




Revista de  
**Osteoporosis y Metabolismo Mineral**

**Suplemento**

- 
- 5 Osteoporosis. Definición. Epidemiología  
Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez MD
  - 8 Impacto socioeconómico de la osteoporosis  
Nogués Solán X, Guerri R, Solé E, Díez-Pérez A
  - 12 Identificación del paciente con alto riesgo de fractura  
Jódar Gimeno E
  - 22 La PTH 1-84 en el tratamiento de la osteoporosis  
Sosa Henríquez M, García Santana S, Mirallave Pescador A,  
González Rodríguez E, González Padilla E, Groba Marco MV
- 
- 

# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

*Director*  
**Manuel Sosa Henríquez**

*Redactora Jefe*  
**M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero**

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

*Presidente*  
**Manuel Sosa Henríquez**

*Vicepresidente*  
**Javier del Pino Montes**

*Tesorero*  
**Esteban Jódar Gimeno**

*Secretaria*  
**M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero**

Avda. Capitán Haya, 60 (1<sup>a</sup> planta)  
28020 Madrid

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

e-mail: [seiommm@seiommm.org](mailto:seiommm@seiommm.org)  
<http://www.seiommm.org>

*Edición*

 **ibáñez & Plaza** Asociados, S. L.  
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

Avda. Reina Victoria, 47 (6<sup>o</sup> D)  
28003 Madrid

Telf./Fax 915 537 462  
e-mail: [ediciones@ibanezyplaza.com](mailto:ediciones@ibanezyplaza.com)  
<http://www.ibanezyplaza.com>

*Maquetación*  
**Concha García García**

*Traducción inglés*  
**Andrew Stephens**

*Impresión*  
**Imprenta Narcea**

*Soporte Válido*  
**32/09-R-CM**

*Depósito Legal*  
**AS-4777-09**

**ISSN 1889-836X**

© Copyright SEIOMM

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

E-mail: [revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com](mailto:revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com)

Versión on-line: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>

## Comité de Expertos

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

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

ISSN 1889-836X

Volume 2

Supplement 3

April 2010

*Revista de*

# Osteoporosis y Metabolismo Mineral

- 5 Osteoporosis. Definition. Epidemiology  
Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez MD
- 8 Socioeconomic impact of osteoporosis  
Nogués Solán X, Guerri R, Solé E, Díez-Pérez A
- 12 Identification of patients with a high risk of fracture  
Jódar Gimeno E
- 22 PTH 1-84 in the treatment of osteoporosis  
Sosa Henríquez M, García Santana S, Mirallave Pescador A, González Rodríguez E, González Padilla E, Groba Marco MV

Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez MD

Unidad de Metabolismo Óseo - Servicio de Endocrinología y Nutrición - RETICEF - Hospital Universitario San Cecilio - Granada

# Osteoporosis. Definición. Epidemiología

Correspondencia: Manuel Muñoz-Torres - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Avda. Dr. Oloriz, 16 - 18012 Granada  
Correo electrónico: mmt@ssash.com

## Definición

La osteoporosis es un problema sanitario global cuya importancia va en aumento con el envejecimiento de la población. Se define como un trastorno esquelético sistémico caracterizado por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consecuente incremento de la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas<sup>1</sup>. La resistencia ósea refleja fundamentalmente la unión de densidad y calidad óseas. A su vez, el concepto de calidad pretende integrar todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso, e incluye la microarquitectura, el grado de recambio, acumulo de lesiones o microfracturas y el grado de mineralización<sup>1,2</sup>.

Se trata de un proceso prevenible y tratable, pero la falta de signos de alerta previos a la aparición de fracturas, conlleva que pocos pacientes sean diagnosticados en fases tempranas y tratados de forma efectiva. Así, en algunos estudios se ha comprobado que el 95% de los pacientes que presentan una fractura por fragilidad no presentaba un diagnóstico previo de osteoporosis<sup>3</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1994 unas definiciones basadas en mediciones de masa ósea en columna lumbar, cadera o antebrazo en mujeres postmenopáusicas de raza blanca<sup>4</sup>. Así, se considera como masa ósea normal valores de densidad mineral ósea (DMO) superiores a -1 desviación estándar (DE) con relación a la media de adultos jóvenes ( $T$ -score >-1); osteopenia valores de DMO entre -1 y -2,5 DE ( $T$ -score entre -1 y -2,5); osteoporosis valores de DMO inferiores a -2,5 DE ( $T$ -score inferior a -2,5) y osteoporosis establecida cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas por fragilidad (Tabla 1). También es posible considerar

el  $Z$ -score en grupos de pacientes como niños y adultos jóvenes, que expresa la masa ósea en comparación a la esperada para igual edad y sexo<sup>5</sup>.

## Epidemiología

En 1995 Melton y cols. estimaron la prevalencia de osteoporosis según los criterios de la OMS en mujeres de raza blanca mayores de 50 años, siendo del 15% cuando se mide en una de las tres localizaciones habituales (columna, cadera o muñeca) y del 30% cuando se mide en todas ellas<sup>6</sup>. La prevalencia aumenta con la edad desde el 15% para las edades comprendidas entre 50 y 59 años hasta una prevalencia mayor al 80% para las mujeres con una edad superior a 80 años<sup>7</sup>. Según los datos del estudio NHANES III en varones mayores de 50 años la prevalencia de osteoporosis es de un 8%<sup>8</sup>.

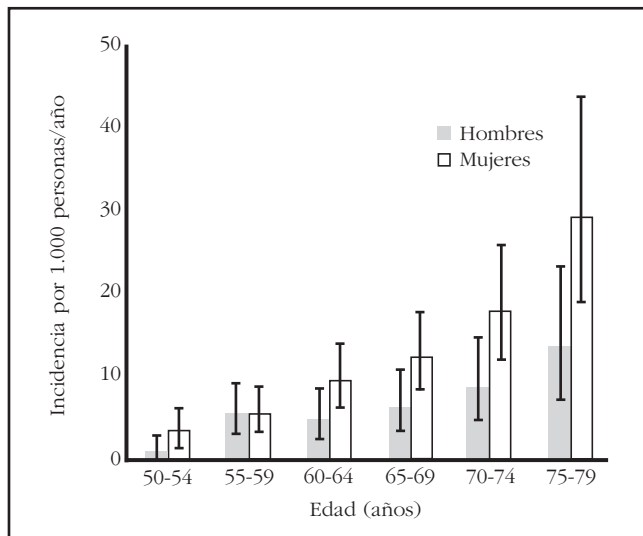
En España se calcula que 2 millones de mujeres y 800.000 varones presentan osteoporosis, en un estudio de Díaz Curriel y cols., en el que se realizó DXA a 1.305 mujeres españolas entre 20 y 80 años, se encontró una prevalencia de osteoporosis en mujeres

Tabla 1. Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS

Valoración	Valor de DMO
Normal	$T$ -score >-1 DE
Osteopenia	$T$ -score entre -1 y -2,5 DE
Osteoporosis	$T$ -score <-2,5 DE

$T$ -score: Valor de DMO comparado con valor medio del adulto joven expresado en términos de desviación estándar (DE)

Figura 1. Incidencia de fractura vertebral en función de edad: Estudio EPOS (Adaptado de Roy DK *et al.*, 2003



>50 años del 26,07% (IC 95%, 22,57-29,57%)<sup>9</sup>. Los estudios en varones indican que la prevalencia es del 8,1% en mayores de 50 años<sup>10</sup> y asciende con la edad hasta el 11,3% en mayores de 70 años<sup>11</sup>.

La consecuencia más directa de la osteoporosis es el incremento de la incidencia de fracturas por fragilidad. Las fracturas osteoporóticas son aquellas localizadas en zonas de baja DMO, o bien aquellas que ocurren tras una caída desde la propia altura. La presencia de fracturas por fragilidad se asocia a un mayor riesgo de presentar nuevas fracturas osteoporóticas, así como a un aumento de la mortalidad y una disminución de la calidad de vida en varones y mujeres<sup>12</sup>. Las fracturas osteoporóticas se pueden presentar en múltiples sitios, pero se consideran típicamente osteoporóticas las fracturas de la extremidad proximal del fémur, distal de radio y vértebras, siendo estas últimas las más frecuentes.

En general la osteoporosis ha sido evaluada midiendo la DMO, que guarda una estrecha correlación con la resistencia del hueso y constituye un buen parámetro de predicción del riesgo de fractura. Sin embargo, la DMO no es el único parámetro que predice el riesgo de fractura ya que también son importantes otros factores como la edad (aumenta con la edad), el sexo (mayor en mujeres), la raza (mayor en blancas caucásicas), las diferencias geográficas (mayor en los países del norte de Europa) y las enfermedades concomitantes. En la actualidad, para decidir cuando iniciar el tratamiento para la osteoporosis, se evalúa no solo la DMO, si no, también el riesgo absoluto de fractura individualizado a 5-10 años, incorporando factores de riesgo independientes de la DMO como la edad, sexo, peso, fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, tabaquismo, consumo de glucocorticoides, ingesta de alcohol y otros<sup>13</sup>.

La osteoporosis del varón representa un importante y creciente problema de salud que se encuentra infradiagnosticada en la población general. Se caracteriza por presentar una morbimortalidad más

elevada con respecto a la mujer y una alta prevalencia de osteoporosis secundaria. Así, en varones menores de 70 años con osteoporosis entre un 40 y un 60% presenta una osteoporosis secundaria. Las causas más importantes cuantitativamente son las asociadas al exceso de alcohol, la inducida por glucocorticoides y el hipogonadismo primario o secundario.

Por causas poco conocidas, la mortalidad hospitalaria por fractura de cadera y fractura vertebral es el doble en varones que en las mujeres (10% frente a 4,7%) y la mortalidad al año de la fractura también es mayor en varones con respecto a mujeres (35-37% frente a 28%). Además, después de una fractura de bajo trauma el riesgo relativo de otra fractura también es mayor en los varones (OR: 3,4; 95% IC: 2,68-4,48) en comparación con las mujeres (OR: 1,95; 95% IC: 1,7-2,25) y la probabilidad de ser estudiado o tratado tras una fractura de cadera es menor en varones (4,5%) que en las mujeres (49,5%)<sup>14-18</sup>. Algunos autores postulan que la mayor prevalencia de comorbilidades y la menor asistencia terapéutica observada en los varones con fractura por fragilidad podría justificar, en parte, este exceso de morbimortalidad.

### Fractura vertebral

La prevalencia de fractura vertebral es difícil de establecer debido a que no existe un consenso sobre la definición radiológica de las deformidades y a que su presentación habitualmente es asintomática. Entre un 20 y 25% de las mujeres mayores de 50 años presentará una fractura vertebral secundaria a osteoporosis según datos de estudios europeos. Las fracturas vertebrales rara vez se presentan en menores de 50 años y aumentan exponencialmente con la edad<sup>19-21</sup>. La incidencia anual se considera del 1% en mujeres de 65 años, 2% en las de 75 años y 3% en las mayores de 85 años. En varones mayores de 50 años es de 5,7 a 6,8/1.000 personas/año lo que equivale aproximadamente a la mitad del observado para mujeres<sup>22</sup>. Las deformidades vertebrales en la radiografía de columna lumbar y dorsal son tres veces más frecuentes que las fracturas de cadera, y solo un tercio de las fracturas vertebrales requieren atención médica.

En estudios en población europea como el *European Prospective Osteoporotic Study* (EPOS) y *European Vertebral Osteoporotic Study* (EVOS), a los 75-79 años de edad, la incidencia de fractura vertebral es de 13,6/1.000 personas/año para varones y de 29,3/1.000 personas/año para mujeres y la incidencia global por edad fue de 10,7/1.000 personas/año en mujeres y 5,7/1.000 personas/año en varones<sup>23-24</sup>. Después de una deformidad vertebral existe un aumento de 7-10 veces para nuevas deformidades vertebrales y la presencia de deformidad vertebral prevalente predice una fractura de cadera incidente con un cociente de riesgo de 2,8-4,5 y este aumenta con el número de deformidades vertebrales<sup>25-27</sup>. (Figura 1).



### Fractura proximal de fémur

Las fracturas de cadera se consideran las fracturas osteopóroticas más importantes por su alta morbimortalidad asociada. En los pacientes con este tipo de fractura menos del 50% se recuperará por completo, el 25% va a necesitar cuidados en su domicilio y un 20% requerirá dependencia continúa posterior a la fractura.

Las fracturas de cadera son más frecuentes en mujeres, con una relación mujer/varón de 3 a 1. La edad más frecuente de aparición es entre los 75 y 80 años. 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 3000/100.000 en mayores de 85 años<sup>28</sup>.

### Fractura distal del radio

La fractura de tercio distal de radio es más frecuente en mujeres, con una relación mujer-varón de 4 a 1. En las mujeres estas fracturas son más frecuentes en la perimenopausia y su incidencia aumenta rápidamente tras la menopausia para estabilizarse a los 65 años. En varones la incidencia permanece prácticamente constante con la edad.

Este tipo de fractura solo requieren hospitalización en menos del 20% de los casos, pero incrementan un 50% el riesgo de fractura de cadera<sup>29,30</sup>.

### Conclusiones

La osteoporosis debe considerarse como un verdadero problema de salud pública lo que justifica la implementación de medidas preventivas y terapéuticas eficaces. Así, el objetivo primario debe ser prevenir la primera fractura y preservar la integridad ósea aumentando la masa ósea y mejorando la calidad de hueso.

### Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.
2. 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):1-24.
3. Castel H, Bonnet DY, Sherf M, Liel Y. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. *Osteoporos Int* 2001;12:7559-64.
4. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO. Technical report series. Ginebra. Suiza 1994.
5. Lewiecki EM, Watts N, Mc Klung M, Petak S, Bachrak L, Sheperd J, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3651-5.
6. Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:175-7.
7. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 2005;353:595-603.
8. Looker AC, Orwell ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-8.
9. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
10. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andía JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int* 2005;16:603-9.
11. Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:59-64.
12. Kanis JA, Odén A, Johnell O, De Laet C, Jonson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fractures. *Bone* 2003;32:468-73.
13. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Late, Jonsson B. Ten years probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-95.
15. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporosis fracture in men and woman: an observational study. *Lancet* 1999;353:878-82.
16. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fracture. *J Bone Miner Res* 2005;20:494-500.
17. Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust* 1997;167:404-5.
18. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513-21.
19. Chrischiller EA, Butter CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis. *Arch Intern Med* 1991;151:2026-32.
20. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota. *J Bone Miner Res* 1992;7:221-7.
21. Roy DK, O'Neill TV, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteopor Int* 2003;14:19-26.
22. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17:716-24.
23. The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17:716-24.
24. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ, et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int*. 1999;9:206-13.
25. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114:919-23.
26. Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2001;12:85-90.
27. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996;11:1010-8.
28. Cooper C, Campion G, Melton JL III. Hip fractures in the elderly: a world wide projection. *Osteoporos Int* 2001;12:136-9.
29. Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alvaaha E, Tuppurainen M, Saarikoshi S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteopor Int* 2000;11:265-70.
30. Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;9:2-8.

**Nogués Solán X, Guerri R, Solé E, Díez-Pérez A**

URFOA (Unitat de Recerca en Fisiopatologia Ossia i Articular) - Institut Municipal d'Investigació Mèdica - RETICEF - Departament de Medicina Interna Hospital del Mar - Universitat Autònoma de Barcelona

# Impacto socioeconómico de la osteoporosis

Correspondencia: X. Nogués Solán - Servicio de Medicina Interna - Hospital del Mar - Passeig Marítim, 25-28 - 08003 Barcelona

Correo electrónico: Xnogues@imas.imim.es

## Introducción

La osteoporosis (OP) se incluye dentro del grupo de enfermedades que constituyen los mayores problemas de salud para el mundo, tanto por su extensión como por sus consecuencias socioeconómicas. En los Estados Unidos de América se calcula que alrededor de 10 millones de personas tienen OP y que cerca de 34 millones estarían en riesgo de padecer una fractura por tener una masa ósea baja<sup>1</sup>. En España se estima que 3 millones de personas sufren OP y que ello condicionaría una incidencia de fractura de cadera de  $6,94 \pm 0,44$  por 1.000 habitantes/año aproximadamente<sup>2</sup>. Sin embargo, es difícil conocer exactamente el alcance global de la OP pues sólo se conoce con exactitud datos de la fractura de fémur, la única que requiere siempre hospitalización. De hecho se podría dividir a las consecuencias de la OP en tres tipos de fractura bien diferenciados: fractura vertebral (FV), fractura de fémur (FF) y fractura no vertebral no de cadera (FNV). La FV tiene el inconveniente que sólo es sintomática en el 30% de los casos, y apenas una tercera parte de las fracturas vertebrales requieren de atención médica específica, el resto son infravaloradas y quedan diagnosticadas de dorsalgias o lumbalgias por artrosis<sup>3</sup>. La FF es la única realmente cuantificable ya que siempre requiere hospitalización, al menos en los países llamados desarrollados, y sus costes pueden ser valorados con mayor exactitud. Las FNV que incluiría fracturas de antebrazo, húmero, clavícula, costillas, tobillo también son muy difíciles de cuantificar pues aunque en algunos casos requieren de intervención quirúrgica la mayoría son atendidos de forma ambulatoria o en urgencias hospitalarias sin ingresos.

## Fracturas vertebrales

Los estudios epidemiológicos como el *European Vertebral Osteoporosis Survey* (EVOS)<sup>4</sup> han permitido mediante la realización sistemática de una radiología realizar una aproximación a la realidad en Europa y específicamente de nuestro país (Tabla 1). Naves y cols.<sup>5</sup> publicó los resultados de una cohorte del estudio EVOS seguida durante 6 años y observaron como la incidencia de la fractura vertebral fue 4 veces mayor a la de cadera. La incidencia de la FV se situaría, según estos estudios, en unas 1.250 casos por 100.000 mujeres.

Todos estos datos reflejan la realidad europea en la que la fractura vertebral tiene una prevalencia del 12% a los 60 años de edad y se incrementa de forma progresiva según la edad hasta alcanzar el 25% a los 75 años en mujeres y el 17% en varones. Estos datos confieren a la FV el hecho de que su mayor incidencia se sitúa en las décadas de los 60 y 70<sup>6</sup> cuando la actividad de la persona es aún importante y por tanto su impacto social y de calidad de vida va a ser relevante.

El mayor impacto sobre la calidad de vida del/la paciente que ha sufrido una FV es que este hecho por sí sólo constituye el mayor factor de riesgo para sufrir una nueva fractura<sup>6</sup>. Desde el punto de vista económico la FV se estimó en un coste global que dependiendo de la edad se situó entre los 90 y 190 millones de dólares en el año 2005 (Tabla 2)<sup>7</sup>. Evidentemente los costes individuales de cada fractura van a depender de los procedimientos que se realicen, ingreso hospitalario, vertebroplastia o cifoplastia etc, además de los costes indirectos ocasionados si la persona afecta es trabajadora activa.



Tabla 1. Incidencia de fracturas de cadera, Colles y vertebral en la población de Oviedo (Naves y cols. Med Clin (Barc) 2000)

	Cadera	Colles	Vertebral
Mujeres	325 (106-757)	793 (411-1.381)	1.250 (648-2.173)
Hombres	140 (17-506)	140 (17-506)	741 (298-1.520)
Total	236 (95-486)	477 (261-798)	985 (594-1.534)

Valores expresados en incidencia de fracturas por 100.000 personas-año (entre paréntesis los intervalos de confianza del 95%)

Un aspecto realmente importante es la morbilidad y el empeoramiento de calidad de vida que causa la FV. La medición de la calidad de vida en osteoporosis y fundamentalmente para fracturas se realiza habitualmente con los cuestionarios de calidad de vida específicos como el *Health-related quality of life* (HRQOL), QUALEFFO o ECOS 16. En el estudio de Hallberg I y cols.<sup>8</sup> pudieron demostrar en una cohorte de 600 mujeres consecutivas con fracturas osteoporóticas de 55-75 años, empeoraron su calidad de vida medida mediante HRQOL a los dos años de la fractura. El principal y más importante efecto de la FV clínica es el dolor que causa, provoca la inmovilización del paciente y el consumo elevado de analgésicos. Además el dolor va a provocar complicaciones respiratorias sobre todo en los/las pacientes con enfermedades pulmonares con el consiguiente aumento de las repercusiones sobre la calidad de vida de los pacientes e incluso incremento en su riesgo de mortalidad. De hecho para cuantificar de alguna forma epidemiológica la repercusión en el individuo que produce la fractura se ha establecido el concepto de pérdida de *Disability Adjusted Life Years* (DALYs). Siguiendo este concepto Johnell y cols.<sup>9</sup> demostraron que en el año 2000 en el que se estima se produjeron más de 9 millones de fracturas osteoporóticas, se perdieron 5,8 millones de DALYs en global lo que representaba más pérdidas que para cáncer (a excepción del de pulmón) o para artrosis.

Respecto a la mortalidad Cauley y cols.<sup>10</sup> analizaron los datos de mortalidad de las mujeres del *Fracture Intervention Trial*, de entre 55 y 81 años, y con un seguimiento medio de 3,8 años. El riesgo relativo ajustado por edad de fallecer tras fractura vertebral clínica fue de 8,64 (IC 95% 4,45-16,74). Recientemente resultados del *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* (CAMO) han demostrado en una cohorte de 7.753 pacientes (2.187 varones y 5.566 mujeres seguidos durante 65 años que la mortalidad de los pacientes que habían sufrido una FV durante el segundo año de seguimiento se incrementaba en 2,7 veces a los 5 años<sup>11</sup>.

### Fractura de fémur

La incidencia de la FF es un índice que traduce la situación en que se encuentra un país respecto a la importancia de la osteoporosis en su territorio. En un estudio epidemiológico se estimó que en 1990 se produjeron en el mundo 1,31 millones de nuevas FF y de ellas 690.382 en Norteamérica, Este de Europa, Japón y Australia y en el mundo habían un total de 4.481.541 personas con alguna discapacidad debido a haber padecido una FF<sup>12</sup>.

En España se ha conocido la incidencia de la fractura femoral en diferentes regiones con una tendencia al incremento en el número de fracturas probablemente debido al efecto del envejecimiento de la población (Tabla 3)<sup>13-17</sup>. Serra y cols.<sup>18</sup> realizaron un estudio longitudinal de la incidencia en cada una de las regiones de España basándose en el registro del Ministerio de Sanidad y Consumo de los años 1996 a 1999. Se registraron en ese periodo un total de 130.414 casos en pacientes mayores de 65 años. Observaron como el 89% de los pacientes con fractura de cadera tenían una edad media de 82 años con una gran variabilidad en la incidencia entre las diversas partes de España pero se aproximaba a los 270 casos por 100.000 habitantes en los varones y 695 por 100.000 en las mujeres mayores de 64 años de edad.

Recientemente en el marco del estudio de Ecografía Ósea en Atención Primaria (ECOSAP) la incidencia de fracturas de fémur en mujeres mayores de 65 años era de 360 casos por 100.000 mujeres-año<sup>19</sup>.

En cuanto a la repercusión económica de la FF, los costes anuales calculados se estiman en 9.000 millones de dólares con unas 300.000 hospitalizaciones por este motivo. En España los costes se podrían cifrar en unos 90.000 euros anuales tan sólo de costes directos de la intervención y hospitalización por FF. Sin embargo se ha de considerar que además de los costes directamente relacionados con la fase aguda de la fractura habría que considerar el coste relacionado con la convalecencia, rehabilitación y gastos indirectos como personal cuidador en domicilio o ingreso en centros y residencias geriátricas, lo que representa un 43% del total del coste global del tratamiento de la FF<sup>7</sup>.

En cuanto a la morbimortalidad de la FF es bien conocida que la mortalidad en su fase aguda, se sitúa alrededor de un 8% dentro del primer mes como consecuencia de complicaciones postoperatorias inmediatas, y una mortalidad al año del 30% y que llega al 38% a los dos años. El estado cognitivo previo del paciente parece ser un factor predictor de mortalidad, por otro lado, si existe demencia o involución senil ésta se ve aun más aumentada tras la fractura de fémur lo que conlleva un mayor deterioro del estado general del paciente<sup>20</sup>.

Lamentablemente y a pesar de todos los esfuerzos realizados durante los últimos años la mortalidad de la FF valorada recientemente en países como Dinamarca sigue siendo muy similar 9% al mes, 15,5% a los 3 meses, 26,5% al año y 36,2% a los dos años<sup>21</sup>.

Tabla 2. Coste en USA según tipo de fractura en el año 2005 (Burge y col. J Bone Miner Res 2007)

Edad	Vértebra	Fémur	Muñeca	Pelvis	Otras	Total
50-64	91	614	130	34	564	1.433
65-74	126	1.045	76	67	318	1.633
75-84	253	3.521	113	253	431	4.601
>=85	193	4.138	58	331	410	5.129

### Fracturas no vertebrales

Hasta no hace mucho tiempo las FNV sin incluir la de cadera parecía que tenían poca relevancia probablemente debido a que la FF era el gran objetivo del tratamiento de la OP. Sin embargo en los últimos años se ha ido concediendo mayor importancia a este tipo de fracturas, sobre todo porque representan el 67% del global de las fracturas osteoporóticas<sup>1</sup>. En España el estudio ECOSAP ha puesto de manifiesto este aspecto y las incidencias de cada tipo de fracturas en la población española reflejan la importancia de las mismas (Tabla 4)<sup>19</sup>.

Sin embargo el coste económico directo e indirecto de este tipo de fracturas es mucho más difícil de precisar, aunque en algunos casos como la fractura de antebrazo o de Colles se han realizado algunas aproximaciones. Así Ohsfeldt y cols.<sup>22</sup> estimaron los costes de la fractura de antebrazo en USA en el año 2003 en 2.688 US \$ por fractura y año. También aquí las repercusiones económicas indirectas debidas por ejemplo al tiempo de baja laboral o de discapacidad secundaria de movimientos por mala consolidación son más difíciles de cuantificar.

En cuanto a la morbilidad y mortalidad de las FNV el tema se complica pues no existen datos sobre el tema de una forma global. Las repercusiones más estudiadas se centran en la fractura de Colles o de antebrazo, es conocida la complicación de síndrome del dolor regional complejo o de la pérdida de fuerza para realizar el agarre con la mano post-fractura. A pesar de ello no se conoce con exactitud su incidencia real tras la misma pero sí se conoce la necesidad de una rehabilitación precoz tras la inmovilización<sup>23</sup>.

### Conclusiones

El impacto socioeconómico de la osteoporosis es realmente importante, desde la prevención de las fracturas, el tratamiento de las mismas hasta las repercusiones posteriores a las fracturas hacen que la enfermedad sea una de las que tengan más impacto sobre el presupuesto global sanitario.

A parte de los datos que se puedan extraer de las compañías farmacéuticas por sus ventas de productos para la osteoporosis, los datos epidemiológicos y las cifras de las diferentes fracturas, sobre todo la de fémur hacen que se considere a la osteoporosis como un problema realmente socio-sanitario del siglo XXI.

