

Volumen 13 · Suplemento 1 · 2021

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com

Actualización en

OSTEOPOROSIS

Director
Manuel Sosa Henríquez

Redactora
**M^a Jesús Gómez de Tejada
Romero**



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

Presidente
Manuel Naves Díaz

Vicepresidenta
Pilar Peris Bernal

Secretaria
Minerva Rodríguez García

Tesorero
José Luis Pérez Castrillón

Vocales
**Luis del Río Barquero
José Antonio Riancho Moral**

Presidente Electo
Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Velázquez, 94 (1^a planta)
28006 Madrid

Tel: +34-648 949 755

seiommm@seiommm.org

www.seiommm.org

Edición



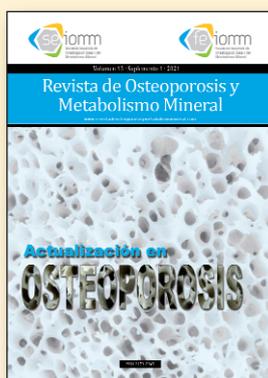
Avda. Reina Victoria, 47
28003 Madrid
Telf. +34-915 538 297
correo@ibanezyplaza.com
www.ibanezyplaza.com

Maquetación
Concha García García

Traducción inglés
David Shea

ISSN: 2173-2345

Envío de originales:
romm@ibanezyplaza.com



Sumario

Vol. 13 (Supl 1) 2021

Osteoporosis: definición, fisiopatología y clínica <i>Lladó Ferrer B</i>	4
Diagnóstico de la osteoporosis. La densitometría ósea. Estimación del riesgo de fractura <i>Gómez Alonso C</i>	8
Osteoporosis en el varón y esteroidea <i>Moro Álvarez MJ</i>	12
Fármacos antirresortivos <i>Torregrosa Suau O</i>	18
Tratamiento anabolizante de la osteoporosis <i>Sosa Henríquez M, Rosa F de la, Suárez N</i>	23

- Este suplemento ha sido patrocinado por **Laboratorio Stada**
- 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.

Indexada en las siguientes bases de datos: Scielo, Web of Sciences, IBECS, Scopus, SIIC Data Bases, embase, Redalyc, Emerging Sources Citation Index, Open J-Gate, DOAJ, Free Medical Journal, Google Academic, Medes, Electronic Journals Library AZB, e-revistas, WorldCat, Latindex, EBSCOhost, MediciLatina, Dialnet, SafetyLit, Mosby's, Encare, Academic Keys, ERIH plus, British Library, ROAD.

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral ha sido aceptada para su inclusión en "Emerging Sources Citation Index", la nueva edición de Web of Sciences que funciona desde noviembre de 2015. Por ello, los artículos publicados en nuestra revista serán indexados en Web of Sciences desde el mismo momento de su publicación.

Osteoporosis: definición, fisiopatología y clínica

Lladó Ferrer B

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Fractura por Fragilidad. Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca (España)

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es considerada en todas las sociedades modernas como una enfermedad que representa un importante problema de salud, especialmente en las mujeres. Teniendo en cuenta el envejecimiento de la población española y que la osteoporosis y las fracturas aumentan con la edad, con una estimación para el 2029 de más de 11 millones de personas mayores de 65 años, este problema puede llegar a ser de primer orden. En la actualidad se estima que existen en el mundo más de 200 millones de pacientes con osteoporosis, con una prevalencia en aumento¹. En España la prevalencia de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años se sitúa en el 26,1% y en hombres en el 8,1%.

Por tanto en práctica clínica diaria dicha enfermedad debería ser diagnosticada estableciendo la sospecha clínica previa y los pacientes etiquetados como tal de cara a evitar la progresión de la misma y sus consecuencias que son las fracturas por fragilidad.

DEFINICIÓN

En los comienzos de este nuevo siglo, ya el XXI, se sigue sin tener una definición de enfermedad. La osteoporosis comenzó a definirse como enfermedad a principios de 1990, y coincidió con el desarrollo, por entonces, de nuevas tecnologías de medida de la masa ósea, denominadas densitometrías. Poco después, la OMS publicó un informe en el que, por criterio "gaussiano", se clasificaba a las mujeres como sanas o enfermas según su valor de densidad mineral ósea (DMO), al compararla con la mujer promedio de 30 años (*T-score*) y medida con la absorciometría dual de rayos X *Dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA), patrón oro².

Pero esa definición con el paso de los años ha cambiado en base a nuestros conocimientos del hueso y así hoy por hoy la osteoporosis se define como "una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura". La resistencia ósea se define como el reflejo de la integración de densidad y calidad óseas. La densidad ósea viene determinada por el pico de masa ósea y por la cantidad de pérdida ósea. La calidad ósea se refiere a la arquitectura, recambio, acúmulo de lesiones (microfracturas) y mineralización.

La etiología de la osteoporosis es multifactorial, contribuyendo a ella tanto factores genéticos como ambientales, con distinto peso en función de cada factor implicado. Sin embargo, ninguno de ellos es lo suficientemente fiable para predecir el nivel de densidad mineral ósea (DMO).

La definición propiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994 considera que se padece os-

teoporosis densitométrica cuando la medida de la densidad mineral ósea (DMO) es igual o está por debajo de -2,5 desviaciones estándares (*T-score* \leq -2,5 DE) respecto de la media de DMO durante el pico de masa ósea, y que existe osteoporosis establecida cuando, además de reunir el criterio anterior, ya se ha producido la fractura por fragilidad³. Se habla de osteopenia cuando el valor de DMO se encuentra entre -1,0 y -2,4 desviaciones estándares. Dicha medida se establece con la determinación de la densidad ósea después de realizar una densitometría mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) en columna lumbar y en cuello femoral, respecto a la desviación estándar de las efectuadas durante el pico máximo de DMO⁴.

La definición de la OMS ha quedado superada, ya que solo hacía referencia a la DMO obtenida en una densitometría, un marcador de cantidad de hueso, pero insuficiente para medir calidad ósea. Actualmente no se puede definir la osteoporosis solo por un valor de DMO, puesto que se dejarían de lado aspectos muy relevantes relativos a la microarquitectura trabecular, remodelado óseo, factores genéticos, farmacológicos y otros relacionados con el riesgo de caídas.

FISIOPATOLOGÍA

El esqueleto es un órgano metabólicamente activo que se remodela de forma continua a lo largo de la vida. Este remodelado es necesario para, por una parte, mantener la integridad estructural, ya que evita el acúmulo de lesiones por fatiga al sustituir hueso antiguo por hueso nuevo y, por otro, para el mantenimiento de la resistencia ósea a las fracturas por fragilidad. Además, ayuda a la función metabólica del hueso como almacén de calcio y fósforo.

El remodelado se lleva a cabo en las denominadas unidades básicas de remodelado, formadas por los osteoclastos (que derivan de células hematopoyéticas, en concreto de la línea monocito-macrófago) y osteoblastos (células de estirpe mesenquimal con actividad formadora de hueso). El proceso de remodelado también permite disponer de un *pool* de calcio fácilmente movilizable que ayuda a mantener la homeostasis en caso de trastornos que tiendan a alterar la calcemia.

Se estima que en un momento dado existen unos dos millones de unidades de remodelado activas. Cada una de ellas está constituida por un grupo de osteoclastos que van resorbiendo un pequeño volumen de hueso, unos 0,025 mm³. Tras esta fase de resorción, llegan a esa zona grupos de osteoblastos que sintetizan nueva matriz ósea que después se mineralizará, formándose así hueso nuevo que sustituye al hueso viejo destruido por los osteoclastos.



Tabla 1. Disregulación del proceso de remodelado óseo

Cuantitativos	Cualitativos
	Macroarquitectura
	Microarquitectura
Masa ósea	
	Conectividad trabecular
Densidad mineral ósea	
	Remodelado óseo
Tamaño del hueso	
	Mineralización
	Enlaces cruzados

Curiosamente, las células de la línea osteoblástica no sólo son las responsables de la síntesis de matriz ósea nueva, sino que además parecen desempeñar un papel clave en la regulación de la osteoclastogénesis y, por tanto, en la resorción. Es evidente que el mantenimiento de la integridad del esqueleto requiere un acoplamiento adecuado entre osteoclastos y osteoblastos, cuya actuación debe ser coordinada, de manera que se activen en el mismo lugar y en una secuencia temporal correcta y, además, que lo hagan con eficiencia similar; es decir que la cantidad de hueso destruida por los osteoclastos sea similar a la formada posteriormente por los osteoblastos. De lo contrario, evidentemente la masa ósea no se mantendría estable, situación que ocurre en la fisiopatología de la osteoporosis.

En la osteoporosis se produce una disregulación de dicho proceso de remodelado óseo, que puede ser a expensas de aspectos cuantitativos o cualitativos (Tabla 1).

Cabe destacar también los estudios realizados en el campo de la biología ósea, del papel del osteocito como elemento fundamental en la regulación del remodelado óseo. Estas células no solo son simples traductores de estímulos mecánicos, sino que intervienen en la regulación del fosfato, la mineralización ósea y, además, producen determinadas citoquinas importantes para la

regulación del remodelado a nivel tanto osteoclasto como osteoblástico.

Este remodelado está regulado tanto por factores de tipo mecánico como por factores tanto sistémicos como locales. Los factores o moduladores sistémicos mayores son las hormonas calciotropas: parathormona (PTH)⁵, vitamina D y, en menor medida, la calcitonina. Otras hormonas sistémicas tienen importantes acciones en el tejido óseo, particularmente las hormonas gonadales, la hormona de crecimiento, los glucocorticoides y las hormonas tiroideas. Por dichos mecanismos intervienen en la fisiopatología de la osteoporosis, de forma considerable, la hipovitaminosis D con el consecuente hiperparatiroidismo secundario –entidad altamente resorptiva– así como los tratamientos prolongados con glucocorticoides y su efecto marcado y duradero sobre la osteoblastogénesis con un efecto inhibitorio sobre la misma.

El pico de masa ósea en hombres y mujeres se produce alrededor de los 30 años. Las personas de raza negra alcanzan una masa ósea mayor que los de raza blanca y los asiáticos, mientras que los latinos tienen valores intermedios. Los hombres tienen mayor masa ósea que las mujeres. Una vez alcanzado un pico, la masa ósea se mantiene estable durante 10 años, durante los cuales la formación ósea es similar a la resorción ósea. Luego comienza a haber una pérdida ósea de 0,3 a 0,5% anual. A partir de la menopausia, esta pérdida se acelera en las mujeres a un 3 a 5% anual durante 5 a 7 años y luego disminuye la velocidad de pérdida ósea⁶ (Figura 1).

La pérdida de hueso osteoporótico afecta al hueso cortical y trabecular (esponjoso). El grosor cortical y el número y tamaño de las trabéculas disminuye, lo que aumenta la porosidad. Las trabéculas pueden romperse o estar ausentes. La pérdida de hueso trabecular es más rápida que la de hueso cortical, debido a que el hueso trabecular es más poroso y tiene mayor recambio. Sin embargo, la pérdida de ambos tipos contribuye a la fragilidad esquelética⁷.

Por tanto la patogenia de la osteoporosis refleja las interrelaciones complejas que tienen lugar entre genética, metabolismo óseo, otros factores que determinan el cre-

Figura 1. Evolución de la masa ósea

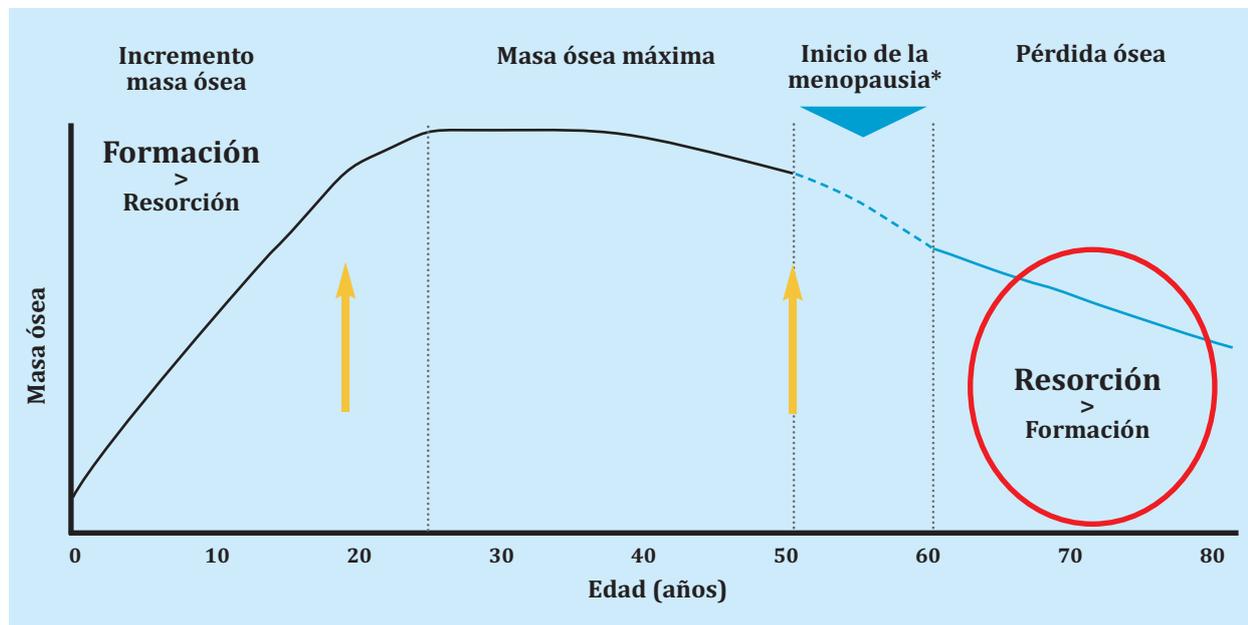


Tabla 2. Enfermedades o condiciones que se asocian a baja DMO, osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas por fragilidad

Estados hipogonadales	Trastornos endocrinos	Enfermedades gastrointestinales
<ul style="list-style-type: none"> - Insensibilidad a andrógenos - Trastornos de la conducta alimentaria - Amenorrea de las atletas - Hiperprolactinemia - Panhipopituitarismo - Menopausia precoz - Síndrome de Turner y de Klinefelter 	<ul style="list-style-type: none"> - Acromegalia - Insuficiencia suprarrenal - Enfermedad de Cushing - Diabetes mellitus tipo I - Hiperparatiroidismo - Secreción tumoral de PTH - Hipertiroidismo - Déficits nutricionales de Ca, Mg, vit D 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad celiaca - Gastrectomía - Malabsorción - Enfermedad inflamatoria intestinal - Cirrosis biliar primaria - Enfermedad hepática grave - Insuficiencia pancreática exocrina
Trastornos genéticos	Trastornos hematológicos	Drogas
<ul style="list-style-type: none"> - Hemocromatosis - Hipofosfatasa - Osteogénesis imperfecta - Síndrome de Ehler-Danlos - Síndrome de Marfan 	<ul style="list-style-type: none"> - Mieloma múltiple - Leucemias y linfomas - Mastocitosis sistémicas - Anemia perniciosa 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulantes: heparinas y dicumarínicos - Anticomiciales - Ciclosporina y tacrolimus - Drogas citotóxicas - Glucocorticoides y ACTH - Metotrexate
Enfermedades reumáticas	Trasplante de órganos	
<ul style="list-style-type: none"> - Artritis reumatoide - Espondilitis anquilosante 	<ul style="list-style-type: none"> - Trasplante de médula - Trasplante de riñón, hígado, pulmón o corazón 	

cimiento óseo, la homeostasis cálcica, el pico de masa ósea y la pérdida de hueso. Todos ellos a la vez se ven influenciados por la edad, la actividad o inactividad física, ciertas deficiencias hormonales y el estado nutricional⁸.

