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2000;15:944-51.
32. Saag K, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley D, Taylor K, et al. Teritparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Eng J Med 2007;357:2028-39.
33. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatida [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res 2003;18:9-17.
34. González-Macías J, Guañabens N, Gómez-Alonso C, del Río L, Muñoz M, Delgado L, et al. Rev Clin Esp 2008;208 (Supl 1): S1-S24.

Díaz Curiel M[1], Moro Alvarez MJ[2]
1 Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Madrid
2 Servicio de Medicina Interna - Hospital Central de la Cruz Roja - Madrid

La osteoporosis en varón. Tratamiento

Correspondencia: Manuel Díaz Curiel - Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Introducción

Desde la descripción inicial de la osteoporosis postmenopaúsica en 1941, la osteoporosis (OP) ha sido considerada una enfermedad que aparece en las mujeres. Sin embargo, desde hace unos años se ha reconocido que la OP en los hombres representa un importante problema de salud pública, ya que una séptima parte de las fracturas vertebrales y una cuarta a quinta parte de todas las fracturas de cadera ocurre en los varones, causando una importante morbi-mortalidad[1].

Epidemiología de la osteoporosis marculina

No existen muchos trabajos sobre la prevalencia de OP masculina en las diferentes poblaciones. Se calcula que unos 2 millones de varones americanos pueden tener OP y que aumente un 20% para 2015. En nuestra experiencia, el porcentaje de OP densitométrica de la población masculina española es del 4,15% (2,99%-5,31%) lo que supondría que en la actualidad estarían afectados en España entre 418.000 y 743.000 varones[2].

Incidencia y prevalencia de fracturas en hombres

Incidencia de la fractura de cadera

La proporción de fractura de cadera en la población masculina representa un 30% de todas las fracturas de cadera en el mundo[3]. El riesgo de por vida para la fractura de cadera en el hombre es del 6% a la edad de 50 años. En 1996 hubo 80.000 fracturas de cadera en los hombres americanos. Para el año 2025 se prevé que aumenten estas cifras.

El estudio MEDOS *(Mediterranean Osteoporosis Study)*[4], realizado en la cuenca mediterránea, en el que participó nuestro país, se observó que la incidencia de fractura de cadera debida a la OP en individuos de más de 45 o de 50 años, varía en el caso de los hombres entre 50 y 100 casos por 100.000 habitantes y año. En nuestro país se ha estimado que la incidencia de fractura de cadera en mayores de 50 años oscila entre los 127,8/100.000/año de Gran Canaria y los 267,7/100.00/año de Valladolid[5], con una relación mujer/hombre entre 2,5-3 por 1.

La morbi-mortalidad por fractura de cadera es mayor en hombres que en mujeres. Un 36% de los hombres con fractura de cadera mueren en el año siguiente de ocurrir la fractura[6].

Prevalencia de fractura vertebral

Las fracturas vertebrales son más comunes actualmente que lo previamente apreciado, aunque solo 1/3 de las mismas son sintomáticas. En el estudio EVOS *(European Osteoporosis Vertebral Study)*, la prevalencia estandarizada de deformidad vertebral en personas mayores de 50 años, fue similar en ambos sexos, con cifras del 20,2%, utilizando el criterio de Eastell y del 12,0% utilizando el de McCloskey, con importantes variaciones entre países de parecida latitud. siendo la tasa en varones españoles de 572 por 100.000 habitantes[7].

Las deformidades vertebrales y el impacto negativo sobre la salud (dolor de espalda, capacidad funcional disminuida y sensación subjetiva global de salud) fue más importante en los hombres que en las mujeres.

La mortalidad tras las fracturas vertebrales es mayor en los varones. El trabajo de Center y cols.[8] demostró que, tras el primer año de fractura, el incremento de la mortalidad global fue del 1,66

para mujeres y 2,38 para varones. En pacientes diagnosticados clínicamente de fractura vertebral osteoporótica existen un exceso de mortalidad del 17% a los cinco años[8]. Posiblemente también se asocien otros factores de riesgo como edad, tabaco, alcohol, inmovilidad o bien procesos crónicos como la enfermedad obstructiva crónica pulmonar, enfermedad gastrointestinal o infección.

Etiología

Desde el punto de vista clínico, es importante conocer que aproximadamente entre un 50-60% de los hombres con OP tienen algún trastorno o condición que favorece la aparición de la misma[9-11], destacando entre ellas el hipogonadismo[10,12,13], la toma de esteroides[10], hipertiroidismo, hiperparatiroidismo primario, alcoholismo crónico[13], trastornos gastrointestinales, hipercalciuria idiopática, enfermedades malignas y la inmovilización prolongada.

En relación con el hipogonadismo, hay que resaltar que la deficiencia a largo plazo de testosterona es típica en un 30% de los hombres con OP vertebral. Comúnmente se presenta en la sexta década de la vida y la gran mayoría tiene síntomas relacionado con el hipogonadismo desde hace 20 o 30 años. Mientras que la deficiencia de testosterona se relaciona con una mayor afectación a nivel del hueso trabecular causando OP vertebral, la afectación del hueso cortical puede afectarse también por la hipofunción testicular crónica, especialmente previo al cierre de las epífisis[14]. El déficit androgénico disminuye la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D provocando una disminución de la absorción intestinal de calcio (Ca) y además provoca una disminución de la formación ósea[12]. La deficiencia gonadal en los hombres puede ser un factor de riesgo para presentar fractura de cadera y también puede contribuir a la disminución de la masa ósea asociada al envejecimiento.

Patogénesis de la OP masculina primaria

Aunque en las mujeres el cese de la función gonadal durante la menopausia es el factor patogénico predominante, ésto probablemente no pasa en los hombres, donde son mas importantes las causas secundarias y otros factores de riesgo. Existen varios estudios publicados en los que relaciona los factores de riesgo con las fracturas en varones[15-18]. Así, en el estudio EVOS[15], se encontró una relación directa con la edad, con la existencia de una fractura de cadera previa, con la falta de ejercicio físico o con un exceso de actividad física en la edad media de la vida, con una baja masa corporal y con el uso previo de esteroides.

La menor incidencia de OP masculina en relación a la femenina está relacionada con diferentes mecanismos que resumimos en la Tabla 1.

Los hombres tienen unos huesos más grandes y la madurez del esqueleto axial y apendicular es más rápida en mujeres que en los hombres de la misma edad cronológica[19], debido a la mayor velocidad de crecimiento y la duración del estirón puberal. Por lo tanto, la pubertad retardada o precoz provoca un déficit o exceso de tamaño, masa y densidad mineral ósea (DMO) dependiendo de cuando ocurre la enfermedad[20].

Tabla 1. Mecanismos que contribuyen a una menor fragilidad ósea en el varón respecto a la mujer

- Mayor tamaño de las estructuras óseas
- Mayor "pico de masa ósea"
- Menor pérdida de masa ósea, lineal en el tiempo
- Menor perforación y desconexión trabecular con adelgazamiento de las trabéculas, como resultado de una disminución de la formación ósea
- Menor adelgazamiento de la cortical, como resultado de una mayor aposición perióstica y menor reabsorción endostal

La fase de crecimiento es importante, considerando el patrón diferente de crecimiento del esqueleto axial y apendicular y los cambios en la masa ósea que ocurren durante el crecimiento y envejecimiento. Los hombres tienen un pico de masa ósea (PMO) mayor que las mujeres[21] porque ellos ganan una cantidad neta de alrededor de 300 gr más de Ca óseo, durante el crecimiento, que las mujeres, (1.200 gr *vs.* 900 gr del Ca corporal total). El PMO en ambos sexos está influenciada por diferentes factores: nutricionales, actividad física, potencial genético y otros factores. Las mujeres presentan un aumento en la masa ósea al comienzo de la adolescencia, completándose al final de la pubertad. En los hombres, como el inicio de la pubertad es más tardía, PMO se alcanza más tarde. Las diferencias en el PMO y el tamaño óseo explican la diferencia en el patrón de fractura que se produce en etapas posteriores de la vida. La pérdida de masa ósea es más tardía que en las mujeres, aunque la cantidad absoluta de pérdida de hueso trabecular y a nivel de la cresta ilíaca durante el envejecimiento es similar en ambos sexos. Los hombres pierden solamente alrededor de 100 gr neto de Ca óseo durante el envejecimiento, mientras que las mujeres pierden cerca de 250 gr de Ca.

Con el envejecimiento existe un continuo crecimiento del periostio en el hombre pero no en las mujeres, por lo que el tamaño óseo es mayor en el varón[22]. El mecanismo de este continuo crecimiento es desconocido, pero se cree que puede ser debido a un fenómeno relacionado con las hormonas sexuales. Los hombres pierden alrededor de un 10% de su PMO durante el envejecimiento, mientras que en las mujeres esta pérdida puede ser de hasta un 30%. Estas grandes diferencias en el tamaño óseo y en la DMO explicarían la menor incidencia de fracturas en hombre comparado con las mujeres.

Los niveles de testosterona sérica disminuye con la edad debido a la disminución del número de células de Leydig, a los cambios en la función hipotálamo-hipofisiaria y por enfermedad. Existe una asociación entre la testosterona y la DMO en

hombres; en los ancianos institucionalizados los niveles de testosterona se correlacionan con la DMO a nivel de cuello de fémur, reportándose niveles bajos en el 59% de pacientes con fracturas vertebrales comparado con un 18% del grupo control[14].

La asociación entre la masa ósea y la testosterona se ha reportado en una minoría de estudios[22,23] aunque otros estudios no han encontrado relación entre ambos[24]).

Por otro parte la hormona de crecimiento (GH) y la IGF1 puede tener un papel importante en la disminución de la formación ósea durante el envejecimiento. Ambas hormonas disminuyen con la edad avanzada[25,26], habiéndose comprobado que la IGF1 y la IGF BP3 se asocian positivamente con la DMO. De hecho, la IGF1 puede estar disminuida en hombres con fracturas. Además es conocido que el envejecimiento se asocia con una disminución de los niveles séricos de dihidroepiandrostediona sulfato (DHEA), habiéndose descrito que el tratamiento con DHEA aumenta los niveles de IGF1 y disminuye la IGF BP3 por lo que la proporción de IGF1/IGFBP3 está aumentada en un 50% lo que aumenta la biodisponibilidad de la IGF1. También sabemos que la testosterona aumenta la IGF1, por lo que se deduce que los efectos de la testosterona pueden en parte estar mediado a través de la GH[27].