Tabla 3. Incidencia de la fractura de cadera en España. Expresado en casos/100.000 habitantes y relación mujer/hombre

	Incidencia global	> 49 años	Relación
Alicante	29		
Barcelona	76,3	225,4	2,9
Salamanca	44,4	132,5	3,0
Sevilla	83		4,7
Madrid	42		2,9
Cantabria	60,6	198	3,4
Gijón	22,0		3,4
Gran Canaria	34,9	161,2	2,8
Valladolid	72,5	264,7	3,2
Asturias	77,6	261,1	3,9

Tabla 4. Incidencia de las principales fracturas no vertebrales no de fémur en la población española según el estudio ECOSAP

Tipo de fractura	Incidencia por 100.000 mujeres/año
Antebrazo	887
Húmero	333
Costillas	180
Pelvis	113
Clavícula	60
Tibia	73
Peroné	120

## Bibliografía

1. Boonen S, Singer AJ. Osteoporosis management: impact of fracture type on cost and quality of life in patients at risk for fracture I. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1781-8.
2. Herrera A, Martínez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* 2006;30:11-4.
3. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992;7:221-7.
4. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
5. Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2000;115:650-3.
6. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16 (Suppl 2): S3-S7.
7. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465-75.
8. Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, Löfman O, Wahlström O, Toss G. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004;15:834-41.
9. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
10. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556-61.
11. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastassiades T, Pickard L, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ* 2009;181:265-71.
12. O. Johnell Æ J. A. Kanis. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:897-902.
13. Sosa M, Arbelo A, Láinez P, Navarro MC. Datos actualizados sobre la epidemiología de la fractura osteoporótica en España. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1998;7:174-9.
14. Olmos JM, Martínez J, García J, Matorras P, Moreno JJ, Gonzalez-Macías J. Incidencia de la fractura de cadera en Cantabria. *Med Clin (Barc)* 1992;99:729-31.
15. Díez A, Puig J, Martínez MT, Díez JL, Aubía J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989;44:382-6.
16. Arboleña LR, Castro MA, Bartolome E, Gervas L, Vega R. Epidemiología de la fractura osteoporótica de cadera en la provincia de Palencia. *Rev Clin Esp* 1997;197:611-7.
17. Nogues X, Díez A, Puig J, Martínez MT, Cucurull J, Supervía A, et al. Cambios en los índices de hospitalización por fractura femoral osteoporótica en Barcelona durante el período 1984-1989. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1997;6:41-4.
18. Serra JA, Garrida G, Vidan M, Maramon E, Branas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en la ancianidad España. *An Med Interna* 2002;19:389-95.
19. Marín F, González-Macías J, Moya R, Onrubia C, Cancelo C, Alvarez S, et al. ECOSAP. Fractura no vertebral por fragilidad en una cohorte de 5.201 mujeres de 65 años o más durante 3 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2006;127:401-4.
20. Knobel H, Díez A, Arnau D, Alier A, Ibáñez J, Campodarve I, et al. Secuelas de la Fractura de fémur en Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1992;98:441-4.
21. Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures. *Osteoporos Int* 2007 Jun;18(6):721-32.
22. Ohsfeldt RL, Borisov NN, Sheer RL. Fragility fracture-related direct medical costs in the first year following a nonvertebral fracture in a managed care setting. *Osteoporos Int* 2006;17:252-8.
23. Watt CF, Taylor NF, Baskus K. Do Colles' fracture patients benefit from routine referral to physiotherapy following cast removal? *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120:413-5.

**Jódar Gimeno E**

Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica - Hospital Quirón Madrid

## Identificación del paciente con alto riesgo de fractura

Correspondencia: Esteban Jódar Gimeno - Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica - Hospital Quirón Madrid - Diego Velázquez, 2 - 28223 Pozuelo de Alarcón - Madrid  
Correo electrónico: ejodar.mad@quiron.es

En un momento en el que hemos avanzado enormemente en el conocimiento de la historia natural de la osteoporosis y de los fármacos que empleamos en su tratamiento, se hace necesario identificar a los pacientes con más riesgo para centrar en ellos los recursos diagnósticos y terapéuticos antes de que su complicación final, la fractura, aparezca. Esto es especialmente relevante en un entorno de recursos finitos donde éstos deben situarse en la población que más se beneficie de ellos. Ocurre además que hoy conocemos también mejor los potenciales riesgos y limitaciones de algunos tratamientos –por ejemplo los anti-catabólicos potentes sobre los que carecemos de datos de seguridad más allá de 10 años de tratamiento, o los anabólicos que se consideran indicados durante un máximo de dos años– por lo que precisamos saber en qué momento de la historia natural de la enfermedad el riesgo global de la paciente es suficientemente relevante para iniciar un tratamiento adecuado.

Además, también en los últimos años, hemos progresado mucho en la comprensión del papel de la baja densidad mineral ósea (DMO) en la génesis de la fractura osteoporótica. Sabemos que las fracturas pueden aparecer en sujetos sin criterios densitométricos de osteoporosis y, a la inversa, muchos pacientes con criterios densitométricos de osteoporosis no sufren fracturas. Esto ha permitido el desarrollo de modelos que integran la información aportada por diferentes factores de riesgo independientes para el desarrollo de fractura osteoporótica con las que calcular el riesgo absoluto de fractura en los próximos años. Esta información sobre el riesgo absoluto de fractura en los próximos 5 o 10 años ha recibido importan-

tes críticas por su imprecisión en algunas poblaciones pero, desde luego, supone un avance a la hora de dar un valor absoluto que es mucho más informativo para los pacientes y para médicos no expertos en osteoporosis que conceptos como el *T-score*, el gradiente de riesgo o el riesgo relativo. También permiten estas fórmulas el cálculo de los umbrales en los que determinadas intervenciones diagnósticas –por ejemplo solicitar una densitometría– o terapéuticas –iniciar un determinado tratamiento– resultan coste-efectivas.

Sucede además que el cribado universal de la osteoporosis mediante densitometría no es factible por una desfavorable relación coste-beneficio por su escasa sensibilidad (ver más adelante). Además, como ya se ha mencionado, el diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis debe establecerse a partir de una valoración integral del riesgo de fractura y no sobre la medida aislada de la DMO<sup>1-8</sup>.

Algunos de los principales determinantes del riesgo de fracturas son:

- El valor de DMO normalizado (*T-score*): por cada desviación estándar (DE) el riesgo relativo de fractura aumenta aproximadamente en un rango de 1,5 a 2,0 veces (2,6 para medidas en la cadera).
- Los marcadores de remodelado, donde se encuentren disponibles, cuya elevación es un factor de riesgo de fractura osteoporótica independiente de la DMO (riesgo relativo 2), aunque no se ha constatado en todos los estudios.
- Los factores de riesgo de fractura osteoporótica independientes de la DMO (Tablas 1 a 3), y cuyo valor predictivo combinado supera al de la medida de DMO (particularmente en la predicción de fractura de cadera)<sup>1,5</sup>; en el caso de las fractu-

Tabla 1. Modelo de factores de riesgo para fractura de cadera entre 9.516 mujeres caucásicas sin considerar historia previa de fractura ni masa ósea (modificado de referencia 5)

Factor	Riesgo relativo (Intervalo de confianza al 95%)
Edad (por cada 5 años)	1,5 (1,3-1,7)
Historia de fractura de cadera materna	2,0 (1,4-1,9)
Aumento de peso desde los 25 años (por cada 20%)	0,6 (0,5-0,7)
Reducción de altura desde los 25 años (por cada 6 cm)	1,2 (1,1-1,4)
Propia percepción del estado de salud (por cada punto*)	1,7 (1,3-2,2)
Antecedente de hipertiroidismo	1,8 (1,2-2,6)
Uso de benzodiazepinas de larga acción	1,6 (1,1-2,4)
Uso de antiepilépticos	2,8 (1,2-6,3)
Consumo de café	1,3 (1,0-1,5)
Ejercicio (caminar regularmente)	0,7 (0,5-0,9)
Mantenerse en pie < 4 horas/día (vs. > 4 horas/día)	1,7 (1,2-2,4)
Incapacidad para levantarse de la silla sin ayuda	2,1 (1,3-3,2)
Reducción de la propiocepción (cuartil inferior)	1,5 (1,1-2,0)
Frecuencia cardíaca > 80 lpm en reposo	1,8 (1,3-2,5)

\*Puntuando desde mala (1 punto) a excelente (3 puntos)

Tabla 2. Riesgo de fractura durante el resto de la vida (A) y en los próximos 5 años (B) en 9.516 mujeres caucásicas (Adaptado de referencia 4)

A	50	60	70	80
<b>Tipo Frx/Edad</b>				
Cadera	14,3%	13,8%	13,6%	12,3%
Muñeca	14,4%	11,5%	7,6%	4,2%
Vertebral	15,0%	14,7%	13,5%	9,2%
Otras	31,2%	27,9%	22,2%	15,6%
B	50	60	70	80
<b>Tipo Frx/Edad</b>				
Cadera	0,2%	0,6%	1,6%	5,2%
Muñeca	1,6%	2,8%	2,8%	2,0%
Vertebral	0,6%	1,5%	2,9%	4,7%
Otras	6,9%	9,6%	10,9%	13,5%

ras no vertebrales resulta además especialmente relevante el riesgo de caída y el tipo de ésta así como los factores de riesgo de caídas (Tabla 4).

- Por último, nunca debe olvidarse que el riesgo individual de fractura que depende, básicamente, de la edad y de la esperanza de vida (Tabla 2).

### Factores de riesgo mayores de osteoporosis

El factor más predictivo del desarrollo de fracturas es la determinación de la DMO<sup>1,4,5</sup>, no obstante otros factores de riesgo como la edad, los antecedentes personales o familiares de fractura (Tabla 3), pueden ser más importantes que la propia medida de la masa ósea para la predicción del riesgo de fractura<sup>1,3-5</sup> (Figura 1).

Aun siendo similares a los de fractura osteoporótica, los factores de riesgo de baja DMO o de pérdida acelerada de DMO tienen un valor muy limitado en la estimación del riesgo concreto de un sujeto (la combinación de factores de riesgo sólo explica un 20-40% de la variabilidad de la masa ósea), en cambio, los factores de riesgo de fractura sí pueden resultar útiles para la identificación de los sujetos con mayor riesgo<sup>1,3-5</sup>.

La *National Osteoporosis Foundation*<sup>5</sup> seleccionó, ya en 1998, cinco factores de riesgo para la fractura de cadera en mujer postmenopáusica caucásica especialmente útiles en la clínica –por tener capacidad pronóstica y por ser accesibles y frecuentes en la población–: presencia de una baja DMO, historia personal de fractura a partir de los 40 años, historia familiar de fractura de cadera, vertebral o de antebrazo en familiares de primer grado, delgadez (cuartil inferior de peso), y consumo de tabaco.

Como ya se ha avanzado, recientemente la Universidad de Sheffield, con el apoyo de la OMS, ha liberado una escala de riesgo para el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los siguientes 10 años<sup>9</sup> (FRAX<sup>TM</sup>) basado en factores de riesgo predictivos y ajustado por la tasa de fracturas osteoporóticas de diferentes países, entre ellos el nuestro. Además ese cálculo puede hacerse sin conocer el valor de DMO y con una simple serie de datos clínicos (Tabla 5, Figura 2).

Aun más recientemente, profesores de estadística de la Universidad de Nottingham ha publicado otro modelo de cálculo de riesgo absoluto de fractura a 5 o 10 años (QFracture<sup>TM</sup>) desarrollado y testado en el ámbito de la atención primaria de Inglaterra y Gales<sup>10</sup>. Incluye un mayor número de antecedentes médicos y no usa la DMO (Tabla 6, Figura 2).

### Escalas de riesgo de baja masa ósea

Se han desarrollado múltiples instrumentos para valorar el riesgo de osteopenia o de osteoporosis con alta-media sensibilidad pero con baja especificidad. Para predicción de baja masa ósea (Tabla 7), los cuestionarios mejor validados incluyen el test ORAI de 3 ítems<sup>11</sup> y el test SCORE de 6 ítems<sup>12</sup>. La NOF también recomienda valorar los pacientes con alguno de los factores de riesgo mayores:



Tabla 3. Factores de riesgo de fractura (Modificado de Referencias 1 y 2)

	<b>Riesgo alto</b> (R. relativo > 2)	<b>Riesgo moderado</b> (R. relativo 1 a 2)
<b>Parcial o totalmente independientes de DMO</b>	Edad  Antecedentes personales de fracturas osteoporóticas. Antecedente familiar de fractura de fémur  Bajo peso corporal (IMC < 20)  Glucocorticoides ( $\geq 3$ meses con $\geq 7,5$ mg/día de prednisona)  Recambio óseo elevado	Diabetes  Tabaquismo  Incapacidad para levantarse de una silla  Ingesta elevada de alcohol ( $\geq 3$ medidas al día)  Hipertiroidismo
<b>Dependientes de DMO</b>	Hipogonadismo en el varón  Hiperparatiroidismo primario  Anorexia nerviosa  Inmovilización prolongada  Síndrome de malabsorción	Sexo femenino  Menopausia precoz (< 45 años)  Amenorrea primaria y secundaria  Artritis reumatoide  Déficit de Vitamina D  Ingesta baja de Calcio (<500-850 mg/día)

edad  $\geq 65$ , IMC < 22 kg/m<sup>2</sup>, historia personal o familiar de fractura osteoporótica o tabaquismo. En su última actualización, también se inclinan por el uso de la herramienta FRAX<sup>TM</sup> para la valoración del riesgo absoluto de fractura, especialmente en personas sin criterios densitométricos de osteoporosis.

Recientemente, en nuestro país, se ha revisado el rendimiento de cuatro escalas para seleccionar pacientes con baja masa ósea (ORAI, OST, OSIRIS y *Body Weight Criterion* BWC)<sup>13</sup> en una serie de 665 mujeres postmenopáusicas con una edad media de 54,2  $\pm$  5,4 años. Según las escalas, la densitometría estaría indicada en el 45% (ORAI), 46% (OST), 37% (OSIRIS) y 70% (BWC) de las

Tabla 4. Factores de riesgo de caída (Modificado de Referencia 6)

<b>Factores</b>
Alteración de la movilidad  Alteración del equilibrio  Enfermedades neuromusculares o musculoesqueléticas  Edad  Alteraciones visuales  Enfermedades neurológicas o cardíacas  Antecedente de caídas  Medicaciones  Alteración cognitiva

pacientes. La sensibilidad de las escalas aumentó con la edad y resultó máxima para BWC (> 83%) y mínima para OSIRIS (apenas un 58%), resultando intermedias las sensibilidades de las escalas OST (69,2%) y ORAI (69,2%).