Dentro de los factores de riesgo que pueden desencadenar o favorecer la aparición de la osteoporosis se incluyen:

- La inmovilización o los períodos sedentarios prolongados producen pérdida ósea.
- Un índice de masa corporal bajo predispone a la pérdida de masa ósea.
- Ciertos grupos étnicos, entre ellos los blancos y los asiáticos, tienen un mayor riesgo de osteoporosis.
- Una ingesta insuficiente de calcio, fósforo, magnesio y vitamina D en la dieta predispone a la disminución de masa ósea, al igual que la acidosis endógena.
- El tabaquismo y el alcohol también afectan en forma adversa a la masa ósea.
- Un antecedente familiar de osteoporosis, en especial fractura de cadera en uno de los padres, también aumenta el riesgo. Los pacientes que han sufrido una fractura por fragilidad tienen mayor riesgo de sufrir otras fracturas clínicas (sintomáticas) y fracturas vertebrales por compresión asintomáticas.

Desde el punto de vista de práctica clínica y atendiendo a los mecanismos fisiopatológicos que causan la osteoporosis la clasificaremos en primaria y secundaria. Dentro de la osteoporosis primaria a su vez tendríamos; osteoporosis postmenopáusica, senil e idiopática^{8,9}.

Osteoporosis postmenopáusica

El déficit de estrógenos, consecuente al cese de la actividad ovárica, es el causante de un desequilibrio en el remodelado óseo con predominio de la resorción sobre la formación ósea, lo que ocasiona una pérdida significativa de masa ósea, sobre todo en los primeros 5-7 años

tras la menopausia¹⁰. Esta pérdida de masa ósea inicial afecta principalmente al hueso trabecular, lo que conlleva una pérdida del grosor y conectividad de las trabéculas con mayor perforación de las mismas, y más susceptibilidad para la aparición de fracturas vertebrales¹¹. A nivel paracrino el hipoestrogenismo se asocia con el aumento de determinadas citoquinas que origina el aumento de la expresión de RANKL que ocasiona la diferenciación, activación y función de los osteoclastos por un lado y, por otro, produce el aumento de la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos, con un efecto negativo sobre la formación ósea^{12,13}.

Osteoporosis senil

A diferencia de la osteoporosis postmenopáusica, la pérdida ósea acontece a partir de los 65 años, y afecta sobre todo al hueso cortical, con un aumento de la porosidad del mismo. En las mujeres, el efecto de la edad se suma al ocasionado por el déficit estrogénico. En estudios a nivel celular, se ha observado una disminución en el número de osteocitos con una menor resistencia ósea, y un mayor número de adipocitos en cultivos celulares que liberan ácidos grasos y adipocinas, que producen un efecto tóxico sobre los osteoblastos responsables fundamentales de la formación ósea¹⁴.

Osteoporosis idiopática

Es aquella en la que la aparición de fracturas por fragilidad o la presencia de una baja masa ósea se detecta antes de la menopausia en mujeres o en varones menores de 65-70 años, sin que se haya identificado una causa secundaria.

Osteoporosis secundaria

Son numerosas las enfermedades o condiciones que se asocian a baja DMO, osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas por fragilidad^{15,16} (Tabla 2).

CLÍNICA

La existencia de una masa ósea baja es por sí misma asintomática. Los pacientes con osteoporosis son asintomáticos a menos que se haya producido una fractura. Las fracturas osteoporóticas o por fragilidad son aquellas que acontecen en zonas de baja masa ósea, o que aparecen tras caídas desde la propia altura. Las fracturas relacionadas típicamente con la osteoporosis son las de cadera, vertebrales, antebrazo distal (fractura de Colles) y húmero proximal, aunque también incluiríamos las fracturas de pelvis del paciente mayor siempre que el mecanismo de producción sea de bajo impacto¹⁷.

Las fracturas no vertebrales son típicamente sintomáticas, pero cerca de dos tercios de las fracturas vertebrales por compresión son asintomáticas. Su prevalencia es difícil de determinar, dada la falta de consenso en cuanto a su definición radiológica y a que, en muchos casos como se comenta previamente son asintomáticas. Tanto su prevalencia como su incidencia aumentan de forma significativa con la edad¹⁸.

Una fractura por compresión vertebral sintomática comienza con dolor agudo que no irradia y es agravado en la posición de pie, puede acompañarse de dolor espinal puntiforme y suele ceder al cabo de unas semanas. Sin embargo, puede quedar dolor residual durante meses o ser constante. Además, las fracturas vertebrales ocasionan una reducción de la talla y una alteración de la estática de la columna vertebral, con cifosis, acortamiento del tronco y rectificación de la lordosis lumbar, dependiendo de la afectación y la localización de la vértebra fracturada.

La fractura osteoporótica más grave es la fractura de cadera, que se produce típicamente por una caída desde la posición de pie, aunque también puede ocurrir espontáneamente. Tiene una elevada morbimortalidad, teniendo unas repercusiones que son inmediatas tras la propia fractura, como es la intervención quirúrgica. La incidencia de fractura de cadera aumenta con la edad, incrementándose exponencialmente a partir de los 50 años, su incidencia en personas menores de 35 años es de 2/100.000 y de 3.000/100.000 en mayores de 85 años^{19,20}.



Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. IOF, International Osteoporosis Foundation.
2. WHO Study Group on assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
3. Muñoz-Torres M, de la Higuera M, Fernández-García D, Alonso G, Reyes R. Densitometría ósea: indicaciones e interpretación. *Endocrinología y Nutrición*. 2005;52(5):224-7.
4. National Institutes of Health (USA). Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001.
5. Bringhurst FR. PTH receptors and apoptosis in osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2002;2:245-51.
6. Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Clin Esp*. 2008;208 (Supl 1) 1:1-24
7. Lawrence G, Raisz MD, Gideon A, Roland. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2003;32: 15-24.
8. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 7ª ed. 2008:206-208.
9. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000;289:1504-8.
10. Manolagas SC. Pathogenesis of osteoporosis. UpToDate 2014.
11. Rozas Moreno P, Reyes García R, Muñoz-Torres M. Osteoporosis primaria. Capítulo 52. En: Manual de endocrinología y nutrición. Madrid: SEEN; 2015.
12. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest*. 2000;106(10):1203-4.
13. Riggs BL, Khosla S, Melton JL. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*. 2002;23:279-302.
14. Cosman F, Beur SJ, De Leboff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):23 59-81.
15. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis: diagnostic considerations. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1998; 27:325-48.
16. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2003;32:115-34.
17. Kanis JA, MrCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23-57.
18. National Clinical Guideline Centre (UK), ed. Osteoporosis: fragility fracture risk: osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Aug. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.
19. Cooper C, Campion G, Melton JL III. Hip fractures in the elderly: a world wide projection. *Osteoporos Int*. 2001;12:136-9.
20. National Osteoporosis Guideline Group. NOGG. Sheffield: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases; 2010.

Diagnóstico de la osteoporosis. La densitometría ósea. Estimación del riesgo de fractura

Gómez Alonso C

Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). REDinREN-ISCIII. Universidad de Oviedo (España)

DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS. EVOLUCIÓN CONCEPTUAL

El diagnóstico de la osteoporosis ha ido evolucionado a lo largo del tiempo en base a la propia evolución conceptual de la enfermedad. La definición de osteoporosis parte de la descripción por Albright de la osteoporosis postmenopáusica y la corticoidea –hasta hoy paradigmas de osteoporosis primaria y secundaria respectivamente–, a principios de los años 40. Se define la enfermedad como disminución de la masa ósea, con alteraciones en la microarquitectura, sin alteraciones en la mineralización y con presencia de fracturas^{1,2}. Es una definición anatomopatológica con el evento clínico fundamental secundario. Aunque actualmente la osteoporosis sea la enfermedad metabólica ósea más frecuente, el raquitismo y la osteomalacia fueron, desde tiempos de Galeno y hasta bien entrado el siglo XX, la enfermedad metabólica ósea principal³.

En la década de los 60, se establecen las bases de la cuantificación de la masa ósea en hueso periférico⁴. A mediados los años 80, con la posibilidad de evaluar la masa ósea axial –columna lumbar y cadera–, su evolución con la edad y la influencia de diferentes factores de riesgo para explicar el decaimiento de la misma surge el concepto de “umbral de fractura” como primera aproximación a clasificar a los pacientes como tales antes de la aparición de las fracturas por traumatismo mínimo⁵. Este valor, por debajo del cual figuraban el 90% de los pacientes con fracturas, se situaba alrededor de -2 desviaciones estándar (DE) por debajo del pico de masa ósea⁶.

En la primera conferencia de consenso de Copenhague en 1990 se pasó a definir la osteoporosis como: “enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por una disminución de la masa ósea y alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo como consecuencia de la cual aumenta la fragilidad ósea y la susceptibilidad a las fracturas”, sin definir cuantitativamente un punto de corte de masa ósea.

En 1994 un informe técnico de la OMS⁸ estableció los criterios diagnósticos de osteoporosis basados en la masa ósea, que clasifican a las pacientes de acuerdo a la puntuación T o divergencia en DE respecto al pico de masa ósea de la mujer adulta joven:

- **Normal:** si presenta una puntuación T mayor de -1.
- **Osteopenia:** si la puntuación T es igual o menor a -1 pero mayor de -2,5.
- **Osteoporosis:** una puntuación T de -2,5 o menor.
- **Osteoporosis grave o establecida:** cuando a la osteoporosis densitométrica se acompaña la presencia de al menos una fractura por fragilidad.

El documento limita esta definición a la mujer caucásica, pero deja abierto la definición a las diferentes técnicas densitométricas y áreas de medición entonces en uso. En el mismo documento ya se resalta la diferencia de prevalencia de osteoporosis empleando un área de medición u otra.

Esta clasificación, aunque no tiene en principio implicaciones terapéuticas, ha permitido homogeneizar universalmente el criterio diagnóstico, fundamental para hacer comparables estudios epidemiológicos y hacer similares los criterios de inclusión en ensayos clínicos prospectivos.

La conferencia de consenso de 2001, ante la controversia surgida por la incidencia de fracturas por fragilidad en pacientes categorizados como “osteopenia” con los criterios de la OMS (por otra parte esperable desde que se establece el criterio del umbral de fractura), desaparece la noción de masa ósea y se define como “enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura”⁹. Esta definición iba claramente por delante de las posibilidades técnicas para la medición de la resistencia ósea, e incluso podría permitir categorizar como tal otras enfermedades metabólicas óseas, alguna antagónica como la osteopetrosis¹⁰. Por este motivo, a nivel práctico, todas las guías de diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis se han planteado como criterio básico y fundamental en su definición la medición de la masa ósea y/o la presencia de fracturas por fragilidad¹¹⁻¹³.

No obstante, pese a reconocerse la relevancia de la masa ósea para predecir el incremento del riesgo de fractura¹³ casi simultáneamente se demostró la relevancia de otros factores de riesgo clínico independientes de la masa ósea¹⁴⁻¹⁵. Por ello se han desarrollado diferentes escalas de valoración para ponderar el riesgo de fractura, la de mayor difusión sin duda ha sido la aparición en 2007 de la herramienta de evaluación del riesgo de fractura (FRAX), si bien incluye también la propia masa ósea, con la cual se establece de hecho la categorización de osteoporosis en función de determinado riesgo absoluto de fractura, tanto fracturas mayores como específicamente fractura de cadera¹⁶.

Con todo, y tras esta aproximación histórica al diagnóstico de la osteoporosis, resaltar que no hay ningún instrumento o parámetro que obvie el trabajo clínico necesario. La determinación de la masa ósea es un parámetro objetivo, con sus fortalezas y debilidades como veremos más adelante. La presencia de fracturas por fragilidad deben ser constatadas (los pacientes con frecuencia confunden fracturas con luxaciones y esguinces), la magnitud del traumatismo es muy subjetiva e incluso el paciente puede haber olvidado un traumatismo previo notable, no todas



Tabla 1. Fortalezas y debilidades de la densitometría axial mediante DXA

Fortalezas	
Sector anatómico: columna lumbar y cadera	
Valores de referencia estandarizados	
Precisión 1-2%	
Evolución con edad acorde con la epidemiología	
Respuesta terapéutica de todos los fármacos	
Exposición radiológica razonable	
Predicción del riesgo de fractura	
Capacidad de detección de fracturas vertebrales (IVA)*	
Capacidad de evaluación de factores geométricos	
Capacidad de estimar subrogados de microarquitectura	
<i>Trabecular bone score</i> (TBS)	
Subregiones con hueso cortical/trabecular**	
Análisis de resistencia por elementos finitos**	
Debilidades	
Factores de error dependientes de la tecnología	
Física y mecánica del aparato	
Software apropiado y actualizado	
Condiciones ambientales (temperatura, humedad)	
• <i>Control de calidad diario</i>	
Factores dependientes del operador: sistemática de adquisición	
Preparación del paciente (ropa, elementos extraños)	
Posicionamiento del paciente	
Sistemática del análisis (áreas de interés)	
• <i>Procedimientos estandarizados de trabajo</i>	
Factores dependientes del paciente	
Alteraciones estructurales óseas	
Estática de la columna vertebral	
Cambios artrósicos	
Rigidez articular (cadera)	
Cambios postquirúrgicos	
Fracturas vertebrales/cuello fémur impactada	
Alteraciones de tejidos blandos adyacentes	
Calcificaciones interpuestas	
Calcificaciones yuxtapuestas	
Exceso/defecto de grasa corporal	
Artefactos	
Clips quirúrgicos	
Material protésico	
Contrastes radiológicos	
Mediación en tubo digestivo	
• <i>Revisión cuidadosa de la imagen obtenida</i>	
Factores conceptuales	
Sector anatómico elegido	
Valores de referencia poblacionales adecuados	
Confusión entre riesgo de fractura/diagnóstico de osteoporosis	
Cambios mínimos significativos	

*: algunos equipos de DXA con capacidad para analizar cuerpo entero y proyección lateral en decúbito supino; **: software en periodo de validación clínica pero ya disponible; •: minimización de factores de error.

las fracturas por fragilidad pueden categorizarse como osteoporóticas, existen deformidades vertebrales que no son fracturas, y por último, también existen las fracturas patológicas^{17,18}.

LA DENSITOMETRÍA ÓSEA

Históricamente el primer método de evaluar la masa ósea y definir osteoporosis fue el estudio histológico. Aunque podría considerarse a la histología/histomorfometría como patrón oro en la valoración de la masa ósea, sus limitaciones respecto a ser un método restringido, cruento, lento y costoso lo han relegado prácticamente a estudios de investigación¹⁸.

La evaluación indirecta cuantitativa se puede llevar a cabo mediante diferentes técnicas densitométricas que se fundamentan en la alteración que produce el tejido óseo mineralizado sobre agentes físicos sean éstos Rayos X *Dual X-ray absorptiometry* (DXA); *Quantitative computed tomography* (QCT) con desarrollos de alta resolución (HrQCT y pQCT), campos magnéticos *Quantitative magnetic image* (qMRI) o ultrasonidos *Quantitative ultrasound* (QUS). Todas las técnicas han mostrado cierta capacidad de predecir el riesgo de fractura^{14,20}. Algunas técnicas (Hr-pQCT) permiten discriminar el componente cortical y trabecular del hueso y estimar tanto la densidad mineral ósea (DMO) trabecular como cortical volumétrica y características estructurales similares a las obtenidas mediante biopsia y son muy importantes en investigación pero su escasa difusión las hacen, hoy por hoy, marginales²¹.

Pese a la capacidad predictiva del riesgo de fractura, multiplica por 1,5-2 el riesgo relativo de fractura por cada desviación estándar de descenso¹⁴, la propia distribución unimodal de los valores de masa ósea entre población fracturada y no fracturada (por la influencia de otros factores de riesgo de fractura) hace que como prueba única y aislada tenga un bajo poder predictivo.