Diagnóstico

El diagnóstico de OP en el hombre, se establece con una buena historia clínica, examen físico, una radiografía lateral de la columna dorsal y lumbar y la medida de la DMO. La mayoría de los pacientes acuden a la clínica una vez que ya ha aparecido la fractura osteoporótica, y son pocas las ocasiones en las que el diagnóstico se realiza antes de que ella ocurra[10]. El problema es establecer el diagnóstico etiológico para determinar el tratamiento apropiado. Debe excluirse cualquier causa corregible de DMO baja por lo que inicialmente se realizará un estudio analítico que incluya un examen de sangre elemental, con perfil bioquímico completo que incluya proteínas séricas e inmunoelectroforesis de proteínas, hormonas tiroideas, testosterona, hormona luteinizante (LH), prolactina, excreción urinaria de calcio en 24 horas. La determinación del cortisol se realizará en cualquier hombre con OP cuando la etiología no sea aparente. Los estudios subsecuentes se realizarán si se determina anomalías en la analítica previa, por ejemplo si existe hipercalcemia se determinará PTH, si existe hipocalcemia, hipocalciuria y/o hipofosfatemia con aumento o no de los niveles de fosfatasa alcalina se determinará niveles de vitamina D. Si existe dolor óseo difuso o cualquier anomalía en el perfil hematológico se realizará una gammagrafía ósea con biopsia de médula ósea. Se recomienda realizar un *screning* de determinación de vitamina D para valor su déficit, en pacientes institucionalizados. El diagnóstico de OP idiopática se realizará cuando se hayan excluido una causa secundaria de OP.

Tratamiento de la osteoporosis en el varón

Aunque se han hecho grandes avances para entender la epidemiología y patogénesis de la OP masculina pero no así en el tratamiento. A diferencia de la OP femenina postmenopáusica, existen pocos estudios concluyentes sobre los resultados del tratamiento de la osteoporosis del varón. La mayoría de los estudios han tenido como objetivo primario los cambios de masa ósea y no la prevención de fracturas, siendo de bajo tamaño muestral. Además incluyen poblaciones no homogéneas, tanto en su etiología –varones con OP idiopática y OP por hipogonadismo– como en los distintos criterios diagnósticos.

El tratamiento de la OP en los hombres consiste fundamentalmente en identificar causas secundarias, y mantener una dieta balanceada con una ingesta adecuada de Ca, y en los casos en que sea insuficiente, administrar Ca y vitamina D, evitando la inactividad, realizar un ejercico físico adecuado o un programa de terapia física. En varones con OP muy mayores o fragiles, se deberan tomar las medidas para disminuir el riesgo de caidas y reducir el impacto de dichas caidas[28].

En pacientes con hipogonadismo, se debe intentar el tratamiento con testosterona. El reemplazo con preparados de larga duración de testosterona se debe tener en cuenta en todo pacientes osteoporótico u osteopénico con niveles séricos bajos de testosterona. Generalmente se tolera bien. Los escasos estudios disponibles sobre el efecto de los andrógenos en varones de edad con OP idiopática no permiten recomendar su uso en ausencia de hipogonadismo franco. Se ha publicado un metaanálisis sobre los efectos de la testosterona en varones en riesgo de OP (hipogonadales, ancianos o en tratamiento corticoideo) que concluye que la testosterona intramuscular –y no la administración transdérmica– aumenta moderadamente la DMO lumbar sin poder inferirse resultados sobre fracturas[29]. Debe tenerse precaución con los pacientes con hiperplasia prostática, ya que existe el riesgo de cáncer prostático, estando contraindicado en los pacientes con cáncer de próstata. Es recomendable realizar un tacto rectal y antígeno específico prostático (PSA) en todo hombre mayor de 50 años que vaya a recibir terapia androgénica y durante el seguimiento. Aunque no se ha demostrado cambios a nivel de lípidos plasmáticos, no se recomienda su uso en hombres con hipogonadismo e historia de cardiopatía isquémica importante.

Calcio y vitamina D; derivados de la vitamina D

Al igual que ocurre en la mujer, hay acuerdo en recomendar el uso de suplementos de Ca y la vitamina D en los pacientes con osteoporosis, aun cuando no se dispone de pruebas claras respecto a su eficacia, a fin de evitar las consecuencias negativas que, al menos teóricamente, podría tener su carencia

Los escasos datos disponibles no permiten establecer recomendaciones sobre el uso de alfacalcidiol, calcitriol u otros derivados de la vitamina D en la OP del varón[30].

Calcitonina (CT)
Los escasos estudios disponibles sugieren que la CT nasal (200 UI/día) continua o intermitente, produce un aumento de la DMO lumbar y una disminución de los marcadores de remodelado óseo en varones con osteoporosis[31]. Los datos sobre DMO femoral son contradictorios. No hay suficientes datos de calidad para pronunciarse sobre su efecto sobre la reducción de la aparición de fracturas osteoporóticas.

Etidronato (EDPN)
No se ha identificado ningún ensayo clínico controlado, por lo que no se pueden establecer recomendaciones respecto a su uso aunque una publicación reciente muestra que tanto EDPH como ALN se asociaron a ganancias de DMO lumbar (superiores para ALN) y se sugiere un efecto positivo sobre DMO femoral y fracturas de ambos bisfosfonatos (BF)[32].

Alendronato (ALN)
El ensayo más importante sobre el efecto del ALN en varones con OP primaria (asociada o no a valores séricos bajos de testosterona)[33] incluyó 241 varones con una edad media de 63 años (entre 31 a 87 años). El objetivo primario fue el cambio en la DMO lumbar. Más del 80% de los sujetos finalizaron el estudio (86% para ALN y 83% para el placebo). La incidencia de fracturas vertebrales por métodos cuantitativos la diferencia sí alcanzó significación estadística: 0,8 *vs.* 7,1% (-88,7%, ALN *vs.* placebo; (P= 0,02)). Los tratados con ALN también presentaron una menor pérdida de talla (0,6 *vs.* 2,4 mm; P= 0,02).

Esta cohorte fue analizada nuevamente tras 3 años de tratamiento[34]. 118 sujetos (88%) finalizaron el ensayo. Siete sujetos tratados con ALN (7/68, 10,3%) y 16 con alfacalcidiol (16/66, 24,2%) desarrollaron fracturas vertebrales, lo que supuso una reducción significativa del riesgo del 57% (P= 0,04). Los tratados con ALN también perdieron menos altura durante el ensayo (7,1 *vs.* 13,1 mm, P= 0,03). La diferencia en fracturas no vertebrales (6 en ALN -8,7%- y 8 en alfacalcidiol -12,1%-) y en dolor vertebral no fue significativa. La adherencia a ambos tratamientos fue superior al 90% y estos fueron bien tolerados.

También se han valorado los efectos del tratamiento con ALN semanal en la osteoporosis masculina idiopática y en la asociada a hipogonadismo (40% del total de sujetos; 57% mayores de 65 años)[35]. Se trata de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego de 12 meses de duración en el que se incluyeron 167 varones con escala T <-2 y/o fracturas (más del 60%) tratados con Ca y vitamina D y aletorizados (2:1) a ALN (70 mg/semana) o placebo. El 86% de los sujetos finalizaron el estudio. Dos sujetos desarrollaron 2 fracturas no vertebrales (una en cada grupo). Nueve sujetos presentaron fracturas vertebrales, 6 (7,5%) con ALN y 3 (7,3%) en el grupo placebo (el 4,6% de los tratados con ALN y el 5,2% del grupo placebo sufrieron fracturas clínicas). El ALN semanal se asoció a un aumento significativo de la DMO lumbar (4,3%), cuello femoral (+2,1), trocantérea (2,4%) y corporal total (1,4%) respecto al valor inicial y a placebo (P< 0,05), independientemente del estado gonadal, peso o talla.

En conclusión, ALN se asocia un aumento significativo de DMO lumbar, femoral y corporal total en sujetos con OP idiopática y con OP asociada a hipogonadismo, así como a una disminución significativa de los marcadores de remodelado óseo. El ALN diario ha mostrado, aunque como objetivo secundario, una disminución significativa del riesgo de fractura vertebral.

Risedronato (RSN)
Sato y cols.[36] han valorado el efecto de RSN en varones japoneses de edad avanzada (>65 años, edad media 76 años) con hemiplejia por un accidente cerebrovascular. Se excluyeron los sujetos con fracturas previas y no se exigía la presencia de OP densitométrica como criterio de inclusión. El objetivo primario fue la incidencia de fracturas de cadera. Se aleatorizaron 280 sujetos para recibir 18 meses de tratamiento con RSN. Hubo 10 fracturas de cadera en el grupo placebo (10/133, 7,5%) frente a 2 con RSN (2/134, 1,5%). El riesgo relativo fue de 0,19 (intervalo de confianza al 95% 0,04-0,89). Todas las fracturas ocurrieron en el lado hemipléjico. La masa ósea valorada por radiogrametría aumentó un 2,5% con RSN mientras que se redujo en un 3,5% en los que recibieron placebo (P< 0,001).

Un estudio abierto que analiza los efectos de RSN *vs.* placebo durante 12 meses en varones con OP o secundaria muestra una reducción del 60% en la aparición de fracturas vertebrales[37].

Ibandronato (IBN)
No hemos encontrado en la búsqueda bibliográfica ningún ensayo controlado sobre los efectos de IBN en varones con OP. Un estudio abierto, no controlado con ibandronato intravenoso (2 mg/3 meses) junto a calcio y vitamina D, mostró un aumento de la DMO lumbar del 6,7% y del 3,2% en el trocánter femoral a los 2 años[38].

Tiacidas
Pese a que no haberse podido identificar ningún ensayo clínico sobre sus efectos en varones con osteoporosis, la evidencia disponible sugiere el interés del uso de las tiazidas en los varones osteoporóticos con hipercalciuria concomitante[39].

Fragmento 1-34 de PTH (PTH 1-34) o teriparatida

Uno de los primeros estudios realizados para evaluar el potencial efecto anabólico del fragmento 1-34 de PTH en varones con OP idiopática fue un ensayo clínico controlado con placebo y doble ciego realizado en 23 varones (edad media 50 años, rango 30-68 años)[40] donde se incluyeron sujetos con valores de DMO de OP en columna lumbar o en cuello femoral. Todos tenían fracturas osteoporóticas prevalentes (78%) o dolor vertebral

(22%). Los sujetos fueron aleatorizados para a recibir 18 meses de tratamiento con 400 UI de PTH 1-34/día por vía subcutánea (n= 10) o placebo también subcutáneo (n= 13). Sólo 1 sujeto (del grupo placebo) abandonó el ensayo (4,3%). Todos recibieron suplementos diarios de Ca y vitamina D para alcanzar una ingestión de 1.500 mg y 400 UI, respectivamente. Siete sujetos habían recibido otros tratamientos previamente (3 del grupo placebo (23%) y 4 (40%) del grupo PTH 1-34).

