

Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología.



Programa de Doctorado 290F. Obstetricia y Ginecología II.

**“Efectos del ibandronato sobre el metabolismo óseo y el perfil
de riesgo cardiovascular en mujeres con osteoporosis
postmenopáusica tratadas previamente con raloxifeno”**

Tesis doctoral presentada por:

Marta Ferrer Piquer, Licenciada en Medicina

Director de tesis:

Prof. Antonio Cano Sánchez

Valencia, 2015

D. Antonio Cano Sánchez, Catedrático del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado *“Efectos del ibandronato sobre el metabolismo óseo y el perfil de riesgo cardiovascular en mujeres con osteoporosis postmenopáusica tratadas previamente con raloxifeno”* ha sido realizado íntegramente por Dña. Marta Ferrer Piquer bajo su supervisión.

Dicho trabajo está concluido y reúne todos los requisitos para su presentación como TESIS DOCTORAL ante un tribunal.

Y para que conste así a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia a 2 de octubre de 2015.

Agradecimientos

Tengo que manifestar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han acompañado en el desarrollo de este proyecto.

En primer lugar a mi director de tesis, Dr. Antonio Cano, por la confianza depositada en mí y por guiarme en mis primeros pasos en la investigación. Su persistencia y motivación han sido fundamentales en mi formación.

A mi familia, en especial a mis padres por darme la oportunidad de dedicarme al mundo de la medicina, sin ellos nada de esto habría sido posible. A mi hermana, por entenderme y apoyarme durante todo este tiempo, y ser un ejemplo de lucha y esfuerzo. A mi marido por su apoyo y amor día a día, por estar a mi lado en todo momento y hacer fácil lo difícil.

A todos los compañeros del hospital que me habéis animado en los momentos de intenso trabajo. En especial, a Amparo Carrasco, por su ayuda y apoyo incondicional. Por ser más que compañera, una gran amiga.

A mis amigos, por compartir los buenos y los malos momentos. Y por último, a todas aquellas personas que de forma directa o indirecta han colaborado en la realización de este trabajo.

A todos, mi más sincero agradecimiento.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA	15
1.1.1. Concepto de Osteoporosis	
1.1.2. Clasificación	
1.1.2.1. Osteoporosis primaria	
1.1.2.2. Osteoporosis secundaria	
1.1.3. Epidemiología	
1.2. FISIOPATOLOGÍA ÓSEA	20
1.2.1. Tejido óseo	
1.2.2. Masa ósea	
1.2.3. Remodela óseo	
1.3. MENOPAUSIA	28
1.3.1. Mecanismo de acción de las hormonas sexuales	
1.3.2. Cambios a nivel óseo	
1.3.3. Efectos de los estrógenos sobre el metabolismo lipídico. Cambios a nivel cardiovascular	
1.3.4. Efectos de los estrógenos en el metabolismo glucídico. Resistencia a la insulina.	
1.4. FACTORES DE RIESGO	34
1.4.1. Edad	
1.4.2. Sexo	
1.4.3. Raza o etnia	
1.4.4. Genética o historia familiar de fracturas osteoporóticas	
1.4.5. Antecedente de fractura previa	
1.4.6. Factores asociados al estilo de vida	
1.4.7. Hipogonadismo	
1.4.8. Enfermedades	
1.4.9. Fármacos	
1.4.10. Factores de riesgo asociados con las caídas	

1.5. ESCALAS CLINICAS DE RIESGO	44
1.5.1. FRAX	
1.6. DIAGNÓSTICO	47
1.6.1. Anamnesis y exploración física	
1.6.2. Densitometría ósea	
1.6.3. Radiografía convencional	
1.6.4. Marcadores de recambio óseo	
1.7. MEDIDAS PREVENTIVAS	54
1.7.1. Nutrición	
1.7.2. Ejercicio físico	
1.7.3. Exposición solar	
1.7.4. Hábitos tóxicos	
1.7.5. Prevención de caídas	
1.8. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	58
1.8.1. Suplementos de Calcio y Vitamina D	
1.8.2. Modulares selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs)	
1.8.2.1. Raloxifeno	
1.8.3. Terapia con Bisfosfonatos	
1.8.3.1. Ibandronato	
1.8.3.2. Riesgos asociados al uso de bisfosfonatos	
1.8.4. Otros fármacos	
1.8.4.1. Denosumab	
1.8.4.2. Ranelato de estroncio	
1.8.4.3. Teriparatida	
1.8.4.4. Calcitonina	
1.8.5. Tratamiento secuencial	
2. HIPÓTESIS	75