La evaluación de la DMO mediante DXA axial es el patrón de oro en la evaluación incruenta de la masa ósea por las fortalezas recogidas en la tabla 1. Aunque la discusión de cada una de ellas rebasa las limitaciones de este artículo, vale la pena destacar por las implicaciones en la práctica clínica, la evolución con la edad de la DMO con respecto a otras técnicas, como se recoge en la figura 1, donde se muestra como la DMO por QCT o la DXA lateral de columna sobreestiman el diagnóstico de osteoporosis y como los QUS de calcáneo infraestiman el diagnóstico²². Si a todo ello le añadimos la extraordinaria distribución de los densitómetros DXA axiales y la capacidad adaptativa en la generación de software, algunos en fase de desarrollo y otros ya en aplicación clínica que, con el mismo equipo, permiten evaluar fracturas vertebrales (*instant vertebral assessment*, IVA)²³, factores geométricos²⁴, subrogados de microarquitectura²⁵⁻²⁸, así como la evidencia de que se puede estimar la respuesta terapéutica con prácticamente todos los fármacos utilizados en osteoporosis²⁹, es la técnica aconsejada en la mayoría de las GPC¹¹⁻¹³.

Las debilidades de la DXA axial³⁰⁻³¹, recogidas en la tabla 1, son la mayoría de ellas soslayables, si se sigue un procedimiento estandarizado correcto³² y somos conscientes de las mismas a la hora de la in-

interpretación. Cabe resaltar la utilización de unos valores de referencia poblacionales adecuados, en el caso de la cadera los aportados por el *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), similares a los de la población española, en el caso de la columna lumbar es más aconsejable utilizar los datos de la población española, toda vez que los aportados por las casas comerciales parten de un pico de masa ósea superior que hace que los valores de T-score calculados sean -0,3-0,4 desviaciones estandar inferiores¹⁹.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

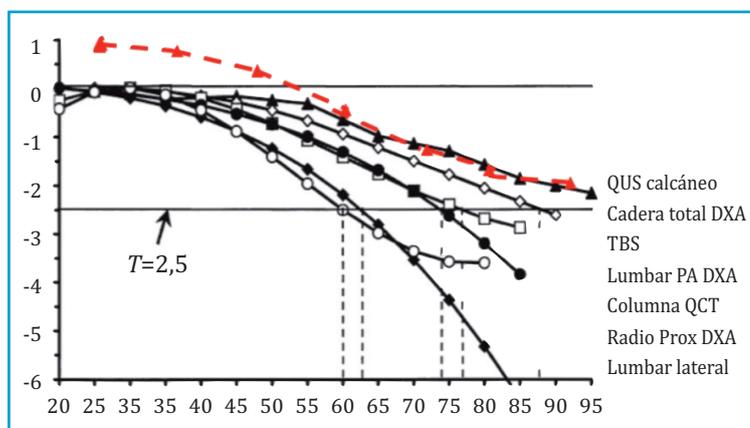
Existen numerosos factores relacionados con el riesgo de fracturas óseas, tanto dependientes de la resistencia ósea como los relacionados con la tendencia a las caídas y las características de las mismas. Los factores óseos como los extraóseos actúan de forma compleja en cada individuo. Si la DMO es el parámetro objetivo clínico, junto con los antecedentes de fractura y la propia edad del paciente que explican el mayor porcentaje del riesgo de fractura, se han desarrollado numerosas escalas de valoración de otros factores de riesgo para que, combinados con los antedichos, nos permitan mejorar la capacidad predictiva del riesgo de fractura en un paciente determinado.

Dentro de estas escalas algunas tienen como objetivo estimar el riesgo de tener osteoporosis. Los cuestionarios mejor validados incluyen el test *Osteoporosis risk assessment instrument* (ORAI), de 3 ítems, y el test *Simple calculated osteoporosis risk estimation* (SCORE), de 6 ítems, ABONE, Oracle y Osiris de 2 a 4 ítems. La *National Osteoporosis Foundation* (NOF) también recomienda valorar los pacientes con alguno de los factores de riesgo mayores: edad ≥ 65 años, índice de masa corporal (IMC) $< 22 \text{ kg/m}^2$, historia personal o familiar de fractura osteoporótica y tabaquismo, todos ellos con moderada sensibilidad pero baja especificidad³³.

Para valorar el riesgo de fracturas directamente se han elaborado, además del FRAX¹⁶ que algunas GPC recomiendan su uso sin DMO como cribado para valorar a quien hacer DXA¹³, otras herramientas, de las cuales las mejor estudiadas son la del *Garvan Medical Research Institute*³⁴ y el *QFracture Index*³⁵. Diversos trabajos han realizado estudios comparativos entre ellas y las tres herramientas tienen una capacidad discriminatoria similar y son de un rendimiento sólo moderado (el área bajo la curva se sitúa entre 0,60 y 0,70)¹¹.

De todos ellos el de mayor difusión y el único que se ha adaptado a un gran número de países es el FRAX. El FRAX proporciona dos valores de riesgo de fractura: el de fractura de cadera, y el de fractura osteoporótica mayor (fractura clínica vertebral, fractura de húmero, fractura de radio distal y fractura de cadera). La adaptación a cada país se ha hecho en función de las características epidemiológicas de las fracturas osteoporóticas de los mismos. En España, y en otros muchos países, se ha visto que infraestima las fracturas mayores, posiblemente por la ausencia de datos epidemiológicos locales precisos para ese tipo de fracturas, estimándose a través de datos referidos a otras po-

Figura 1. Evolución de los valores poblacionales a lo largo de la edad en mujeres caucásicas utilizando diferentes técnicas densitométricas y edad en la que el 50% de la población alcanzaría -2,5 T-score



Modificado de Faulkner *et al.*²², los datos de TBS se corresponden a población española Cano A *et al.*²⁸

blaciones³⁶. El resultado ha sido que la versión española del FRAX proporciona un riesgo de fractura mayor muy inferior al que le corresponde, como han comprobado diversos estudios realizados al respecto^{36,37}. Las GPC de la SEIOMM no recomiendan su uso, de cara a tomar decisiones terapéuticas¹¹ o utilizar un riesgo absoluto ajustado para fracturas mayores respecto a lo observado en nuestra población³⁸.

Otras sociedades lo consideran bien como cribado previo o como tercera opción para, en función del riesgo objetivado, instaurar tratamiento con puntos de corte del 20% para fracturas mayores o del 3% para fractura de cadera e incluso umbrales de intervención variables en función de la edad, siendo del 9-15% entre los 40-65 años, quizás por el desajuste que existe entre la DMO del cuello femoral (utilizada por el FRAX) y la DMO de la columna lumbar, aumentando progresivamente el umbral de intervención a partir de dicha edad¹³.

Con cualquiera de las escalas o con la simple valoración clínica se debe tener en cuenta que el antecedente de fractura reciente, tanto vertebral como periférica, multiplica por 2-2,5 el riesgo de fractura en los dos años siguientes, considerándose de muy alto riesgo o riesgo inminente de fractura³⁹.

En resumen el diagnóstico de osteoporosis precisa de un trabajo clínico, la constatación de unos valores de masa ósea por DXA inferiores a -2,5 T (conscientes que a menor valor, mayor riesgo) y/o la presencia de fracturas por fragilidad (conscientes de que un proximidad temporal > 2 años incrementa notablemente el riesgo). La utilización de herramientas de predicción del riesgo de fractura, con sus limitaciones, puede ser útil en aquellos profesionales que no estén acostumbrados al manejo clínico de la osteoporosis e, incluso para constatar el bajo riesgo de pacientes "preocupadas" en exceso por miedo a la osteoporosis.

Especial atención en aquellas pacientes con valores muy bajos de masa ósea y fractura por fragilidad reciente que se pueden considerar de muy alto riesgo de fractura y pueden precisar iniciativas terapéuticas de efecto más rápido e intenso.



Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal Osteoporosis. Its clinical features. *JAMA*. 1941;116:2465-74.
- Albright, F. Cushing's syndrome. Its pathological physiology, its relationship to the adrenogenital syndrome, and its connection with the problem of the reaction of the body to injurious agents ("alarm reaction" of Selye). *The Harvey Lecture Series*. 1942-1943, 38, 123.
- Martins e Silva J. Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamina D. *Acta Reumatol Port*. 2007 Jul-Sep;32(3):205-29.
- Cameron JR, Sorenson J. Measurement of Bone Mineral in Vivo: An Improved Method. *Science*. 1963;142:230-2.
- Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*. 1986 26;314 (26):1676-86.
- Ross PD, Wasnich RD, Heilbrun LK, Vogel JM. Definition of a spine fracture threshold based upon prospective fracture risk. *Bone*. 1987;8(5):271-8.
- Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1991;1:114-7.
- World Health Organisation. Assessment of fractures risk in screening for osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
- Jha S, Chapman M, Roszko K. When Low Bone Mineral Density and Fractures Is Not Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2019 Oct;17(5):324-332.
- González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp*. 2015;215: 515-26.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract*. 2020;26(Suppl 1):1-46.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:3-44.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996, 312:1254-9.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995;332:767-73
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385-97.
- Ziegler R, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G. What is a vertebral fracture? *Bone*. 1996;18(3 Suppl):169S-177S.
- Marshall RA, Mandell JC, Weaver MJ, Ferrone M, Sodickson A, Khurana B. Imaging Features and Management of Stress, Atypical, and Pathologic Fractures. *Radiographics*. 2018;38:2173-2192.
- Gómez Alonso C, Díaz López JB, Cannata Andía J. Metodología de evaluación de la masa ósea. En: Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, FHOEMO, SEIOMM, RPR, editors. *Nuevas Fronteras en el Estudio de la Densidad Ósea en la Población Española*, Madrid: Edimsa; 1996. p. 11-55.
- Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, Gluer CC, Lu Y, Chavez M. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res*. 1997;12:697-711.
- Chapurlat R, Bui M, Sornay-Rendu E, Zebaze R, Delmas PD, Liew D, Lespessailles E, Seeman E. Deterioration of Cortical and Trabecular Microstructure Identifies Women With Osteopenia or Normal Bone Mineral Density at Imminent and Long-Term Risk for Fragility Fracture: A Prospective Study. *J Bone Miner Res*. 2020;35:833-844.
- Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom*. 1999;2:343-50.
- Shetty S, John B, Mohan S, Paul TV. Vertebral fracture assessment by dual-energy X-ray absorptiometry along with bone mineral density in the evaluation of postmenopausal osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2020 24;15: 25.
- Alonso CG, Curiel MD, Carranza FH, Cano RP, Pérez AD. Femoral bone mineral density, neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women. Multicenter Project for Research in Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11(8):714-20.
- Ruiz Wills C, Olivares AL, Tassani S, Ceresa M, Zimmer V, González Ballester MA, Del Río LM, Humbert L, Noailly J. 3D patient-specific finite element models of the proximal femur based on DXA towards the classification of fracture and non-fracture cases. *Bone*. 2019;121:89-99.
- Humbert L, Bagué A, Di Gregorio S, Winzenrieth R, Sevillano X, González Ballester MÁ, Del Río L. DXA-Based 3D Analysis of the Cortical and Trabecular Bone of Hip Fracture Postmenopausal Women: A Case-Control Study. *J Clin Densitom*. 2020;23:403-410.
- Krohn K, Schwartz EN, Chung YS, Lewiecki EM. Dual-energy X-ray Absorptiometry Monitoring with Trabecular Bone Score: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom*. 2019;22:501-505.
- Age-related normative values of trabecular bone score (TBS) for Spanish population. SEIOMM-TBS project. Cano A, del Pino J, Del Río L, Di Gregorio S, García-Vadillo J, Gomez C, et al. P579, ASBMR 2017.
- Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, Lui LY, Grauer A, Marin F, Khosla S, de Papp A, Mitlak B, Cauley JA, McCulloch CE, Eastell R, Bouxsein ML. Foundation for the National Institutes of Health Bone Quality Project. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:672-682.
- Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporos Int*. 2004;15:847-54.
- Lewiecki EM, Lane NE. Common mistakes in the clinical use of bone mineral density testing. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:667-74.
- Jankowski LG, Warner S, Gaither K, Lenchik L, Fan B, Lu Y, Shepherd J. Cross-calibration, Least Significant Change and Quality Assurance in Multiple Dual-Energy X-ray Absorptiometry Scanner Environments: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom*. 2019;22:472-483.
- Protocolo de aplicación de las escalas de riesgo para la osteoporosis. Jódar Gimeno E, Gómez de Tejada Romero MJ. *Medicine*. 2006; 9 Extr. 1: 41-4.
- Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporosis International*. 18: 1109-1117, 2007.
- Van Geel TACM, Eisman JA, Geusens PP, et al: The utility of absolute risk prediction using FRAX® and Garvan Fracture Risk Calculator in daily practice. *Maturitas*. 77:174-179, 2014.
- Del Río Barquero L, Tebé Cordomi C, Johansson H, Di Gregorio Marcon S, Estrada Sabadell D, Espallargués Carreras M. Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX® en una cohorte española. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011 3;2:85-94.
- Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, et al. Umbrales de FRAX® para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2015; 144(1):1-8.
- Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2019;15(4):188-210.
- Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronesi N, Lorentzon M, Cooper C, Rizzoli R, Adib G, Al-Daghri N, Campusano C, Chandran M, Dawson-Hughes B, Javaid K, Jiwa F, Johansson H, Lee JK, Liu E, Messina D, Mkinsi O, Pinto D, Prieto-Alhambra D, Saag K, Xia W, Zakraoui L, Reginster J. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31:1-12.

Osteoporosis en el varón y esteroidea

Moro Álvarez MJ

Servicio de Medicina Interna. Metabolismo Mineral y Óseo. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid (España)

OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN

La osteoporosis es una enfermedad ósea caracterizada por una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y un mayor riesgo de fracturas por fragilidad. Las fracturas osteoporóticas, en particular la de cadera, provocan una mortalidad y morbilidad significativas en los hombres y conducen a costos sociales considerables en esta población, incluidos los costos médicos directos y los costos indirectos resultantes de la reducción de la calidad de vida, la discapacidad y la muerte¹.

De todas las fracturas osteoporóticas, son las fracturas de cadera las que contribuyen a esta mayor morbimortalidad en los hombres. Cada año, alrededor de 80.000 hombres presentarán una fractura de cadera. De estos, uno de cada tres fallecerá durante el primer año posterior a esta fractura de cadera y otro tercio volverá a fracturarse². Sin embargo, existe una falta de conciencia entre los profesionales sanitarios sobre la necesidad de evaluar a los hombres en busca de osteoporosis de modo que la osteoporosis del varón permanece en gran medida infradiagnosticada y sin tratamiento.

Se ha avanzado mucho en la identificación de hombres que deberían beneficiarse del tratamiento (por ejemplo, el algoritmo de gestión FRAX es aplicable a los hombres). No obstante, persisten controversias, por ejemplo, con respecto a los criterios para definir la osteoporosis en los hombres sobre la base de la densidad mineral ósea (DMO).

Existen diferencias importantes entre hombres y mujeres con respecto al desarrollo y pérdida ósea. Por lo general, los hombres comienzan la pubertad más tarde en la vida y continúan en la pubertad más tiempo que las mujeres, lo que puede causar diferencias en cuanto a alcanzar un mayor pico de masa ósea en hombres. Si bien tanto los hombres como las mujeres pierden masa ósea durante el envejecimiento, los hombres tienen una disminución más gradual en los niveles de esteroides sexuales con el envejecimiento, lo que puede explicar la disminución menos severa de la resistencia ósea³. También existen diferencias en la forma en que se produce la remodelación ósea en hombres y mujeres. En los hombres, a medida que disminuye la superficie trabecular, hay un aumento en la formación de hueso. En general, el resultado es una disminución menor de la DMO en los hombres que en las mujeres postmenopáusicas⁴.