Todos los marcadores de remodelado óseo analizados en el estudio aumentaron de forma significativa en los pacientes tratados con PTH 1-34. Los cambios más marcados fueron los de FA ósea que alcanzó su pico a los 9 meses (+168%, P= 0,053) permaneciendo aumentada hasta al final del ensayo (+43%; P< 0,05) y los de la Osteocalcina (BGP), que fue la que mostró cambios de mayor magnitud (+230%, P< 0,001) tras 12 meses de tratamiento (+150% a los 18 meses, P< 0,005). Entre los marcadores de resorción, el NTX urinario alcanzó un pico a 12 meses (+375%, P< 0,001) manteniéndose elevado a los 18 meses (+261%, P< 0,005). Dos sujetos tratados con PTH 1-34 (2/10, 20%) presentaron hipercalcemia que desapareció al reducir las dosis de PTH 1-34. No se detectó aumento de la calciuria. El tratamiento con PTH 1-34 se asoció a un aumento progresivo de la DMO lumbar del 13,5% en 18 meses frente a una estabilización de la DMO en el grupo placebo (P< 0,001). En el cuello femoral también se produjo un aumento significativo de DMO (2,9%; P> 0,05 *vs.* placebo). La DMO de fémur total no cambió significativamente mientras que en el tercio distal del radio, aun sin cambios significativos frente al valor inicial, sí disminuyó frente al grupo placebo (-1,2 *vs.* +0,5%, P< 0,05).

El ensayo más importante realizado en varones con teriparatida[41] incluye 437 sujetos caucásicos con osteoporosis (*T-score* <-2 en columna y/o fémur proximal (total de cadera o cuello femoral). Alrededor el 50% de los pacientes tenían valores séricos de testosterona bajos. La edad media era de 59 años, y la ingesta de calcio de 0,8 g/día. El 15% había recibido tratamiento previo para la osteoporosis. No se aporta información sobre la prevalencia de fracturas osteoporóticas. Los sujetos fueron aleatorizados (diseño controlado con doble ciego) para recibir tratamiento con placebo (n= 147) o con 20 (n= 151) o 40 (n= 139) mg/día de teriparatida por vía subcutánea. Todos los sujetos recibieron 1g/día de Ca y 400-1.200 UI/día de vitamina D. En caso de presentar hipercalcemia, hipercalciuria, náuseas o cefalea, los suplementos de Ca podían reducirse o suprimirse –lo que se hizo en 16 pacientes tratados con teriparatida– e incluso esta dosis se podía reducir a la mitad –lo que se hizo en 7 pacientes tratados con 40 mcg/día–. El cumplimiento estimado fue del 77% y 81 de 437 sujetos (18,5%) abandonaron el ensayo antes de su finalización. La duración prevista del ensayo era de 2 años, pero el desarrollo de osteosarcoma en un estudio experimental en ratas que habían sido tratadas durante casi toda su vida con teriparatida ocasionó que el promotor detuviera prematuramente el ensayo, por lo que la exposición media a teriparatida fue de 11 meses, ligeramente inferior en los tratados con teriparatida (15 a 26 días menos, P< 0,05).

Los marcadores de remodelado aumentaron de forma dosis-dependiente. La FA ósea aumentó un 30 y 60% al final del estudio (para 20 y 40 mcg/día, P< 0,001 *vs.* placebo, pico entre 6-12 meses), el PICP sérico mostró un pico máximo al mes de tratamiento (+35 y +75 para 20 y 40 mcg/día) y posteriormente disminuyó hasta alcanzar los valores iniciales. Los marcadores de resorción ósea aumentaron significativamente en los grupos tratados con teriparatida de forma más tardía que los de formación (al final del ensayo NTX: 50 y 120% y D-Pyr: 40 y 75% para 20 y 40 mcg/día, respectivamente).

Los pacientes tratados con teriparatida mostraron un aumento de la DMO lumbar del 5,9 y 9,0% (para las dosis de 20 y 40 mcg/día, respectivamente, P> 0,001 *vs.* placebo), el aumento ya era evidente a los 3 meses de tratamiento. La DMO femoral aumentó un 1,5 y 2,9% (para 20 y 40 mcg/día, P< 0,05 y 0,001, respectivamente), mientras que la corporal total aumentó un 0,6 y 0,9% (para 20 y 40 mcg/día, P< 0,05 y 0,01, respectivamente). No hubo cambios significativos en la DMO en radio distal. Los aumentos de DMO fueron independientes del estado de función gonadal, edad, DMO inicial, índice de masa corporal, tabaquismo o ingestión de alcohol.

Sólo se recogen las fracturas no vertebrales, que no mostraron diferencias significativas entre grupos (3, 2 y 1 para los placebo, 20 y 40 mcg/día de teriparatida, respectivamente).

La hipercalcemia se presentó en el 0% (placebo), 6,2% (20 mcg/día) y 16,8% (40 mcg/día) respectivamente a las 4-6 horas tras la inyección, pero ninguno presentó hipercalcemia a las 16-24 horas tras la dosis. Ningún paciente en el grupo placebo y solo un 1,4% de los varones tratados con teriparatida presentaron hipercalciuria en 2 muestras consecutivas. Un paciente del grupo placebo, uno del grupo de teriparatida 40 mcg/día y dos del grupo de teriparatida 20 mcg/dia necesitaron ajustes en la dosis de Ca, mientras que ninguno de los tres grupos requirió reducción de la dosis del fármaco administrado. Un varón (0,7%) del grupo de teriparatida 20 mcg/día fue retirado del estudio debido a la presencia de hipercalciuria.

Los abandonos por efectos adversos fueron similares en el grupo placebo y en el de 20 mcg. Estos fueron del 4,8% (placebo), 9,3% (20 mcg/día) y 12,9% (40 mcg/día) (P= 0,052). Los más frecuentes fueron náusea (3,4% (placebo), 5,3% (20 mcg/día) y 18,7% (40 mcg/día); P< 0,001, 40 mcg/día *vs.* placebo) y cefalea (que también fue más frecuente en el grupo de 40 mcg/día 10,8%).

Posteriormente, Kaufman y cols.,[42] han publicado los resultados del estudio de seguimiento hasta 30 meses tras el tratamiento de este mismo grupo de pacientes (42 meses de periodo de observación en total). Participaron 355 varones con edad media de 59 años, y 41% con fracturas vertebrales

prevalentes. Aún siendo el objetivo primario la seguridad del fármaco, se valoró la evolución de la DMO a 6, 18 y 30 meses y se realizaron radiografías de columna a los 18 meses. Se trata, por lo tanto, de un seguimiento de los sujetos que, tras finalizar el estudio, fueron tratados según la práctica clínica habitual, por lo que un 25 y 29% estaban en tratamiento con otros fármacos (75% BF) a los 18 y 30 meses de seguimiento. En la última visita, el uso de tratamiento para la OP fue significativamente mayor en los sujetos que habían recibido placebo en el estudio original frente a los que recibieron teriparatida (n= 46, 36%; n= 58, 25%; respectivamente; p= 0,03).

Se produjo una disminución progresiva de la DMO durante el seguimiento; no obstante, tanto la DMO lumbar como la de cadera total se mantuvieron significativamente mayores que el valor inicial (4-6% en columna y 1-3% en cadera, en los individuos tratados previamente con 20 y 40 mcg/día, P< 0,001). Los sujetos que fueron tratados con anti-resortivos presentaron un aumento adicional de la DMO.

Entre los 279 varones de los que se disponía de radiografía lateral de columna al inicio del ensayo original y a los 18 meses de la discontinuación de teriparatida, 22 sujetos desarrollaron nuevas fracturas vertebrales (7,9%) (el 11,7% de los inicialmente tratados con placebo, el 5,4% de los tratados con 20 mcg/día de teriparatida y el 6,0% de los previamente tratados con 40 mcg/día, reducción de riesgo de los tratados con teriparatida 51%, P= 0,07). La reducción de la incidencia de fracturas vertebrales moderadas o severas en los tratados con teriparatida considerados como un único grupo fue significativa (reducción de riesgo relativo 83%, reducción de riesgo absoluto 5,7%; p= 0,01). El análisis de los sujetos con fracturas vertebrales prevalentes al inicio del estudio (n= 114) demostró una reducción del riesgo absoluto de nuevas fracturas vertebrales en los tratados con teriparatida del 13,1%, siendo destacable la ausencia de fracturas moderadas o severas en estos sujetos (P= 0,002 *vs.* placebo). No hubo diferencias en las fracturas no vertebrales. No se detectó ningún problema de seguridad entre los pacientes previamente tratados con teriparatida. Los autores concluyen que la eficacia anfracturaria de teriparatida en varones es similar a la de mujeres.

En otro estudio se analizo el efecto de teriparatida tras suspender el tratamiento recomendado durante 18 a 24 meses con teriparatida[43]. Estudian 21 sujetos hasta 2 años tras la retirada del tratamiento con teriparatida. Este estudio tiene 2 fases, una donde de los 24 sujetos que fue aleatorizada a tratamiento con teriparatida o placebo durante 18 meses[41], 22 aceptaron participar en una extensión. Los que recibieron placebo fueron tratados posteriormente con teriparatida durante 18 meses (n= 11), mientras que los que recibieron TRTP en el estudio original (n= 11) recibieron un año adicional de tratamiento (duración total del tratamiento con teriparatida 30 meses). Al finalizar este periodo a 21 de ellos se les siguió donde se les ofreció continuar tratamiento con un BF, además de Ca y vitamina D, lo que aceptaron 12 sujetos (57%; 10 de ellos con ALN), mientras que 9 (43%) declinaron inicialmente el ofrecimiento, aunque finalmente 6 de ellos (67%) aceptaron tomarlo, 2 a los 6 meses de suspender teriparatida y 4 al año. Por lo tanto, al año de suspender teriparatida, 7 sujetos no habían recibido BF ni otra medicación activa contra la osteoporosis salvo calcio y vitamina D y 11 habían recibido BF y, si bien no se trata de un estudio aleatorizado, ambos grupos fueron similares en cuanto a edad, IMC, duración del tratamiento con teriparatida, DMO y evolución de DMO tras teriparatida.