No obstante, la aplicación de estas reglas de decisión clínica para seleccionar pacientes candidatas a valoración de masa ósea ha puesto de manifiesto, en general, una escasa capacidad predictiva y la necesidad de validar localmente cualquiera de estas escalas. También se ha valorado la correlación de estas escalas con la presencia de fracturas osteoporóticas (mejor para ORAI y ABONE), siendo esta relación, en cualquier caso, baja.

Hoy en día, tras la disponibilidad del cálculo del riesgo absoluto de fractura con la herramienta FRAX<sup>TM</sup> o QFRACTURE<sup>TM</sup> (ver más adelante), parece más recomendable solicitar una densitometría en aquellos sujetos que presenten un riesgo de fractura a 10 años significativo aunque no suficientemente elevado para justificar su tratamiento inmediato. Por lo tanto, desde el punto de vista del diagnóstico de osteoporosis, se debe solicitar una densitometría cuando la información que aporte sea relevante para indicar o seleccionar el tratamiento más adecuado.

### Escalas de riesgo de fractura osteoporótica

Existen diferentes escalas para la predicción de la presencia de fracturas vertebrales no diagnosticadas así como para el cálculo del riesgo futuro de fractura. La mayoría de ellas se han desarrollado a partir de los datos de grandes ensayos clínicos o de cohortes clásicas. Esto pone de manifiesto la necesidad de que sean validadas en las poblaciones locales antes de aplicarlas de forma generalizada.



Tabla 5. Variables incluidas en la escala FRAX™ para el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los siguientes 10 años (Modificado de referencia 9)  
(Disponible en [http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool\\_SP.jsp?locationValue=4](http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool_SP.jsp?locationValue=4))

Edad	El modelo acepta edades entre 40 y 90 años. Si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará probabilidades a 40 y 90 años, respectivamente
Sexo	Hombre o mujer. Introduzca lo que corresponda
Peso	Deberá introducirse en kg
Estatura	Deberá introducirse en cm
Fractura previa	Una fractura previa hace referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido. Tanto clínicas como morfológicas. Introduzca sí o no
Padres con fractura de cadera	Preguntas sobre la historia de fractura de cadera en la madre o padre del paciente. Introduzca sí o no
Fumador activo	Introduzca sí o no, dependiendo de si el paciente fuma tabaco en la actualidad
Glucocorticoides	Introduzca sí o no si el paciente está actualmente expuesto a glucocorticoides orales o ha estado expuesto a glucocorticoides orales durante más de 3 meses, con una dosis diaria de 5 mg o más de prednisolona (o dosis equivalentes de otros glucocorticoides) (ver también notas sobre factores de riesgo)
Artritis reumatoide	Introduzca sí, en caso de que el paciente tenga diagnóstico confirmado de artritis reumatoide. De lo contrario, introduzca no
Osteoporosis secundaria	Introduzca sí, en caso de que el paciente tenga un trastorno asociado estrechamente con osteoporosis. Esto incluye diabetes tipo 1 (insulinodependiente), osteogénesis imperfecta en adultos, hipertiroidismo crónico no tratado, hipogonadismo o menopausia prematura (< 45 años), malnutrición crónica o malabsorción y enfermedad crónica del hígado
Alcohol, 3 o más dosis por día	Introduzca sí, en caso de que el paciente beba 3 o más dosis de alcohol por día. Una dosis de alcohol varía ligeramente entre países de 8-10 g de alcohol. Esto equivale a una caña de cerveza (285 ml), una copa de licor (30 ml), una copa de vino de tamaño mediano (120 ml), ó 1 copa de aperitivo (60 ml)
Densidad Mineral Ósea (DMO)	La DMO del cuello femoral se introduce como <i>T-score</i> o <i>Z-score</i> . Se deberá dejar el campo en blanco para pacientes sin determinación de DMO. (La técnica y lugar de exploración se refiere a la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) en el cuello femoral. Las escalas <i>T-score</i> se basan en valores de referencia establecidos por la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES por sus siglas en inglés) para mujeres de 20 a 29 años. Estos mismos valores absolutos se utilizan para los hombres. A pesar de que el modelo está basado en la DMO de cuello femoral, se considera que en mujeres la cadera total también predice de forma similar el riesgo de fractura)

Tabla 6. Variables incluidas en la escala QFRACTURE™ para el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los siguientes 10 años (Modificado de referencia 10) (Disponible en <http://www.clinrisk.co.uk/qfracture/>)

Variable	Para ambos sexos
Edad	El modelo acepta edades entre 35 y 85 años. Si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará probabilidades a 35 y 85 años, respectivamente
Índice de Masa Corporal	Expresado como kg/m <sup>2</sup>
Tabaquismo	No fumador, ex-fumador, fumador poco, moderado o muy fumador
Consumo de alcohol	Trivial (< 1 medida al día), escaso (2-3 medidas al día), moderado (4-6 medidas al día), importante (7-9 medidas al día), muy importante (> 9 medidas al día)
Artritis reumatoide	Si/no
Enfermedad cardiovascular	Si/no
Diabetes tipo 2	Si/no
Asma	Si/no
Uso de antidepresivos tricíclicos	Positivo si más de 2 prescripciones en los últimos 2 meses
Uso de corticosteroides	Positivo si más de 2 prescripciones en los últimos 2 meses
Antecedentes de caídas	Si/no
Hepatopatías crónicas	Si/no
Variable	Sólo en mujeres
Uso de terapia hormonal sustitutiva	Equinos o no, balanceados con progestágenos o no, continuos o intermitentes, alta o baja dosis, tibolona
Antecedente paternos de fractura de cadera	Si/no
Clínica climatérica (sequedad vaginal, sofocos)	Si/no
Malabsorción intestinal (incluyendo E. Crohn, colitis ulcerosa, enf. celiaca, esteatorrea, síndrome de asa ciega)	Si/no
Otras endocrinopatías (tirotoxicosis, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing)	Si/no

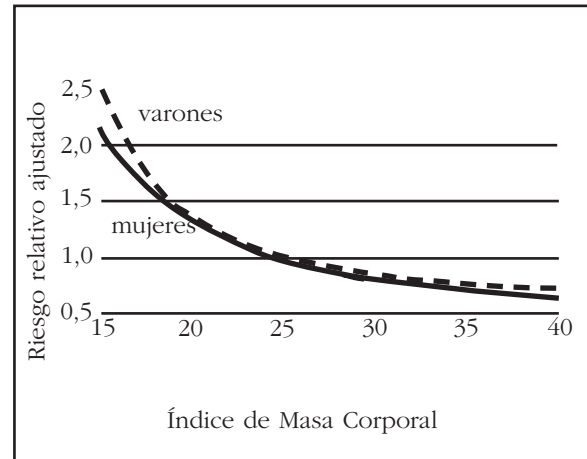
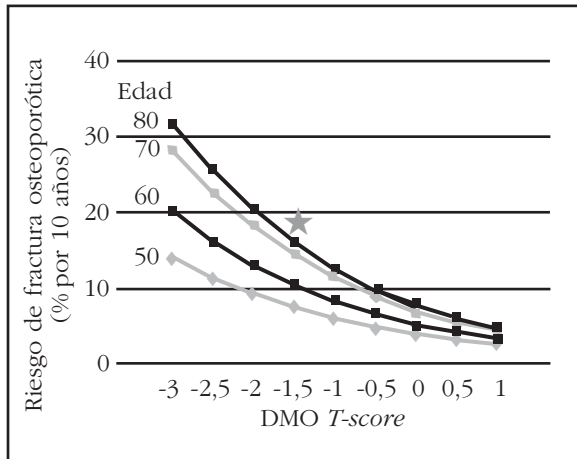
Por ejemplo disponemos de escalas derivadas del estudio FIT (*Fracture Intervention Trial*) de predicción de **fractura vertebral no diagnosticada**<sup>14</sup> (antecedentes de fractura vertebral (+6 puntos), de fractura no vertebral (+1 punto), edad (+1 para 60-69, +2 para 70-79; +3 para > 80 años), pérdida de altura (+1 para 2-4 y +2 para > 4 cm) y haber sido diagnosticado de OP (+1 punto), con un punto de corte de 4 puntos, identifica al 60-65% de las mujeres con fractura vertebral (sensibilidad) con una especificidad del 68-70%); también de la cohorte del estudio de fracturas osteoporóticas (SOF), el índice FRACTURE<sup>15</sup> que ha sido validado en Europa calcula el riesgo de **fractura vertebral, de cadera y no vertebral** (DMO expresada en *T-score* si es que se conoce (+1 punto para valores entre -1 y -

2; +2 puntos entre -2 y -2,5; +3 puntos si < -2,5), existencia de fracturas a partir de los 50 años (+1 punto), el peso inferior o igual a 57 kg (+1 punto), el tabaquismo (+1 punto), necesidad de emplear los brazos para levantarse de una silla (+2 puntos), edad (+1 punto para 65-69, +2 para 70-74; +3 para 75-79; +4 para 80-84, +5 para ≥ 85 años); el punto de corte es ≥ 6 puntos o 4 puntos si la DMO no es conocida), vertebral y no vertebrales.

*The OFELY Study*<sup>8</sup> identificó predictores independientes de **fracturas osteoporóticas** en mujeres (672) postmenopáusicas sanas (edad ≥ 65 años, caídas previas, DMO de cadera total ≤ 0,736 g/cm<sup>2</sup>, fuerza en la mano izquierda ≤ 0,6 bar, historia materna de fractura, baja actividad física y antecedente de fractura por fragilidad).

Figura 1. Panel izquierdo. Influencia de la edad, como factor de riesgo independiente de la densidad mineral ósea (DMO) sobre el riesgo de fractura. La estrella muestra el elevado riesgo que confiere la presencia de fractura (paciente de 60 años con  $T$ -score  $-1,5$ —osteopenia— y fractura prevalente). Modificado de Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B, *et al.* Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12: 989-995.

Panel derecho: Influencia del índice de masa corporal (IMC) sobre el riesgo de fractura en ambos sexos. El bajo IMC se asocia a riesgo de fractura de forma claramente independiente. Modificado de Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009; 339: b4229



También se ha desarrollado un modelo de predicción de fractura osteoporótica (**cadera, muñeca o antebrazo, costilla y vértebra**) en mujeres con osteopenia densitométrica ( $T$ -score en hueso periférico  $\leq -1,8$ , mala percepción del estado de salud y escasa movilidad) que identifica a un subgrupo de población que casi duplica el riesgo de fractura (4,1% vs. 2,2%)<sup>15</sup>.

Para el cálculo del riesgo de **fractura no vertebral** (cadera, pierna, pelvis, muñeca, húmero y clavícula), a partir de 2.546 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo incluidas en las ramas placebo de los ensayos clínicos pivotales de risedronato a 3 años vista, se encontraron seis factores altamente predictivos de este tipo de fracturas (existencia de una fractura no vertebral prevalente —a la entrada en el estudio—, número de fracturas vertebrales presentes, concentración sérica de 25(OH) vitamina D, edad, talla y  $T$ -score del cuello femoral)<sup>16</sup>.

Los datos del *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* (CaMos) han permitido generar otro modelo para identificar el riesgo de **fracturas vertebrales y no vertebrales** en 5.143 mujeres postmenopáusicas<sup>17</sup>. Los factores de riesgo para los principales tipos de fractura no vertebral (muñeca, cadera, húmero, pelvis o costillas) en un modelo multivariante fueron la calidad de vida, DMO de cuello femoral, fractura de antebrazo previa y pérdida de peso.

También se dispone de otro algoritmo predictivo de **fractura de cadera** a 5 años obtenido a partir de 93.676 mujeres de la cohorte observacional del estudio WHI, validado por 68.132 mujeres que participaron en el ensayo clínico y testado en las 10.750 mujeres de ese mismo estudio que tenían

an medidas de DMO, aunque debe recordarse que entre los criterios de entrada en este estudio no se incluía la osteoporosis. Las variables predictivas fueron la edad (la mayoría de las mujeres tenían entre 60 y 69 años cuando entraron en el estudio), la auto-percepción del estado de salud, el peso, la talla, la etnia o raza, el ejercicio físico auto-reportado, los antecedentes personales y familiares de fractura, el tabaquismo, el uso de corticosteroides y la diabetes en tratamiento<sup>18</sup>.

Con datos del *The EPIDOS prospective study*<sup>19</sup> se obtuvo información de los factores clínicos de riesgo para identificar entre mujeres ancianas ( $n=1.588$ ) con bajo peso ( $< 59$  kg) y baja DMO ( $T$ -score entre  $-3,5$  y  $-2,5$ ) aquellas con mayor riesgo de **fractura de cadera** (riesgo dos veces mayor que el riesgo medio de mujeres de edad similar identificadas por: edad, antecedente de caídas, capacidad de caminar en tandem (equilibrio dinámico), la velocidad al caminar y la agudeza visual, con una sensibilidad para fractura de cadera del 37% y una especificidad del 85%).

Kanis y cols.<sup>4</sup> estudiaron los factores clínicos de riesgo de **fracturas de cadera y otras fracturas osteoporóticas** en hombres y mujeres mayores de 50 años a partir de la información de nueve grandes estudios epidemiológicos y validaron sus resultados en otros once estudios. Entre sus resultados destaca que los modelos predictores de fractura de cadera fueron mejores que los de otro tipo de fracturas osteoporóticas, que la DMO fue el más potente predictor de fracturas de cadera, que la DMO y los factores de riesgo clínicos predecían mejor las fracturas de cadera entre población joven (50-60 años) que entre población anciana

(80-90) o que en la fractura de cadera, la información clínica no mejoraba la predicción de riesgo de modelos basados sólo en DMO.