La osteoporosis masculina generalmente se clasifica en dos categorías diferentes, osteoporosis primaria y secundaria. Los tipos de osteoporosis masculina primaria incluyen la osteoporosis relacionada con la edad y la osteoporosis masculina idiopática. La osteoporosis relacionada con la edad en los hombres, como en las mujeres, es más probable que ocurra a medida que aumenta la edad, y generalmente

se observa en hombres mayores de 70 años. La osteoporosis masculina idiopática, por otro lado, generalmente se define como una o más fracturas y una baja DMO en hombres antes de los 65-70 años de edad⁵. Existen múltiples teorías sobre la etiología de la osteoporosis masculina idiopática, como factores genéticos o antecedentes familiares.

La osteoporosis masculina que puede vincularse o explicarse por causas distintas al envejecimiento generalmente se clasifica como osteoporosis masculina secundaria. Las enfermedades crónicas que se han asociado con osteoporosis secundaria se enumeran en la tabla 1 e incluyen enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide, osteoartritis y esclerosis múltiple. Otras causas de osteoporosis secundaria en hombres incluyen el abuso de alcohol, el exceso de glucocorticoides (exógenos o endógenos) y el hipogonadismo (incluido el producido por el uso de terapias de privación androgénica).

Si la osteoporosis se debe a otra afección, se debe tratar la causa subyacente. Siempre que sea posible, deben eliminarse los posibles agentes agresores (por ejemplo glucocorticoides, alcohol, tabaco, etc.).

Un subanálisis presentado recientemente de la cohorte de MrOs evaluó las causas secundarias de osteoporosis en sujetos que tenían una DMO baja frente a aquellos que no tenían una DMO baja, y la mayoría eran similares en términos de sus factores de riesgo⁶. Por tanto, no está establecido que la osteoporosis secundaria sea realmente más común en los hombres. Es posible que los hombres sean menos propensos a ser remitidos para una valoración de densitometría ósea en ausencia de factores de riesgo específicos de osteoporosis, y puede haber una tendencia general de los profesionales de la salud a buscar las causas de la osteoporosis secundaria en los hombres con más cuidado que en las mujeres.

Los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis del varón son: los bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ácido zoledrónico), denosumab y teriparatida. Todos estos agentes inhiben la resorción ósea, excepto la teriparatida, que promueve la formación ósea. La eficacia antifractura de estos fármacos se ha estudiado principalmente en mujeres postmenopáusicas y son escasos los ensayos clínicos para tratamientos de la osteoporosis del varón cuyo objetivo primario sea la disminución de fracturas. La mayoría de los estudios en hombres son de pequeño tamaño muestral y teniendo como objetivo los cambios en DMO o en marcadores de remodelado óseo. En ellos la incidencia de fractura se recoge como objetivo secundario. Queda justificada la equivalencia terapéutica en base a que si los cambios en la DMO son



Tabla 1. Causas secundarias de la osteoporosis del varón

Medicamentos
Anticonvulsivos
Quimioterápicos
Glucocorticoides
Hormona tiroidea
Enfermedades crónicas
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Trastornos gastrointestinales: síndromes de malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía, cirrosis biliar primaria, posgastrectomía, etc.
Hipercalciuria
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hipogonadismo
Trastornos neuromusculares
Enfermedades sistémicas: mastocitosis, tumores malignos
Artritis reumatoide
Déficit nutricional
Déficit de calcio y/o niveles séricos bajos de vitamina D
Abuso de alcohol
Osteoporosis postrasplante
Estilo de vida sedentario
Abuso de tabaco

similares a los observados en las mujeres con la misma duración de tratamiento, se supone que los efectos de eficacia antifractura también serán similares⁷.

Los bisfosfonatos, a menudo se prescriben como el tratamiento de primera línea: alendronato⁸, risedronato⁹, y ácido zoledrónico¹⁰ han demostrado reducir el riesgo de fractura vertebral en los hombres. El risedronato también ha demostrado reducciones de fracturas no vertebrales y de cadera en hombres.

Denosumab aumenta la DMO en columna lumbar, cadera total, cuello femoral, el trocánter y radio en varones¹¹. En los hombres que recibieron tratamiento de privación androgénica para el cáncer de próstata, denosumab también ha demostrado una disminución de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales¹².

La hormona paratiroidea, teriparatida, es el único agente anabólico que está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis grave o inducida por glucocorticoides en hombres, pues ha demostrado disminuir significativamente la incidencia de fracturas vertebrales^{13,14}.

Estudios no controlados de pequeño tamaño muestral sugieren el uso inmediato de bisfosfonatos tras finalizar el tratamiento con teriparatida con el fin de mantener o aumentar las ganancias de masa ósea producidas por el fármaco¹⁵.

Los escasos estudios disponibles sobre el efecto de los andrógenos en varones de edad con osteoporosis idiopática no permiten recomendar su uso en ausencia de hipogonadismo franco. La testosterona intramuscular (pero no de la

administración transdérmica) produce un aumento de la DMO pero no ha demostrado una reducción de la aparición de fracturas^{16,17}. Un área de incertidumbre es cuando los hombres con hipogonadismo deben ser tratados con un medicamento para la osteoporosis además de la testosterona. No hay datos de ensayos clínicos que aborden esta cuestión y, en particular, no se ha evaluado el efecto de la terapia con testosterona sobre el riesgo de fractura. Estamos de acuerdo con la recomendación de la *Endocrine Society* de agregar un agente farmacológico con eficacia antifractura probada en hombres con hipogonadismo tratados con testosterona cuyo riesgo de fractura se considera alto¹⁸.

La estrategia de elección de fármaco para el varón sería similar a la de la mujer:

- alendronato o risedronato en los pacientes sin problemas digestivos en los que se espera una adherencia adecuada.
- zoledronato o denosumab en los enfermos con intolerancia digestiva, polimedcados y de más edad, con mayor riesgo por ello de fractura de cadera.
- teriparatida en caso de osteoporosis grave con 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. Y los andrógenos, como ya hemos mencionado, sólo están justificados si existe hipogonadismo. Aún en ese caso probablemente deba asociarse alguno de los fármacos anteriores si además de hipogonadismo existe osteoporosis.

OSTEOPOROSIS ESTEROIDEA

Los glucocorticoides (GC) juegan un papel importante en el tratamiento de muchas afecciones inflamatorias. Se estima que el 1% de la población de EE.UU. recibe tratamiento a largo plazo con GC¹⁹. Sin embargo, el uso de GC causa una toxicidad significativa, que incluye pérdida ósea y fracturas. Más del 10% de los pacientes que reciben tratamiento con GC a largo plazo son diagnosticados con una fractura y del 30 al 40% tienen evidencia radiográfica de fracturas vertebrales^{20,21}.

Las fracturas vertebrales son particularmente características de la osteoporosis corticoidea, aunque el riesgo de fracturas no vertebrales, incluyendo la fractura de cadera, está también aumentado. En sujetos que iniciaron GC en los últimos 6 meses, la incidencia anual de fractura vertebral es del 5,1% y de fractura no vertebral es del 2,5%²². Y en pacientes con artritis reumatoide se ha visto que a los 60-182 días de suspender los GC el riesgo de fractura es un 29% menor que en los que continúan recibiendo tratamiento GC, y a los 12 meses este riesgo disminuye de forma que ya es similar al riesgo que presentan pacientes que no reciben GC²³.

El amplio uso en nuestros días de los corticoides ha hecho que la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIC) sea la causa más frecuente de osteoporosis asociada a fármacos. La administración de glucocorticoides es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. Los factores de riesgo de fractura en la OIC incluyen baja resistencia ósea al comienzo del tratamiento con GC y la tasa de disminución de la masa ósea durante el tratamiento, que está determinada en gran medida por la dosis y la duración del uso de GC.

En todos los estudios disponibles, las dosis superiores o iguales a 7,5 mg/día de prednisona producen pérdida de DMO. Los sujetos que reciben estas dosis diarias tienen un riesgo incrementado de pérdida de DMO (que

Tabla 2. Ajuste del cálculo de riesgo de fractura en herramienta FRAX según dosis de GC

Dosis diaria de prednisona (mg)	Ajuste medio para la probabilidad de fractura mayor osteoporótica	Ajuste medio para la probabilidad de fractura de cadera
<2,5	-20%	-35%
2,5-7,5	Ninguno	Ninguno
≥7,5	+15%	+20%

Adaptado de Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22:809.

se produce sobre todo en los seis primeros meses), de fractura vertebral (RR=2,83; IC 95%, 2,35-2,40) y de fractura de cadera (RR=2,21; IC 95%, 1,85-2,64)²⁴.

El riesgo de fractura aumenta especialmente a partir del tercer mes de tratamiento. Existe una clara relación dosis-dependiente en el riesgo de fractura, y un 30-50% de los sujetos tratados crónicamente sufrirán fracturas²⁵. Además estas fracturas aparecen con valores más altos de DMO en relación a lo que suele ocurrir en la osteoporosis postmenopáusica.

Se han hecho avances en el conocimiento del mecanismo de producción de la OIC, pues este parece ser diferente al de la osteoporosis postmenopáusica. Los cambios más importantes observados en la OIC son una disminución de la actividad osteoblástica, que se traduce en una disminución de la síntesis de la matriz ósea, y una disminución de la vida media de los osteoblastos²⁶. La pérdida de masa ósea se produce, sobre todo, en el hueso trabecular, donde alcanza hasta un 30% en algunos estudios.

De este modo, la pérdida de masa ósea asociada a corticoides debe recibir un óptimo tratamiento, particularmente en aquellos pacientes ya con otros factores para un alto riesgo de fractura. Para el manejo adecuado, se debe entonces hacer una evaluación del riesgo de fracturas, pues los pacientes con mayor riesgo de fractura son los que tienen más probabilidades de beneficiarse de la terapia farmacológica. Por tanto, hay que hacer una selección de pacientes en función del riesgo de fractura, según lo determinado por una combinación de densidad mineral ósea (DMO) y factores de riesgo clínicos²⁷.

Los pacientes con osteoporosis establecida (historia de fractura de fragilidad o puntuación T-score en su DMO <2,5) tienen el mayor riesgo de fractura.

Para los pacientes sin osteoporosis establecida, el riesgo de fractura se puede evaluar utilizando una calculadora de riesgo de fractura, como la herramienta de evaluación del riesgo de fractura FRAX. FRAX estima la probabilidad de fractura a 10 años para pacientes no tratados entre 40 y 90 años, utilizando DMO femoral del cuello y factores de riesgo clínicos, incluida la exposición a glucocorticoides. FRAX no tiene en cuenta la dosis o duración de glucocorticoides, por lo que Kanis *et al.* han propuesto un ajuste de las estimaciones de riesgo de FRAX de acuerdo con la dosis de GC²⁸. Para los pacientes que toman prednisona >7,5 mg/día o equivalente, la estimación de riesgo debe aumentarse en un 15 por ciento para la fractura osteoporótica mayor y en un 20 por ciento para la fractura de cadera (Tabla 2).

Los umbrales razonables corregidos por glucocorticoides para indicar un riesgo alto, moderado y bajo de fractura son los siguientes:

- Alto riesgo: FRAX fractura cadera u osteoporótica mayor combinada ≥3% y ≥20%, respectivamente.
- Moderado riesgo: FRAX fractura cadera u osteoporótica mayor combinada entre 1 a 3% y 10 a 19%, respectivamente.

- Bajo riesgo: FRAX fractura cadera u osteoporótica mayor combinada <1% y <10%, respectivamente.

Numerosas guías clínicas y actualizaciones sobre el tratamiento de la OIC han incluido ya este manejo del riesgo de fractura en estos pacientes por medio de la herramienta FRAX: *National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)*^{29,30}, *American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis*³¹, *Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group*^{32,33}, *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral*³⁴.

Algunos pacientes que reciben glucocorticoides están en alto riesgo, incluso si no cumplen con los criterios FRAX para el alto riesgo. Por ejemplo, para pacientes con factores de riesgo clínicos de fractura, DMO de columna lumbar baja, pero DMO femoral normal en el cuello, es probable que FRAX subestime el riesgo de fractura. Esta situación es especialmente probable en pacientes que toman glucocorticoides, que son más propensos a causar osteoporosis axial que de la cadera. Por lo tanto, las pautas de intervención con o sin el uso de FRAX proporcionan sólo orientación clínica general. El tratamiento debe ser individualizado a través de la toma de decisiones compartidas entre el paciente y el clínico.

Las medidas generales no farmacológicas deben tomarse en todo paciente que va a recibir corticoides durante ≥3 meses y consisten en:

- Prescribir el tratamiento corticoideo a la dosis más baja y durante el periodo más corto posible y reemplazar a corticoides tópicos (tales como corticoides inhalados o enemas para el asma o la enfermedad inflamatoria intestinal respectivamente) siempre que sea posible.
- Promover el ejercicio físico en estos pacientes, ya que previene la pérdida ósea y la atrofia muscular.
- Los pacientes que reciben GC deben tener una dieta rica en calcio y proteínas.
- Evitar tóxicos como el tabaco y el exceso de alcohol.
- Medidas de prevención de caídas.

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.

En 2017, el *American College of Rheumatology (ACR)* publicó pautas para prevenir y tratar la osteoporosis inducida por glucocorticoides, con recomendaciones y algoritmos para evaluar y categorizar el riesgo de fractura, tanto inicialmente como en el seguimiento³¹. Actualmente disponemos de una nueva revisión en 2020 que resume dichas recomendaciones del ACR, así como los avances en el tratamiento desde entonces³⁵.

Mujeres postmenopáusicas y hombres >50 años: La terapia farmacológica está indicada para mujeres postmenopáusicas y hombres >50 años con riesgo moderado a alto de fractura.

- Para los hombres de 50 años y las mujeres postmenopáusicas (que están iniciando o son tratadas crónicamente con cualquier dosis de glucocorticoides para cualquier duración) que tienen osteoporosis (fractura previa de fragilidad y/o una puntuación T de DMO-2,5) en la evaluación inicial, recomendamos la terapia farmacológica.
- Para los hombres de alto riesgo de 50 años y las mujeres postmenopáusicas que inician o son tratadas crónicamente con cualquier dosis de glucocorticoides para cualquier duración y tienen puntuaciones T entre -1,0 y -2,5, sugerimos terapia farmacológica.
- Para las mujeres postmenopáusicas y los hombres >50 años con puntuaciones T entre -1,0 y -2,5 que tengan un riesgo absoluto corregido por glucocorticoides, calculado por FRAX por debajo de estos umbrales, sugerimos un tratamiento farmacológico si están tomando 7,5 mg/día de prednisona o su equivalente durante una duración prevista de 3 meses.

Mujeres premenopáusicas y hombres más jóvenes:

En ausencia de datos definitivos, la decisión de iniciar el tratamiento farmacológico debe individualizarse en mujeres premenopáusicas y hombres más jóvenes. La herramienta FRAX no fue desarrollada para su uso en hombres <40 años o mujeres premenopáusicas. En mujeres premenopáusicas y hombres más jóvenes incluidos en ensayos clínicos para la osteoporosis inducida por glucocorticoides, las fracturas fueron generalmente infrecuentes tanto en grupos tratados como de control. El riesgo de fractura en estos pacientes que toman glucocorticoides no está claramente definido y puede diferir del riesgo de fractura reportado en otras poblaciones tratadas con glucocorticoides.

Los bifosfonatos son los fármacos de primera línea en el tratamiento de la OIC para pacientes con riesgo de fractura moderado o alto, basándose en su eficacia, seguridad y bajo costo. El zoledronato (intravenoso), la teriparatida y el denosumab son opciones de segunda línea para pacientes con alto riesgo de fractura con glucocorticoides que no pueden tolerar los bisfosfonatos orales³⁶⁻³⁸. Si el paciente presenta varias fracturas vertebrales, está justificado el tratamiento con teriparatida^{39,40}. Debe administrarse, como ya hemos mencionado, calcio y vitamina D. Los metabolitos activos de la vitamina D tienen por sí mismos una cierta acción preventiva sobre la pérdida ósea, pero no se dispone de datos convincentes sobre su efecto en la prevención de fracturas⁴¹. El tratamiento debe mantenerse mientras el enfermo reciba prednisona a las dosis referidas. Si dicha circunstancia deja de darse, pero el paciente cumple los criterios generales para recibir tratamiento antiosteoporótico, este debe mantenerse. En los pacientes tratados con corticoides puede estar justificado un control densitométrico a intervalos más cortos que en otros pacientes con osteoporosis.

