

Sumario

Introducción	1
Criterios diagnósticos	1
Factores de riesgo y prevención	2
Tratamiento	2
Conclusiones	7
Bibliografía	7

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

**Tirado Peláez MJ, Sáez Valencia G, Simarro Córdoba E, Lloret Callejo A, Tejada Cifuentes F.
Farmacéuticos de la Gerencia de Atención Primaria de Albacete.**

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más prevalente. Afecta a un 35% de mujeres españolas mayores de 50 años, porcentaje que se eleva a un 52% en las mayores de 70 años. Las fracturas en que puede derivar este proceso son responsables de incapacidades, estancias hospitalarias, disminución de calidad de vida e incluso de aumento de mortalidad, además de tener una gran repercusión sobre el gasto sanitario. Con esta revisión se pretende aportar la mejor evidencia disponible para realizar un buen abordaje de la osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis constituye un importante problema de salud pública tanto por su magnitud como por las repercusiones sociosanitarias que conlleva. Por su magnitud ha sido considerada como "la epidemia silenciosa del siglo XXI" (1). Se trata de una enfermedad cada vez más frecuente, que afecta, en todo el mundo, a una tercera parte de las mujeres de entre 60 y 70 años, a dos terceras partes de las mayores de 80 años, y a un 8% de los varones mayores de 50 años. En España se estima que la osteoporosis afecta alrededor de 2 millones de mujeres mayores de 50 años y a unos 750.000 varones (2). Según un estudio sobre población femenina española (3), un 26,1% de las mujeres mayores de 50 años cumple criterios densitométricos de osteoporosis en columna lumbar o en cuello de fémur.

Las características de este proceso hacen que pueda ser eficientemente abordado desde los ámbitos básicos de la salud pública. Algunos de los factores asociados a su presencia son características no intervenibles como la raza, el sexo o la edad. Otras veces la baja masa ósea patológica es secundaria a procesos o desórdenes previos. La atención adecuada sobre los factores modificables en distintas etapas de la vida hará que los beneficios de una adecuada prevención sean más evidentes. Desde hace años estamos asistiendo a la masiva introducción de tratamientos farmacológicos, la mayor parte de ellos destinados a la prevención, de ahí la importancia de diagnosticar correctamente y valorar muy rigurosamente el tipo de intervención farmacológica o no a instaurar.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 2001 se definió la osteoporosis como un enfermedad caracterizada por un aumento de la fragilidad ósea. La OMS define la osteoporosis según los resultados obtenidos tras la determinación de la densidad mineral ósea (DMO), medida mediante absorciometría dual de rayos X, preferiblemente a nivel de cadera o cuello de fémur, utilizando el T-score, definido como el número de desviaciones estándar (DS) que se aparta el sujeto respecto a la media de valores de un grupo poblacional de adultos jóvenes del mismo sexo. Así define osteopenia si la DMO está entre -1 DS y -2,5 DS; osteoporosis densitométrica si $DMO \leq -2,5 DS$ y osteoporosis establecida si $DMO \leq -2,5 DS$ y además se ha producido una fractura por fragilidad (4, 5, 6).

Se consideran dos criterios principales para el diagnóstico de la osteoporosis, uno de carácter clínico y otro de carácter densitométrico.

Criterio clínico

El criterio clínico que define la existencia de osteoporosis es la aparición de fractura ósea por fragilidad osteoporótica. La dificultad para este diagnóstico es conocer si realmente esa fractura es de naturaleza osteoporótica o de otro origen.

Hay dos requisitos mínimos que se deben cumplir para aceptar que se trata de osteoporosis:

- La fractura producida es desproporcionada al traumatismo sufrido e incluso que haya fractura en ausencia de traumatismo,
- Que no existan otros factores que originen esa fragilidad, como puede ser la presencia de metástasis ósea, enfermedad de Paget, etc.

Otros aspectos a tener en cuenta a la hora de establecer el criterio clínico son la vejez, sexo femenino y que la fractura sea en alguno de los huesos que típicamente se ven más afectados en esta enfermedad, como la cadera, el cuerpo vertebral y la muñeca. En términos generales, ninguna fractura estrictamente diafisaria puede considerarse típicamente osteoporótica.

Criterio densitométrico

La ventaja de este criterio es que nos permite diagnosticar la osteoporosis antes de que se produzca ninguna fractura y por tanto podemos prevenirla, pero también tiene una serie de limitaciones:

1. Dificultad para medir la DMO: no pueden utilizarse equipos que midan la DMO a nivel periférico, pues el criterio de la OMS está establecido para determinaciones del esqueleto axial.
2. La población de referencia es la del estudio NHANES III (*National Health And Nutrition Examination Survey*), correspondiente a mujeres blancas norteamericanas de 50 o más años frente a mujeres blancas no hispánicas de 20 a 29 años, por ello, sólo sería aplicable a esta población.
3. Inespecificidad del diagnóstico: se puede confundir con osteomalacia que también da como resultado valores bajos de DMO.

La periodicidad de realización de las densitometrías no está establecida, sugiriéndose un intervalo de 2 años (7).

¿Cuándo realizar una densitometría?

Hay dos criterios sobre cuando hay que realizar la densitometría:

- Modelo americano (7): a todas las mujeres mayores de 65 años y aquellas mayores de 50 años con algún factor de riesgo de osteoporosis significativo,
- Modelo europeo (8): a las mujeres con factores de riesgo claros de osteoporosis.

Otras recomendaciones, como la de la Agencia de Evaluación de Tecnología Médica de Cataluña en la "Guía para la indicación de la densitometría ósea" (9), propone realizar densitometría ósea a aquellas personas con un alto riesgo de fractura por presentar diversos factores de riesgo para la misma.

FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN

Los factores de riesgo a tener en cuenta son:

- **Edad y sexo:** aunque afecta a ambos sexos, es más frecuente en mujeres mayores de 65 años.
- **Hábitos del paciente:** vida sedentaria, tabaquismo, abuso del alcohol, dieta pobre en calcio y vitamina D.
- **Predisposición genética:** la existencia de antecedentes familiares que hayan sufrido osteoporosis.
- **Estado hormonal:** menopausia precoz (antes de los 45 años), amenorreas previas (anorexia nerviosa, hiperprolactinemia, etc.), ooforectomía bilateral antes de la menopausia fisiológica.
- **Otras patologías concomitantes:** hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, enfermedades hematológicas (mieloma múltiple, linfomas, etc.), artritis reumatoide, síndrome de malabsorción, enfermedad hepática crónica, etc.

- **Tratamientos anteriores:** corticoides, antiepilépticos, anticoagulantes, tiroxina y litio.
- **Otros:** riesgo de caídas, pacientes institucionalizados y los resultados de la densitometría ósea.

Para la prevención de la osteoporosis se recomienda:

- **Ejercicio físico:** una revisión sistemática hecha por la colaboración Cochrane (10) concluye que ejercicios como correr, subir escaleras, caminar rápido y el ejercicio aeróbico son efectivos en el incremento de la DMO vertebral; por otro lado el ejercicio moderado y pasear aumenta la DMO de cadera disminuyendo el riesgo de fractura.
- **Evitar el tabaquismo:** un meta-análisis (11) que relaciona el hábito de fumar con la DMO y el riesgo de fractura de cadera, concluye que la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas fumadoras es mayor que en las no fumadoras. También el riesgo de fractura de cadera es mayor en fumadoras, de tal manera que para el total de las mujeres, una fractura de cada ocho es atribuible al tabaquismo.
- **Dieta:** debe incluir alimentos ricos en calcio como los productos lácteos y vitamina D necesaria para la absorción del calcio.
- **Prevención de caídas:** se recomienda que en el lugar donde se habita haya el mínimo de obstáculos, una buena iluminación, suelos no resbaladizos, escaleras adecuadas; si es necesario, se debe realizar la corrección del déficit visual y auditivo, uso de bastones y/o andadores y controlar el uso de fármacos que pudieran producir somnolencia o disminuir la capacidad de reacción. También hay que evitar la hipotensión postural y utilizar calzado adecuado (12).
- **Protectores de cadera:** son útiles para personas mayores con alto riesgo de sufrir caídas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las mujeres cercanas a la menopausia, con factores de riesgo y valores densitométricos en el intervalo definido anteriormente como osteopenia, en ausencia de fractura, son susceptibles de recibir un tratamiento preventivo.

Para la prevención de la pérdida de masa ósea, los estrógenos, los bifosfonatos y el raloxifeno han demostrado ser eficaces. Para la prevención primaria de fracturas vertebrales hay datos de eficacia para raloxifeno y estrógenos. Para la prevención primaria de fractura de fémur tan sólo hay datos para estrógenos. Sin embargo, se trata de mujeres sin enfermedad clínica y con riesgo bajo de fractura. Dados los potenciales efectos secundarios y el elevado número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento, su utilización se debe restringir a casos muy concretos, excepto que el tratamiento se justifique por otros factores diferentes al de la prevención de osteoporosis.

Los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis han demostrado eficacia tan sólo en ensayos clínicos con tratamientos prolongados, en general de, al menos, dos a tres años. El médico y la paciente deben ser conscientes de la dudosa o nula utilidad de pautas inferiores a dicho período. Se debe asegurar la adherencia al tratamiento mediante el establecimiento de una buena relación médico-paciente y una explicación detallada del tratamiento a seguir.

La eficacia de los diferentes fármacos no es comparable entre sí. Dado que no existen ensayos aleatorizados que comparen frente a frente diversas alternativas, datos provenientes de ensayos distintos no son comparables por las diferencias de población estudiada, diseño, intervención y mediciones. Por tanto no se pueden jerarquizar los fármacos en función de la magnitud de su efecto, y las decisiones sobre el uso de uno de ellos se deben basar en los datos de eficacia, el objetivo tera-

péutico deseado, la tolerabilidad, los efectos asociados positivos o negativos, la comodidad y pauta de administración y la opinión informada de la paciente.

En función de su mecanismo de acción podemos diferenciar:

- Fármacos antirresortivos
 - Bifosfonatos
 - THS
 - Raloxifeno
 - Calcitonina
- Fármacos osteoformadores
 - Teriparatida
- Fármacos que actúan a los dos niveles
 - Ranelato de estroncio

Calcio y vitamina D

En la actualidad no existe evidencia de que sólo la terapia con calcio reduzca el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales. El papel de los suplementos de calcio siempre está junto a otros tratamientos y en pacientes en los que se sospeche una ingesta oral insuficiente. Así, en revisión Cochrane, donde se incluyeron 15 ensayos con 1.806 participantes, el calcio resultó más efectivo que el placebo para reducir las tasas de pérdida ósea después de dos o más años de tratamiento. El riesgo relativo de fracturas de vértebra fue 0,79 (IC del 95%: 0,54 a 1,09); el riesgo relativo para fracturas no vertebrales fue 0,86 (IC del 95%: 0,43 a 1,72). Los datos muestran una débil tendencia hacia la reducción de fracturas vertebrales, pero no está claro si el calcio reduce la incidencia de las fracturas no vertebrales. La vitamina D por sí sola no evitó las fracturas de cadera, vertebrales o cualquier tipo de fractura más que el placebo o ningún tratamiento. La vitamina D más calcio evitó las fracturas de cadera y no vertebrales más que el placebo o ningún tratamiento, pero no más que el calcio solo. Estos datos se desprenden de la revisión realizada por Avenell *et al*, donde analizaron 38 ensayos valorando la vitamina D (13).