En la predicción de **fractura de antebrazo distal** a partir del estudio prospectivo Kuopio<sup>20</sup> en 11.798 mujeres perimenopáusicas (estudio *Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention* OSTPRE), resultaron ser predictores independientes durante un seguimiento de cinco años la fractura de muñeca previa, estatus postmenopáusico, edad y nuliparidad. Sin embargo su sensibilidad y especificidad era baja.

También se ha intentado estimar el riesgo de **fractura de antebrazo distal y húmero proximal** a partir de los datos del *Study of Osteoporotic Fractures*<sup>21</sup>. Otros factores asociados a un mayor riesgo de fractura de antebrazo independientes de la DMO fueron: pobre agudeza visual, número de caídas y caminar con frecuencia. Los factores que se asociaron de manera independiente con un aumento del riesgo de fractura de húmero proximal fueron: reciente merma del estatus de salud, diabetes mellitus en tratamiento con insulina, caminar con poca frecuencia e indicadores de debilidad neuromuscular. Los datos parecen por lo tanto apoyar la hipótesis de que las fracturas de antebrazo distal con frecuencia ocurren tras una caída en mujeres con baja DMO relativamente sanas, activas y con buena función neuromuscular, mientras que las fracturas de húmero proximal se producen con más frecuencia como resultado de una caída en mujeres con baja DMO, con peor estatus de salud, menos activas que la media y con peor función neuromuscular.

### Cálculo de riesgo absoluto de fractura

El uso de la DMO aislada informa de sólo una parte del riesgo de fractura que es claramente multifactorial como resulta evidente al considerar que la pérdida de DMO entre los 50 y los 90 años predice un riesgo relativo de 4 para fractura de cadera, mientras que la incidencia real de ésta aumenta unas 30 veces en ese periodo. A los 50 años hasta un 5% de mujeres tienen osteoporosis pero sólo el 20% de ellas sufrirán realmente alguna fractura en los siguientes 10 años –lo que significa un escaso valor predictivo positivo–. Además la sensibilidad es también baja, puesto que más del 95% de las fracturas por fragilidad aparecen en mujeres sin criterios densitométricos de osteoporosis<sup>9,22</sup>. La escasa sensibilidad de la densitometría y su coste hacen inviable su uso como cribado poblacional en la menopausia reciente.

La información aportada por los factores de riesgo independientes de la DMO mejora la sensibilidad para cualquier valor elegido de especificidad<sup>22</sup>. Se ha podido mostrar y validar en otras poblaciones que, en el caso de la fractura de cadera, el gradiente de riesgo asociado a la presencia de factores de riesgo clínicos es similar al de la densitometría como única fuente de información. Esto implica que la valoración del riesgo puede mejorarse con la integración de los factores de riesgo clínicos tanto si se dispone de valores de DMO como si no<sup>9,22</sup>.

Figura 2. Panel superior: Herramienta FRAX<sup>®</sup> para el cálculo del riesgo absoluto de fractura en los siguientes 10 años desarrollada bajo el auspicio de la OMS. (Disponible en [http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool\\_SP.jsp?locationValue=4](http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool_SP.jsp?locationValue=4)).

Panel Inferior: Herramienta QFracture<sup>™</sup> desarrollada en el Reino Unido para estimar el riesgo individual de fractura de cadera u osteoporótica mayor (cadera, vertebral, radio distal) en los siguientes 5 o 10 años (Disponible en <http://www.clinrisk.co.uk/qfracture/>)

Además, ya se ha comentado que es preciso conocer el riesgo absoluto de fractura del paciente, puesto que resulta más informativo sobre el riesgo real de sufrir una fractura en los siguientes años y, además, resulta un concepto más fácil y sencillo para los pacientes y los clínicos que otras medidas como el *T-score*, los gradientes de riesgo o el riesgo relativo<sup>9</sup>.

Tabla 7. Escalas para la detección de pacientes con alto riesgo de osteoporosis

Escala	Punto de corte	Factores de riesgo/Puntuación
NOF ( <i>National Osteoporosis Foundation</i> )	$\geq 1$	Un punto por: edad > 65, IMC < 22, Hª familiar, Hª personal, tabaquismo
SCORE ( <i>Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation</i> )	$\geq 6$	+5 para NO afroamericanos, +4 si AR, +4 por cada Frx OP (máximo 12 puntos), +1er dígito de la edad x 3, +1 si NO THS, -peso en libras/10 (redondeado a número entero)
ORAI ( <i>Osteoporosis Risk Assessment Instrument</i> )	$\geq 9$	Edad: $\geq 75$ : +15, 65-75: +9, 55-65: +5; Peso < 60 kg: +9; NO THS: +2
ABONE ( <i>Age, Body Size, No Estrogen</i> )	$\geq 2$	Un punto por: edad > 65, peso < 63,5 kg, NO THS o ACO
OST-T ( <i>Osteoporosis Self-assessment Tool</i> )	Riesgo medio (>-9) o alto (>20)	Edad (años) - peso (kg)
ORACLE	0,27	QUS falange, edad, IMC, uso de THS, Frx a partir de 45 años
OSIRIS	$\geq 1$	Edad: años x -2 (quitar último dígito) Peso: kilos x +2 (quitar último dígito) Uso de THS/ +2 Frax de baja energía/-2

IMC: Índice de masa corporal; AR: Artritis reumatoide; Frx: Fractura; OP: Osteoporosis, THS: Terapia hormonal sustitutiva. THS: Terapia estrogénica sustitutiva. ACO: Anticonceptivos orales

### El índice FRAX™

Un equipo de la Universidad de Sheffield liderado por el Prof. Kanis y con auspicio de la Organización Mundial de la Salud, comenzó hace años a identificar los factores de riesgo relevantes a partir de nueve cohortes poblacionales prospectivas: *Rotterdam Study*, *European Vertebral Osteoporosis Study*, más tarde *European Prospective Osteoporosis Study* (EVOS/EPOS), *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* (CaMos), así como los estudios de *Rochester*, *Sheffield*, *Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study* (DOES), una cohorte de Hiroshima y dos de Gothenburg. Con la información obtenida se ha generado una herramienta para el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los siguientes 10 años<sup>9</sup> (FRAX™) basado en factores de riesgo predictivos y ajustado por la tasa de fracturas osteoporóticas de diferentes países (Figura 2). Este cálculo puede hacerse sin conocer el valor de DMO y con una simple serie de datos clínicos (Tabla 5). La adecuación predictiva de estas variables para el cálculo del índice FRAX había sido identificada por meta-análisis previamente. Las fracturas se identificaron por auto-reporte en 3 cohortes y mediante registros médicos en el resto.

Se generaron 4 modelos de cálculo de riesgo absoluto de fractura a 10 años que no incluyen el de fractura no vertebral: de cadera con o sin DMO conocida y de otras fracturas osteoporóticas mayores (vertebral clínica, antebrazo y húmero proximal) con o sin DMO conocida en los que la frac-

tura y la muerte del sujeto se computaron mediante una regresión de Poisson como funciones de riesgo continuas. La incidencia de fracturas se ajustó para algunos países, entre ellos el nuestro.

El modelo tiene indiscutibles ventajas: la disponibilidad tanto de tablas para descargar de la web como de una calculadora *on-line* que en unos pocos segundos permite obtener el valor del riesgo absoluto, el uso de la regresión de Poisson que soluciona algunos problemas en cuanto al marco temporal (10 años), el uso combinado de diferentes cohortes, el cómputo del momento de aparición de la fractura o de la muerte... El modelo FRAX contempla además todas las causas de muerte así como el impacto de los factores de riesgo de osteoporosis sobre otras causas de muerte (por ejemplo: el tabaco y la muerte cardiovascular). No obstante también presenta debilidades: como en la mayoría de los estudios poblacionales puede haber un sesgo de respuesta al excluir a los sujetos más enfermos y con mayor riesgo de fractura. Hay también limitaciones derivadas de las propias cohortes empleadas en cuanto a la categorización y recogida de las fracturas o de los factores de riesgo –como el uso del IMC que se puede ver afectado por la reducción de talla que causan las fracturas vertebrales– en vez del peso, en diversos países –incluido el nuestro– se ha reportado que el índice infraestima (hasta en el 50%) la tasa de fracturas real, a pesar de que también se ha clamado contra el elevado porcentaje de sujetos para los que el modelo indicaría tratamiento<sup>23</sup>.



### El índice QFRACTURE™

Como se ha mencionado previamente, muy recientemente, se ha publicado un Nuevo algoritmo de riesgo de fractura (QFractureScores) para la estimación del riesgo individual de fractura de cadera u osteoporótica a 10 años<sup>10</sup>. A partir de los datos de 357 consultorios de atención primaria en Inglaterra y Gales se generó un modelo validado en otros 178 consultorios. La cohorte incluyó 1.183.663 mujeres y 1.174.232 varones entre 35 y 85 años. En esta cohorte se identificaron una serie de variables en su mayoría clínicas altamente predictivas e independientes asociadas al riesgo de fractura (Tabla 6, Figura 2). Algunas de esas variables, sólo resultaron predictivas en mujeres, a pesar de que el algoritmo de riesgo de fractura de cadera mostró un mejor rendimiento en varones que en mujeres y explicó un 63,94% de la variabilidad en mujeres y un 63,19% en varones. Comparado con FRAX™, los estadísticos de contraste resultaron similares o mejores con este nuevo algoritmo frente al FRAX™.

Tanto este algoritmo como el previo permiten calcular el riesgo absoluto a 10 años en ambos sexos aunque mientras que QFracture es válido entre los 30 y 85 mientras que FRAX lo es para 40-90 años. FRAX incluye en el modelo las fracturas de húmero junto a las de cadera, vertebral o radial distal que incluye QFracture. QFracture ha sido desarrollado y validado en una única población representativa y muy amplia procedente de atención primaria, mientras que FRAX se ha generado y validado a partir de diferentes cohortes de ensayos clínicos o estudios prospectivos en diferentes momentos temporales. QFracture, además, hace una valoración más detallada de la ingesta de tabaco y alcohol cuyos efectos han demostrado ser dosis dependientes e incluye más factores de riesgo clínicos por lo que puede dar una valoración más individualizada del riesgo de fractura. Destaca la recogida de las caídas y la valoración detallada del tipo de terapia hormonal sustitutiva junto a otros antecedentes médicos (enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, hepatopatía...) y tratamientos concomitantes (antidepresivos tricíclicos). Por otra parte, QFracture está aún pendiente de ser validado y calibrado para otras poblaciones, especialmente fuera del Reino Unido.

Entre sus ventajas se encuentra la ausencia de datos de laboratorio o de medida de DMO (puesto que no suele constar en las historias clínicas la fuente de la cohorte), por lo que puede usarse para auto-valoración del riesgo así como para hacer una búsqueda oportunista de los pacientes en mayor riesgo.

Las principales críticas a estos modelos se dirigen a su uso como herramienta para establecer criterios de indicación de tratamiento o de evaluación densitométrica. Resulta por lo tanto previsible un potencial impacto de estos modelos sobre el reembolso de las densitometrías y de los tratamientos. Lo que hasta el momento parece claro es la ausencia de estudios que hayan mostrado prospectivamente la precisión del instrumento y, lo

que es más importante, la incapacidad mostrada hasta la fecha para demostrar la eficacia de los fármacos anti-osteoporóticos de que disponemos en sujetos seleccionados sólo en base a factores de riesgo o incluso en sujetos con osteopenia. Además, para algunos, la mejoría predictiva de los modelos con factores de riesgo es escasa, especialmente en el caso de fracturas de cadera en mayores de 70 años y en fracturas no vertebrales<sup>24,26</sup>.

No obstante, estas herramientas de cálculo son un claro avance en el reconocimiento del riesgo absoluto como factor clave para guiar a médicos y a pacientes en la toma de decisiones como la necesidad de pruebas complementarias accesorias o la indicación y necesidad de tratamiento farmacológico. Uno de los puntos más polémicos será situar los umbrales de intervención. En este sentido se han propuesto unos puntos de corte de riesgo absoluto del 20% para fracturas osteoporóticas mayores y del 3% para fractura de cadera, aunque con el empleo de fármacos genéricos de bajo coste, al menos en el Reino Unido, un punto de corte mayor al 7% para fracturas mayores podría ser coste-efectivo. QFracture nos propone, en cambio, los puntos de corte derivados del percentil 90 de riesgo situado en el 8,75% en varones y 8,75% en mujeres.

En conclusión, como se recoge en la Guía de Práctica Clínica de la SEIOMM<sup>1,2</sup> o la Guía Europea<sup>6</sup>, la estrategia de búsqueda de casos de osteoporosis recomendada sigue siendo la búsqueda oportunista, en la que también esta puede colaborar<sup>25</sup>, aunque algunos autores<sup>24,26</sup> han realizado una crítica razonable a los modelos de predicción del riesgo de fractura osteoporótica basándose en que la asociación estadística no presupone capacidad discriminativa, en su escasa capacidad predictiva y en la ausencia de pruebas de la eficacia del tratamiento en sujetos seleccionados sólo por factores de riesgo. En cualquier caso, los pacientes con antecedentes personales y familiares de fractura, delgados y añosos, muestran un elevado riesgo de fractura en cualquiera de las escalas y modelos que hemos comentado.

### Bibliografía

1. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp 2008;20(Supl 1):S1-S24.
2. Comité de Expertos de la SEIOMM. Guías de Práctica Clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Rev Osteopor Meb Min 2009;1:53-60.
3. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: A review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137:529-41.
4. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int 2007;18:1033-46.



5. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. *Osteoporos Int* 8 1998;10:S001-S080.
6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
7. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519-28.
8. Albrand G, Muñoz F, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003;32:78-85.
9. 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.
10. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009;339 b4229.
11. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 2000;162:1289-94.
12. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care* 1998;4(1):37-8.
13. Martínez-Aguilá D, Gomez-Vaquero C, Rozadilla A, Romera M, Narváez J, Nolla JM. Decision rules for selecting women for bone mineral density testing: Application in postmenopausal women referred to a bone densitometry unit. *J Rheumatol* 2007;34:1307-12.
14. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519-28.
15. Miller PD, Barlas S, Brennehan SK, Abbott TA, Chen YT, Barrett-Connor E, et al. An approach to identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture. *Arch Intern Med* 2004;164:1113-20.
16. Roux C, Briot K, Horlait S, Varbanov A, Watts N, Boonen S. Assessment of non-vertebral fracture risk in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2007;66:931-5.
17. Papaioannou A, Joseph L, Ioannidis G, Anastassiades T, Brown JP, Hanley DA, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2005;16:568-78.
18. Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, Watts N, Wactawski-Wende J, Jackson RD, et al. Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2007;298:2389-98.
19. Dargent-Molina P, Douchin MN, Cormier C, Meunier PJ, Bréart G. EPIDOS Study Group. Use of clinical risk factors in elderly women with low bone mineral density to identify women at higher risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 2002;13:593-9.
20. Honkanen RJ, Honkanen K, Kröger H, Alhava E, Tuppurainen M, Saarikoski S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteoporos Int* 2000;11:265-70.
21. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. *Am J Epidemiol* 1992;135:4777-89.
22. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2002;30:251-8.
23. Berry SD, Kiel DP, Donaldson MG, Cummings SR, Kanis JA, Johansson H, et al. Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2009 Nov 25. [Epub ahead of print].
24. Browner WS. Predicting Fracture Risk: Tougher Than It Looks. *BoneKEy* 2007;4:226-30.
25. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:1395-408.
26. Leslie WD, Hans D. On Lumpers and Splitters: The FRAX Debate Continues. *J Bone Miner Res* 2009;24:1989-92.

**Sosa Henríquez M<sup>1,2</sup>, García Santana S<sup>1</sup>, Mirallave Pescador A<sup>1</sup>, González Rodríguez E<sup>1</sup>, González Padilla E<sup>1</sup>, Groba Marco MV<sup>1</sup>**

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Las Palmas de Gran Canaria

2 Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria

## La PTH 1-84 en el tratamiento de la osteoporosis

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

### **Introducción: Bases fisiopatológicas del tratamiento anabolizante de la osteoporosis**

El tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, consiste inicialmente en una serie de medidas no farmacológicas que pueden ser aplicadas a todos los pacientes, como aumentar en lo posible el ejercicio físico, especialmente el de carga, una dieta equilibrada con una adecuada cantidad de calcio y vitamina D, una exposición solar de 10 minutos diarios, lejos de las horas de más insolación, además de suprimir el hábito tabáquico y prevenir las caídas<sup>1,2</sup>. Sin embargo, las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis o con alto riesgo de desarrollarla a estas medidas deben añadirse medidas farmacológicas.

Cronológicamente, los primeros fármacos desarrollados para el tratamiento de la osteoporosis fueron los antirresortivos. Entre ellos los estrógenos<sup>3-6</sup>, la calcitonina<sup>7</sup> y los primeros bifosfonatos, como el etidronato<sup>8,9</sup>. Todos ellos tenían una base fisiopatológica plausible y era la constatación de que en la osteoporosis se producía un incremento de la resorción ósea, comprobado tanto por los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo como por las biopsias óseas<sup>10</sup>. Se comprobó en los estudios realizados con estos fármacos, como posteriormente con otros fármacos antirresortivos, que se producía un pequeño incremento en la densidad mineral ósea que no guardaba relación con la reducción del riesgo de fractura<sup>11</sup>.

En los últimos años se ha desarrollado una serie de fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en la estimulación directa de la formación ósea y que, en conjunto, se denominan terapias anabólicas óseas. El objetivo que persiguen todos

estos tratamientos es el de formar hueso nuevo, restaurar la microarquitectura ósea, aumentar la densidad mineral ósea y con ello reducir el riesgo de fractura. Entre estos compuestos se encuentran el flúor, la hormona del crecimiento (GH), el factor de crecimiento relacionado con la insulina tipo I (IGF-I), las estatinas y sobre todo dos agentes que cuentan con mayores evidencias de eficacia: el ranelato de estroncio y la hormona paratiroidea (PTH) y sus fragmentos activos. Centraremos nuestra revisión en la molécula intacta de la PTH conocida también por PTH 1-84.

### **Bases fisiopatológicas del tratamiento de la osteoporosis con PTH**

Remodelación ósea es el término con que nos referimos a un constante proceso de renovación a que está sometido el hueso. Se lleva a cabo simultáneamente en múltiples unidades microscópicas bien delimitadas, dispersas por todo el esqueleto. En cada una de ellas el hueso es destruido y después sustituido por otro recién formado. Por medio de la remodelación ósea, el organismo sustituye el hueso envejecido o dañado por tejido nuevo y al mismo tiempo contribuye al mantenimiento de la homeostasis mineral<sup>12</sup>.

En la osteoporosis se produce una alteración en el remodelado óseo. Por razones aún no completamente conocidas, se produce un desbalance entre la formación ósea, que realizan los osteoblastos y la resorción o destrucción de hueso, de la que es responsable los osteoclastos. En la osteoporosis postmenopáusica, existe típicamente un incremento de la resorción ósea, manteniéndose la formación normal o discretamente disminu-

da<sup>13,14</sup>. Como consecuencia de ello, se produce un balance negativo que conduce a la pérdida de masa ósea. Precisamente la baja densidad mineral ósea es el factor de riesgo más importante para la fractura osteoporótica<sup>15-18</sup>.

En la fisiopatología de la osteoporosis, existe también un factor cuantitativo, que es la alteración de la microarquitectura a que da lugar el aumento del recambio óseo, produciendo inestabilidad del esqueleto, microperforaciones y microfracturas<sup>19-21</sup>. Aún más, en prácticamente todos los estudios clínicos en los que se han utilizado fármacos antiresortivos, como la calcitonina, estrógenos, inhibidores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) y bisfosfonatos, se ha observado que la reducción del riesgo de fractura no guarda ninguna proporción con el incremento en la densidad mineral ósea<sup>11,17</sup>.

Por otra parte, en enfermedades en las que existe un exceso de PTH, como en el hiperparatiroidismo primario (HPT), la PTH ejerce un potente efecto anabólico sobre el hueso, aumentando la formación ósea. Un conjunto de estudios han demostrado que el tratamiento con PTH permite aumentos significativos de DMO, fundamentalmente en la zona trabecular, así como una reducción en el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales<sup>22</sup>. La secreción continuada de PTH, como el modelo del hiperparatiroidismo primario, produce un aumento del recambio óseo con una hiperestimulación de los osteoclastos y un balance neto favorable a la resorción ósea. Sin embargo, la administración intermitente de PTH a dosis bajas provoca un aumento de la masa ósea<sup>23</sup>, ya que produce una estimulación de factores del crecimiento, disminuye la apoptosis osteoblástica, con el resultado de un aumento de la masa ósea<sup>24</sup>. Esta acción dual es lo que se conoce como efecto paradójico<sup>25</sup>. Por otra parte para reafirmar este hecho, Silverberg y cols. han publicado que en las formas asintomáticas de HPTP se produce una conservación del hueso trabecular, que llega a ser cualitativamente de mejor calidad que el hueso de los controles de su misma edad y sexo<sup>26-31</sup>. Resultados similares han sido publicados por otros autores<sup>30,32</sup>.

Teniendo en cuenta estos hechos, es fácil comprender que el tratamiento de la osteoporosis con PTH implica una aproximación diferente a las terapias habitualmente utilizadas hasta el momento. La PTH actúa directamente sobre los osteoblastos, dado que estas células formadoras de hueso tienen receptores específicos para esta hormona<sup>33</sup> produciendo formación de hueso por un mecanismo doble: por una parte, por el incremento del índice de remodelado óseo y por otra al obtener un balance positivo de la cantidad de hueso depositada en cada unidad de remodelamiento, tal y como se comprueba por biopsia, al aumentar el grosor trabecular en las osteonas. Esto diferencia el efecto del tratamiento con PTH de otras formas clínicas de alto remodelado, como ocurre con la deficiencia estrogénica, que tiene un efecto negativo sobre el hueso. El resultado es la producción

directa de nuevo hueso con la consecuente ganancia de densidad mineral ósea y la reducción del riesgo de fractura.

### Visión histórica del tratamiento con PTH

En realidad, el tratamiento de la osteoporosis con PTH no es nuevo. Ya hace más de 30 años, en un estudio preliminar, Reeve y cols. publicaron por primera vez en la década de los 70 una serie de 4 pacientes a las que se le administró PTH, (fragmento 1-34) a diferentes dosis (entre 100 y 400 µg/día en ciclos de 8 días). Como parámetro para valorar la efectividad del tratamiento se utilizó el balance de calcio, que se volvió positivo en todos los casos, llegando los autores a calcular la cantidad del mineral depositado en el esqueleto<sup>34,35</sup>. En esa época no se disponía aún de densitometría.

El mismo grupo de trabajo presentó algunas publicaciones, como seguimiento de estos mismos pacientes<sup>36,37</sup>. Pese a los resultados prometedores, este grupo de trabajo abandonó esta línea de investigación. Casi una década después, Slovick y cols.<sup>38</sup> presentaron una serie de 8 pacientes tratados con PTH durante 12 meses y en los que se obtuvo un incremento en la densidad mineral ósea (DMO) determinada por tomografía axial computadorizada (QCT). Hubo también otra iniciativa terapéutica con la PTH, con el llamado tratamiento secuencial o ADFR (Activar, Deprimir, Periodo libre *-Free-* y Repetir) propuesto por Frost<sup>39</sup>. La fase de activación se realizaba con fósforo y buscaba indirectamente la liberación de PTH endógena. Este tratamiento fue también abandonado.

### Efectos de la PTH 1-84 en la fractura vertebral y densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. El estudio TOP

El estudio de referencia de la PTH 1-84 es el denominado estudio TOP *Treatment of Osteoporosis* publicado por Greenspan y cols.<sup>40</sup>. Dicho estudio fue realizado durante 18 meses en 168 centros de 9 países siendo incluidas 2.532 mujeres postmenopáusicas. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en el que a las mujeres del grupo que recibió tratamiento se les administraba 100 microgramos de PTH 1-84 subcutánea y a ambos grupos se les proporcionaba un suplemento de calcio 700 mg/d y vitamina D 400 U/d. Las características basales de la población incluida en el estudio se recoge en la Tabla 1.

El objetivo principal fue la reducción del riesgo de fractura vertebral. Tras 18 meses de tratamiento se observó un descenso del 66% del riesgo de nueva fractura vertebral en el grupo que recibió tratamiento con PTH, descenso que se observó tanto en las mujeres que previamente tenían al menos una fractura vertebral como en las que no. En la Tabla 2 se muestra un resumen de estos resultados.

En el estudio TOP, a los 18 meses, la DMO aumentó en la columna lumbar un 6,9% en las pacientes que recibieron PTH comparado con las

Tabla 1. Características basales de las pacientes incluidas en el estudio TOP

	Placebo			Tratadas con PTH 1-84		
	Todas	Acabaron el tratamiento	Abandonaron	Todas	Acabaron el tratamiento	Abandonaron
Edad (años)	64,5 (7,9)	64,3 (7,8)	64,8 (8,3)	64,4 (7,4)	64,0 (7,4)	65,1 (7,9)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,7 (4,4)	25,7 (4,27)	25,5 (4,8)	25,6 (4,6)	25,6 (4,34)	25,8 (4,9)
Sin fracturas	1.011 (81,1)	733 (83,6)	275 (74,5)	1.050 (81,6)	680 (82,5)	368 (79,7)
Con alguna fractura	235 (18,9)	144 (16,4)	94 (25,5)	236 (18,4)	144 (17,5)	94 (20,3)
Con 1 fractura prevalente	184 (14,8)	117 (13,3)	67 (18,2)	165 (12,9)	101 (12,3)	64 (13,9)
Con 2 fracturas prevalentes	27 (2,2)	15 (1,7)	12 (3,3)	48 (3,7)	30 (3,6)	18 (2,9)
Con más de 2 fracturas prevalentes	24 (1,9)	12 (1,4)	12 (3,3)	23 (1,8)	13 (1,6)	10 (2,2)
DMO. <i>T-score</i>						
Columna lumbar	-2,96 (0,77)	-2,97 (0,74)	-2,93 (0,86)	-3,02 (0,79)	-3,04 (0,78)	-2,97 (0,81)
Cuello femoral	-2,21 (0,72)	-2,17 (0,71)	-2,31 (0,72)	-2,25 (0,70)	-2,23 (0,71)	-2,30 (0,68)
Total de cadera	-1,89 (0,78)	-1,84 (0,77)	-2,00 (0,81)	-1,92 (0,80)	-1,89 (0,81)	-1,97 (0,78)

mujeres del grupo control. El aumento en la DMO de la columna se produjo independientemente de la DMO basal, la edad número de años en menopausia, el tratamiento previo para la osteoporosis y el país. Al finalizar el estudio a los 18 meses, la DMO había aumentado en la cadera una media del 2,1% en el total de cadera, del 2,5% en el cuello femoral y del 1,6% en el trocánter ( $p < 0,001$  en todos los casos). La DMO disminuyó en el extremo distal del radio un 3,4% en el grupo tratado con PTH.

### Otros estudios

Hodsman y cols.<sup>41</sup> realizaron un estudio en 217 mujeres postmenopáusicas afectas de osteoporosis, con una edad media de 64,5 años, a las que se les administró de forma aleatorizada placebo o PTH 1-84 a dosis de 50, 75, o 100  $\mu\text{g}$ ). Este estudio pretendía establecer la seguridad del tratamiento con PTH 1-84 y valorar los cambios en la DMO, dependiendo de las dosis de PTH utilizadas. El estudio se prolongó durante 1 año y al finalizar el mismo, la media de incremento en la DMO fue del 3,0, 5,1 y 7,8% en los grupos cuya dosis fue respectivamente 50, 75 y 100  $\mu\text{g}/\text{día}$ , siendo todos los aumentos estadísticamente significativos y claramente dosis-

dependiente, mientras que en el grupo control, que recibió calcio y vitamina D, se observó un aumento del 0,9% que no alcanzó significación estadística. El aumento en la DMO obtenida por el grupo que recibió 100  $\mu\text{g}$  fue estadísticamente significativo con respecto a los otros dos grupos que recibieron PTH, pasando el *T-score* de -3,2 al inicio del estudio a -2,8 al finalizar el mismo. Por el contrario no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la DMO de la cadera.