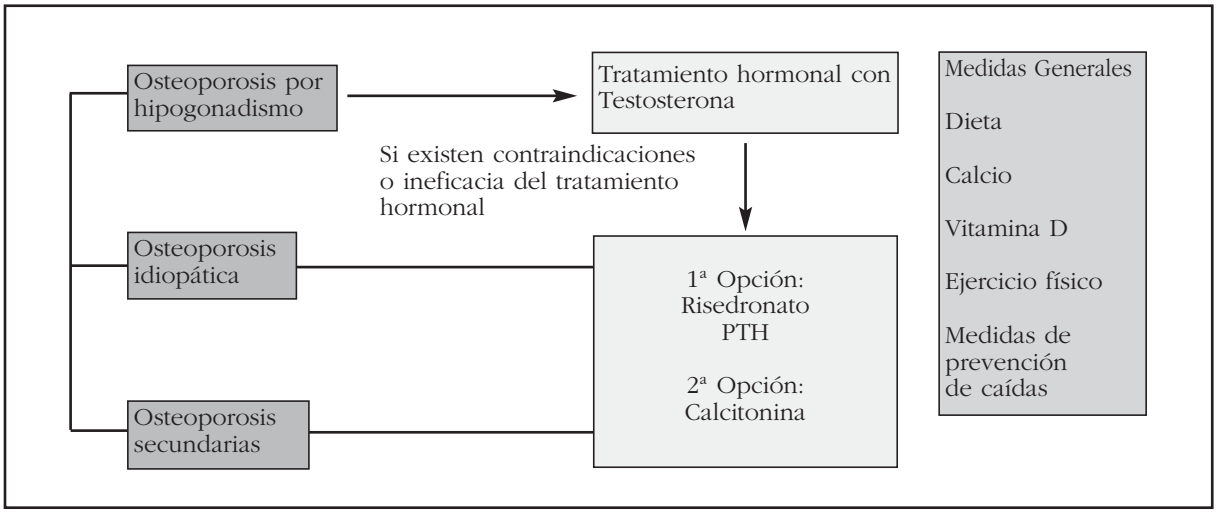
Tras un año de seguimiento, el grupo tratado con BF aumentó la DMO lumbar un 5,1% adicional mientras que los que no recibieron medicación perdieron un 3,7% (P< 0,002). Los 6 sujetos que siguieron tratamiento con BF durante el segundo año (pero no durante el primero) aumentaron la DMO un 2,6%, aunque este aumento fue menor que el observado al finalizar el tratamiento con teriparatida. Los sujetos que iniciaron tratamiento con BF tras la finalización de la teriparatida consiguieron un aumento adicional de la DMO a los 2 años de seguimiento del 8,9%. Así, el incremento total durante los 4 años del estudio fue del 23,6% para los tratados durante 2 años con teriparatida y posteriormente 2 años con BF frente al 11,1% en los tratados 2 años con teriparatida seguidos de 1 año sin tratamiento y de otro año con BF. Los 3 sujetos que sólo recibieron teriparatida mostraron un aumento a los 4 años de un 5,5%. A pesar de las limitaciones del estudio (no aleatorizado ni controlado con placebo, bajo número de casos…), éste estudio sugiere que el uso inmediato de BF tras la retirada de teriparatida puede optimizar el aumento de la DMO lumbar y que este esquema terapéutico consigue un mayor incremento de la DMO que el tratamiento concomitante con teriparatida o PTH y BF.

En conclusión, la teriparatida produce un aumento de la DMO en la columna lumbar, en el fémur y corporal total en varones con OP idiopática y aumenta de forma dosis dependiente las concentraciones de los marcadores de formación y de resorción ósea. El seguimiento no controlado de pacientes que recibieron previamente teriparatida y tratados según la práctica clínica habitual, sugiere, en análisis *post-hoc*, la permanencia del efecto de teriparatida hasta 30 meses después de su retirada y una menor prevalencia de fracturas vertebrales –entre los que tenían fractura vertebral prevalente–, especialmente moderadas y severas. También estudios no controlados sugieren que es conveniente el uso inmediato de BF al finalizar el tratamiento con teriparatida con el fin de para mantener o aumentar la DMO.

La teriparatida es el único fármaco específicamente osteoformador aprobado en España para el tratamiento de la OP del varón.

Un protocolo posible sobre la intervención en el tratamiento de la OP del varón viene representado en la Figura 1[44].

Figura 1. Algoritmo del tratamiento de la osteoporosis del varón. Las causas secundarias de osteoporosis en el varón son más frecuentes, por lo que esta población requiere una investigación adecuada



Conclusiones del tratamiento de la OP en el varón

- Según las guías clínicas y los expertos el fármaco de elección en el tratamiento de la osteoporosis masculina es el risedronato. En casos de osteporosis con alto riesgo de fracturas o si existe intolerancia o contraindicación al tratamiento con bifosfonatos estaría indicado el uso de teriparatida así como en los casos de alto riesgo de fractura.

- Por las mismas razones que en la mujer, es recomendable la administración de calcio y vitamina D a todos los pacientes.

- Cuando se detecte hipercalciuria se puede considerar el uso de una tiazida (Grado C).

- Los andrógenos sólo están justificados si existe hipogonadismo clínico. Aún en ese caso, probablemente deban asociarse aminobisfosfonatos o teriparatida si el riesgo de fractura es muy elevado a pesar de la sustitución androgénica.

Bibliografía

1. Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. Am J Med 1995,98(2A):76S-88S.
2. Diaz Curiel M, Turbi C, Rapado A, Garcia JJ. Prevalencia de la osteopenia y osteoporosis densitométrica en la población masculina española. Rev Esp Enf Metab Óseas (REEMO) 1997;6:129-133.
3. Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly. A world-wide projection. Osteoporosis Int 1992;285-289.
4. Johnell O, Gullberg B, Allaander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture in Europe. A study of national register sources. MEDOS Study Group Osteoporosis Int 1992;2:298-302.
5. Sosa M, Segarra MC, Hernández D, González A, Limiñana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). Age Ageing 1993;22:285-8.
6. Anderson FH, Cooper C. Hip and vertebral fractures. Osteoporosis in men. The effects of Gender on Skeletal Health. Ed ES Orwoll, Academic Press, Londres 1999;29-45.
7. O´Neill TW, Felsenberg D, Varlow L, Cooper C, Kanis JA, Silman AL and EVOS Group. The prevalence of vertebral deformity in European men and women. The European Vertebral Osteoporos Study. J Bone Miner Res 1996;11:1010-18.
8. Center JR, Nguyen TV, Schnider D, et al. Mortality after major types of osteoporotic fracture in men and women. Lancet 1999;353:878-82.
9. Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men. Diagnosis, pathophysiology and prevention. Medicine 1990;69:139-52.
10. Rapado A, Yague M, Diaz Curiel M. Osteoporosis en el varón. Med Clin 1990;95:389-93.
11. Peris P, Guañabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martinez de Osaba MJ, et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. Br J Rheumatol 1995;34:936-41.
12. Francis RM, Peacock M, Aaron JE, Selby PL, Taylor GA, Thompson J, et al. Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased 1,25- dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption and low bone formation. Bone 1986;7:261-8.
13. Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitam A. Chronic alcoholism: frecuently overlooked cause of osteoporosis in men. Am J Med 1986;80:393-7.
14. Vanderschueren D, Bouillon R. Androgens and bone. Calcif Tissue Int 1995;56:341-6.
15. Ismail AA, TW O´Neill, C Cooper and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Risk factors for vertebral deformities in men: relationship to number of vertebral deformities. J Bone Mineral Res 2000;15:278-83.
16. Scane AC, Francis RM. Risk factors for osteoporosis in men. Clin Endocrinol 1993;38:15-6.
17. Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC Jr, et al. Long-term bone loss in men: Effects of genetic and environmental factors. Ann Int Med 1992;117:286-91.
18. Need AG, Wishart JM, Scopacasa F, Horowitz M, Morris HA, Nordin BE, et al. Effect of physical activity on femoral bone density in men. Br Med J 1995;310:1501-2.
19. Mosekilde L, Mosekilde L. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biochemical competence in normal individuals. Bone 11;1990:67-73.
20. Seeman E. Bone size, mass and volumetric density. The importance of structure in Skeletal Health. Osteoporosis in men. The effects of Gender on Skeletal Health. Ed ES Orwoll, Academic Press, Londres 1999;87-109.
21. Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral

neck in a Spanish population. Osteoporosis Int 1997;7:59-64.
22. Wishart JM, Need AG, Horowitz M, Morris A, Nordin BEC. Effect of age on bone density and bone turnover in men. Clin Endocrinology 1995;42:141-6.
23. Murphy S, Khaw K, Cassidy A,Compston JE. Sex hormones and bone mineral density in elderly men. Bone and Mineral 1993;20:133-40.
24. Rapado A, Hawkins F, Sobrinho L, Diaz Curiel M, Galvao-Telles A, Arver S, et al. Bone mineral density and androgen levels in elderly males. Calcif Tissue Int 1999;65:417-21.
25. Nicolas V, Prevwett A, Bettica P, Mohan S, Finkelman RD, Baylink DJ, et al. Age-related decreases in insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta in femoral cortical bone from both men and women: Implications for bone loss with aging. J Clin Endocrinol Metabol 1994;78:1011-6.
26. Johansson AG, Forslund A, Hambraeus L, Blum WF, Ljunghall S. Growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein is a major determinant of bone mineral density in healthy men. J bone Miner Res 1994;9:915-21.
27. Martinez Diaz-Guerra G, Hawkins F, Rapado A, Ruiz Diaz MA, Diaz Curiel M. Hormonal and anthropometric predictors of bone mass in healthy men: major effect of sex hormone binding globulin, parathyroid hormone and body weight. Osteoporos Int 2001;12:178-84.
28. Royal College of Physicians. Treatment of osteoporosis in men. Clinical guidelines for prevention and treatment. London Royal Colleg of Physicians 1999,pag 55-59.
29. Tracz MJ, Sideras K, Bolaña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, et al. Testosterona use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analisys of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2011-6.
30. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;365:1621-8.
31. Coth E, Csupor E, Mézáros S, Ferencz V, Németh L, McCloskey EV, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures. An open label study. Bone 2005;36:47-51.
32. Olszynski WP, Davison KS, Ioannidis G, Brown JP, Hanley DA, Josse RG, et al. Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study. Osteoporos Int 2006;17:217-24.
33. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000;343:604-10.
34. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. Rheumatol Int 2004;24:110-3.
35. Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, Orwoll E, Rosen C, Ettinger M, et al. Weekly oral alendronic acid in male osteoporosis. Clin Drug Invest 2004;24:333-41.
36. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. Arch Intern Med 2005;165:1743-8.
37. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorso A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. Rheumatol Int 2006;26:427-31.
38. Lamy O, Sandini L, Pache I, Fatio S, Burnand J, Burckhardt P. Intravenous ibandronate in men with osteoporosis: an open pilot study over 2 years. J Endocrinol Invest 2003;26:728-32.
39. Legroux-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B. Bone mineral density changes in hypercalciuretic osteoporotic men treated with thiazide diuretics. Joint Bone Spine 2004;71:51-5.
40. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, 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.
41. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez Perez A, et al. The effect of teriparatide [Human parathyroid hormone (1-34)]. Therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res 2003;18:9-17.
42. Kaufman JM, Orwol E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky P, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. Osteoporos Int 2005;16:510-6.
43. Kurland ES, Samantha SL, Heller L, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, et al. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)]. Osteoporos Int 2004;15:992-7.
44. Moro Alvarez MJ, Diaz Curiel M. Protocolo de intervención en el osteoporosis del varón. Medicine 2006, nº extraordinario 49-53.

Sosa Henríquez M[1,2], Mirallave Pescador A[1], González Rodríguez E[1], González Padilla E[1], Groba Marco MV[1], García Santana S[1]
1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Las Palmas de Gran Canaria
2 Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria

La osteoporosis inducida por corticoides

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - C/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria
Correo electrónico: msosa@ono.com

1. Introducción. La osteoporosis inducida por corticoides

Los efectos adversos de los glucocorticoides (GC) sobre el esqueleto se conocen desde la descripción de Cushing en 1932, que observó la descalcificación que acompañaba a la hiperplasia suprarrenal debida a adenoma hipofisario productor de hormona adrenocorticotropa[1]. El amplio uso en nuestros días de estos fármacos, ha hecho que la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIC) sea la causa más frecuente de osteoporosis asociada a fármacos[2], constituyendo, por lo tanto, un problema sanitario de gran magnitud. Así, por ejemplo, se ha estimado que el 0,5% de la población general y el 1,7% de las mujeres de más de 55 años reciben esteroides orales[3]. Resulta paradójico que, disponiendo hoy en día de los medios necesarios para diagnosticar y prevenir la OIC, menos del 14% de los pacientes según unas series[3], y del 7% según otras[4], reciban algún tipo de tratamiento para evitar la pérdida de masa ósea cuando se les prescriban GC orales, El reconocimiento de este problema y la actuación precoz son fundamentales, debido a las consecuencias deletéreas de los GC sobre el hueso[5-8].