El uso de alendronato 5-10 mg/día durante 48 semanas, ha demostrado incrementar la masa ósea. Un estudio realizado por Adachi y cols. demostró un aumento de densi-

dad mineral ósea de columna lumbar en un 2,8% (5 mg/día) y 3,9% (10 mg/día) en pacientes con terapia prolongada de glucocorticoides⁴². Risedronato a dosis de 5 mg/día incrementa la masa ósea y también reduce el riesgo de fractura⁴³. El ácido zoledrónico está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento y prevención de osteoporosis en hombres y mujeres postmenopáusicas, así como de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. La dosis adecuada de ácido zoledrónico es de 5 mg vía intravenosa en infusión una vez al año, la cual ha demostrado reducir el riesgo de fractura de columna, fractura no vertebrales y cadera en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis⁴⁴.

Denosumab es un anticuerpo frente a RANKL, también con acción antiresortiva sobre el remodelado óseo, que es utilizado para el tratamiento de la osteoporosis primaria. Debido a que denosumab no es filtrado por los riñones, puede ser una opción terapéutica para los pacientes con disfunción renal que no toleren los bifosfonatos.

En el estudio realizado por Dore y cols. en pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento con GC, demostró un aumento de la densidad mineral ósea y una reducción de la resorción, en comparación con el placebo⁴⁵.

Denosumab ha demostrado un aumento mayor de la DMO en columna lumbar comparado con risedronato al año en la subpoblación que iniciaba el tratamiento con glucocorticoides, al año (3,1% vs. 0,8%; $p < 0,001$) y a los 2 años (4,6% vs. 1,5%; $p < 0,001$). Además, de un aumento porcentual medio significativamente superior en la DMO desde el inicio comparado con risedronato en la cadera total, el cuello femoral y el trocánter de la cadera⁴⁶.

El estudio no fue diseñado para demostrar una diferencia en las fracturas. Al año, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales por paciente fue del 2,7% (denosumab) comparado con el 3,2% (risedronato). La incidencia de fracturas no vertebrales por paciente fue del 4,3% (denosumab) frente al 2,5% (risedronato). A los 2 años, las cifras correspondientes fueron del 4,1% frente al 5,8% en cuanto a nuevas fracturas vertebrales y del 5,3% frente al 3,8% en cuanto a fracturas no vertebrales. La mayoría de las fracturas se produjeron en la subpoblación que continuaba el tratamiento con glucocorticoides.

Teriparatida es un análogo de la PTH obtenido mediante la técnica recombinante de ADN (PTH1-34). Este agente análogo aumenta la función osteoblástica y disminuye la apoptosis de los osteocitos. El uso de teriparatida a dosis de 20 µg/día subcutáneo debe ser considerado como tratamiento para la OIG, debido a que aumenta significativamente la densidad mineral ósea en este grupo de pacientes, además de reducir las fracturas vertebrales⁴⁷.

En conclusión, los glucocorticoides son la primera causa de osteoporosis secundaria, siendo este un factor independiente de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, debido a que la pérdida progresiva de masa ósea y aumento del riesgo de fractura se inicia poco después del inicio del tratamiento con glucocorticoides. Es importante identificar, y si es posible corregir, los factores de riesgo y comorbilidades en este grupo de pacientes, iniciar medidas de prevención y consejos de promoción de la salud como cambio de hábitos, y dar suplementos de calcio y vitamina D, además del tratamiento específico.



Conflicto de intereses: La autora declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA. The societal burden of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(3):186-91.
2. Von Friesendorff M, McGuigan FE, Besjakov J, Akesson K. Hip fracture in men-survival and subsequent fractures: a cohort study with 22-year follow-up. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(5):806-13.
3. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. 3rd Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002;23(3):279-302.
4. Duan Y, Beck TJ, Wang XF, Seeman E. Structural and biomechanical basis of sexual dimorphism in femoral neck fragility has its origins in growth and aging. *J Bone Miner Res.* 2003;18(10):1766-74.
5. Gennari L, Bilezikian JP. Idiopathic osteoporosis in men. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(4):286-98.
6. Xia WB, He SL, Xu L, Liu AM, Jiang Y, Li M, et al. Rapidly increasing rates of hip fracture in Beijing, China. *J Bone Miner Res.* 2011;10.1002/jbmr.519.
7. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, JM Kaufman, S Khosla, E. Orwoll, et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22(11):2789-98.
8. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, P Miller, D Kendler, J Graham, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;343(9):604-10.
9. 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(15):1743-8.
10. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1714-23.
11. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Charpulat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3161-9.
12. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(8):745-755.
13. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Díez-Pérez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:9-17.
14. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky JP, 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.
15. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP, 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; 15:9927.
16. Basurto L, Zárate A, Gómez R, Vargas C, Saucedo R, Galván R. Effect of testosterone therapy on lumbar spine and hip mineral density in elderly men. *Aging Male.* 2008;11:140-5.
17. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Urugaet MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2006;91:2011-6.
18. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1802-22.
19. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Monitoreo de pacientes en tratamiento con glucocorticoides a largo plazo: un estudio de cohorte basado en la población. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94:e647
20. Curtis J, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Evaluación basada en la población de los eventos adversos asociados con el uso de glucocorticoides a largo plazo. *Arthritis Rheum.* 2006;55:420-6.
21. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006;39:253-9.
22. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int.* 2016;27, 1709-18.
23. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, Lin CJF, Maricic M, Malley CD, et al. Curtis, Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporos. Int.* 2016;27(11),3239-49.
24. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
25. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology.* 2000;39:1383-9.
26. 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;102:274-82.
27. Maldonado G, Messina O, Moreno M, Ríos C. Osteoporosis en enfermedades reumáticas e inducidas por glucocorticoides. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2017;9(1):38-49.
28. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22:809-16.
29. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N et al. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG), UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):43.
30. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61(1):7-16.
31. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. American college of rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res.* 2017;69(8), 1095-110.
32. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, et al. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group, A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012: 23(9),2257-76.
33. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, et al. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group, An appendix to the 2012 IOF-ECTS guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2012; 7,25-30.
34. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos, Nogués X en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.a versión actualizada 2014). *Rev Clin Esp.* 2015;215(9):515-26.
35. Hayat S, Magrey MN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Insights for the clinician *Cleveland Clin J Med.* 2020, 87(7)417-26.
36. 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;44:202-11.
37. 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; 15:1006-13.

38. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY. 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;373:1253-63.
39. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3346-55.
40. Gluer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res*. 2013;28:1355-68.
41. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int*. 2004;15:301-10.
42. 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.
43. Cohen S, Levy R, Keller M, Boling E, Emkey R, 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.
44. Watts N, Bilezikian J, Camacho P, Greenspan S, Harris S, Hodgson S, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. *Endocr Pr*. 2010;16(6):1016-9.
45. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, Palmer W, Shergy W, Zhou L, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):872-5.
46. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):445-54.
47. Saag K, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley D, Taylor K, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2028-39.

Fármacos antirresortivos

Torregrosa Suau O

Unidad Metabolismo Oseo. Servicio Medicina Interna. Hospital General Universitario de Elche. Alicante (España)

Los fármacos antirresortivos (o antirreabsortivos) son la piedra angular del tratamiento de la osteoporosis. Han sido considerados durante décadas como el primer escalón en el tratamiento de la enfermedad, aunque más recientemente algunos de ellos han perdido la indicación y otros no siempre tienen que ser usados como primera terapia en los actuales tratamientos secuenciales apoyados por las principales sociedades científicas. Existen 5 clases de fármacos puramente antirresortivos: bisfosfonatos (BF), estrógenos, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), calcitonina y anticuerpos monoclonales contra el receptor activador del ligando del factor nuclear κ B (RANKL) como el denosumab. Por su parte un fármaco de acción dual (anelato de estroncio) antirresortivo y osteoformador fue ampliamente usado desde el año 2004 hasta su cese en la comercialización en el año 2017 en Europa por los motivos que se detallarán más adelante. Los tratamientos que aquí se van a desarrollar están basados en estudios en mujeres postmenopáusicas aunque se pueden extrapolar a varones y a osteoporosis inducida por glucocorticoides aunque con una evidencia más escasa³.

Mientras algunos de los agentes antirresortivos alteran los marcadores de remodelado óseo actuando en la vía del RANK-L (estrógenos, SERM, denosumab y tibolona), otros tienen efectos directos sobre los osteoclastos como ahora veremos (calcitonina y bisfosfonatos).

Las preocupaciones por la seguridad de los fármacos antirresortivos han aumentado en los últimos años por la aparición de osteonecrosis de maxilares (ONM) y fracturas atípicas de fémur en los tratamientos con BF, eventos venosos tromboembólicos y accidentes cerebrovasculares fatales en los tratados con raloxifeno, fracturas vertebrales múltiples tras discontinuar el tratamiento con denosumab y algunos otros eventos adversos que han obligado a la suspensión del fármaco (anelato de estroncio y terapia estrogénica). Muchos de estos efectos adversos dependen de la duración de la terapia y de la presencia o ausencia de una terapia secuencial adecuada.

A continuación se detallan los principales fármacos antirresortivos usados en la práctica clínica habitual:

Calcitonina

Es una hormona peptídica derivada de las células parafoliculares C del tiroides que inhibe la actividad de los osteoclastos. Fue descubierta en 1961 por Copp y cols. al comprobar su efecto hipocalcemiante en el ganado bovino. Se han utilizado sintéticas o recombinantes humanas o de otras especies animales (anguila, cerdo o salmón), siendo de todas ellas la de salmón la más potente

Tabla 1. Grado de evidencia antifractura de los fármacos antirresortivos según los grados de recomendación de Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia

Fármaco	FV	FNV	FC	Particularidades
Alendronato	A	A	A	
Risedronato	A	A	A	
Etidronato	A	No	No	Sin indicación
Ibandronato	A	B*	No	En España solo v.o
Zoledronato	A	A	A	
Denosumab	A	A	A	
Raloxifeno	A	No	No	
Bazedoxifeno	A	B*	No	
Calcitonina	A	No	No	Retirado para OP
Estroncio	A	A	A	Retirado. Acción dual
Estrógenos	A	A	A	Sin indicación

A: grado más alto de recomendación basado en EC aleatorizados consistentes; B: segundo grado de recomendación, basado en estudio de cohortes o casos y controles; *: estudios *post hoc*. Modificado de Sosa *et al.*²

y por lo tanto más usada. El mecanismo de acción es mediante la inhibición de la resorción osteoclástica y en la homeostasis del Ca^{2+} , siendo un potente hipocalcemiante. Aunque en la actualidad no existe indicación del uso de esta hormona en el tratamiento de la osteoporosis en su presentación intranasal (incrementa escasamente el número de tumores cuando se usa de una manera prolongada), los preparados para administración subcutánea se pueden seguir utilizando en los pacientes para prevenir la pérdida de masa ósea asociada a la inmovilización prolongada y por este motivo tiene cabida en este apartado. Otros usos de la forma subcutánea son el tratamiento de la enfermedad de Paget del hueso y de la hipercalcemia de origen tumoral. Aunque las recomendaciones son que se limite el tiempo de uso al periodo más corto posible.

Tibolona

Se trata de una hormona sintética que puede actuar como estrógeno, progestágeno y testosterona en diferentes tejidos corporales⁵. No es más eficaz que la terapia de reemplazo hormonal en cuanto a efectos óseos ni sintomatología climatérica. Previene la pérdida de masa



ósea y mantiene la integridad esquelética en las mujeres postmenopáusicas. Se cuestiona su seguridad por aumentar el riesgo de cáncer de mama en mujeres que ya lo han padecido y por aumentar el riesgo de ACV en mujeres mayores de 60 años.

Estrógenos (Terapia hormonal sustitutiva)

El déficit de estrógenos (ES) es un factor clave de la patología de la osteoporosis postmenopáusica (OPM). Los ES desempeñan un papel importante en el funcionamiento y mantenimiento del esqueleto, al actuar sobre la inducción de las células osteoblásticas e inhibir la producción de citocinas proresortivas como la IL-1 y la IL-6, el receptor activador del factor nuclear kappa-b (RANK) y la osteoprotegerina (OPG) por las células osteoblásticas. Reducen el número de osteoclastos *in vivo*, suprimiendo sus precursores.

Fueron usados durante muchos años como tratamiento de los síntomas por privación estrogénica en la menopausia. En España tienen indicación en la prevención de la OPM con alto riesgo de fractura en mujeres en las que están contraindicados otros tipos de terapias.

La THS ha sido un tratamiento de primera elección por su eficacia para prevenir la FV y FC. Sin embargo, el ensayo clínico WHI (*Women's Health Initiative*) realizado en Estados Unidos para comprobar los riesgos y confirmar los beneficios de la terapia hormonal sustitutiva, fue interrumpido después de 5 años (estaba diseñado para 8,5 años), dado que en las mujeres tratadas con cierto tipo de terapia hormonal combinada (estrógenos equinos y medroxiprogesterona), aportaba la evidencia de que los beneficios (disminución de cáncer colorrectal y de fracturas de cadera) no compensaban los riesgos (incremento del riesgo de cáncer invasivo de mama, accidentes cerebrovasculares, enfermedad cardíaca coronaria y enfermedad tromboembólica¹³).

Han demostrado potencial en FV, FNV y de cadera. Como efectos secundarios destacan las complicaciones cardiovasculares, los fenómenos tromboembólicos y un aumento de riesgo de cáncer de mama que ha llevado a desaconsejar su empleo tanto en prevención como en tratamiento.

Bisfosfonatos

Los bifosfonatos (BF) se conocen desde hace muchos años. En un primer momento su uso se limitaba a evitar el depósito de sales calcáreas en las conducciones. Pasaron muchos años hasta que fueron usados en los humanos. Todos tienen en común la estructura química de pirofosfato (átomo de carbono intercalado entre dos átomos de fósforo). Los primeros en usarse, hace casi 40 años, fueron los bifosfonatos de primera generación (etidronato, pamidronato y clodronato), su característica común es no poseer ningún átomo de nitrógeno por lo que también se denominan BF no-aminados. La mayoría hoy ya en desuso.

Posteriormente se desarrollaron BF con un átomo de nitrógeno incorporado (amino-BF) con una potencia de 100-100.000 veces superior que el etidronato. A este grupo pertenecen alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato.

El mecanismo de acción de todos ellos es disminuir la resorción ósea por inhibición de los osteoclastos (Oc) e incrementar la reabsorción intestinal de calcio. Sobre los Oc producen una inhibición de su diferenciación y un aumento de su apoptosis. Así mismo inhiben las integrinas que son las responsables de sellar el borde ondulado de

los Oc sobre la superficie ósea, produciendo así una igualación de los pH y bloqueándose su acción destructiva sobre el hueso. Particularmente los amino-BF activan un sistema enzimático derivado de las proteasas (caspasa) que induce una apoptosis precoz del Oc. Tiene, además un efecto cruzado con las estatinas por interferir en la cadena metabólica del ácido mevalónico, precursor del colesterol.