No se recomienda el aporte sistemático de suplementos de calcio con vitamina D en personas con una dieta normal y una exposición suficiente a la luz. El aporte simultáneo puede ser beneficioso en pacientes mayores de 65 años y en los que se sospeche una ingesta oral insuficiente. Dosis excesivas de vitamina D pueden provocar hipercalcemia e hipercalciuria (14).

Los suplementos de calcio se encuentran disponibles en varias sales: carbonato, gluconato, lactato, etc. Los suplementos de calcio suelen ser bien tolerados a dosis de hasta 1.500 mg/día. El mecanismo de absorción del calcio es un proceso saturable, así a partir de 500 mg se produce una progresiva disminución en la absorción. El calcio puede interferir con la absorción de otros minerales y fármacos, incluyendo el hierro, zinc, betabloqueantes, salicilatos y bifosfonatos.

Fluoruro sódico

Permite un aumento de masa ósea de un 4-10% anual, esencialmente a nivel de la columna vertebral, en el 70-80% de pacientes. Puede ser útil para la osteoporosis vertebral, pero puede aumentar la fragilidad de los huesos largos. Su uso es experimental, se utiliza a dosis de 50 mg/día asociado a calcio (15).

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son compuestos sintéticos, análogos del pirofosfato, cuya estructura es P-O-P, resistentes a la hidrólisis enzimática. Contienen un puente P-C-P como estructura central, responsable de su alta afinidad a la fase mineral del hueso, hidroxapatita, y dos cadenas laterales, que explican la diferente potencia antirresortiva.

Los de primera generación contienen una cadena lateral alquilo corta (etidronato y clodronato). Los de segunda generación (alendronato, tiludronato y pamidronato), contienen un grupo amino terminal y los de tercera generación (risedronato, ibandronato y zoledronato) tienen una cadena lateral cíclica. De ellos, tienen aprobada su indicación en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica alendronato, etidronato y risedronato.

El principal efecto farmacológico de los bifosfonatos es su capacidad para inhibir la reabsorción ósea, actuando sobre los osteoclastos. Esta acción se manifiesta por un doble mecanismo: de una parte disminuyen el número de osteoclastos al reducir su reclutamiento y disminuir su vida media mediante la inducción de la apoptosis. Además, acortan la actividad antirresortiva de los osteoclastos al modificar la estructura y el funcionamiento de las formas maduras.

La disminución de la resorción se acompaña de un balance cálcico positivo y un aumento del contenido mineral del hueso. No obstante, este incremento es inferior al que se tendría que esperar de la importante disminución en la resorción. La razón es que después de reducirse la resorción, también lo hace la formación de hueso, por el fenómeno de acoplamiento entre resorción y formación. Así pues, el principal efecto de los bifosfonatos es la disminución del remodelado óseo.

Farmacocinética: su absorción por vía oral es muy baja (<10%). Los alimentos, suplementos de calcio, aluminio y magnesio reducen todavía más su absorción, por ello hay que darlos en ayunas y separados de cualquier otro fármaco o suplemento, al menos 30 minutos. En el caso de etidronato el tiempo necesario es de 2 horas antes y después de la toma. El comprimido debe tragarse entero, sin masticar y acompañado de un vaso de agua, el paciente debe permanecer erguido en ese tiempo, para evitar el reflujo esofágico. Presentan una semivida plasmática muy corta, 30 minutos a 2 horas, ya que, rápidamente se fijan al hueso. No se metabolizan, y se eliminan por la orina. Está contraindicado el uso con aclaramiento renal inferior a 30 ml/min.

Eficacia: diversos meta-análisis han confirmado la eficacia de los bifosfonatos al reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, obteniendo resultados a corto plazo y manteniéndose este efecto en el tiempo: así se les sitúa como primera opción en el tratamiento farmacológico de la osteoporosis. En cuanto a potencia, alendronato es de 100 a 1.000 veces más potente que etidronato, y risedronato es 10 veces más potente que alendronato, entendiéndose como potencia antirresortiva relativa, lo que condiciona diferencias en cuanto a dosificación.

La seguridad de los bifosfonatos se basa en la afectación de la mineralización ósea y la toxicidad gastrointestinal. El alendronato y el risedronato no alteran la mineralización primaria, y los análisis histomorfométricos han mostrado que preservan la microarquitectura. Por otro lado, en algunos casos la administración de bifosfonatos, sobre todo por vía endovenosa y a dosis altas, se ha asociado a hipocalcemia. Las reacciones adversas más frecuentes son las que afectan al sistema digestivo: dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, flatulencia, gastritis, esofagitis, duodenitis, úlcera esofágica y glositis. También se han descrito dolores osteomusculares, cefaleas y erupciones cutáneas, en especial con risedronato a dosis altas (30 mg) se han descrito síndromes pseudogripales, artralgias e iritis.

Contraindicaciones: los bifosfonatos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave, en la hipocalcemia (asegurarse cuando se prescriban que hay aporte suficiente de calcio), cuando hay imposibilidad de mantener el tronco erecto durante 30 minutos después de la administración, en mujeres gestantes y en la lactancia. El alendronato está también contraindicado en pacientes con anomalías del esófago que puedan retardar el tránsito esofágico. No se recomienda

la administración concomitante con AINE por la posibilidad de irritación gastrointestinal. Y tampoco se deben utilizar junto con aminoglucósidos por el efecto hipocalcemiante que inducen.

Posología: la pauta de dosificación es diferente según el principio activo.

El etidronato se recomienda en pauta cíclica, 400 mg/día por vía oral durante 14 días cada trimestre.