Dadas las características de esta monografía y la limitación de espacio, nos centraremos, en este capítulo, en el efecto de los corticoides orales sobre el metabolismo mineral óseo y no incluiremos los esteroides inhalados.

2. Epidemiología de la osteoporosis inducida por corticoides. Su importancia

La verdadera incidencia de la OIC no es conocida al ser dependiente de diversos factores, como la enfermedad de base y la susceptibilidad individual. Las fracturas pueden ocurrir hasta en el 30-50% de los pacientes que reciben terapia crónica con GC[3,8,9]. Éstas ocurren más frecuentemente en mujeres postmenopáusicas y en hombres, en el esqueleto donde predomina el hueso esponjoso, como las vértebras y el cuello femoral[10]. Como ocurre con las fracturas vertebrales, que se observan en la osteoporosis postmenopáusica, las fracturas vertebrales inducidas por un tratamiento crónico con GC a menudo son asintomáticas[11]. Las fracturas vertebrales se producen poco después de la exposición a los GC, en un momento en que la densidad mineral ósea (DMO) disminuye rápidamente[12]. La rápida pérdida de hueso predispone a la fractura, incluso en las personas cuyos valores densitométricos sólo están en el rango de osteopenia. El hecho de que en los pacientes con OIC las fracturas aparezcan con cifras más altas de DMO de las que se manejan en pacientes con osteoporosis es indicativo de la existencia de cambios cualitativos, que conducen a una disminución de la calidad ósea y a un incremento del riesgo de fracturas. El umbral de *T-Score* recomendado por las guías clínicas para iniciar una prevención o un tratamiento es superior al de la osteoporosis postmenopáusica.

Un estudio realizado en Gran Bretaña en 65.786 pacientes en régimen ambulatorio mostró una prevalencia del uso de corticoterapia del 0,5% en la población en general y del 1,4% en los pacientes mayores de 55 años[3,13]. El espectro de indicaciones del tratamiento con GC es muy amplio, pero sólo un 14% de los sujetos tratados, en las observaciones más favorables, y en riesgo de OIC reciben un tratamiento activo para esta última[3,8,13].

En todos los estudios disponibles, las dosis superiores o iguales a 7,5 mg/día de prednisona producen pérdida de DMO, aunque con dosis mas bajas pueden conducir a una rápida pérdida de masa ósea y a un aumento del riesgo de fractura[9]. Los sujetos que reciben estas dosis diarias tienen un riesgo incrementado de pérdida de DMO (que se produce sobre todo en los seis primeros meses), de fractura vertebral (RR= 2,86; IC 95%, 2,56-3,16) y de fractura de cadera (RR= 2,01; IC 95%, 1,74-2,29)[9]. El riesgo de fractura aumenta especialmente a partir del tercer mes de tratamiento. Existe una clara relación dosis-dependiente en el riesgo de fractura. Se ha establecido que un 30-50% de los sujetos tratados crónicamente con GC orales sufrirán fracturas[8,14]. Los datos disponibles sugieren una prevalencia de fracturas osteoporóticas en los sujetos con OIC de, al menos, el doble de lo que cabría esperar[15,16].

En un metaanálisis realizado por Van Staa y col.[9] se recoge lo hasta ahora escrito acerca de la epidemiología de la pérdida ósea asociada al uso de corticoides y ofrece una revisión completa de la información acerca de los factores de riesgo de pérdida de masa ósea y fracturas. Para ello, los autores recogieron los datos de 66 estudios en los que se disponía de mediciones de DMO en 2.891 pacientes tratados con corticoides en su mayoría mujeres (71,5%) de una edad media de 55,2 años. La dosis media de corticoides era de 9,6 mg de prednisolona (o equivalente) con una dosis acumulativa de 17,8 g en aproximadamente 5,4 años de media.

Entre los estudios recogidos, el que evaluaba con más detalle las fracturas fue el denominado *"General Practice Research Database"* ó GPRD[17]. No obstante, todos los estudios que ofrecían información acerca de las mismas concluyeron en que el uso de corticoides aumentaba el riesgo de fractura si bien en los estudios de menores dimensiones no se alcanzó significación estadística. Así, el RR de fractura en pacientes tratados con corticoides en el estudio GRPD fue de 1,33 (IC 95% 1,29-1,38) y de 1,91 (IC 95% 1,68-2,15) en el resto de estudios. Asimismo, los pacientes con EPOC tratados con corticoides mostraron un riesgo más elevado de fracturas que aquellos tratados por artropatías[18,19].

Es muy importante establecer una relación entre la dosis de corticoides administrada y la incidencia de fracturas. El estudio GPRD así detallaba que el riesgo de fractura para pacientes tratados con menos de 5 mg de prednisolona se mantenía estable alrededor del 20% pero que se elevaba a un 60% en pacientes con dosis de 20 mg en las fracturas no vertebrales. En cuanto a la dosis acumulativa de corticoides, se encontró una correlación menor en este estudio aunque en otros[18-20] dicha correlación fue positiva en incluso un factor predictor más fuerte que la dosis diaria[18,20]. Visto en detalle, el estudio GPRD desveló un incremento en el riesgo de fractura no vertebral en un 54% en pacientes tratados con 7,5 mg o más de prednisolona diarios durante el primer año aunque la continuación terapéutica a altas dosis no cambió dicho porcentaje sustancialmente[21]. La interrupción de la terapia con corticoides disminuye tanto el riesgo de desarrollo de una osteoporosis esteroidea como de sus complicaciones. Así, el estudio GPRD mostró una fuerte evidencia de disminución del riesgo de fractura en el año siguiente al cese de la terapia con corticoides, más evidente en fracturas vertebrales pero también en fracturas de cadera[21].

3. Fisiopatología

El mecanismo de producción de la OIC es desconocido, aunque parece ser diferente al de la osteoporosis postmenopáusica. La pérdida de masa ósea se produce, sobre todo, en el hueso trabecular, donde alcanza hasta un 30% en algunos estudios, y en los primeros meses después del inicio de tratamiento[5-7]. Los cambios más importantes observados en la OIC son una disminución de la actividad osteoblástica, produciendo una supresión de la formación osea[22], así como una reducción en los niveles de osteocalcina, que se observa ya en las primeras 24 horas de tratamiento con corticoides[23] y que revierte muy rápidamente con el cese de la terapia[24] así como una inducción a la apoptosis osteocítica inducida por corticoides[25] y una disminución de la vida media de los osteoblastos[26,27]. Parece también existir un incremento en la resorción ósea[28,29], al aumentar la vida media de los osteoclastos[12] aunque se desconoce hasta qué punto estos cambios reflejan la acción de los GC sobre el hueso o se deben a la enfermedad de base, ya que en otros estudios los resultados son contradictorios[30-32].

Otros factores relacionados son de tipo hormonal. Los GC pueden producir un hiperparatiroidismo, bien secundario, inducido por el descenso de la absorción intestinal de calcio y la mayor eliminación urinaria[33,34] o bien por efecto directo de los GC sobre la secreción de hormona paratiroidea (PTH) a nivel glandular[15,35]. Los esteroides sexuales, que intervienen en el remodelado óseo, pueden verse alterados por el tratamiento con GC, con descenso dosis-dependiente de la testosterona sérica[34] por alteración en la secreción de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropina[36] o por efecto directo sobre la producción de testosterona por los testículos[37] o por supresión suprarrenal[38]. También inhiben la secreción de estrógenos estimulada por la hormona folículo-estimulante[39]. Otro mecanismo que contribuye a la acción resortiva de los GC es la disminución de la síntesis de osteoprotegerina[40].

Los glucocorticoides también tienen efectos deletéreos sobre las células musculares, produciendo miopatía, con un incremento del riesgo de caídas. Asimismo, influyen en el eje hormonal, reduciendo la producción de hormonas sexuales, incluidos los estrógenos y la testosterona, que afecta a las células óseas.

4. Tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides

4.a. Medidas generales no farmacológicas

Dentro de las medidas generales se deben considerar las medidas no farmacológicas para la prevención de las fracturas[41-43], que son válidas tanto

para la osteoporosis en general como para las osteoporosis secundarias, entre las que se encuentra la OIC.

Los pacientes que reciben GC deben tener una dieta rica en calcio y proteínas[41] y realizar el ejercicio que les permita su enfermedad de base para mantener la masa ósea, ya que el tratamiento prolongado con GC tiende a afectar también al músculo, produciendo la denominada miopatía esteroidea[44]. Los GC deben prescribirse a la dosis más baja y durante el período más corto posible, ya que el riesgo de fractura aumenta con la administración diaria[8] con la dosis acumulada y con la duración del tratamiento[2,3,8,10,15,16,18,21,33,34,41,42,45]. Dado que la pérdida de masa ósea y la incidencia de fracturas aumentan rápidamente tras el inicio del tratamiento con GC, la intervención terapéutica debe iniciarse tan pronto como sea posible, idealmente desde el inicio de la terapia esteroidea si se sospecha que el tratamiento con GC va a durar más de 3 meses.

4.b. Bifosfonatos

Alendronato (ALN)

Saag *et al.*[46] realizaron un estudio en 477 pacientes que tomaban GC, a los que se les administró aleatoriamente alendronato (ALN), a dosis de 5 mg/día o 10 mg/día, o placebo. A otros 83 pacientes, procedentes de distintos centros, se les administró ALN a dosis de 2,5 mg/día. A todos los grupos se les añadió un suplemento de calcio (800-1.000 mg) y vitamina D (250-500 UI). Tras un seguimiento de 48 semanas, se observó un incremento en la DMO de la columna lumbar en los pacientes que tomaron ALN a dosis de 5 mg/día y 10 mg/día con respecto al placebo (2,1 y 2,9%, respectivamente), mientras que el grupo de los que tomaron 2,5 mg/día obtuvo un ligero aumento que no alcanzó significación estadística. Los aumentos en la DMO del cuello femoral fueron del orden del 1% en los pacientes que tomaron ALN a dosis de 5 mg/día y 10 mg/día con respecto al placebo (1,2 y 1,0%, respectivamente), pero de nuevo, no se apreció significación estadística en el grupo de 2,5 mg/día. No se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracturas, ya fuesen vertebrales o no vertebrales, en ninguno de los grupos tratados con ALN.