3. OBJETIVOS	79
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	
4. MATERIALES Y MÉTODOS	83
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	85
4.1.1. Criterios de inclusión	
4.1.2. Criterios de exclusión	
4.1.3. Etapas del estudio	
4.1.4. Protocolo de estudio	
4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	89
4.3. VARIABLES DE ESTUDIO	90
4.4. DETERMINACIONES ANALÍTICAS	91
4.4.1. Marcadores de remodelado óseo	
4.4.2. Metabolismo lipídico y glucídico	
4.5. MEDICIÓN DE MASA ÓSEA: DENSITOMETRÍA	93
4.6. ANALISIS ESTADÍSTICO	94
5. RESULTADOS	97
5.1. RESULTADOS PRIMERA ETAPA	99
5.2. RESULTADOS SEGUNDA ETAPA	108
6. DISCUSIÓN	125
7. CONCLUSIONES	135
8. BIBLIOGRAFÍA	139

ABREVIATURAS

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios

C-HDL: Colesterol unido a lípidos de alta densidad

C-LDL: Colesterol unido a lípidos de baja densidad

CL: columna lumbar

CT: cadera total

CTX: Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I

DE: Desviación estándar

DMO: Densidad mineral ósea

DXA: Densitometría dual rayos X

EMA: *European Medicines Agency*

FA: Fosfatasa alcalina

FAO: isoforma ósea de la FA

GH: Hormona de crecimiento

IC: intervalo de confianza

IGF: factor de crecimiento similar a la insulina

IL: Interleuquina

IMC: Índice de masa corporal

M-CSF: Factor estimulador de colonias de macrófagos

NTX: Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I

OC: Osteocalcina

OPG: Osteoprotegerina

OMS: Organización mundial de la salud

PTH: Hormona paratiroidea

RANK: Receptor activador de NF-Kb

RANKL: Ligando del receptor activador de NF-Kb

RI: Resistencia a la insulina

SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral

SERMs: Modulares selectivos de los receptores estrogénicos

TG: Triglicéridos

TGB β : *transforming growth factor β*

TNF α : Factor de necrosis tumoral α

UBM: Unidades Básicas multicelulares

INTRODUCCIÓN

1.1 OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

1.1.1 CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es un problema sanitario mundial que va en aumento con el envejecimiento de la población. Es una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por una reducción de la masa ósea y un deterioro en la microarquitectura del tejido óseo que provoca un aumento de la fragilidad del hueso y como consecuencia, un mayor riesgo de fracturas (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1994 unas categorías basadas en mediciones de masa ósea en columna lumbar, cadera o antebrazo en mujeres postmenopáusicas de raza blanca. 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 (Lewiecki y cols., 2004) (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS

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

1.1.2 CLASIFICACIÓN

1.1.2.1 Osteoporosis primaria

La osteoporosis primaria puede ser de dos tipos principales: la osteoporosis postmenopáusica y la relacionada con la edad o la osteoporosis senil.

OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA O TIPO I:

Osteoporosis de alto remodelado óseo que se produce en la mujer como consecuencia de la deficiencia de estrógenos. La pérdida ósea es más acentuada durante los primeros 10 años que siguen a la menopausia. Afecta especialmente al hueso trabecular, siendo características las fracturas vertebrales por aplastamiento, fracturas del cuello femoral y las del antebrazo distal.

OSTEOPOROSIS SENIL O TIPO II:

Osteoporosis de bajo remodelado, se produce en ambos sexos y en edades más avanzadas, como consecuencia de la pérdida de cantidad y alteración de la calidad ósea que progresivamente tiene lugar con el transcurso de los años. Esta pérdida no es tan acelerada como en el tipo I.

1.1.2.2 Osteoporosis secundaria

La osteoporosis secundaria es la consecuencia de determinadas enfermedades o un efecto secundario de algunos fármacos (Tabla 2).

Tabla 2. Causas de osteoporosis secundarias.