El alendronato y el risedronato se prescriben de forma continuada a dosis de 10 mg/día y 5 mg/día, respectivamente. Hay que asegurar en todos los casos un aporte suficiente de calcio y vitamina D. Si no se consigue con la dieta, se deberán prescribir suplementos. Se dispone de presentaciones semanales para alendronato y risedronato, con una dosificación de 70 mg/semana y 35mg/semana, respectivamente, aunque no existe evidencia de que con esta opción se consiga una mejora en la reducción de fracturas.

El tratamiento debe mantenerse un mínimo de 3 años para obtener resultados significativos. Tras ese período, evaluar al paciente y valorar la indicación del tratamiento.

Etidronato

Se ha confirmado por diferentes estudios que se produce un aumento de DMO en la columna lumbar (4,2-5,2%), además de interactuar sobre cuello femoral, manteniéndose este efecto, al menos durante 5-7 años. Esto se correlaciona, según estudios de Storm y Watts, con una reducción, de prácticamente el 50% de fracturas vertebrales. La eficacia en la reducción del riesgo es mayor en fracturas vertebrales, y en mujeres con baja masa ósea, frente a las fracturas no vertebrales, según se recoge en un reciente metanálisis.

En revisión Cochrane, que incluye 13 estudios (1.010 participantes) con una duración mínima de un año, también concluye que etidronato reduce las fracturas vertebrales en un 40% (RR=0,60; IC 95% 0,41-0,88), y no menciona ningún efecto sobre las fracturas no vertebrales (RR=1,00; IC 95% de 0,68-1,42) (16).

Se administra en ciclos quincenales cada 3 meses, a diferencia de otros fármacos de este grupo. Administrado de manera continua induce defectos en la mineralización (osteomalacia).

Alendronato

Tras 3-6 meses de tratamiento se aprecia un descenso de los marcadores de resorción y posteriormente de formación ósea, y por tanto se frena el excesivo remodelado. En diferentes ensayos, como FIT1: *Fracture Intervention Trial*, se ha constatado que alendronato reduce, en mujeres posmenopáusicas con una o más fracturas vertebrales previas y baja masa ósea, el riesgo de fracturas vertebrales radiológicas (47%) y clínicas o sintomáticas (55%). También se registró una reducción de cualquier fractura clínica en un 28%, de las fracturas de muñeca (48%) y de cadera (51%). El riesgo de fracturas clínicas sólo disminuyó de manera significativa en mujeres con DMO baja en cadera (t-score<-2), y no lo hizo en mujeres con DMO más alta. Es importante ver que el efecto positivo en la reducción de fracturas se manifiesta en mujeres donde se ha constatado una significativa baja masa ósea (t-score<-2,5 DE) o en presencia de fracturas. Posteriormente, se inició un ensayo en mujeres con baja DMO, pero sin fractura previa, FIT2, donde alendronato también redujo la incidencia de fracturas vertebrales radiológicas en un 44% comparado con placebo. En mujeres con osteoporosis (t-score<-2,5 DE) se observó una reducción del 36% en la incidencia acumulada de fractura vertebral clínica y del 56% en la incidencia de fractura de cadera. Los datos de ambos FIT se analizaron en un meta-análisis. El efec-

to antifractura fue uniforme en los dos estudios, significativo en el primer año para las fracturas vertebrales clínicas, a los 1,5 años para cualquier fractura clínica y fracturas de cadera, a los 2 años para las fracturas no vertebrales y a los 2,5 años para las de muñeca. La calidad de vida medida en días de actividad limitada y de discapacidad en cama por dolor en la columna, mejoró en las mujeres con osteoporosis y fracturas vertebrales tratadas con alendronato durante 3 años.

Similares conclusiones se obtuvieron en un estudio en varios países denominado FOSIT, con casi 2.000 mujeres con DMO baja (<-2 DE).

Recientemente, se ha comercializado la asociación alendronato y vitamina D semanal. Esta asociación con vitamina D3 no aporta ninguna ventaja real, ya que no mejora el régimen posológico, no se consigue reducir el número de tomas de medicación pues sigue siendo necesario la administración de calcio diariamente, sin vitamina D3, de forma adicional, en el caso de existir hipocalcemia. Así, la administración de alendronato semanal solo, junto con presentaciones que incluyen la asociación calcio y vitamina D3, es una opción más eficiente que la opción de administrar la nueva asociación junto con presentaciones de calcio diario por separado.

Risedronato

Su efecto ha sido analizado en diversos ensayos clínicos, entre ellos, el Vertebral Efficacy with Risedronate Treatment (VERT). Este estudio consta de dos partes, una norteamericana (NA) y otra europeo-australiana (EA). Se incluyeron mujeres con al menos dos fracturas o bien, una fractura vertebral y baja masa ósea (t-score<-2 DE). El tratamiento lo recibieron durante 3 años. Los datos mostraron una reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales demostrada por radiología morfométrica, siendo de un 41% en VERT-NA, 49% en el VERT-EA (p<0,01).

Otro estudio HIP, *Hip Intervention Program*, que incluía casi 10.000 mujeres seleccionadas mediante factores de riesgo de fractura de cadera, algunos independientes de la DMO, demostró que risedronato disminuye la incidencia de las fracturas de cadera en un 30% (IC 95%; 10-40%), para osteoporosis demostrada por densitometría (17).

Un meta-análisis reciente ha confirmado estos resultados e indica un RR por fractura vertebral de 0,64 (IC 95%; 0,54-0,77) y un RR para no vertebrales de 0,73 (IC 95%; 0,61-0,87).

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

La THS disminuye el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales, pero debido al limitado mantenimiento de su efecto en el tiempo y al desfavorable balance riesgo-beneficio, no se recomienda como tratamiento de primera línea.

No se recomienda la THS a medio-largo plazo, debido a ausencia de beneficios que comporta y/o a los potenciales riesgos asociados (tromboembolismo, cardiovascular, ACV, cáncer de mama, deterioro cognitivo, demencia, alteraciones de la vesícula biliar, cáncer de ovario y de endometrio).