Respecto a sus propiedades farmacocinéticas, los BF se absorben en muy pequeña proporción (en torno al 1%) de la dosis oral administrada, por ello no deben administrarse con ningún tipo de alimento o bebida que interfiera su, ya de por sí errática, absorción. Recientemente se ha comercializado una formulación gastroresistente del risedronato que no es preciso administrar en ayunas. La vida media plasmática es corta (1 hora aproximadamente) y el 20% del fármaco es incorporado al tejido óseo y el resto se elimina por la orina. La incorporación al hueso es muy fuerte, calculándose unos 10 años de aposición al tejido óseo lo que puede condicionar algunos de sus efectos secundarios por aumento de la mineralización secundaria en detrimento de la primaria.

También tienen efectos sobre los osteocitos responsables de la respuesta a los estímulos mecánicos y de la detección precoz de las microfracturas, impidiendo la apoptosis que inducen los glucocorticoides que es la acción que contribuye de manera más relevante en la fragilidad y fracturas de los pacientes en tratamiento esteroideo.

Los BF constituyen el grupo terapéutico más utilizado en el tratamiento de la osteoporosis y se pueden administrar por vía oral o intravenosa. Poseen un potente efecto antiresortivo que genera un balance positivo que detiene el proceso de pérdida ósea. El efecto de la densidad mineral ósea es más potente los primeros meses de tratamiento. En aquellos de administración oral deben tomarse con el estómago vacío acompañados de agua no mineral y debe permanecerse en ayunas entre 30-60 minutos tras su toma dependiendo del BF empleado. Más recientemente se ha modificado la galénica de alguno de ellos, haciendo innecesaria la administración en ayunas. Aún todo la absorción de los mismos es errática, alcanzando un pobre 1% en condiciones ideales. Las presentaciones endovenosas no poseen las limitaciones gastrointestinales de los anteriores, aunque todos ellos se han relacionado con importantes (aunque poco frecuentes) efectos secundarios en forma de osteonecrosis de maxilares (ONM) y fracturas atípicas de fémur. Siempre en relación con la duración de los tratamientos. De manera general deberían evitarse con filtrados glomerulares por debajo de 35 ml/min¹.

La acción principal de los BF es sobre los osteoclastos que internalizan a los BF por endocitosis y según el tipo de BF la acción es distinta. Los no-aminados se metabolizan e inducen la apoptosis de los osteoclastos. Mientras los aminoBF no se metabolizan y actúan por inhibición enzimática reduciendo la concentración de isoprenoides y la subsecuente alteración del borde en cepillo de los osteoclastos, impidiendo su unión estanca al hueso con igualación de los pH y alteración de la acción de los mismos.

En 2005 se describieron por primera vez una serie de pacientes con FNV consideradas "atípicas" en pacientes tratados de manera prolongada con alendronato (>7 años). Se trata de fracturas de fémur tras un mínimo impacto en localización diafisaria o subtrocantárea y de distribución oblicua o transversales. Como antecedente, algunos pacientes desarrollaron dolor en la zona. La etiopatogenia, aunque no clara todavía, podría estar en relación con la supresión mantenida del *turnover* óseo.

Respecto a la ONM es una complicación del tratamiento con BF que se describió inicialmente en pacientes oncológicos en tratamiento con BF ev (zoledronato o pamidronato) pero que, posteriormente, se ha descrito también en pacientes con OP tratados con BF orales (aunque mucho menos prevalentes). Se trata de una complicación rara pero potencialmente grave definida como hueso necrótico expuesto en la mandíbula, maxilar superior o ambos durante más de 8 semanas en ausencia de metástasis o de radiación de la zona. Su incidencia en pacientes oncológicos varía según las series del 1-11% dependiendo de la dosis, duración del tratamiento y estado previo dental. En los pacientes no oncológicos la incidencia baja a 1 caso cada 10.000 pacientes tratados. La etiopatogenia no está del todo clara, se postula que podría ser debido al efecto directo del BF sobre el diente o bien a una supresión excesiva del *turnover* que impediría la reparación de las lesiones producidas por los procedimientos dentales invasivos (implantes, exodoncias,...). Autores españoles han descrito un polimorfismo del gen relacionado con el citocromo P450-2C8 que se asocia con riesgo aumentado para ONM en pacientes con mieloma múltiple tratados con BF ev¹².

En los últimos años se ha desarrollado una corriente de opinión según la cual, en pacientes con un determinado número de años en tratamiento con BF, debe considerarse la suspensión de éstos con el fin de evitar las dos complicaciones descritas anteriormente. Son varias las sociedades científicas que respaldan esta medida, basadas en el estudio de los factores clínicos asociados a la aparición de estas complicaciones y llegando a la conclusión de que el uso de BF por más de 5 años podía ser una de esas causas².

Varios estudios han puesto de manifiesto que la adherencia de los diferentes tratamientos para la osteoporosis es baja, con un abandono en el primer año del 30-50%. Al ser una enfermedad asintomática, el paciente no tiene sensación de mejoría y es más tendente al abandono del mismo. También la periodicidad de la toma influye en el cumplimiento, parece que los que se toman de manera más espaciada son con los que se obtienen mejores índices de cumplimiento. Así en el estudio PERSIST se comparó la adherencia durante 6 meses en mujeres que tomaban ibandronato mensual frente a alendronato semanal, observándose mejor cumplimiento en las que lo tomaban mensualmente (56,6% frente al 38,6%). Otros fármacos como el denosumab y el zoledronato de administración semestral y anual respectivamente, han cambiado tanto el incumplimiento como las preferencias de los pacientes.

La vida media de los BF en circulación es bastante corta, oscila entre 30 minutos y 2 horas; sin embargo, una vez que se han incorporado al tejido óseo, pueden persistir más de 10 años. La absorción de los BF orales es del 1% si el paciente ha comido o bebido algo que no sea agua corriente hasta dos horas después del tratamiento. No deben ser usados por pacientes con antecedentes de enfermedades gastrointestinales, esofágicas, imposibilidad para mantenerse de pie entre 30-60 minutos tras su toma, hipocalcemia y pacientes con enfermedad renal (deben ser usados con precaución en FG <30 ml/min para risedronato e ibandronato y <35 ml/min para zoledronato y alendronato). Los BF endovenosos pueden producir reacciones agudas de tipo febril y dolores musculares por lo que, en el caso del zoledronato, se debe hidratar abundantemente al pa-

ciente antes y después de la infusión y se puede utilizar paracetamol para los síntomas generales.

Otros efectos secundarios descritos de los BF son; fibrilación auricular, conjuntivitis y uveítis, hipocalcemia, gastroesofágicos, respuesta de fase aguda, paniculitis mesentérica¹⁴.

Ibandronato

Fue el primer BF de uso oral mensual, aunque también existe una preparación trimestral endovenosa de uso hospitalario. Está aprobado para fracturas vertebrales, aunque en un estudio *post-hoc* se provó la reducción de fracturas no vertebrales en un subgrupo de pacientes con T-score <-3. Comparado con alendronato semanal, ibandronato mensual fue equipotente en aumento de la densidad mineral ósea y sin diferencias en los perfiles de seguridad⁴. Los estudios disponibles limitan a 3 años el uso de ibandronato no existiendo datos de eficacia ni de seguridad pasados los 3 años. Así mismo tampoco se han publicado los efectos observados en el hueso al suspender el fármaco.

Zoledronato

Aprobado para la osteoporosis postmenopáusica, la esteroidea y la del varón. Se administra con periodicidad anual una dosis de 5 mg en una infusión a pasar en 15 minutos. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Es un fármaco seguro, en la primera infusión pueden existir síntomas generales de malestar, mialgias y fiebre hasta en un 30% de los casos que se reduce significativamente en las siguientes infusiones. Existen estudios publicados sobre su seguridad y eficacia hasta 6 años⁶. Así mismo se ha demostrado en un estudio que reduce la posibilidad de sufrir una segunda fractura de cadera en pacientes que ya han desarrollado una previa⁷. Solo se han dado casos de osteonecrosis de maxilares en pacientes con cáncer en los que las dosis utilizadas son mucho mayores. Existen estudios publicados de hasta 6 años con efectos en reducción de FV en comparación con aquellas mujeres que habían suspendido el fármaco antes.

Etidronato

Fue el primer BF en demostrar eficacia antifractura en pacientes con osteoporosis. Producen aumento de masa ósea con reducción del número de fracturas vertebrales sin eficacia demostrada en reducción de fracturas no vertebrales (entre ellas la de cadera). También fue el primero en ser usado en combinación con terapia hormonal sustitutiva, induciendo aumentos de densidad mineral ósea superiores a los de cada fármaco por separado con cierta tendencia a un posible mayor descenso de la incidencia de fracturas vertebrales⁸. Su incómoda pauta de administración en ciclos (400 mg diarios durante 2 semanas seguidos de 74 días de descanso y repetir) junto a su falta de efecto sobre las fracturas no vertebrales, condujeron a su abandono en la práctica clínica, pese que aún conserva su indicación.

Alendronato

Fue el primer amino-BF registrado para el tratamiento de la OP postmenopáusica. El ensayo clínico FIT demostró una significativa reducción de las FV y actualmente posee indicación en FV y FNV. La dosis recomendada es 70 mg a la semana⁹. El estudio FACT comparó la mejoría en la DMO y el descenso de los marcadores de remodelación

lado óseo en dos grupos aleatorizados de alendronato y risedronato, siendo los resultados favorables al grupo de alendronato aunque sin mención a la reducción de fracturas. Respecto a la duración del tratamiento con alendronato, hay estudios que muestran las ventajas del uso continuado durante 10 años en comparación con 5 años. Aunque el concepto de “vacaciones terapéuticas” (del inglés *drug holiday*) se ha relacionado intrínsecamente con los BF en general, no hay un consenso claro al respecto de su utilidad y los expertos recomiendan evaluar cada paciente con DMO y con marcadores de remodelado y actuar según los cambios de esos marcadores subrogados. Posee indicación en osteoporosis postmenopáusicas, del varón e inducida por glucocorticoides (no en España) aunque existen estudios que confirman su eficacia. Los autores de un metaanálisis de 11 ensayos clínicos que incluyeron 12.068 mujeres demostraron que el alendronato oral (10 mg al día) redujo el RR de FV en un 45%, FC en un 40% y FNV en un 16% versus placebo¹⁰.

Es un fármaco seguro, los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales (ardor o quemazón retroesternal, disconfort y dolor abdominal) en casos más graves pero poco frecuentes se han descrito sangrados GI. Tiene estudio de seguridad a 10 años y cuando se suspende tiene un cierto efecto residual que permite unas “vacaciones terapéuticas” por un periodo de 1-2 años después de haber estado 4-5 años de tratamiento continuado.

El NNT (número necesario de casos a tratar para prevenir una fractura) del alendronato, es de 24.

Risedronato

Fue el segundo BF registrado, difiere químicamente del alendronato por la existencia de un átomo de nitrógeno que está incorporado al anillo de piridinoina. En el ensayo clínico (VERT) la dosis utilizada fue de 5 mg al día. Tiene indicación en FV, FNV, FC, OP del varón e inducida por GC. Existe una posología mensual de 150 mg que favorece el cumplimiento terapéutico. En una revisión sistemática de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 14.049 mujeres, el risedronato a dosis de 5 mg al día se asoció con una reducción del 39% en FV, 26% en FC y del 20% en FNV¹¹.

Dispone, a su vez, de un estudio diseñado específicamente en fractura de cadera que arrojó datos de protección del 30% para FC (RR 0,7; IC 95% 0,6-0,9). Este efecto protector se puso de manifiesto a los 18 meses del inicio de la terapia. Existen estudios de seguridad a 7 años. Tras 3 años de tratamiento persiste una reducción del riesgo de fractura que dura 1 año, por lo que se podría aplicar unas vacaciones terapéuticas por dicho periodo de tiempo.

El NNT para risedronato es de 29, algo superior al del alendronato.

Ibandronato

Aprobado en España para el tratamiento de la OP postmenopáusica a dosis de 150 mg en comprimidos mensuales. Fue el primer BF disponible para infusión endovenosa con periodicidad trimestral (3 mg). Reduce el riesgo de FV sin estudios prospectivos que demuestren reducción de FNV ni FC. Los efectos secundarios son similares a los de los otros grupos de BF (salvo en su posología endovenosa donde no se han descritos los GI). Los estudios se limitan a 3 años de uso por lo que esa sería la duración máxima del tratamiento por no disponer de datos más allá, ni de los efectos observados en el hueso al suspenderlo.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

Los SERM son moléculas no esteroideas que compiten por los receptores estrogénicos (RE) que son receptores hormonales nucleares que funcionan como factores de transcripción nuclear dependientes de ligandos. Existen dos tipos de RE, el alfa y el beta. El alfa casi siempre es activador y el beta puede inhibir la acción del alfa formando un heterodímero con él. Tamoxifeno y raloxifeno son antagonistas de los RE beta, pudiendo actuar como agonistas parciales de los RE alfa. Pero los RE pueden actuar en ausencia de estrógenos, respondiendo a factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico) en sus receptores extracelulares de membrana. Este mecanismo alternativo es de suma importancia en la resistencia al tratamiento con tamoxifeno en el cáncer de mama. Los receptores para el factor de crecimiento epidérmico HER2 son la diana del tratamiento con trastuzumab de dicho cáncer de mama.

Se desconocen los mecanismos por los que los SERM ejercen efectos antirresortivos en el hueso. Aunque sí se sabe que dicho mecanismo de acción está mediado por la unión a los receptores alfa y beta estrogénicos en los que compiten con el estradiol con efecto agonista ó antagonista, dependiendo del tipo de tejido. Aunque existen SERM de 1ª y 2ª generación (tamoxifeno, raloxifeno) son los SERM de 3ª generación (bazedoxifeno) los que cuentan con suficiente seguridad endometrial como para recomendar su uso en mujeres PM.

El tamoxifeno tiene indicación como coadyuvante de la cirugía del cáncer de mama precoz en mujeres con RE + con una duración de 5 años tras la misma. Cuenta con efectos positivos en el hueso (en mujeres postmenopáusicas aumenta la DMO en columna lumbar y cadera, al contrario de lo que ocurre en mujeres premenopáusicas) pero carece de indicación para el tratamiento y para la prevención de la osteoporosis. Entre los principales efectos secundarios destacan el cáncer de endometrio y los problemas tromboembólicos.

El raloxifeno tiene indicación en prevención y tratamiento de la OPM, así como preventivo del cáncer de mama invasivo en mujeres con alto riesgo de padecerlo. En el estudio MORE se observó reducción del 30% del riesgo de FV. El NNT fue de 16. La duración fue de 4 años. La dosis de raloxifeno son 60 mg al día para reducción de FV así como FNV en un subgrupo de mujeres con alto riesgo previo de fractura. Como efectos secundarios destaca los calambres en EEII, aumento de riesgo de ETEV y sintomatología climatérica.

Existe una presentación en España combinando bazedoxifeno con estrógenos conjugados equinos, indicada para el tratamiento de la deficiencia estrogénica en mujeres postmenopáusicas y con útero en las que no pueda usarse un progestágeno, pero sin indicación para la osteoporosis por lo que no tiene más cabida en esta revisión.

La eficacia se mantiene hasta los 5 años según los estudios y la seguridad hasta 7 años.

Denosumab

Primer anticuerpo monoclonal 100% humano aprobado para el tratamiento de la OPM con alto riesgo de fractura. Está dirigido contra el RANK-L (ligando del RANK) lo que produce una reducción de la diferenciación, supervivencia y acción de los osteoclastos. Así mismo tiene indicación en el tratamiento de la pérdida ósea asociada

con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas, para la osteoporosis esteroidea y la del varón. En pacientes con metástasis óseas, los factores liberados por las células tumorales dan como resultado la desregulación de la vía de señalización RANK-RANK-L, lo que conduce a la destrucción ósea. La inhibición del RANK-I mediada por denosumab suprime el desarrollo de los osteoclastos que, a su vez, reduce la destrucción ósea del cáncer y disminuye el crecimiento del tumor óseo. Denosumab desactiva de manera no reversible a los osteoclastos, desactivación que perdura durante toda la vida de estos. El efecto del fármaco dura de 2-5 meses tras su administración (que es semestral) con una vida media de 25 días.