### Modificación de la citoarquitectura ósea tras el tratamiento con PTH 1-84

Ante la ausencia de datos en humanos, se planteó en 2005 estudiar los cambios que genera la PTH 1-84 en la arquitectura del hueso y con este fin, se realizó un estudio aleatorio a doble ciego tratamiento frente a placebo, de biopsias de cresta ilíaca en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que recibieron inyecciones diarias de placebo o de 100  $\mu\text{g}$  PTH durante 18 meses. Todos los sujetos recibieron al mismo tiempo tratamiento con Calcio (700 mg) y vitamina D (400 UI), sin presentarse diferencias significativas entre los grupos en edad, peso, marcadores de recambio óseo, o DMO de columna vertebral o cadera.

Tabla 2. Resultados sobre fracturas. Estudio TOP

	Fracturas vertebrales n (%)		Reducción del riesgo absoluto 95%	Valor de p	Riesgo relativo 95%
	Placebo	Tratadas con PTH			
<b>Fractura vertebral nueva o empeorada (tratadas con placebo, n=1.246; con PTH, n=1.266)</b> 3,37 % de los pacientes que completaron el estudio 4,52 % de los pacientes que completaron el estudio	42 (3,4)	18 (1,4)	-2,0 (desde -3,2 hasta -0,8)	0,001 0,05 0,07	0,42 (desde 0,24 hasta 0,72) 0,60 (desde 0,36 hasta 1,00) 0,62 (desde 0,37 hasta 1,04)
<b>Fractura vertebral nueva (placebo, n=1.246; con PTH, n =1.286)</b> Sin fractura de base (placebo, n=1.011; con PTH, n=1.050) Con fractura de base (placebo, n=235; con PTH n=236)	21 (2,1) 21 (8,9)	7 (0,7) 10 (4,2)	-1,4 (desde -2,4 hasta -0,4) -4,7 (desde -9,2 hasta -0,2)	0,006 0,04	0,32 (desde 0,14 hasta 0,75) 0,47 (desde 0,22 hasta 0,98)
<b>Nueva fractura no vertebral (tratadas con placebo, n=1.246; con PTH, n=1.286)</b>	72 (5,8)	72 (5,6)	-0,2 (desde -2,0 hasta 1,6)	0,85	0,97 (desde 0,71 hasta 1,33)

Antes de ser seleccionadas para el estudio histomorfométrico, las biopsias fueron sometidas a una tomografía micro-computarizada para cuantificar la estructura 3-D y 2-D del hueso trabecular y cortical, respectivamente. Al cabo de 18 meses se obtuvieron biopsias de 8 mujeres tratadas con placebo y de 8 tratadas con PTH 1-84<sup>42</sup>.

En el grupo tratado con PTH 1-84, se observó un aumento en la formación ósea de hueso esponjoso y en el volumen óseo medido en cresta ilíaca, sin que se afectase de forma significativa la resorción ósea. Además, la PTH 1-84 mejoró la conectividad trabecular y restauró la arquitectura trabecular de forma que esta pasó a ser una estructura "en placa" en lugar de una estructura "en barra", cambios resultantes de un mecanismo nuevo en el que las trabéculas son primeramente engrosadas y posteriormente divididas por túneles a manos de los osteoclastos. Esta mejora trabecular, es compatible con la marcada disminución de la incidencia de fracturas vertebrales en las mujeres tratadas con PTH 1-84 durante los 18 meses. Los valores de la estructura obtenidos para hueso trabecular y cortical fueron muy similares entre aquellos obtenidos por histomorfometría y los de la tomografía microcomputarizada.

Dicho estudio fue actualizado en el año 2008, alargando el periodo de tratamiento a 24 meses en lugar de 18 y añadiendo a su vez un estudio más exhaustivo de la citoarquitectura ósea. Para ello,

se compararon los pacientes del estudio anterior, con una muestra de 7 pacientes también mujeres, postmenopáusicas con osteoporosis que fueron tratadas con el fármaco en las mismas condiciones durante 24 meses y que fueron estudiadas de manera similar<sup>42</sup>, evaluando la formación y estructura de hueso trabecular y cortical tras el tratamiento.

A los 24 meses, el volumen de hueso trabecular medido por tomografía microcomputarizada e histomorfometría fue de un 45-48% mayor en los sujetos tratados con PTH 1-84 en contraste con placebo, asociado a un mayor número trabecular relacionado con un mayor tunelado trabecular y grosor. Además se reveló una arquitectura más conectada y "en placa" en la arquitectura trabecular.

El índice de formación trabecular (BFR) fue 2 veces mayor en los pacientes tratados con PTH dada una mayor superficie de mineralización. Las superficies de osteoblastos y osteocitos fueron un 58% y 35% mayor aunque estos parámetros resultaron no ser significativos mientras que la superficie de osteoclastos no se vio modificada con el tratamiento de la PTH ni tampoco el grosor cortical, endocortical o perióstico si bien la porosidad cortical fue mayor.

Se vio también que aunque la formación de hueso trabecular fue menor tras los 24 meses de



tratamiento, las medidas de estructura de hueso trabecular y cortical fueron similares en ambos periodos. El hueso formado a partir del tratamiento con PTH 1-84 tenía una estructura lamelar y mineralización normal, sin ningún signo de anomalía histológica.

Como conclusión, coincidente con lo dicho anteriormente, el tratamiento con PTH aumenta el volumen de hueso trabecular, así como su estructura "en placa" y esto se relaciona con una menor incidencia de fractura<sup>43</sup>.

### Marcadores bioquímicos de remodelado óseo

Debido a su acción anabolizante, la administración de PTH 1-84 produjo en el estudio TOP un incremento en los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, concretamente la fosfatasa alcalina ósea, tras haber transcurrido escasamente un mes del comienzo del tratamiento. Los marcadores de resorción ósea no se modificaron al principio y sólo lo hicieron cuando transcurrió al menos 6 meses del inicio de tratamiento, observándose entonces un aumento del N-telopéptido urinario del colágeno tipo I. Esto sugiere que la PTH 1-84 produce un aumento de la actividad osteoblástica al principio y que posteriormente en un segundo tiempo incrementa la resorción ósea. Los marcadores de remodelado óseo se mantuvieron aumentados después de 18 meses de tratamiento, hallazgos que fueron coherentes con los obtenidos en las biopsias óseas obtenidas en la cresta ilíaca de estas pacientes, en las que se observó un aumento de aproximadamente el doble, en los índices de formación ósea<sup>40</sup>. En el estudio PaTH, al que nos referiremos más adelante, se observó que la administración de PTH 1-84 produjo un incremento de los marcadores bioquímicos de formación ósea, concretamente de PINP en los meses 1, 3 y 12 fue del 80, 140 y 157%, mientras que los niveles séricos de la fosfatasa alcalina ósea, otro marcador de formación ósea se incrementaron en un 22, 46 y 63% en el mismo período de tiempo. Por el contrario, el incremento observado en los marcadores bioquímicos de resorción ósea, concretamente el CTX sérico fue del 5, 64, y 109%, respectivamente<sup>44</sup>. El momento en el tiempo en el que se producen estos cambios, refuerza la hipótesis que sugiere que la acción de la PTH es inicialmente anabólica en un principio y que con posterioridad, a los 6 meses aproximadamente, se produce una activación de los osteoclastos como parte del ciclo de remodelado óseo.

### PTH 1-84 en terapia combinada

En el estudio PaTH, Black y cols.<sup>45</sup> analizaron el efecto que sobre la DMO tenía la PTH 1-84 sola, combinada con alendronato y el alendronato solo. Tras un año de seguimiento, se objetivó que la DMO aumentó en la columna lumbar en los 3 grupos de tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con PTH sola y el grupo que combinaba PTH y alendronato y también aumentó de forma muy importante la densi-

dad volumétrica, medida por tomografía axial computadorizada, en los 2 grupos que recibieron PTH. Sin embargo los marcadores de formación ósea no aumentaron en el grupo que combinó la PTH con el alendronato. Cuando se analizaron los marcadores de resorción ósea, éstos disminuyeron en los grupos en los que se administró alendronato. Los autores concluyeron que el tratamiento combinado PTH 1-84 con alendronato no tenía un efecto sinérgico, lo cual fue comentado con detalle en una editorial por Khosla<sup>46</sup> que en su momento generó una notable polémica.

Otro estudio similar fue el realizado por Fogelman y cols.<sup>47</sup>, que combinaron PTH 1-84 a mujeres postmenopáusicas que recibían tratamiento hormonal sustitutivo. Es un estudio en el que participaron pocas mujeres (fueron aleatorizadas solo 187 pacientes). No obstante, al concluir el mismo al cabo de 2 años, los autores encontraron que las mujeres que habían recibido THS y PTH habían obtenido mayores incrementos en la DMO que las que habían recibido THS y placebo.

Sin embargo, posteriormente, Vestergaard *et al.*<sup>48</sup>, publicaron un metaanálisis en el que estudiaron el efecto de la PTH sola o en combinación con otros fármacos, tanto en la densidad mineral ósea como en la reducción del riesgo de fractura. Los autores llegaron a la conclusión de que, aunque el número de estudios sobre fracturas no vertebrales es limitado, los datos agrupados indican que la PTH administrada sola o en combinación con fármacos antiresortivos sería capaz de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales y de aumentar la DMO en la columna lumbar y quizá en la cadera. No obstante, los autores señalaron que los resultados se han obtenido en base a estudios transversales y que son necesarios más estudios para poder llegar a una conclusión definitiva, no pudiéndose establecer la superioridad de la PTH combinada con un antiresortivo frente a la PTH sola con respecto a la DMO y la reducción del riesgo de fractura.

Pero, por otra parte, además de la terapia combinada que acabamos de analizar, (que consiste en administrar ambos fármacos a la vez), se ha intentado la terapia secuencial, en la que primero se administra la PTH 1-84 como fármaco anabolizante, tratando de obtener la máxima ganancia posible para, posteriormente, en un segundo tiempo, tras suspender la PTH, administrar un antiresortivo. Así, en un estudio realizado por Rittmaster y cols.<sup>49</sup>, estudiaron a un grupo de 66 mujeres que habían recibido PTH 1-84 a dosis de 50, 75 y 100 µg/día durante 1 año y tras suspender ésta, les administraron a continuación 10 mg/día de alendronato durante 1 año más. Durante el primer año, la DMO en el total de las mujeres (incluyendo todas las diferentes dosis de PTH) aumentó un  $7,1 \pm 5,6\%$  en la columna lumbar, un  $0,3 \pm 6,2\%$  en el cuello femoral y un  $22,3 \pm 3,3\%$  en todo el cuerpo. Tras pasar a alendronato, al cabo de 1 año los cambios en la densidad mineral ósea fueron del  $13,4 \pm 6,4\%$  en la columna lumbar,  $4,4 \pm 7,2\%$  en el cuello femoral y del  $2,6 \pm 3,1\%$  en todo el



cuerpo. En el subgrupo de pacientes que recibieron las dosis más elevadas de PTH, el incremento medio de DMO en la columna lumbar fue del  $14,6 \pm 7,9\%$ . Mientras se mantuvo el tratamiento con PTH, los marcadores bioquímicos de remodelado óseo permanecieron aumentados y descendieron por debajo del valor inicial después de 1 año con alendronato.

### Eficacia y seguridad de la PTH 1-84 en terapia prolongada

Se ha visto hasta ahora, que la terapia con PTH 1-84 tanto en solitario como combinada, es eficaz. No obstante, aún se discute cuanto tiempo puede administrarse con seguridad y eficacia en el tratamiento de la osteoporosis. Estudios como el TOP<sup>40</sup>, hablan de una eficacia probada a 18 meses, aunque se debate si ya a 24 e incluso 36 meses, la PTH 1-84 mantiene su eficacia, sin generar graves consecuencias, que impidan el uso del fármaco. De hecho, en nuestro país, la PTH 1-84 tiene aprobada su utilización durante 24 meses.

Los parámetros más utilizados para medir la eficacia del fármaco a lo largo de la duración del tratamiento, han sido, por una parte, la determinación de los marcadores de remodelado óseo, cuyos cambios se correlaciona con la acción esperada para este tipo de agente osteoformador, siendo los más importantes la elevación de la fosfatasa alcalina ósea y los telopéptidos N del colágeno tipo I. El otro parámetro para evaluar la eficacia es la disminución del riesgo de fractura tras el tratamiento. Por otra parte, para evaluar la seguridad, se ha hecho referencia tanto a los motivos de rechazo al tratamiento como también los estudios histológicos obtenidos por medio de biopsias en hueso trabecular y cortical en tratamientos de larga duración.

Recordando lo concluido en el estudio TOP<sup>40</sup>, pudo demostrarse que la administración de 100 microgramos de PTH diarios durante 18 meses, resultó ser una terapia eficaz tanto en la prevención de nuevas fracturas como previniendo el empeoramiento de fracturas prevalentes en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. La elevación de los marcadores de remodelado óseo, más específicamente la fosfatasa alcalina ósea fue evidente ya desde el primer mes de tratamiento y esta elevación fue significativa en comparación con el grupo placebo. No ocurrió de esta manera para los telopéptidos N del colágeno tipo I aunque a los 6 meses, ambos eran significativamente más elevados. Lo más importante es que finalizados los 18 meses, dichos marcadores se mantenían elevados, lo que supuso que quizás, el fármaco tendría acción más allá del periodo recogido en el estudio.