La THS se mantiene como una opción para mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas que no responden o no toleran otros tratamientos alternativos para la prevención de osteoporosis o en las que los tratamientos alternativos no estén indicados. En estos casos, deben de valorarse minuciosamente los posibles beneficios frente a los riesgos potenciales antes de comenzar el tratamiento.

Para más información sobre la THS se puede consultar el Vol. VI, N.º1 Año 2005 del Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha "Menopausia y Tratamiento Hormonal Sustitutivo. Situación Actual".

Raloxifeno

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos y actúa como agonista selectivo de los receptores de estrógenos óseos y lipídicos, pero sin efectos desfavorables sobre la mama y el endometrio.

Una revisión sistemática muestra que el raloxifeno aumenta la DMO en todas las localizaciones (18). El porcentaje de cambio de la DMO al cabo de un año muestra efectos significativos en columna lumbar (diferencia promedio de medias ponderadas-DPP: 1,82; IC del 95%: 1,50-2,14) y en cadera (DPP: 1,47; IC del 95%: 1,26-1,68). Esta diferencia aumenta en ambas localizaciones a los dos años de tratamiento y también para antebrazo, aunque sin alcanzar significación estadística. En los estudios de prevención en mujeres posmenopáusicas sanas también se han objetivado efectos significativos en columna lumbar (DPP: 1,72; IC del 95%: 1,34-2,11).

Posteriores ECA controlados con placebo han mostrado asimismo disminución del riesgo de pérdida de DMO, tanto en columna lumbar como en cadera (19, 20, 21).

En relación con el riesgo de fractura un ECA controlado con placebo, con 143 mujeres, no mostró un efecto protector del raloxifeno en ningún tipo de fractura (22). El estudio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), con 7.705 mujeres con osteoporosis, ha mostrado que el raloxifeno a dosis de 60 mg/d (RR: 0,7; IC del 95%: 0,5-0,8) y 120 mg/d (RR: 0,5; IC del 95%: 0,4-0,7), reduce el riesgo de fracturas vertebrales de forma significativa.

Asimismo, también reduce el riesgo de fracturas no vertebrales, pero sin alcanzar significación estadística (RR: 0,93; IC del 95%: 0,81-1,06) (23).

El raloxifeno, comparado con placebo y con un seguimiento a 4 años, ha mostrado un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos (RR: 2,13; IC del 95%: 1,21-3,75) (24), comparable al riesgo de la THS con estrógenos con o sin progestágenos (RR: 1,0; IC del 95%: 0,3-6,2) (25). Por el contrario, no ha mostrado un incremento de riesgo para eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, ni de cáncer de endometrio. Asimismo, el raloxifeno ha mostrado una reducción significativa de la incidencia del cáncer de mama en mujeres con receptores de estrógenos positivos y con un riesgo basal de cáncer de mama normal (24).

Un ECA reciente sobre prevención y tratamiento de la osteoporosis de 3 años de duración no ha mostrado un mayor riesgo de hiperplasia endometrial, de cáncer de endometrio ni de eventos tromboembólicos (19).

Una revisión sistemática (18) estimó un mayor riesgo de discontinuar la medicación por los efectos adversos en los grupos de intervención (RR: 1,15; IC del 95%: 1,0-1,33). Este mayor riesgo fue significativo para los sofocos (RR: 1,46; IC del 95%: 1,23-1,74). En una revisión sistemática previa también se observó una mayor incidencia de sofocos y calambres en las piernas (26).

El raloxifeno sólo ha demostrado disminución del riesgo de fractura vertebral y está indicado en mujeres con osteoporosis densitométrica ($\leq 2,5$ DE) y/o fracturas previas.

Raloxifeno ha demostrado disminuir el riesgo de fracturas vertebrales, pero no de las fracturas de cadera.

Es una alternativa cuando no se toleran o no son eficaces los bifosfonatos en mujeres con osteoporosis establecida y/o fracturas previas.

El raloxifeno presenta un aumento de la incidencia de trombosis venosa y no debe administrarse en mujeres con riesgo elevado para esta patología.

Tibolona

La tibolona actúa de forma similar a los estrógenos de administración oral sobre el tejido óseo. Es eficaz para preve-

nir la pérdida ósea. No existen datos de eficacia sobre fracturas. Es eficaz en el control de los sofocos por lo que puede ser una alternativa para mujeres en que las pérdidas menstruales cíclicas con THS son mal toleradas.

Las diferentes revisiones que incluyen ECA controlados con placebo muestran que la tibolona aumenta la DMO, sobre todo en la columna lumbar (27, 28). El aumento ha sido demostrado tanto en estudios realizados con mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. Asimismo, el aumento de la DMO se ha observado tanto en los estudios de prevención como en los de tratamiento (28).

Otra revisión muestra que la tibolona en dosis de 2,5 mg/día en mujeres posmenopáusicas sanas incrementa la DMO de columna lumbar entre 1,8-14,7% y no encuentra diferencias con los estrógenos (29).

Todos los ECA realizados muestran limitaciones, ya que el seguimiento es a corto plazo (3 años), incluyen a un escaso número de pacientes y no presentan datos sobre la incidencia de fracturas como variable de resultado final.

La tibolona no está indicada en la prevención de la osteoporosis y riesgo de fractura.

No se recomienda el tratamiento con tibolona a medio-largo plazo, debido al aumento de riesgo de cáncer de mama.

Calcitonina

La calcitonina es una hormona que interviene en la regulación del metabolismo del calcio, y su actividad principal es inhibir la resorción ósea mediante la reducción de la actividad de los osteoclastos. La calcitonina produce una disminución de los niveles de calcio en sangre y reduce el dolor óseo. Se puede administrar por vía subcutánea y nasal.