<p>1.- Enfermedades endocrinas</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Hiperparatiroidismo b) Síndrome de Cushing c) Hipogonadismo d) Hipertiroidismo e) Hiperprolactinemia f) Diabetes mellitus g) Acromegalia 	<p>5.- Enfermedades inducidas por drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Glucocorticoides b) Heparina c) Anticonvulsivantes d) Metotrexato y ciclosporina A e) Análogos de GnRH f) Antiácidos que contienen aluminio g) Diuréticos de asa
<p>2.- Enfermedades hematopoyéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Mieloma múltiple b) Mastocitosis sistémica c) Leucemias y linfomas d) Anemia de células falciformes y talasemia 	<p>6.- Enfermedades del tejido conectivo</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Osteogénesis imperfecta b) Síndrome de Ehlers-Danlos c) Síndrome de Marfan d) Artritis Reumatoide e) Homocistinuria
<p>3.- Enfermedades renales</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Insuficiencia renal crónica b) Acidosis tubular renal 	<p>7.- Inmovilización prolongada</p>
<p>4.- Enfermedades gastrointestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Síndromes de malabsorción (celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.) b) Cirrosis hepática c) Cirrosis biliar primaria d) Gastrectomía subtotal e) Ictericia obstructiva crónica 	<p>8.- Alteraciones nutricionales</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Déficit de calcio y vitamina D b) Dietas hiperproteicas c) Consumo de cafeína d) Alcoholismo e) Anorexia nerviosa

1.1.3 EPIDEMIOLOGIA

La osteoporosis afecta a 200 millones de mujeres en todo el mundo, de las que 75 millones corresponden a Estados Unidos, Europa y Japón (Johnell y cols., 2006). Globalmente, el 61% de fracturas osteoporóticas se observan en mujeres, con una relación de mujeres-varones de 1:6.

Basándonos en criterios densitométricos, en Europa aproximadamente el 6% de hombres y el 21% de mujeres entre 50-84 años tienen osteoporosis, afectando así a un total de 27,6 millones personas en el año 2010 (Hernlund, 2013). En España tienen osteoporosis densitométrica cerca de 2,5 millones de mujeres. Se ha estimado que la osteoporosis afecta al 35% de las mujeres españolas mayores de 50 años y hasta el 52% de las mayores de 70 años (Naves y cols., 2005).

Las fracturas por fragilidad, la consecuencia de la osteoporosis, son responsables de un exceso de mortalidad, morbilidad, dolor crónico, ingreso en instituciones y costes económicos. La osteoporosis causa más de 8,9 millones de fracturas anuales en el mundo, aproximadamente 1.000 fracturas por hora (Johnell y cols., 2006).

Las fracturas de cadera se consideran las fracturas osteoporóticas 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.

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. El riesgo de una mujer española de más de 50 años de padecer a lo largo de su vida una fractura de cadera se ha situado entre el 12-16%, produciéndose más de 50.000 fracturas de cadera al año (Díaz-Curiel y cols., 2001).

La incidencia de fractura vertebral es más difícil de determinar porque alrededor de un 60% de las mismas no son detectadas clínicamente. Entre un 20 y 25% de las mujeres mayores de 50 años presentará una fractura vertebral secundaria a osteoporosis según datos de estudios europeos. En España, 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 (Naves y cols., 2005; Roy y cols., 2003), con un aumento exponencial según aumenta la edad.

En costes económicos, se calcula un coste medio por fractura de cadera de 4.800 a 6.000 euros (Del Pino y cols., 2010) y así se estima que el coste global de la osteoporosis en España podría ascender actualmente a más de 126 millones de euros por costes directos y hasta 420 millones por costes indirectos.

1.2 FISIOPATOLOGÍA ÓSEA

1.1.1 TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo es una forma dura de tejido conectivo, dinámico, muy vascularizado, altamente organizado que requiere de un excelente acoplamiento de sus componentes para mantener su homeostasis, y tiene la particularidad única de poderse reparar y remodelar sin dejar una cicatriz.

El hueso se compone de dos tipos macroscópicos básicos: el hueso compacto (cortical) y el hueso esponjoso (trabecular). El 80% de la masa ósea es hueso compacto, que es muy abundante en la diáfisis de los huesos largos. El hueso cortical tiene una baja relación superficie/volumen y su principal función es la protección y el soporte. El hueso esponjoso está conformado por trabéculas dispuestas en panal y es abundante en las cavidades medulares en las porciones distales de los huesos largos y en los cuerpos vertebrales.

Las células óseas derivan de la médula ósea. Los osteoclastos derivan de los precursores hematopoyéticos mononucleares que llegan al hueso por vía sanguínea y están implicados en la resorción o eliminación de la matriz ósea. Los osteoblastos, los osteocitos y las células de revestimiento óseo derivan de las células estromales (Kartsogiannis y cols., 2004).