Se usa en dosis de 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses. Reduce el riesgo de FV, FNV y de caídas con estudios hasta 10 años. Entre los efectos secundarios infrecuentes destacan cataratas, infecciones graves (incluidas las cutáneas) eccemas, dermatitis y erupciones cutáneas. Se han descrito casos de necrosis de maxilares. Recientemente se ha observado un efecto secundario al suspender o discontinuar el fármaco, se trata de un aumento brusco de los marcadores de remodelado óseo lo que conllevaría una rápida pérdida de masa ósea y un aumento del riesgo de fracturas, sobre todo las vertebrales

aunque también se han descrito en otras localizaciones, pudiendo llegar a producir FV múltiples. Este efecto sobre los marcadores de remodelado óseo ya estaba recogido en el estudio Freedom donde se alertaba de la posibilidad de este “efecto rebote”.

Ranelato de estroncio

Se trata de un catión divalente formado por un esqueleto orgánico, el ácido ranélico, unido a dos átomos de estroncio. Pero dejamos para el final esta familia por no estar comercializada en la actualidad en España. Se conocen sus propiedades desde los años 80 cuando el cloruro de estroncio provocaba un discreto aumento de la osteoformación y una disminución de la resorción en modelos animales. Se trataba de un fármaco de acción dual, con efecto antirresortivo y osteoformador usado en mujeres con OPM severa y varones sin indicación en esteroidea. Tenía eficacia en reducción de riesgo de FV y FNV en estudios a 5 años. Y en estudios *post hoc* mostró reducción en FC y hasta 8 años. Pero tras una alerta de la AEMPS que declaró un desbalance entre su riesgo y beneficio, dejó de comercializarse. Aumentaba el riesgo cardiovascular y de enfermedad tromboembólica. También se notificaron casos de síndrome de DRESS (*drug rash eosinofilia systemic symptoms*), alguno de los cuales fueron mortales.



Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sosa Henríquez. Tratamiento de la Osteoporosis. *Medicine* 2014;11(60):3545-54.
- Sosa Henríquez. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2018;10(Supl 1): S13-17.
- Miller PD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(5):849-868.
- Boonen S, et al. *Osteoporosis Inter.* 2005;16(10):1291-1298.
- Notelovitz M. *Medescape General Medicine.* 2007;9(1):2.
- Black DM, et al. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(2):243-254.
- Lyles KW. *N Engl Jour Med.* 2007;357: 1799-1809.
- Greenspan SL, et al. Significante differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Inter Med.* 2002;137: 875-83.
- Bonnick SL, et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *Jour Clin Endocr Met.* 2006;91(7):2631-37.
- Wells, G. A., et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1.*
- Wells, G. A., et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1.*
- Wells, G. A., et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1.*
- Sarasquete, M, et al. *Blood* 200;112: 2709-2712.
- Stevenson J. Hormone replacement therapy: review, update, and remaining questions alter the Women's Health Initiative Study. *Curr Osteopor Rep.* 2 (2004), pp. 12-6.
- Torregrosa Suau O, Guilló Quiles E, Mora Rufete A. Paniculitis mesentérica asociada al uso de bifosfonatos: ¿son estos más proinflamatorios de lo que sabemos? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 9(1):35-37.

Tratamiento anabolizante de la osteoporosis

Sosa Henríquez M^{1,2}, Rosa F de la¹, Suárez N¹

¹ Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias. Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Las Palmas de Gran Canaria (España)

² Hospital Universitario Insular. Unidad Metabólica Ósea. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Resumen

El tratamiento anabolizante u osteoformador, constituye uno de los pilares en el tratamiento de la osteoporosis dado que con el mismo se consigue construir hueso nuevo y mejorar la microestructura ósea. A lo largo de los años han surgido varios fármacos que pueden ser catalogados como osteoformadores, pero algunos de ellos no han sido eficaces o han sido retirados. Con el paso del tiempo, en la actualidad, solo disponemos de un fármaco anabolizante la teriparatida, que pese al tiempo transcurrido desde su aprobación, se ha consolidado como el fármaco anabolizante de referencia. Existen muchos estudios sobre la utilidad de la teriparatida administrada sola, combinada con fármacos antirresortivos o de manera secuencial, donde el orden de administración de los fármacos parece tener importancia. Analizamos todos estos apartados y efectuamos unas recomendaciones finales sobre su utilización de acuerdo con las guías de práctica clínica disponibles en la actualidad.

Palabras clave: teriparatida, osteoformador, anabolizante.

FÁRMACOS ANABOLIZANTES ABANDONADOS O NO DISPONIBLES

Fluoruro sódico

El fluoruro sódico (NaF) es un fármaco que fue utilizado en el pasado como fármaco osteoformador. Al administrar fluoruro, aumenta el número de osteoblastos mediante la estimulación de la proliferación de los precursores osteoblasticos, aumentando su actividad. Además, posee capacidad antirreabsortiva. Es la combinación del efecto osteogénico y de la inhibición de la resorción ósea lo que conduce a un aumento de la densidad mineral ósea (DMO)¹.

El número de ensayos clínicos aleatorizados realizados con NaF es relativamente pequeño. Por otra parte, las sales empleadas y sus dosis, así como la combinación o no con calcio y vitamina D son muy distintas de un ensayo clínico a otro y todo ello hace muy difícil la valoración global de los resultados.

Existen algunos estudios que han mostrado un aumento de la DMO y una reducción del riesgo de fracturas vertebrales, pero por lo general, lo que se ha obtenido de los resultados publicados son decepcionantes, ya que, aunque se observa, casi uniformemente, un aumento estadísticamente significativo de la DMO, no se recoge una reducción en el riesgo de fracturas², incluso se produce un aumento del riesgo de sufrir las mismas durante el tratamiento, sobre todo, fracturas no vertebrales o al suspender el mismo³.

Uno de estos estudios fue el publicado por Riggs y col.⁴ en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine* con resultados muy malos, que acabó definitivamente con las posibilidades de aprobación del NaF por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA). Este estudio

doble ciego, perfectamente diseñado, incluyó a 202 mujeres postmenopáusicas, con una edad media de 68 años. Todas las pacientes recibieron un suplemento de calcio (1.500 mg/día), y la rama de intervención recibió 75 mg/día de NaF. En el grupo tratado con NaF la DMO aumentó de manera estadísticamente significativa con respecto a los controles un 35% en la columna lumbar y un 12% en la cabeza del fémur, pero se observó una disminución significativa de un 4% en el radio. Aunque el número de fracturas vertebrales fue similar en los 2 grupos durante el seguimiento a 4 años el número de fracturas no vertebrales fue superior en el grupo tratado.

Posteriormente, una revisión de la Cochrane, que incluyó 11 estudios con un total de 1.429 pacientes, concluyó que aunque el NaF tiene la capacidad de aumentar la DMO de la columna lumbar, no se observa una reducción de las fracturas vertebrales. Aumentando la dosis de fluoruro, aumenta el riesgo de fracturas no vertebrales y de efectos secundarios gastrointestinales sin ningún efecto beneficioso sobre la tasa de fracturas vertebrales⁵.

Por ello, el NaF nunca fue aprobado por las autoridades sanitarias de todo el mundo y en los últimos 20 años no se han publicado los resultados de nuevos ensayos clínicos, por lo que podemos considerarlo como un fármaco abandonado para el tratamiento de la osteoporosis.

Hormona paratiroidea intacta (PTH 1-84)

La molécula intacta de la hormona paratiroidea (PTH 1-84) ha sido utilizada en el tratamiento de la osteoporosis en la pasada década.

Un primer estudio publicado en 2003 mostró un incremento en la DMO en el grupo tratado con PTH 1-84⁶, siendo el estudio de referencia en la reducción del riesgo de fracturas y con ello demostrando su utilidad para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas, fue publicado por Greenspan y cols. en 2007⁷. El estudio, aleatorizado, doble ciego, placebo-control, fue realizado en 2.532 mujeres postmenopáusicas y mostró que las pacientes que recibieron PTH 1-84 tuvieron un incremento significativo de la DMO en la columna lumbar y en la extremidad proximal del fémur (cuello femoral, total de cadera y trocánter) y un descenso en el radio distal. Se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de sufrir nuevas fracturas por fragilidad, pero solo las vertebrales, no siendo así en las fracturas no vertebrales. La tasa de abandonos fue importante y hasta el 95% de las pacientes presentaron algún tipo de efectos secundarios. Aunque se publicaron varios estudios con PTH 1-84⁸⁻¹², algunos combinados con otros fármacos antirresortivos, ninguno mostró una reducción del riesgo de fracturas no vertebrales ni de cadera. Quizá por ello, el fármaco nunca fue aprobado por la FDA para su utilización en Estados Unidos y tras su aprobación en Europa, repentinamente el laboratorio suspendió su suministro hasta la actualidad y aunque se prescriba, el fármaco no puede obtenerse. Últimamente ha vuelto a ser noticia por su posible utilidad en el tratamiento del hipoparatiroidismo.

Abaloparatida

La abaloparatida es un péptido sintético análogo a la proteína parecida a la PTH (PTH-RP 1-34) y que se une selectivamente a los receptores celulares para la PTH/PTH-RP¹³, produciendo un incremento en la DMO tanto a nivel vertebral como en el hueso cortical¹⁴. Un estudio realizado en aproximadamente 2.400 mujeres a las que se les administró abaloparatida en comparación con teriparatida, mostró una reducción del riesgo relativo en la aparición de nuevas fracturas vertebrales morfométricas sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos¹⁵. Abaloparatida también redujo el riesgo de fracturas no vertebrales en un 43%, también sin diferencias significativas con la reducción observada con teriparatida. En todos los casos, tanto la teriparatida como la abaloparatida mostraron diferencias en la reducción del riesgo de fracturas estadísticamente significativas con respecto al grupo placebo¹⁴⁻¹⁶.

La abaloparatida fue aprobada para su comercialización por la FDA, pero el Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no lo hizo, debido a un aumento del riesgo cardiovascular observado en las mujeres postmenopáusicas y a la observación de que en las mujeres no menopáusicas la abaloparatida no mostró una reducción del riesgo de fracturas no vertebrales.

TERIPARATIDA

La teriparatida es un análogo de la PTH que contiene solo los primeros 34 aminoácidos, que son los que le confieren su actividad biológica. Más de 15 años después de su aprobación, en la actualidad constituye el único fármaco aprobado en nuestro país para el tratamiento de la osteoporosis cuyo mecanismo de acción produce la estimulación y formación de hueso nuevo¹⁶.

Mecanismo de acción

Los osteoblastos (las células encargadas de la formación del hueso) tienen receptores para la PTH y a través de la unión

de la hormona con su receptor, se producen sus acciones anabólicas¹⁷. Además de los osteoblastos, los osteocitos y las células tubulares renales también tiene receptores para la PTH¹⁶. La eficacia farmacológica de la PTH requiere que su administración sea intermitente, pues, de esta manera, se estimula preferentemente la formación ósea ya que la administración prolongada o continua de esta hormona parece estimular la resorción ósea^{17,18}.

Administrada de forma secuencial, y como consecuencia del incremento de la actividad osteoblástica se produce un aumento del hueso trabecular y una mejoría de la microarquitectura ósea^{17,19,20}, con un aumento concomitante de la porosidad cortical ósea, así como del grosor cortical y del tamaño del hueso^{19,20}.

Reducción del riesgo de fractura

Los ensayos clínicos realizados mostraron, por una parte, un aumento de la DMO^{21,22} así como una reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales²³⁻²⁷. El estudio de referencia de Neer y cols., fue publicado en el *New England Journal of Medicine*²⁷. En el mismo se incluyeron 1.637 mujeres postmenopáusicas con DMO baja con al menos una fractura prevalente y que no recibían ni tratamiento hormonal sustitutivo ni ningún otro tratamiento antirresortivo. Fueron agrupadas de manera aleatoria en 3 grupos que recibieron 20 ó 40 µg/día de teriparatida o placebo. Las pacientes que recibieron teriparatida presentaron un incremento en la DMO de la columna lumbar del 9% con 20 µg/día y del 13% con 40 µg/día, así como un incremento en el cuello femoral del 3% con 20 µg/día y del 6% con 40 µg/día. En el radio, la DMO descendió en los 3 grupos estudio (los dos que recibieron teriparatida y los controles), siendo estadísticamente significativo el descenso en el grupo que recibió 40 µg/día con respecto al grupo placebo. Comparados con el grupo placebo, el riesgo de desarrollar una nueva fractura vertebral disminuyó en un 65% en el grupo que recibió 20 µg/día y un 69% en el grupo de 40 µg/día. El riesgo de fracturas no vertebrales disminuyó un 53% en el grupo que recibió 20 µg/día y un 54% en el grupo de 40 µg/día, también comparado con el grupo placebo^{23,27}. Otros trabajos realizados en otro tipo de pacientes han obtenido resultados similares²⁸⁻³⁰.

En este estudio no se observó una reducción del riesgo de fractura de cadera, pero posteriores revisiones sistemáticas y metaanálisis han confirmado que la teriparatida también reduce el riesgo de fractura de cadera^{31,32}.

Por otra parte, varios estudios han mostrado que en las mujeres postmenopáusicas tratadas con teriparatida se produjo una disminución del dolor de espalda, tanto moderado como severo asociado a las fracturas vertebrales^{28,33-35} lo que condicionó una mejoría en su calidad de vida³⁶.

El efecto beneficioso de la teriparatida no se ve afectado por la edad de las pacientes. En un estudio realizado en ancianas de más de 75 años, se constató una reducción del riesgo de fractura, tanto vertebrales como no vertebrales, incluidas las pacientes del subgrupo formado por las pacientes mayores de 80 años²⁶.

Osteoporosis en el varón y esteroidea

Además del estudio inicial de Slovick y cols.³⁷ que podríamos considerar casi anecdótico por el reducido tamaño muestral, se han publicado otros estudios, metodológicamente más completos, que permiten establecer la utilidad de la teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis en el varón.

El primer estudio de estas características fue el realizado por Kurland y cols. en el que participaron 23 varones que recibieron 400 unidades día de teriparatida (equivalentes a 25 µg/día) o placebo durante 18 meses. Los pacientes que recibieron el fármaco presentaron un incremento del 13,5% en la DMO de la columna lumbar. La DMO de la cadera también aumentó, pero en menor cantidad (2,9%) y más lentamente, mientras que la DMO en el radio no se modificó significativamente.

En otro estudio realizado con 437 pacientes con osteoporosis idiopática o por hipogonadismo, Orwoll y cols. administraron 20 ó 40 µg/día de teriparatida al grupo tratado y calcio y vitamina D al grupo placebo, obteniendo en los tratados un incremento del 5,9% en la columna lumbar y del 1,5% en el cuello femoral.

Desde entonces se han publicado varios estudios en varones y en pacientes que reciben glucocorticoides orales, los cuales, por una parte, han confirmado en estos pacientes la eficacia de la teriparatida en la reducción del riesgo de fractura por fragilidad³⁷⁻⁴⁰ y por otra, la superioridad de la teriparatida para ello, tanto con el alendronato como con el risedronato⁴¹⁻⁴³. Por ello, teriparatida tiene aceptada la indicación para el tratamiento de la osteoporosis en el varón y la osteoporosis esteroidea, además de la osteoporosis postmenopáusicas.

Seguridad. Efectos secundarios. Riesgo de osteosarcoma

La teriparatida es bien tolerada. Los efectos secundarios recogidos en la serie original de 1.943 pacientes de Neer y cols. incluyen náuseas, cefaleas y mareos que aparecieron en las pacientes que recibieron las dosis más elevadas del fármaco. También se observó hipercalcemia leve, definida como una concentración de calcio sérico superior a 10,6 mg/dl, que se produjo en el 2% de las mujeres que recibieron placebo, en el 11% de las pacientes del grupo de 20 mg de teriparatida y en el 28% entre aquellas del grupo que recibió 40 µg/día. En todos los casos la hipercalcemia fue transitoria y no se requiere monitorización de la calcemia en el tratamiento con teriparatida.