Una revisión sistemática muestra que la calcitonina aumenta la DMO en columna vertebral y antebrazo, tanto en mujeres sanas como en mujeres con osteoporosis (30). El porcentaje de cambio de la DMO estimado a partir de los ECA con dosis de 250 a 2.800 UI a la semana, muestra efectos significativos en columna lumbar (DPP: 3,74; IC del 95%: 2,04-5,43) y no significativos en antebrazo y cuello femoral.

Estos efectos son similares independientemente del tiempo de seguimiento y la dosis empleada. No obstante, los estudios son de baja calidad y presentan una importante heterogeneidad.

En cuanto a riesgo de fractura, esta RS muestra, a partir de 4 ECA, que la calcitonina reduce el riesgo de fractura vertebral de forma significativa (RR: 0,46; IC del 95%: 0,257-0,87) (30). Sin embargo, el efecto derivado a partir del ECA que incluye un mayor número de personas es menor (RR: 0,79; IC del 95%: 0,62-1,00) y presenta un 60% de abandonos a los 5 años (31). Para las fracturas no vertebrales la estimación, a partir de 3 ECA, muestra un efecto incierto (RR: 0,52; IC del 95%: 0,22-1,23).

Se dispone de muy pocos estudios que informen de los efectos adversos de la calcitonina, y aunque los efectos adversos son poco frecuentes, se ha descrito que la calcitonina administrada vía nasal puede incrementar el riesgo de rinitis (RR: 1,72; IC del 95%: 0,92-3,23) (30). El tiempo máximo de seguimiento de los estudios fue de 5 años.

La calcitonina reduce el riesgo de fractura vertebral pero no se considera un tratamiento de primera línea de la osteoporosis.

Fitoestrógenos

Dos ECA controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas han mostrado que las isoflavonas aumentan la DMO al cabo de 3 años en columna lumbar y radio (32, 33), desconociéndose su eficacia sobre las fracturas (42). Un ECA en

mujeres premenopáusicas no ha mostrado diferencias entre distintas dosis de isoflavonas (34).

Otros ECA han evaluado la ipriflavona, un flavonoide derivado sintético de las isoflavonas siendo los resultados inconsistentes.

Dos de los ECA mostraron un beneficio aumentando la DMO de radio y columna a los 2 años (35, 36). No obstante, en otros dos de los ECA no encontraron diferencias significativas ni en la DMO (37, 38), ni en los marcadores bioquímicos, ni en las fracturas, tanto a los 12 meses (38) como a los 36 meses (37) de seguimiento.

Es importante señalar que, hasta el momento, la mayoría de los estudios llevados a cabo con fitoestrógenos son de escasa calidad, debido a la asignación de las intervenciones no adecuadas, heterogeneidad en las formas de presentación, escaso tiempo de seguimiento, entre otras (39).

A pesar de su creciente popularidad e imagen de producto natural e inocuo, actualmente no se dispone de información sobre su seguridad a largo plazo. Reforzar la dieta con alimentos ricos en soja o derivados es una medida relativamente inocua y no puede compararse directamente con las dosis administradas, a menudo altas y a largo plazo, de los complementos que se incluyen en los preparados comerciales (39, 40).

Teriparatida

Teriparatida es el fragmento activo 1-34 de la Hormona Paratiroidea Humana endógena (PTH), obtenido mediante recombinación genética. Está aprobada en España para el tratamiento de la osteoporosis establecida en mujeres posmenopáusicas (41). A diferencia del resto de fármacos comercializados para esta indicación que inhiben la resorción ósea, teriparatida actúa mediante un nuevo mecanismo de acción estimulando la formación ósea por efecto directo sobre los osteoblastos (41, 42, 43). La dosis recomendada es de 20 mg/día por vía subcutánea durante un máximo de 18 meses (41).

La eficacia de la teriparatida en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis ha sido evaluada en varios ensayos, entre los que cabe destacar tres ensayos clínicos controlados y randomizados, uno frente a placebo y dos frente a comparadores activos (alendronato o teriparatida más THS). Como criterios de eficacia se usaron: la reducción en el número de nuevas fracturas vertebrales, el número de fracturas no vertebrales y el aumento de la DMO en diversas localizaciones. En todos los ensayos, las pacientes recibieron suplementos de calcio (1-1,5 g/día) y vitamina D (400-1.200 UI/día).

El principal estudio realizado con teriparatida fue un ECA, doble ciego y multicéntrico (44), en el que se comparó teriparatida (20 ó 40 mg/día por vía subcutánea) frente a placebo en 1.637 mujeres posmenopáusicas con antecedentes previos de fractura vertebral. El ensayo fue interrumpido a los 19 meses tras la aparición en estudios animales de un mayor riesgo de osteosarcomas (45). Ambas dosis lograron reducir significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (objetivo primario) y no vertebrales. Además, aumentaron significativamente la DMO lumbar y del cuello femoral comparada con placebo. Aunque con dosis de 40 mg se lograron mayores efectos sobre la DMO, la diferencia en el riesgo de fractura no fue estadísticamente significativa y en cambio, esta dosis fue peor tolerada. Por ello, se recomienda como dosis óptima 20 mg de teriparatida al día. Los principales efectos secundarios fueron náuseas, cefaleas e hipercalcemia.

En otro ensayo (46) comparativo entre teriparatida 40 mg/día y alendronato 10 mg/día en 146 mujeres posmenopáusicas con DMO baja, tras 14 meses de tratamiento (el estudio fue interrumpido por los mismos motivos que el ensayo anterior), se observó que teriparatida aumentó significativamente más la DMO de la columna lumbar, cadera y cuello

femoral que alendronato. La incidencia de fracturas no vertebrales fue significativamente inferior en el grupo de teriparatida ($p < 0,05$), pero se trataba de un objetivo secundario, y tanto el número de fracturas como el tiempo de seguimiento parecen insuficientes para concluir que teriparatida sea superior a alendronato en este sentido (RR y RRR no significativos).