Los osteoblastos están encargados de la síntesis de la matriz ósea no mineralizada denominada osteoide, constituido en un 90% por fibras de colágeno tipo I. En el tejido maduro, las fibras están orientadas en haces paralelos, lo que le da al tejido una estructura laminar. En el hueso compacto las laminillas se disponen en forma concéntrica alrededor de los canales de Havers ocupados por vasos y nervios, constituyendo las osteonas. En el hueso trabecular y en la zona subperióstica de los huesos compactos las fibras se disponen en capas paralelas más o menos planas.

Durante el proceso de síntesis ósea, algunos osteoblastos quedan atrapados en la matriz ósea recién sintetizada y se transforman en osteocitos. Al igual que los osteoblastos, los osteocitos poseen procesos citoplasmáticos que hacen contacto con los de otros osteocitos y con los de los osteoblastos. Este complejo laguna-canalículo, forma un tipo de circulación del líquido intersticial entre la laguna que aloja al osteocito y el sistema canalicular. Los osteocitos participan en la homeostasis del calcio, movilizándolo desde la matriz y transportándolo por los canalículos hacia los osteoblastos de la superficie.

Entre las funciones del tejido óseo destacan servir de sustento y protección a las partes blandas, ser anclaje muscular y base de los movimientos, constituir un gran reservorio de iones como el calcio y servir de almacenaje activo de la médula ósea, interaccionando con las células precursoras de la hematopoyesis.

El mantenimiento de la función de soporte requiere una correcta integración de dos aspectos esenciales en fisiopatología ósea: la densidad ósea y la calidad del hueso. El desequilibrio de estos factores va a condicionar un aumento de la fragilidad ósea e incremento del riesgo de fracturas.

1.1.2 MASA ÓSEA

La masa ósea aumenta durante el crecimiento y la juventud hasta alcanzar un “pico máximo” alrededor de la tercera década de la vida.

Los cambios de masa ósea son secundarios a cambios en el balance entre la resorción y la formación óseas. Durante la infancia y la adolescencia existe una elevada resorción ósea, pero con una formación de hueso todavía mayor, con el resultado de aumento de la masa esquelética. Esta situación

anabólica llega al pico máximo de masa ósea aproximadamente en la tercera década, tras la cual la resorción del hueso supera la formación, con pérdida progresiva de masa ósea (Lawrence y cols., 2003).

La edad exacta en la que se alcanza el pico máximo de masa ósea difiere entre hombres y mujeres. El esqueleto axial en mujeres parece llegar al pico de masa ósea en la segunda década de la vida. Entre el comienzo de la adolescencia y la edad adulta, la masa esquelética se duplica. Sin embargo, los hombres tienen un crecimiento prepuberal unos dos años más que las mujeres, y el pico de crecimiento dura cuatro años en lugar de tres, por lo que culminan esta etapa con un 10 % más de altura y un 25 % más de masa ósea (Katzman y cols., 1991).

La masa ósea en la mujer adulta está determinada por la interacción de cuatro factores esenciales: la herencia, el ejercicio físico, el estado nutricional y la situación hormonal personal. La mujeres menopáusicas, a consecuencia del cese de la producción de esteroides a nivel ovárico, tiene una mayor pérdida de masa ósea, principalmente en los primeros cinco años siguientes a la menopausia.