El estudio se prolongó durante otro año[47] con 208 pacientes, que fueron los que completaron el estudio anterior y continuaban el tratamiento corticoideo. Los pacientes que recibían 2,5 mg/día pasaron de forma ciega a tomar 10 mg/día de ALN, y se mantuvieron los grupos de placebo, de ALN 5 mg/día y de ALN 10 mg/día (calcio y vitamina D a las mismas dosis). Se obtuvo un incremento estadísticamente significativo en la DMO de la columna lumbar de todos los grupos que tomaron ALN (2,77, 3,85 y 3,69%, respectivamente, en los grupos que recibieron 5 mg/día, 10 mg/día y en los que pasaron de 2,5 a 10 mg/día de ALN), mientras que el grupo que recibió sólo calcio y vitamina D disminuyó un 0,8%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas. Se observó una reducción también significativa en la incidencia de fracturas vertebrales en el grupo unificado de tratamientos con ALN con respecto al grupo placebo (0,7% frente al 6,8%; p= 0,026), pero no en la incidencia de fracturas no vertebrales.

Risedronato (RIS)

Eastell *et al.*[48] realizaron un estudio en 120 mujeres afectadas de artritis reumatoide que seguían tratamiento con GC, como mínimo 2,5 mg diarios durante al menos 6 meses, administrando risedronato (RIS) de dos maneras: o bien dosis de 2,5 mg diarios, o bien 15 mg de forma cíclica (15 mg diarios durante 2 semanas seguidas de placebo durante 10 semanas). El estudio se prolongó durante 3 años, de forma que al final ambos grupos recibieron la misma cantidad de RIS. A las 97 semanas, en las pacientes que recibieron 2,5 mg diarios de RIS, la DMO aumentó en la columna lumbar un 1,4% y en el cuello femoral descendió un 1,0%, mientras que en el grupo que recibió placebo el descenso en la DMO fue estadísticamente mayor (-1,6% en la columna lumbar y -3,6% en el cuello femoral). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de los dos grupos que recibieron RIS. Respecto a la incidencia de fracturas vertebrales, que se recogieron como efectos adversos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas: en el grupo placebo se produjeron nuevas fracturas vertebrales en 3 de los 33 pacientes, en el grupo que recibió 2,5 mg/día de RIS se observaron en 7 de los 31 pacientes, y en el grupo que recibió 15 mg de RIS cíclico se produjeron en 2 de los 30 pacientes.

En un estudio cooperativo multicéntrico, Cohen *et al.*[49] incluyeron a 224 varones y mujeres que comenzaban tratamiento corticoideo prolongado, realizando el seguimiento durante un año. En este primer estudio de prevención se observó que tras 12 meses no se produjeron cambios de DMO significativos en columna, ni a dosis de 2,5 ni de 5 mg con respecto al momento basal aunque que la media de las diferencias en DMO de columna y cuello femoral con respecto a placebo fueron significativas, (p< 0,001), y la reducción de las fracturas vertebrales incidentes que se observó en el grupo de risedronato no tuvo significación estadística (éstas se observaron en el 5,7% de los pacientes que recibieron 5 mg diarios de RIS frente al 17,3% en el grupo que tomó placebo, p= 0,072).

Los datos de este estudio se unieron a los de otro realizado con la misma metodología, pero dirigido al tratamiento, en donde Reid *et al.*[50] estudiaron a 290 pacientes de ambos sexos que venían recibiendo al menos 7,5 mg diarios de prednisona durante 6 meses. El seguimiento se prolongó durante un año y se observó un incremento en la DMO tanto en la columna lumbar (2,9%) como en el cuello femoral (1,8%) y en el trocánter (2,4%), así como una reducción del 70% en la incidencia de fracturas vertebrales. Aunque no estaba inicialmente programado, los investigadores de ambos estudios decidieron unir sus datos con el objeto

de obtener un tamaño muestral que les permitiera alcanzar potencia estadística para constatar la reducción en la incidencia de fracturas.

Esto condujo a la publicación de un tercer estudio[51] con una población de 518 hombres y mujeres que recibieron bien placebo o bien RIS (en dos grupos: a dosis de 2,5 mg y 5 mg diarios, respectivamente), junto con un suplemento de 500-1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D. En el conjunto de la población se observó un incremento estadísticamente significativo en la DMO tanto en la columna lumbar (1,9 ± 0,38%) como en el cuello femoral (1,3 ± 0,40%) y el trocánter (2,0 ± 0,37%). En el grupo que tomó 5 mg diarios de RIS la diferencia con respecto al grupo placebo a los 12 meses fue del 2,9% en la columna lumbar (p< 0,001) y del 2,8% tanto en el cuello femoral como en el trocánter, siendo p< 0,001 en ambos casos. Con 2,5 mg diarios de RIS, el aumento fue estadísticamente significativo sólo en la columna lumbar (1,3 ± 0,41%, p< 0,001). Se observó una reducción del riesgo de fractura vertebral, tanto en el grupo que recibió 2,5 mg diarios de RIS como en el que recibió 5 mg diarios, ya que al cabo de un año de seguimiento aparecieron nuevas fracturas vertebrales en el 16% de los pacientes que tomaron placebo, en el 7% del grupo de 2,5 mg diarios de RIS y en el 5% del grupo de 5 mg diarios de RIS. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas no vertebrales entre ninguno de los grupos. Nivel de evidencia 1b.

En un subgrupo de 184 varones del estudio anterior, Reid *et al.*[52] demostraron un incremento en la DMO con el RIS a dosis de 5 mg/día del 4,8% en la columna lumbar, del 2,1% en el cuello femoral y del 2,6% en el trocánter, comparados con los valores basales, en el subgrupo de tratamiento (corticoides durante más de 6 meses). Al considerar en general al grupo de los tratados con RIS frente a los no tratados, observaron una reducción del riesgo de fractura vertebral del 82,4% (IC 95%, 36,6-95,1%) al cabo de un año de seguimiento (p= 0,008).

Zoledronato (ZOL)

La eficacia del ZOL en la osteoporosis esteroidea se ha estudiado en un ensayo de no inferioridad[53], de un año de duración, que comparó los efectos del ZOL, administrado a la dosis de 5 mg/año por vía intravenosa, con los del RIS, administrado por vía oral a la dosis de 5 mg/día. La población de estudio la constituyeron 383 mujeres que estaban en tratamiento con 7,5 mg prednisona. La intervención se calificó de "tratamiento" cuando las mujeres llevaban más de tres meses recibiendo el corticoide, y de "prevención" cuando llevaban recibiéndolo un tiempo menor. El objetivo primario lo constituyeron los cambios de DMO en columna lumbar, y el límite del margen de no inferioridad se estableció en el -0,70% para el tratamiento, y en el -1,12% para la prevención. Fueron objetivos secundarios los cambios en la DMO apendicular y la incidencia de fracturas vertebrales. Todos los puntos del IC de las diferencias para el grupo de tratamiento (límites 0,67-2,05) y para el de prevención (límites 1,04-2,88) estuvieron dentro del margen de no inferioridad. De hecho, el ZOL determinó aumentos de DMO significativamente superiores que el RIS en columna lumbar, tanto en el tratamiento (4,06 ± 0,28% *vs.* 2,71 ± 0,28%; p< 0,0001) como en la prevención (2,60 ± 0,45% *vs.* 0,64 ± 0,46%; p< 0,0001). También fueron superiores en cuello femoral (1,45 ± 0,31% *vs.* 0,39 ± 0,30%; 1,30 ± 0,45% *vs.* -0,03 ± 0,46%; p< 0,005 en ambos casos). No se observaron diferencias en la incidencia de fracturas. El ensayo permite recomendar el uso de ZOL en la osteoporosis por glucocorticoides.

4.c. La PTH 1-34 en el tratamiento de la osteoporosis inducida por esteroides

Hasta el momento sólo se han publicado estudios sobre la fracción 1-34 de la PTH (teriparatida). Lane *et al.*[54,55] realizaron un estudio en 49 mujeres postmenopáusicas afectadas de enfermedades inflamatorias crónicas con tratamiento corticoideo (prednisona 5-20 mg/día o equivalente durante más de un año) y osteoporosis densitométrica, que fueron asignadas de manera aleatorizada a un grupo control o a un grupo que recibió tratamiento con teriparatida durante 1 año. Todas las mujeres recibían tratamiento hormonal sustitutivo (THS). Al año de tratamiento con teriparatida, la DMO en la columna lumbar, estimada por QCT *(Quantitative Computed Tomography)*, aumentó un 35% frente al 1,7% (p< 0,001) en el grupo control, y por DXA, un 11% frente al 0% (p< 0,001) del control. Asimismo, obtuvieron un incremento en el área vertebral transversal de un 48% (p< 0,001), mientras que el grupo control no mostró cambios[56]. Sin embargo, los cambios en la DMO en la cadera y el antebrazo no fueron estadísticamente significativos. En el grupo tratado con teriparatida no hubo ninguna fractura vertebral y en el grupo control se produjo una única fractura.

El estudio se prolongó durante 1 año más[57], tras suspenderse el tratamiento con teriparatida, y se observó que la DMO en la columna lumbar y en el cuello femoral continuó aumentando, lo que no ocurrió en las pacientes que recibieron sólo THS.

En otro ensayo clínico a 36 meses, aleatorizado, multicentrico, doble-ciego, con control activo, se comparó el efecto de 20 μg de teriparatida diaria con 10 mg de alendronato diarios en hombres y mujeres con alto riesgo de fractura y osteoporosis secundaria a glucocorticoides. Este estudio incluyó 428 hombres y mujeres de 22 a 89 años con osteoporosis, que habían recibido glucocorticoides a una dosis equivalente o superior a 5 mg diarios de prednisona al menos durante 3 meses. El objetivo primario fue la evaluación de los cambios en la DMO de columna lumbar a los 18 meses de tratamiento[58]. Fueron objetivos secundarios los cambios en la DMO de cadera total, cuello femoral a los 18, 24 y 36 meses asi como DMO lumbar a los 24 y 36 meses, cambios en los mar-

cadores de remodelado oseo a los 18 meses, incidencia de fracturas y los datos de seguridad. A los 18 meses de tratamiento el aumento de DMO en el grupo de teriparatida fue de 7,2+/-0,7% *vs.* 3,4%+/-0,7 del grupo de alendrontato (p< 0,001), a los 36 meses los cambios de DMO fueron 11,0% *vs.* 5,3% en columna lumbar, 5,2% *vs.* 2,7% en cadera total, *vs.* 3,4% en cuello femoral respectivamente (p< 0,001). A los 6 meses de tratamiento ya había diferencia significativa entre los dos grupos (p< 0,001). A los 18 meses de tratamiento el porcentaje de pacientes que experimentó una nueva fractura vertebral en el grupo asignado a teriparatida fue del 0,6% *vs.* 6,1% en el grupo de alendronato (p= 0,004), a los 36 meses de tratamiento el 1,7% de los que recibieron teriparatida tuvieron fracturas vertebrales frente al 7,7% del grupo de alendronato (p< 0,007). En las fracturas no vertebrales no hubo diferencias significativas. Este estudio sugiere que la teriparatida posee una mayor eficacia que el alendronato en la reducción de fracturas vertebrales asi como mayores aumentos en la DMO en los pacientes tratados con glucocorticoides orales[59,64]. También se han analizado los resultados según sexo y estado menopáusico[65]. A los 18 meses de tratamiento los aumentos de DMO fueron significativamente mayores en el grupo de teriparatida que en el de alendronato en las mujeres postmenopáusicas (7,8% *vs.* 3% p< 0,001), premenopáusicas (7,0% *vs.* 0,7% p< 0,001)y en los varones (7,3% *vs.* 3,7 p< 0,03).