El tercer ensayo clínico (47) comparó 40 mg/día de teriparatida más THS con THS sola en 247 mujeres posmenopáusicas con DMO baja. El tratamiento combinado se asoció a aumentos significativos de la DMO en columna lumbar, cadera, y cuello femoral y a un menor porcentaje de mujeres con nuevas fracturas vertebrales, independientemente del tiempo de tratamiento previo con THS.

En conclusión, teriparatida ha demostrado reducir significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales e incrementar la DMO vertebral, pero no ha demostrado reducir la frecuencia de fracturas de cadera, que son las que provocan mayor morbi-mortalidad y consumo de recursos sanitarios. Por tanto, debe reservarse sólo a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave, muy alto riesgo de fractura y mala respuesta o contraindicación a los bifosfonatos. A esto se añade la necesidad de una inyección diaria, alto coste y la posibilidad del riesgo de osteosarcoma en ratas.

Ranelato de Estroncio

Ranelato de estroncio (RE) es un nuevo fármaco comercializado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, que se compone de una molécula de ácido ranélico y de dos átomos de estroncio, que son la parte activa de la molécula (48). El mecanismo de acción exacto del RE es desconocido. En base a los datos disponibles se postula que presenta un mecanismo de acción doble: inhibe la resorción de hueso por los osteoclastos y mantiene o estimula la formación de hueso por los osteoblastos (49). Está indicado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica a fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera (48).

Se han publicado cuatro ensayos clínicos sobre eficacia de RE en osteoporosis de mujeres posmenopáusicas: dos ensayos en fase II, PREVOS (50) y STRATOS (51) dos en fase III, SOTI (52) TROPOS (53). En todos se compara RE con placebo y todas las pacientes recibieron suplementos con Ca y vitamina D (sólo con Ca en el estudio PREVOS). Además, en todos se excluyeron mujeres tratadas con bifosfonatos en los tres a seis meses previos. Por el momento, no hay estudios comparativos directos entre RE y otros fármacos para la osteoporosis. En los estudios citados, RE ha demostrado, hasta ahora, incremento de la DMO y reducción de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida (fractura vertebral previa). La evidencia en reducción de fracturas no vertebrales es poco consistente.

En los ensayos en fase II (PREVOS y STRATOS) el parámetro primario de valoración fue la DMO, mientras que en los otros dos estudios, SOTI y TROPOS, como criterio de eficacia se valoró la incidencia de nuevas fracturas osteoporóticas vertebrales (SOTI) y no vertebrales (TROPOS).

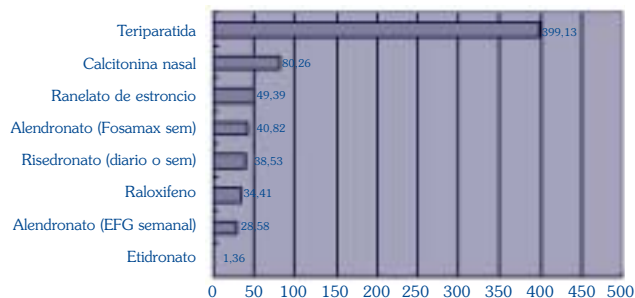
En el estudio SOTI (52) el RE demostró ser eficaz en la reducción de fracturas vertebrales, sintomáticas o no, con un NNT de 8 a los 3 años (IC 95% 6-14). El NNT, para reducir una fractura vertebral sintomática, fue de 16. Las pacientes que constituyeron el ensayo fueron mujeres de muy alto riesgo. Como variable secundaria, evaluaron la reducción de fracturas no vertebrales y no hubo diferencias significativas.

En el estudio TROPOS (53) el RE demostró eficacia en la reducción de fracturas no vertebrales, con un NNT de 59 a los 3 años en mujeres con alto riesgo. No obstante, hay que ser cautos con estos resultados, debido a que el límite superior del intervalo de confianza estuvo muy próximo a la no significa-

ción estadística. A pesar de tener la indicación aprobada, la evidencia en la reducción de fracturas de cadera es muy discutida. Los datos que reflejan esta supuesta eficacia corresponden a un subgrupo muy concreto de mujeres ancianas, y los propios autores reconocen que el estudio no estaba diseñado para evaluar a este subgrupo y además, los datos se encontraban en el límite de la significación estadística. Al analizar la reducción de fracturas de cadera en todas las participantes del ensayo, no encontraron diferencias significativas.

Debido a la insuficiente información sobre su efectividad y seguridad, y la escasa experiencia clínica, sólo se debería considerar su utilización como segunda elección en mujeres de edad avanzada y de alto riesgo, cuando los bifosfonatos estén contraindicados.

Coste (€)/tratamiento 28 días



Fuente de datos. Catálogo de medicamentos 2006. Consejo de Colegios C.O.F.