Cuando teriparatida fue aprobada en los Estados Unidos para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas en el año 2003, su uso se limitó a 2 años, dado que en una cepa de ratas que recibieron teriparatida a una dosis proporcionalmente más alta que la usada posteriormente en humanos desarrolló osteosarcoma⁴⁴. Ese mismo año se inició en ese país el *Osteosarcoma Surveillance Study* con el fin de monitorizar la posible aparición de osteosarcoma en los pacientes tratados con teriparatida.

Durante el periodo transcurrido entre enero de 2003 y diciembre de 2016 se observaron 3 casos de osteosarcoma en pacientes que habían recibido teriparatida. Basándose en la incidencia conocida del osteosarcoma, el número esperado de casos era de 4,1 y con los 3 recogidos se obtuvo un ratio de incidencia estandarizada de 0,72 (IC 95% 0,20 a 1,86). Con ello se confirmó que la incidencia de osteosarcoma asociada al uso de teriparatida no fue distinta de la observada en la población general⁴⁵.

Por otra parte, con la utilización de la teriparatida no se han descrito casos de osteonecrosis de maxilares. Al contrario, se han publicado algunos estudios en los que se observa que en estos pacientes la teriparatida podría tener un cierto efecto beneficioso⁴⁶⁻⁴⁸.

¿Qué hacer transcurridos los 24 meses de tratamiento con teriparatida?

El tratamiento con teriparatida está limitado a 24 meses como indicábamos anteriormente. Una vez cumplido el mismo se debe suspender.

Algunos estudios han puesto de manifiesto que tras la suspensión de la teriparatida se observa un cierto efecto residual⁴⁹⁻⁵¹ que se mantiene hasta 24 meses después de la suspensión del fármaco⁵¹ no existiendo el temido efecto rebote que se ha observado con otros fármacos como el denosumab⁵²⁻⁵⁴. No obstante, una vez completado el tratamiento con teriparatida es aconsejable continuar el tratamiento con un bifosfonato⁵⁵ y en todos los casos con las medidas no farmacológicas: ejercicio, dieta equilibrada, y un suplemento de calcio y vitamina D⁵⁶⁻⁵⁹.

ROMOZOSUMAB

El romozosumab es un anticuerpo monoclonal que tiene un efecto dual sobre el remodelado óseo, pues inhibe la esclerostina y secundariamente RANKL, produciendo un rápido aumento de la formación ósea que se asocia a una disminución de la resorción. Como consecuencia, incrementa el hueso trabecular y el cortical lo que se traduce en un importante aumento de la DMO y una disminución del riesgo de fractura. Está indicado en el tratamiento de la osteoporosis grave solo en mujeres postmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura⁶⁰⁻⁶⁴.

El romozosumab se administra por medio de dos inyecciones subcutáneas de 105 mg cada una, una vez al mes durante un máximo de un año. La segunda inyección debe administrarse inmediatamente después de la primera pero en un lugar de la inyección distinto. Es aconsejable valorar el riesgo cardiovascular en las pacientes a las que se le va a prescribir, antes y durante su utilización⁶⁵.

¿CUÁNDO INICIAR UN TRATAMIENTO ANABOLIZANTE?

La teriparatida es el único fármaco anabolizante de que disponemos en la actualidad para el tratamiento de la osteoporosis en España. Además de la osteoporosis postmenopáusicas, la teriparatida tiene aprobada su utilización en la osteoporosis del varón y en la osteoporosis esteroidea.

En nuestra opinión la PTH es el tratamiento biológicamente más potente de que disponemos para el tratamiento de la osteoporosis. Tanto la teriparatida como la PTH (1-84) han sido aprobadas en nuestro país para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas. Sin embargo, para situarla correctamente dentro del arsenal terapéutico debe tenerse en cuenta el costo de la teriparatida que es mayor que cualquier otro tratamiento aprobado para la osteoporosis en estos momentos. Por ello, su utilización debe restringirse a casos concretos, con osteoporosis severa, como por ejemplo en pacientes con fracturas vertebrales o múltiples fracturas osteoporóticas o con un densidad mineral ósea muy baja (*T-score* inferior a -3,5) o en aquellos casos en los que los pacientes no toleren otros tratamientos y tengan un elevado riesgo de fractura⁶⁶⁻⁷². Finalmente podríamos también considerar aquellos casos en los que exista una mala respuesta terapéutica a otros fármacos, entendiéndose como tal la aparición de fracturas recurrentes o un descenso importante, documentado y sostenido de la DMO pese al tratamiento antirresortivo. A este respecto, las guías de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) recomiendan el tratamiento anabolizante con teriparatida precisamente en estos pacientes⁵⁵.

TRATAMIENTO SECUENCIAL

El tratamiento de la osteoporosis viene limitada en el tiempo por varias razones. En primer lugar, hay fármacos que tienen limitado el tiempo de administración del mismo, como la teriparatida a dos años o el romozosumab a un año, en segundo lugar pueden aparecer efectos secundarios o una falta de respuesta terapéutica que haga necesario el cambio a otro fármaco y por último, transcurrido el tiempo en el que se ha establecido la seguridad del fármaco administrado, puede ser aconsejable cambiar el mismo por otro.

Las combinaciones posibles son muchas si tenemos en cuenta individualmente a todos los fármacos disponibles. Pero agrupando los mismos en anabolizantes y antirresortivos, podríamos indicar, en líneas generales, es aconsejable comenzar con un tratamiento anabolizante y posteriormente continuar con un antirresortivo.

Así, el tratamiento secuencial teriparatida-raloxifeno consiguió mantener o incluso incrementar la ganancia de

DMO conseguida con el tratamiento previo con teriparatida⁷³. Lo mismo se ha observado cuando el tratamiento con teriparatida se administra un bifosfonato, produciéndose incluso un posterior aumento de la DMO manteniéndose la reducción del riesgo de fractura⁵⁰. Con la secuencia abaloparatida y alendronato se constató que la administración de este antirresortivo después del osteoformador se producía un aumento de la DMO previamente conseguida conservándose la actividad antifracturaria⁷⁴.

A la inversa, el tratamiento previo con un antirresortivo potente, como el alendronato o el zoledronato seguido de un osteoformador, como la teriparatida, produce un descenso de la DMO en los primeros meses tras el comienzo del tratamiento⁷⁵, aunque la reducción del riesgo de fractura se mantiene⁷⁶.

Si se ha constatado que el riesgo de fractura que presentan los pacientes es elevado, es aconsejable iniciar un tratamiento osteoformador, como teriparatida y posteriormente continuar con un bifosfonato potente, como alendronato o zoledronato.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- De Luis Román D, Aller de la Fuente R, De Luis J, Pérez J, González M. Papel del flúor en la osteoporosis. *Endocrinol Nutr.* 2004;51(7):426-32.
- Kleerekoper M, Mendlovic DB. Sodium fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 1993;14(3):312-23.
- Talbot JR, Fischer MM, Farley SM, Libanati C, Farley J, Tabuenca A, et al. The increase in spinal bone density that occurs in response to fluoride therapy for osteoporosis is not maintained after the therapy is discontinued. *Osteoporos Int.* 1996;6(6):442-7.
- Riggs B, Hodgson S, O'Fallon M, Chao E, Wahner H, Muhs J, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *New England J Med.* 1990;322(16):802-9.
- Haguenaer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Wells G. Floruro para tratar la osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):1-104.
- Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bolognese MA, Fox J, Metcalfe AJ, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5212-20.
- Greenspan S, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay RL, Zanchetta J, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):326-40.
- Black DM, Bouxsein ML, Palermo L, McGowan JA, Newitt DC, Rosen E, et al. Randomized trial of once-weekly parathyroid hormone (1-84) on bone mineral density and remodeling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2166-72.
- Fogelman I, Fordham JN, Fraser WD, Spector TD, Christiansen C, Morris SA, et al. Parathyroid hormone(1-84) treatment of postmenopausal women with low bone mass receiving hormone replacement therapy. *Calcif Tissue Int.* 2008;83(2):85-92.
- Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2129-34.
- Shrader SP, Ragucci KR. Parathyroid hormone (1-84) and treatment of osteoporosis. *Ann Pharmacother.* 2005;39(9):1511-6.
- Fox J, Miller MA, Recker RR, Bare SP, Smith SY, Moreau I. Treatment of postmenopausal osteoporotic women with parathyroid hormone 1-84 for 18 months increases cancellous bone formation and improves cancellous architecture: A study of iliac crest biopsies using histomorphometry and micro computed tomography. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005;5(4):356-7.
- Hattersley G, Dean T, Corbin BA, Bahar H, Gardella TJ. Binding selectivity of abaloparatide for PTH-type-1-receptor conformations and effects on downstream signaling. *Endocrinology.* 2016;157(1):141-9.
- Leder BZ, O'Dea LSL, Zanchetta JR, Kumar P, Banks K, McKay K, et al. Effects of abaloparatide, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):697-706.
- Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *Jama [Internet].* 2016;316(7):722-33.
- Leder B. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs in osteoporosis therapy. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(2):110-9.
- Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(9):905-16.
- Frolik CA, Black EC, Cain RL, Satterwhite JH, Brown-Augsburger PL, Sato M, et al. Anabolic and catabolic bone effects of human parathyroid hormone (1-34) are predicted by duration of hormone exposure. *Bone.* 2003;33(3):372-9.
- Parfitt A. Parathyroid hormone and periosteal bone expansion. *J Bone Miner Res.* 2002;17(10):1741-3.
- Nishiyama KK, Cohen A, Young P, Wang J, Lappe JM, Guo XE, et al. Teriparatide increases strength of the peripheral skeleton in premenopausal women with idiopathic osteoporosis: A pilot HR-pQCT study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2418-25.
- Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: A paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1150-6.
- Gallagher JC, Rosen CJ, Chen P, Misurski DA, Marcus R. Response rate of bone mineral density to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 2006;39(6):1268-75.
- Genant HK, Siris E, Crans GG, Desaiiah D, Krege JH. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. *Bone.* 2005;37(2):170-4.
- Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Krege JH. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2006;21(11):1785-90.
- Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Krege JH. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1583-7.
- Boonen S, Marin F, Mellstrom D, Xie L, Desaiiah D, Krege JH, et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: Bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(5):782-9.
- Neer RM, Arnaud C, Zanchetta J, 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(19):1434-41.
- Jakob F, Oertel H, Langdahl B, Ljunggren O, Barrett A, Karras D, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):87-97.
- Walsh JB, Lems WF, Karras D, Langdahl BL, Ljunggren O, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effectiveness of teriparatide in women over 75 years of age with severe osteoporosis: 36-month results from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int.* 2012;90(5):373-83.
- Vestergaard P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Schwarz P. Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk - A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007;18(1):45-57.
- Diez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone [Internet].* 2019;120:1-8.
- Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, Krege JH. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. *Bone [Internet].* 2014;67:246-56.
- Genant HK, Halse J, Briney WG, Xie L, Glass E V, Krege JH. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(7):1027-34.
- Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006;17(2):273-80.
- Miller PD, Shergy WJ, Body JJ, Chen P, Rohe ME, Krege JH. Longterm reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *J Rheumatol.* 2005;32(8):1556-62.
- Crans GG, Silverman SL, Genant HK, Glass E V, Krege JH. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: Reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):4028-34.

37. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, Potts JT, Daly MA, Campbell JA, et al. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res.* 1986;1(4):377-81.
38. Orwoll ES, Scheele W, Adami S, Syversen U, Díez-Pérez A, Kaufman JJ, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-24)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18(1):9-17.
39. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: Effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3069-76.
40. Tashjian AH, Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1151-61.
41. Walker MD, Cusano NE, Sliney J, Romano M, Zhang C, McMahon DJ, et al. Combination therapy with risedronate and teriparatide in male osteoporosis. *Endocrine.* 2013;44(1):237-46.
42. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: An analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int.* 2009;20(12):2095-104.
43. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63(4):232-3.
44. Watanabe A, Yoneyama S, Nakajima M, Sato N, Takao-Kawabata R, Isogai Y, et al. Osteosarcoma in Sprague-Dawley rats after long-term treatment with teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)). *J Toxicol Sci.* 2012;37(3):617-29.
45. Gilseman A, Midkiff K, Harris D, Kellier-Steele N, McSorley D, Andrews EB. Teriparatide did not increase adult osteosarcoma incidence in a 15-year US Postmarketing Surveillance Study. *J Bone Miner Res.* 2021;36(2):244-51.
46. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):573-80.
47. Lau AN, Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol.* 2009;1835-7.
48. Grey A. Teriparatide for Bone Loss in the Jaw. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2458-9.
49. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res.* 2005;20(9):1507-13.
50. 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(18):2024-30.
51. 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(5):510-6.
52. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Escudero-Socorro M, Torregrosa Suau O. Hip fractures following denosumab discontinuation: three clinical cases reports. *J R Soc Med.* 2019;112(11):472-5.
53. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1291-6.
54. Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: Analysis from the fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months (FREEDOM) Trial. *J Bone Miner Res.* 2013;28(12):805-7.
55. González-Macías J, Pino-Montes J Del, Olmos-Martínez JM, Nogués Solán X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoides y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.a versión actualizada 2014). *Rev Clin Esp.* 2015;215(9):515-26.
56. Gómez de Tejada Romero MJ SHM. Recomendaciones de las sociedades científicas sobre la suplementación de calcio y vitamina D en la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Min.* 2019; 11(Supl 1):8-12.
57. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2018;12(60):3499-505.
58. Sosa Henríquez M, Gómez De Tejada Romero MJ. El correcto cumplimiento del tratamiento para la osteoporosis: aún nos queda mucho por hacer. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2016;8(1):3-4.
59. Sosa Henríquez M, Gómez De Tejada Romero MJ. Tratamiento de la osteoporosis. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2014;11(60):3545-54.
60. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-43.
61. McClung MR, Brown JP, Díez-Pérez A, Resch H, Caminis J, Meisner P, et al. Effects of 24 months of treatment with romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, Phase 2, Parallel Group Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1397-406.
62. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10102):1585-94.
63. Schurman L. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *Actual Osteol.* 2014; 10(2):248-59.
64. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-27.
65. Paik J, Scott LJ. Romosozumab: A review in postmenopausal osteoporosis. *Drugs and Aging.* 2020;37(11):845-55.
66. Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis. *Women's Health.* 2007;3(2):243-53.
67. Compston J. Recombinant parathyroid hormone in the management of osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2005; 77(2):65-71.
68. Cosman F, Lindsay R. Is parathyroid hormone a therapeutic option for osteoporosis? A review of the clinical evidence. *Calcif Tissue Int.* 1998;62(6):475-80.
69. Deal C, Gideon J. Recombinant human PTH 1-34 (Forsteo): An anabolic drug for osteoporosis. *Cleve Clin J Med.* 2003;70(7):585-601.
70. Deal C. The use of intermittent human parathyroid hormone as a treatment for osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6(1):49-58.
71. Sosa Henríquez M, Díez Pérez A. La hormona paratiroidea en el tratamiento de la osteoporosis. *An Med Intern.* 2007;24(2):87-97.
72. Rosen CJ, Bilezikian JP. Clinical review 123: Hot topic - Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):957-64.
73. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled european study of forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):726-36.
74. Bone HG, Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY, et al. ACTIVEExtend: 24 months of alendronate after 18 months of abaloparatide or placebo for postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(8):2949-57.
75. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass E V, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):852-60.
76. Geusens P, Marin F, Kandler DL, Russo LA, Zerbini CAF, Minisola S, et al. Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res.* 2018;33(5):783-94.