5. Recomendaciones de guías clínicas para la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por esteroides

5.a. Recomendaciones del Grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna (GTO-SEMI)[60]

El GTO-SEMI publicó en 2008 un documento posición para la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides, tras una revisión de la bibliografía existente, efectuando unas recomendaciones de acuerdo al nivel de evidencia disponible y separando entre "a quien tratar" y "con qué tratar". (Tabla 1).

En lo referente a "con qué fármaco tratar", el panel de expertos consideró que en todos los casos deben administrarse suplementos de calcio (500-1.000 mg/día, en función de la dieta) y de vitamina D (800-1.000 UI/día). Con respecto a los fármacos específicos, comenzando con los antirresortivos, consideraron que el RIS y el ALN son los fármacos de elección, recomendando que antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos, se estime el aclaramiento de creatinina con la fórmula de Cockroft-Gault; cuando esté por debajo de 30 ml/mn, debe reducirse la dosis al 50% o duplicarse el intervalo entre dosis. En el momento de la redacción del documento, no se habían aún publicado los resultados sobre zoledronato, razón por la que no fueron incluidos. Con respecto a los fármacos osteoformadores. El comité opinó que la teriparatida podría estar indicada en casos especialmente graves (múltiples fracturas o descensos extremos de DMO).

Finalmente entre otros aspectos a considerar, recomendaron que el tratamiento debe mantenerse mientras se mantenga el tratamiento esteroideo, realizando como controles evolutivos una densitometría anual así como una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar a todos los pacientes que lleven 3 años consecutivos con tratamiento esteroideo y antes de este período de tiempo si existe una sospecha clínica razonable de presencia de fractura vertebral como dolor de espalda de reciente inicio o pérdida de estatura. Finalmente, recomiendan la utilización de tiazidas en caso de hipercalciuria y/o coexistencia de hipertensión arterial.

5.b. Recomendaciones de la SEIOMM[61]

La Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) elaboró unas guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y de varón. La segunda edición de las mismas se publicaron en el año 2008 en el apartado de la osteoporosis esteroidea. Sus conclusiones fueron:

1) El alendronato y el risedronato son eficaces en la prevención de la fractura osteoporótica en los enfermos tratados con corticoides y constituyen los fármacos de elección (recomendación A).

2) Junto a los bifosfonatos deben administrarse calcio y vitamina D (recomendación A). Los metabolitos activos de la vitamina D por sí mismos tienen una acción preventiva sobre la pérdida ósea, pero faltan datos consistentes sobre la prevención de fracturas.

3) Los datos obtenidos en los estudios comentados anteriormente han llevado a los expertos a aconsejar la prevención primaria de la osteoporosis por GC en personas tratadas con 7,5 mg o más de prednisona al día (o dosis equivalente de otro corticoide) cuando se espera que dicha medicación sea mantenida durante más de 3 meses, y en la cuales se den una de estas dos circunstancias: tener más de 65 años, o tener una T inferior a -1,5 (recomendación D). El tratamiento debe mantenerse tanto tiempo como el enfermo esté bajo dosis iguales o superiores a 7,5 mg/día de prednisona; deben además mantenerse si persiste la osteoporosis tras suprimirlas, o si continúan otros factores de riesgo (recomendación D). Dado que no puede excluirse que dosis menores a las señaladas también puedan provocar disminución de la DMO y fracturas, sobre todo si se administran durante largo tiempo, en tales casos cabe considerar igualmente la prevención o el tratamiento, particularmente si a ello se añaden otros factores de riesgo. En pacientes con DMO normal y toma de GC inferior a 5-7 mg/día de prednisona o equivalente, algunos autores recomiendan tratamiento con calcio (1.200 mg/día) y vitamina D 800 UI/día) solos.

4) No hay estudios que valoren la eficacia de las medidas no farmacológicas, como el ejercicio físico, dieta rica en calcio, abandono del tabaco y moderación con el alcohol, pero en todas las guías sobre osteoporosis por GC se aconsejan

estas medidas, extrapolando las recomendaciones que se dan en la osteoporosis postmenopáusica. Hay que tener en cuenta que la posibilidad de realizar ejercicio físico puede estar restringida por la enfermedad de base. Asimismo, deben darse instrucciones para evitar las caídas, traumatismos y los esfuerzos excesivos. Hay que seguir la norma general de que cuando se instaura un tratamiento con GC debe administrarse la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible.

Posteriormente estas guías fueron actualizadas y publicadas en 2009. En lo referente a la osteoporosis esteroidea, las recomendaciones de la SEIOMM fueron mantener las recomendaciones anteriores y especificar la existencia de novedades con 2 fármacos: la teriparatida y el zoledrónico. Teniendo en cuenta los mismos, la recomendación del panel de expertos fue de mantener al alendronato y risedronato como fármacos de primera elección, incluyendo como tal también al zoledronato, si se considera preferible por las circunstancias concretas que se den en el caso, y utilizar la teriparatida si el riesgo de fractura es alto o la respuesta no se estima adecuada[62].

Tabla 1. "A quien tratar". Recomendaciones del GTO-SEMI[60]

a) En mujeres postmenopáusicas:
- En general, a pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo más de 5 mg/día durante más de 3 meses
- En pacientes con DMO (medida por DXA) con una puntuación T inferior a -1,5 que vayan a recibir o estén recibiendo más de 2,5 mg/día durante más de 3 meses

b) En mujeres premenopáusicas o varones:
- En general a pacientes que vayan a recibir o hayan recibido más de 7,5 mg/día durante más de 3 meses
- En pacientes con DMO (medida por DXA) con una puntuación T inferior a -1,5 que vayan a recibir o hayan recibido más de 5 mg/día durante más de 3 meses

c) A todos los pacientes con fracturas previas por fragilidad

5.c. Recomendaciones de otras guías internacionales

El *American College of Rheumatology* y el *Royal College of Physicians* a nivel internacional han formulado una serie de recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Entre ellas se incluye una mayor conciencia de la salud general, la administración de suplementos de calcio y vitamina D, la reducción de la dosis de los glucocorticoides al mínimo y, cuando esté indicado, la intervención terapéutica con bifosfonatos y/o otros fármacos indicados en esta terapia

Las guías del *Royal College of Physicians*, del Reino Unido, recomiendan que se haga una prevención primaria en todos los hombres y las mujeres mayores de 65 años, en individuos con antecedentes de fracturas previas y en personas más jóvenes con *T-score* de DMO ≤-1,5, que vayan a seguir un tratamiento con glucocorticoides orales durante al menos 3 meses[63].

Sin embargo el *American College of Rheumatology*, recomienda realizar una prevención en los pacientes que sean tratados con glucocorticoides con una dosis que equivalga a 5 mg de prednisona, o superior, al día. Estas medidas incluyen cambios de estilo de vida, tales como dejar de fumar o reducir el consumo de alcohol, realizar ejercicio, restringir la ingesta de sodio cuando exista hipercalciuria, y la ingesta de suplementos de calcio y vitamina D. Las directrices de la ACR recomiendan que el tratamiento con bifosfonatos se inicie en aquellos pacientes cuyo *T-score* fuera igual o menor que -1,0[42].

6. Conclusión

El tratamiento prolongado con corticoides orales incrementa el riesgo de fracturas por fragilidad con dosis tan bajas como 5 mg/día de prednisona o equivalentes y ya a los 3 meses del inicio del tratamiento. Por ello, es necesario tratar de prevenir la aparición de dichas fracturas.

Al iniciarse un tratamiento con corticoides debe tenerse en cuenta, cuánto tiempo y a que dosis, aproximadamente, se va a mantener el tratamiento con esteroides orales así como el estado clínico del paciente.

En todos los casos, es aconsejable la indicación de medidas generales, como la de mantener una actividad física lo más adecuada posible a sus posibilidades, una dieta equilibrada, con abundante cantidad de productos lácteos y una exposición solar de al menos 10 minutos diarios. Si se van a mantener los corticoides más de 3 meses y la dosis a utilizar es como mínimo de 7,5 mg/día, se debe administrar un suplemento de calcio y vitamina D.

El alendronato y el risedronato son los fármacos que deben utilizarse en primer lugar, sobre todo si se utilizan como prevención y los pacientes no tienen fracturas u osteoporosis densitométrica. No disponemos de estudios que aconsejen sobre la duración del tratamiento, pero parece razonable mantener el mismo mientras los pacientes estén tomando los corticoides orales. El zoledrónico, es también una excelente opción inicial, siendo su administración anual muy cómoda y permitiendo una adherencia al tratamiento superior a la de otros fármacos, pero su administración por vía intravenosa y su utilización restringida al ámbito hospitalario, limita su utilización.