CONCLUSIONES

1. Se estima que el número anual de fracturas de cadera en todo el mundo aumente considerablemente como consecuencia del envejecimiento de la población.
2. Una ingesta adecuada de calcio y vitamina D y hacer ejercicio son fundamentales en cualquier programa de prevención de pérdida ósea y de tratamiento de la osteoporosis.
3. Los bifosfonatos se citan en todas las guías y revisiones en la mejor categoría para el mejor tratamiento de la osteoporosis.
4. Actualmente, la THS no está indicada en la prevención de la osteoporosis, ya que su balance beneficio/riesgo se considera desfavorable.
5. Raloxifeno ha demostrado disminuir el riesgo de fracturas vertebrales, pero no de las fracturas de cadera. Es una alternativa cuando no se toleran o no son eficaces los bifosfonatos en mujeres con osteoporosis establecida y/o fracturas previas.
6. Calcitonina reduce el riesgo de fractura vertebral, pero no se considera un tratamiento de primera línea de la osteoporosis.
7. El papel de Teriparatida en el tratamiento de las fracturas de cadera sigue siendo incierto hasta que no se realicen más estudios con suficiente poder estadístico. A esto hay que añadir los insuficientes datos sobre seguridad, la inyección diaria y su elevado coste.
8. Ranelato de estroncio sólo se debería utilizar como terapia de segunda elección en mujeres de edad avanzada y de alto riesgo, cuando los bifosfonatos estén contraindicados, debido a la insuficiente información sobre su efectividad y seguridad (sólo se han publicado ensayos frente a placebo) y su escasa experiencia clínica.
9. Además de las medidas farmacológicas, deben incluirse medidas preventivas no farmacológicas adecuadas para asegurar la reducción máxima del riesgo de fractura de cadera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryan P, Fogelman I. Osteoporosis: a growing epidemic. *Br J Clin Pract* 1991; 45: 189-96. Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992; 2:285-9.
2. Díaz Curiel M, Moro MJ. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. En: Actualización de osteoporosis. Manuel Díaz Curiel ed. FHOEMO. Madrid, 2001: 3-11
3. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez-Cano R, Rapado A, Álvarez Sanz C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 86-8.
4. National Institutes of Health. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA* 2001; 285: 785-95.
5. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO. Technical report series. Ginebra. Suiza 1994.
6. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2002;9(2):84-101.
7. United States Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:526-8.
8. Common issues in osteoporosis. *MEREC Bulletin* 2002;12:5-8.
9. Agencia d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Guía para la indicación de densitometría ósea en la valoración de riesgo de fractura. Barcelona; 1999.
10. Bonaituti D, Shea B, Lovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2002*. Oxford: Update Software.
11. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315:841-846.
12. Grupo Osteoporosis SEMFYC. Osteoporosis guía de abordaje. Barcelona: SEMFYC; 2000.
13. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Hamel C, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G, the Osteoporosis Methodology Group, and the Osteoporosis Research Advisory Group. Suplementos de calcio para la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 2, 2006.
14. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD000227.
15. D Haguenaer, V Welch, B Shea, P Tugwell, G Wells. Fluoruro para tratar la osteoporosis (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 2, 2006. Oxford, Update Software Ltd.
16. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Guyatt G, Krolicki N, Griffith L, Shea B, Tugwell P, Wells G.. Etidronato para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis postmenopáusica (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 2, 2006. Oxford, Update Software Ltd.
17. Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, Robinson V, Wells G, Tugwell P, Adachi JD, Guyatt G.. Risedronato para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 2, 2006. Oxford, Update Software Ltd.
18. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, et al; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteo-

- porosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 524-528.
19. Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, Plouffe L Jr, Johnston CC Jr, Watts SD, et al. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003; 10: 337-344.
 20. Zheng S, Wu Y, Zhang Z, Yang X, Hui Y, Zhang Y, Chen S, et al. Effects of raloxifene hydrochloride on bone mineral density, bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women: a randomized clinical trial in Beijing. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 1127-1133.
 21. Kung AW, Chao HT, Huang KE, Need AG, Taechakraichana N, Loh FH, et al. Efficacy and safety of raloxifene 60 milligrams/day in postmenopausal Asian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3130-3136.
 22. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1747-1754.
 23. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-3617.
 24. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-134.
 25. CPMP/1070/98 1/18 EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) 2001 SCIENTIFIC DISCUSSION Name of the medicinal product: Raloxifene. <http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EPAR/Evista/107098en6.pdf>
 26. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L Jr, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558-565.
 27. Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 Suppl 19: 1-21.
 28. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23.
 29. Doren M, Nilsson JA, Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1737-1746.
 30. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, et al; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 540-551.
 31. 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: 267-76.
 32. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(6 Suppl): 1375S-1379S.
 33. Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery ML, Moreton T. The effect of isoflavones extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause* 2001; 8: 259-265.
 34. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 844-852.
 35. Adami S, Bufalino L, Cervetti R, Di Marco C, Di Munno O, Fantasia L, et al. Ipriflavone prevents radial bone loss in postmenopausal women with low bone mass over 2 years. *Osteoporos Int* 1997; 7: 119-125.
 36. Gennari C, Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S, et al. Effect of ipriflavone a synthetic derivative of natural isoflavones on bone mass loss in the early years after menopause. *Menopause* 1998; 5: 9-15.
 37. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1482-1428.
 38. Valente M, Bufalino L, Castiglione GN, D'Angelo R, Mancuso A, Galoppi P, et al. Effects of 1-year treatment with ipriflavone on bone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 377-380.
 39. Albertazzi P, Purdie D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002; 42: 173-185.
 40. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137: 805-813.
 41. Ficha técnica teriparatida: Forsteo®. Lilly S.A. Junio 2003.
 42. Anónimo. Nuevos productos: Teriparatida. *Panorama actual del medicamento* 2004; 28(274): 446-56.
 43. Drugdex Drug Evaluations: Teriparatide. *Micromedex® Healthcare Series*. Vol. 123 (2005).
 44. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344 (19): 1434-41.
 45. Forsteo®: scientific discussion. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponible en: <http://www.emea.int/humandocs/Humans/EPAR/forsteo/forsteo.htm>.
 46. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4528-35.
 47. Cosman F, Nieves J, Woelfert L et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (5): 925-31.
 48. Ficha técnica de ranelato de estroncio: Protelos®. Laboratorios Servier.
 49. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). Protelos®. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm>
 50. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002; 13: 925-31.
 51. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis - a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2060-6.
 52. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
 53. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.

Comité de Redacción:

Arayo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Alejandre Lázaro G, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-141-2000

NIPO: 352-00-029-6