Es por ello, que posteriormente, se decidió realizar una prolongación a este estudio, con mujeres participantes del mismo, a las que se les prolongó el tratamiento con PTH hasta completar los 24 meses de tratamiento. Se hace aquí referencia al estudio OLES<sup>50</sup>, en el cual se compararon sujetos cuya adherencia al tratamiento había sido mayor

al 80% con aquellos que habían presentado una adherencia de menos del 80% del tratamiento. Pudo observarse que a 24 meses, la DMO en columna lumbar, resultó ser un 8,4% superior a la lograda tras 18 meses de tratamiento recogida al finalizar el estudio TOP en los sujetos cuya adherencia fue mayor al 80% e incluso, aquellos sujetos con menos del 80% de adherencia, lograron superar al estudio TOP en un 4,5%. En cuello femoral, se alcanzó un 2,6% y 1,5% superior respectivamente. En cuanto a los marcadores de remodelado óseo, si bien pudo registrarse un descenso en sus niveles desde los meses 12-18, pudo también observarse que en el mes 24, estos permanecían elevados e incluso, superiores a los recogidos al finalizar el estudio TOP, mostrando que la PTH 1-84 seguía manteniendo su eficacia tras 24 meses.

El estudio TRES, (*Treatment Extension Study*), recogió datos de extensión de dicho tratamiento, dos meses después del estudio OLES en mujeres a las que se les prolongó el tratamiento con PTH 1-84 a igual dosis, durante un total de 36 meses. Aunque cabe señalar que en el periodo entre estudios de dichos 2 meses, hubo una disminución de la DMO ligera, que se cree pudo deberse a la interrupción en el tratamiento, los resultados obtenidos a 36 meses, muestran un aumento del 8,5% superior al estudio OLES en la DMO medida en columna lumbar, así como de un 3,2% en cadera y un 3,4% en cuello femoral, concluyendo que la DMO sigue en aumento incluso después de los 36 meses de tratamiento con PTH 1-84.

En cuanto a la seguridad del fármaco a 36 meses en términos de histomorfología ósea, los resultados obtenidos en el estudio TRES fueron recogidos por el grupo liderado por Recker *et al.*<sup>51</sup>, concluyendo que el tratamiento con PTH 1-84 en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis fue en general bien tolerado, siendo las biopsias obtenidas en hueso trabecular y cortical no patológicas. Todo ello sugiere que aún a 36 meses de tratamiento, la PTH 1-84 sigue siendo beneficiosa en el tratamiento de la osteoporosis.

### Efectos adversos del tratamiento con PTH 1-84

Si bien se ha probado la eficacia del tratamiento con PTH 1-84 como alternativa a los agentes anti-resortivos hasta ahora empleados contra la osteoporosis, cabe señalar que existen a su vez una serie de efectos adversos frecuentes, que aunque en ocasiones han supuesto bajas en los sujetos a estudio pudiendo modificar los resultados obtenidos de los mismos, pueden ser solventados.

Los efectos adversos físicos producidos a raíz del tratamiento con el fármaco son en su mayoría leves<sup>40,45</sup>, siendo los más comunes la hipercalcemia, presente en un 28% de las mujeres tratadas frente a un 4,6% en el grupo placebo y la hipercalcemia, en un 46% frente a un 23% respectivamente. Sin embargo, el número de bajas del tratamiento por esta causa fue escaso en los ensayos clínicos publicados (dos pacientes en el estudio

Tabla 3. Incidencia de osteosarcomas en ratas tratadas tanto con teriparatida como con PTH 1-84 durante 24 meses. Datos obtenidos de Vahle y cols.<sup>56</sup> para la teriparatida y Wilker y cols.<sup>57</sup> para la PTH 1-84

Dosis	Bajas	Medias	Altas
Teriparatida (µg/kg)	5	30	75
PTH 1,84 (µg/kg)	10	50	150
Incidencia de osteosarcoma			
Machos (número)	60	60	60
Teriparatida	3	21	31
PTH 1-84	1	13	27
Hembras (número)	60	60	60
Teriparatida	4	12	23
PTH 1-84	0	5	13

PaTH y seis pacientes en el estudio TOP) y generalmente el efecto se controla retirando los suplementos de calcio y vitamina D que reciben los pacientes sin precisarse la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento.

Los estudios electrocardiográficos dieron resultados similares en ambos grupos no habiendo significación en las variaciones observadas en relación a los estudios realizados al inicio del periodo de tratamiento, si bien se cree que la hipercalcemia pudo modificar ligeramente dichos resultados disminuyendo el intervalo QT sin cambios significativos o mínimas variaciones en la frecuencia cardiaca, el intervalo PR o duración y eje del QRS. Otros efectos adversos descritos, si bien frecuentes no de igual importancia como los anteriores, fueron náuseas y vómitos.

La razón por la que se ha limitado en el tiempo el uso de la PTH, fue por la aparición de unos pocos casos de osteosarcoma en ratas, a dosis muy superiores a las utilizadas como tratamiento. Esto ha ocurrido solo en ratas (Tabla 3). No se ha detectado en el hombre aumento en la incidencia de osteosarcomas ni de otro tipo de tumores. Recientemente, Tashjian *et al.* han informado que no se había recogido ni un sólo caso de osteosarcoma en humanos, después de la prescripción de más de 250.000 tratamientos con PTH, tanto 1-34 como 1-84 intacta y tampoco después del seguimiento de los pacientes que participaron en los estudios con PTH 1-84 en la década de los 80<sup>52-54</sup>.

## ¿Cuál es el papel de la PTH 1-84 en el tratamiento de la osteoporosis?

La PTH 1-84 reduce el riesgo de fractura vertebral tanto en las pacientes que previamente tenían fractura vertebral como en las que no. Dado su precio y la necesidad de administración parenteral diariamente, es un fármaco que debe utilizarse en pacientes con elevado riesgo de fractura o cuando no sea posible la utilización de los fármacos de primera elección, como el alendronato, risedronato o zoledronato, de acuerdo con las guías clínicas de la SEIOMM<sup>55</sup>.

## Bibliografía

1. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006;81(5):662-72.
2. Forwood MR, Larsen JA. Exercise recommendations for osteoporosis. A position statement of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society. *Aust Fam Physician* 2000;29(8):761-4.
3. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000;36(3):181-93.
4. Cranney A, Wells GA. Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Geriatr Med* 2003;19(2):361-70.
5. Palacios S. Current perspectives on the benefits of HRT in menopausal women. *Maturitas* 1999;33 Suppl 1:S1-13.
6. Stevenson JC. Hormone replacement therapy: review, update, and remaining questions after the Women's Health Initiative Study. *Curr Osteoporos Rep* 2004;2(1):12-6.
7. Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109(4):267-76.
8. Storm T, Kollerup G, Thamsborg G, Genant HK, Sorensen OH. Five years of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Rheumatol* 1996;23(9):1560-4.
9. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322(18):1265-71.
10. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2009;42(10-11):929-42.
11. Small RE. Uses and limitations of bone mineral density measurements in the management of osteoporosis. *Med Gen Med* 2005;7(2):3.
12. Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009;19(3):219-33.
13. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;332(5):305-11.
14. Parfitt AM. Bone remodeling and bone loss: understanding the pathophysiology of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30(4):789-811.
15. Stepan JJ, Burr DB, Pavo I, Sipos A, Michalska D, Li J, et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2007;41(3):378-85.
16. de Laet CE, van der Klift M, Hofman A, Pols HA.

- Osteoporosis in men and women: a story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. *J Bone Miner Res* 2002;17(12):2231-6.
17. Geusens P, Boonen S. Risk assessment for osteoporosis using bone mineral density determination: a Belgian perspective. *J Clin Densitom* 1998;1(4):355-8.
  18. Kroger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis a population based study of 1600 perimenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1994;55(1):1-7.
  19. Burr DB. Osteoporosis and fracture risk: bone matrix quality. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002;2(6):525-6.
  20. Gluer CC, Lu Y, Engelke K. Quality and performance measures in bone densitometry. Part 2: fracture risk. *Osteoporos Int* 2006;17(10):1449-58.
  21. Stokstad E. Bone quality fills holes in fracture risk. *Science* 2005;308(5728):1580.
  22. Valdemarsson S, Lindergard B, Tibblin S, Bergenfelz A. Increased biochemical markers of bone formation and resorption in primary hyperparathyroidism with special reference to patients with mild disease. *J Intern Med* 1998;243(2):115-22.
  23. Fujita T, Inoue T, Morii H, Morita R, Norimatsu H, Orimo H, et al. Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis: a randomized double-masked prospective study using three dose levels. *Osteoporos Int* 1999;9(4):296-306.
  24. Hock JM, Gera I. Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone. *J Bone Miner Res* 1992;7(1):65-72.
  25. Mazzuoli GF, D'Erasmus E, Pisani D. Primary hyperparathyroidism and osteoporosis. *Aging (Milano)* 1998;10(3):225-31.
  26. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a medical perspective. *Surg Clin North Am* 2004;84(3):787-801.
  27. Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(9):494-503.
  28. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):351-65.
  29. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(3):723-8.
  30. Dempster DW, Parisien M, Silverberg SJ, Liang XG, Schnitzer M, Shen V, et al. On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1562-6.
  31. Parisien M, Cosman F, Mellish RW, Schnitzer M, Nieves J, Silverberg SJ, et al. Bone structure in postmenopausal hyperparathyroid, osteoporotic, and normal women. *J Bone Miner Res* 1995;10(9):1393-9.
  32. Christiansen P. The skeleton in primary hyperparathyroidism: a review focusing on bone remodeling, structure, mass, and fracture. *APMIS Suppl* 2001(102):1-52.
  33. Aurbach GD. Biosynthesis, secretion and mechanism of action of parathyroid hormone. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1974;85:78-99.
  34. Reeve J, Hesp R, Williams D, Hulme P, Klenerman L, Zanelli JM, et al. Anabolic effect of low doses of a fragment of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1976;1(7968):1035-8.
  35. Reeve J, Tregear GW, Parsons JA. Preliminary trial of low doses of human parathyroid hormone 1-34 peptide in treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Res* 1976;21 (Supl 4): S69-S77.
  36. Reeve J. The turnover time of calcium in the exchangeable pools of bone in man and the long-term effect of a parathyroid hormone fragment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978;8(6):445-55.
  37. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 1980;280(6228):1340-4.
  38. Slovick DM, Neer RM, Potts JT, Jr. Short-term effects of synthetic human parathyroid hormone (1-34) administration on bone mineral metabolism in osteoporotic patients. *J Clin Invest* 1981;68(5):1261-71.
  39. Frost HM. The ADFR concept revisited. *Calcif Tissue Int* 1984;36(4):349-53.
  40. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, 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):326-39.
  41. Hodsmann 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.
  42. 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.
  43. Recker RR, Bare SP, Smith SY, Varela A, Miller MA, Morris SA, et al. Cancellous and cortical bone architecture and turnover at the iliac crest of postmenopausal osteoporotic women treated with parathyroid hormone 1-84. *Bone* 2009;44(1):113-9.
  44. Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, Greenspan SL, Ensrud KE, Rosen CJ, et al. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1370-5.
  45. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349(13):1207-15.
  46. Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate a combination that does not add up. *N Engl J Med* 2003;349(13):1277-9.
  47. 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.
  48. 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.
  49. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsmann AB, Kendler DL, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2129-34.
  50. ALX 111: ALX1-11, parathyroid hormone (1-84) - NPS Allelix, PREOS, PTH, recombinant human parathyroid hormone, rhPTH (1-84). *Drugs R D* 2003;4(4):231-5.
  51. Recker RR ZJ, Mautalen CA, Man Z, Leib ES, Morris SA, Greisen H, Fox J. Safety and efficacy of 36 months treatment of postmenopausal osteoporotic women with PTH (1-84). *Bone* 2009;44(Supl 2):S431.
  52. Tashjian AH, Jr, Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002;17(7):1151-61.
  53. Tashjian AH, Jr., Gagel RF. Teriparatide [human PTH(1-

- 34): 2.5 years of experience on the use and safety of the drug for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006;21(3):354-65.
54. Tashjian AH, Jr, Goltzman D. On the interpretation of rat carcinogenicity studies for human PTH(1-34) and human PTH(1-84). *J Bone Miner Res* 2008;23(6):803-11.
55. SEIOMM CdEdl. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;1(1):53-60.
56. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;30(3):312-21.
57. Wilker CE JJ, Smith SY, Doyle N, Hardisty JF, Metcalf AJ, et al. A no observable carcinogenic effect dose-level identified in Fisher 344 rats following daily treatment with PTH (1-84) for 2 years: Role of the C-terminal PTH receptor. *J Bone Miner Res* 2004;19(S1):S98.

- Número 1
- Número 3
- Número 4
- Número 5
- Número 6
- Número 7

**AVISOS**

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral es la publicación científica oficial de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)



**Versión on-line en Español e Inglés**  
[www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com](http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com)

- EDITORIAL**
- Nuestra revista
- ORIGINALES**
- Epidemiología de la enfermedad ósea de Paget en un área de Barcelona
  - Estudio de la masa ósea en el paciente alcohólico
- REVISIÓN**
- Metabolismo mineral óseo en la enfermedad inflamatoria intestinal
- NOTAS CLÍNICAS**
- Paciente de 92 años con artropatía gotosa
  - Fractura de cadera como primera manifestación de una Enfermedad de Cushing con genotipo de Enfermedad de Fabry
- DOCUMENTOS ESPECIALES**
- Osteonecrosis de los maxilares
  - Guías de Práctica Clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón

Descargar PDF

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

**Datos del suscriptor**

Nombre ..... Apellidos .....

Especialidad ..... Centro de trabajo .....

Ciudad ..... Provincia .....

Teléfono de trabajo ..... E-mail .....

**Dirección para envío de la revista**

Nombre ..... Apellidos .....

Dirección .....

Ciudad ..... Provincia ..... Código postal .....

**Cupón de suscripción**

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

**Forma de pago**

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

Fecha y firma .....