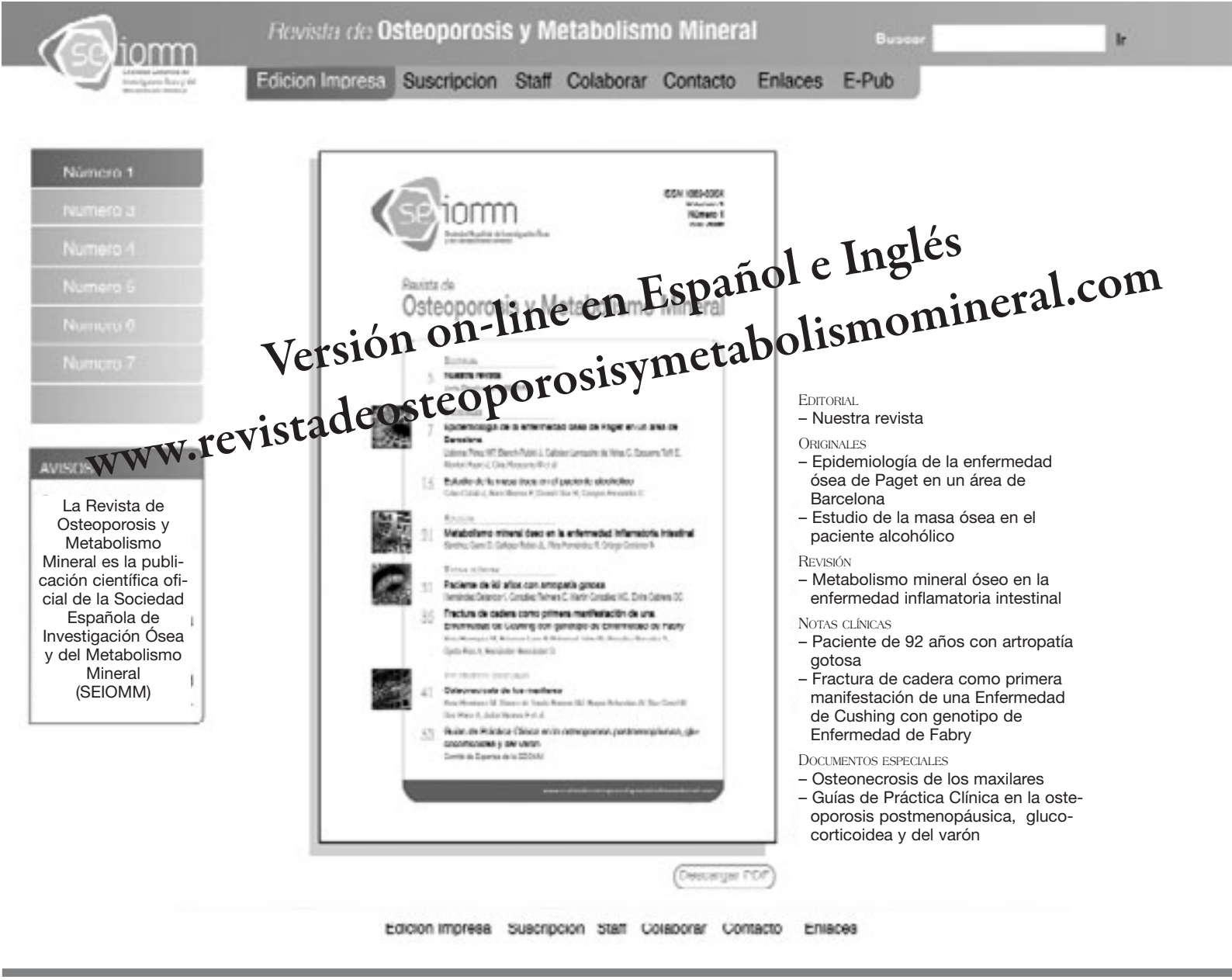
La PTH 1-34 (teriparatida) constituye una interesante alternativa, pues se ha mostrado superior al alendronato en la reducción del riesgo de fractura vertebral. La indicación que tiene aproba por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) es el tratamiento de la osteoporosis secundaria a glucocorticoides en hombres y mujeres pre

y postmenopáusicas con alto riesgo de fractura. Su precio y la necesidad de administración parenteral hace recomendable su utilización como fármaco de segunda línea, cuando no puedan utilizarse lo bifosfonatos o cuando los resultados clínicos no hayan sido los esperados. No obstante, en pacientes con fracturas vertebrales ya existentes en el momento del inicio del tratamiento esteroideo o en aquellos que tengan una DMO muy baja y precisen durante largo tiempo el tratamiento con corticoides orales a dosis superiores a 7,5 mg/día, o en mujeres premenopáusicas que no puedan recibir los otros tratamientos podría considerarse la utilización inicial de PTH 1-34 para continuar posteriormente con un bifosfonato[59].

Bibliografía

1. Cushing H. The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp 1932;1:137-92.
2. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ, 3rd. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. Bone 1994;15:551-5.
3. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. BMJ 1996;313:344-6.
4. Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. Ann Rheum Dis 2002;61:32-6.
5. Saito JK, Davis JW, Wasnich RD, Ross PD. Users of low-dose glucocorticoids have increased bone loss rates: a longitudinal study. Calcif Tissue Int 1995;57:115-9.
6. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of cal-cium, calcitriol, and calcitonin. N Engl J Med 1993;328:1747-52.
7. Sambrook P, Birmingham J, Kempler S, Kelly P, Eberl S, Pocock N, et al. Corticosteroid effects on proximal femur bone loss. J Bone Miner Res 1990;5:1211-6.
8. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatology (Oxford) 2000;39(12):1383-9.
9. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002;13(10):777-87.
10. Sosa M, Jodar E, Saavedra P, Navarro MC, Gomez de Tejada MJ, Martin A, et al. Postmenopausal canarian women receiving oral glucocorticoids have an increased prevalence of vertebral fractures and low values of bone mineral density measured by quantitative computer tomography and dual X-ray absorptiometry, without significant changes in parathyroid hormone. Eur J Intern Med 2008;19(1):51-6.
11. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. Bone 2006;39(2):253-9.
12. Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, Ozasa A, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. Osteoporos Int 2006;17(1):105-8.
13. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. Qjm 2000;93(2):105-11.
14. Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR, Nevitt MC. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res 1995;10(2):257-63.
15. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann Intern Med 1990;112(5):352-64.
16. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am 1994;20(3):629-50.
17. Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C, Zhang B, Leufkens HG. The use of a large pharmacoepidemiological database to study exposure to oral corticosteroids and risk of fractures: validation of study population and results. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2000;9(5):359-66.
18. Walsh LJ, Wong CA, Oborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax 2001;56(4):279-84.
19. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(3 Pt 1):704-9.
20. Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn BH. Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. Arthritis Rheum 1985;28(4):361-8.
21. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000;15(6):993-1000.
22. Lund B, Storm TL, Lund B, Melsen F, Mosekilde L, Andersen RB, et al. Bone mineral loss, bone histomorphometry and vitamin D metabolism in patients with rheumatoid arthritis on long-term glucocorticoid treatment. Clin Rheumatol 1985;4(2):143-9.
23. Reid IR, Chapman GE, Fraser TR, Davies AD, Surus AS, Meyer J, et al. Low serum osteocalcin levels in glucocorticoid-treated asthmatics. J Clin Endocrinol Metab 1986;62(2):379-83.
24. Godschalk MF, Downs RW. Effect of short-term glucocorticoids on serum osteocalcin in healthy young men. J Bone Miner Res 1988;3(1):113-5.
25. Manolagas SC. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. J Bone Miner Res 2000;15(6):1001-5.
26. Dempster DW, Arlot MA, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int 1983;35(4-5):410-7.
27. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest 1998;102(2):274-82.
28. Caniggia A, Nuti R, Lore F, Vattimo A. Pathophysiology of the adverse effects of glucoactive corticosteroids on calcium metabolism in man. J Steroid Biochem 1981;15:153-61.
29. Gennari C, Scala C, Imbimbo B, Bernini M, Montagnani M, Nardi P, et al. Acute changes in urinary radiocalcium following glucocorticoids administration in man. Adv Exp Med Biol 1984;171:407-15.
30. Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GT, Sauerwein HP. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. J Clin Endocrinol Metab 1991;72(2):382-6.
31. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. Bone Miner 1990;8(1):39-51.
32. Nielsen HK, Thomsen K, Eriksen EF, Charles P, Storm T, Mosekilde L. The effects of high-dose glucocorticoid administration on serum bone gamma carboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase and vitamin D metabolites in normal subjects. Bone Miner 1988;4(1):105-13.
33. Peat ID, Healy S, Reid DM, Ralston SH. Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? Ann Rheum Dis 1995;54(1):66-8.
34. Reid IR. Steroid osteoporosis. Calcif Tissue Int 1989;45(2):63-7.

35. Rubin MR, Bilezikian JP. Clinical review 151: The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(9):4033-41.
36. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. Ann Intern Med 1986;104(5):648-51.
37. Reid IR, Ibbertson HK, France JT, Pybus J. Plasma testosterone concentrations in asthmatic men treated with glucocorticoids. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;31;291 (6495):574.
38. Crilly R, Cawood M, Marshall DH, Nordin BE. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. J R Soc Med 1978;71(10):733-6.
39. Borkowski A, L'Hermite M, Dor P, Longeval E, Rozencweig M, Mu-quardt C, et al. Steroid sex hormones and prolactin in postmenopausal women with generalized mammary carcinoma during prolonged dexamethasone treatment. J Endocrinol 1977;73(2):235-46.
40. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinology 1999;140(10):4382-9.
41. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, Body JJ, Kaufman JM, Reginster JY, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. Osteoporos Int 2006;17(1):8-19.
42. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheum 2001;44(7):1496-503.
43. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Nat Rev Rheumatol Feb;6(2):82-8.
44. Askari A, Vignos PJ, Jr, Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. Am J Med 1976;61(4):485-92.
45. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res 2004;19(6):893-9.
46. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med 1998;339(5):292-9.
47. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. Arthritis Rheum 2001;44(1):202-11.
48. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. Osteoporos Int 2000;11(4):331-7.
49. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 1999;42(11):2309-18.
50. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res 2000;15(6):1006-13.
51. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int 2000;67(4):277-85.
52. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int 2001;69(4):242-7.
53. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 2009;373(9671):1253-63.
54. Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2000;11(5):434-42.
55. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. J Clin Invest 1998;102(8):1627-33.
56. Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2003;14(1):77-81.
57. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2000;15(5):944-51.
58. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007;357(20):2028-39.
59. Sambrook PN. Anabolic therapy in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007;357(20):2084-6.
60. Sosa Henriquez M, Diaz Curiel M, Diez Perez A, Gomez Alonso C, Gonzalez Macias J, Farrerons Minguella J, et al. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la Sociedad Española de Medicina Interna. Rev Clin Esp 2008;208(1):33-45.
61. González Macías J GGN, Gómez Alonso C, del Río Barquero L , Muñoz Torres M, Delgado, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp 2008;208 (Supl 1): S1-S24.
62. Comité dEdlS. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Rev Osteoporos Metab Miner 2009;1(1):53-60.
63. Compston J. US and UK guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis: similarities and differences. Curr Rheumatol Rep 2004;6(1):66-9.
64. Saag K, Zanchetata JR. Devogelaer JP, Adler R, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis & Rheumatism 2009;60(11);3346-55.
65. Langdahl BI, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zancheta JR, Maricic M. Teriparartide vesus alendronate for treating glucocorticoid-induce osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. Osteoporosis International 2009.



Apreciado lector. Si Usted no es socio de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y desea recibir puntualmente nuestra revista rellene, por favor, el presente boletín de suscripción.

Datos del suscriptor

Nombre . . . . . Apellidos . . . . . .
Especialidad . . . . . Centro de trabajo . . . . . .
Ciudad . . . . . Provincia . . . . . .
Teléfono de trabajo . . . . . E-mail . . . . . .

Dirección para envío de la revista

Nombre . . . . . Apellidos . . . . . .
Dirección . . . . . .
Ciudad . . . . . Provincia. . . . . Código postal . . . . . .

☐ **Cupón de suscripción**

Sí, deseo suscribirme a la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral durante un año (2 números), al precio de 15 euros.

Forma de pago

Transferencia bancaria a:
La Caixa - Oficina 2794 - Avda. Reina Victoria, 37 - 28003 Madrid
Ibáñez&Plaza Asociados, S.L. (Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral)
c/c 2100 2794 95 02001438888

Fecha y firma .....

Enviar fotocopia de esta página a la siguiente dirección:
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral
Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.
Avda. Reina Victoria, 47 (6º D)
28003 Madrid