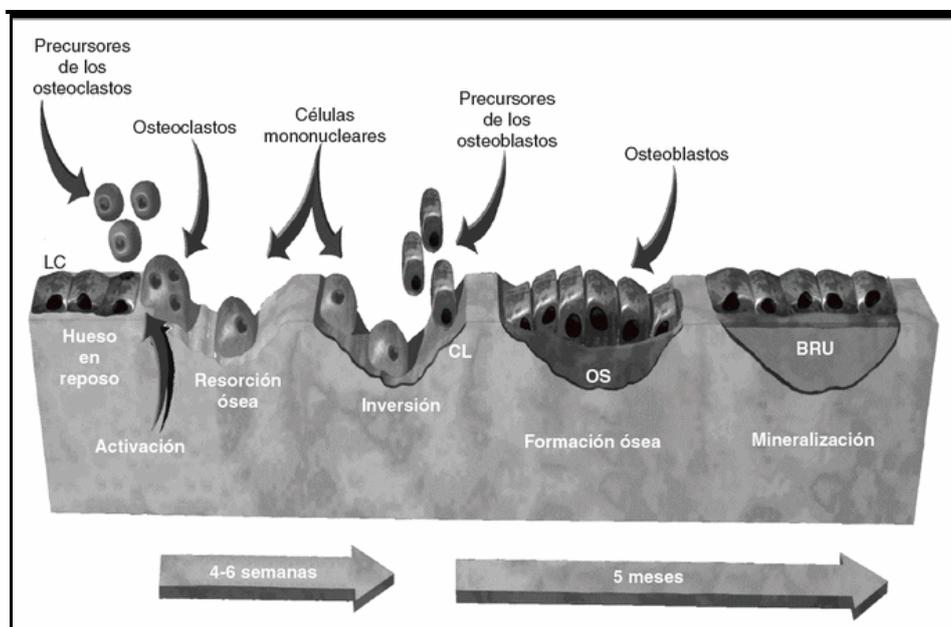
1.1.3 REMODELADO ÓSEO

El remodelado óseo es el mecanismo fisiológico por el que el hueso adulto se renueva constantemente a partir de la activación de las unidades básicas multicelulares (UBM), con el fin de reparar las microfisuras causadas por la fatiga y mantener intacta su estructura y funcionalidad (Manolagas y cols., 2000). Estas unidades miden de 1-2 mm de longitud y 0,2-0,4 mm de anchura, constituyendo morfológica y funcionalmente el tejido óseo. Contienen todos los elementos necesarios para su remodelado, y actúan de forma integrada y secuencial con la participación de los osteoclastos y los osteoblastos.

Cada UBM avanza a través de la superficie trabecular excavando y reemplazando el tejido. El ciclo comienza con la activación de la superficie del hueso en reposo, que atrae desde el torrente circulatorio a los pre-osteoclastos, precursores de los osteoclastos. La fase resortiva se inicia con la formación de las llamadas lagunas de Howship o fosas de resorción mediante la excavación de la superficie ósea por parte los osteoclastos durante unas 2-4 semanas. La resorción termina con la apoptosis de los osteoclastos. Posteriormente los osteoblastos se adhieren y cubren el área excavada y segregan el osteoide, que posteriormente será mineralizado (figura 1). Los osteoblastos tardan unos 2-4 meses en reponer el hueso destruido.

La regulación del proceso es compleja, ya que están implicados en multitud de componentes que incluyen factores genéticos, mecánicos, vasculares, hormonales y locales.

Figura 1. Fases del remodelado óseo (Mellibovsky y cols., 2006)



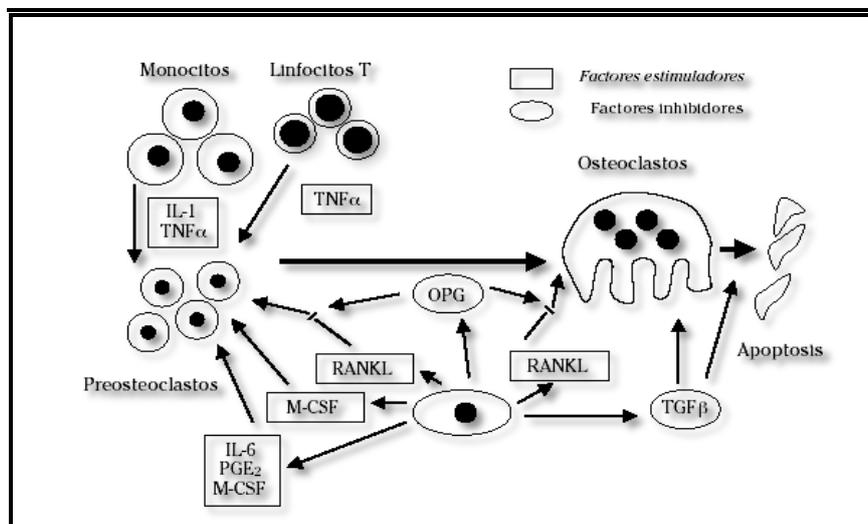
BRU: unidad de remodelado óseo; CL: línea de cemento; OS: osteoide.

1.1.3.1 Resorción ósea

El proceso de resorción ósea está controlado por una completa interacción entre las células osteoblásticas y osteoclasticas (figura 2). Las células encargadas de este proceso son los osteoclastos.

El RANKL (ligando del activador del receptor de NFkB) es una proteína expresada por los osteoblastos y sus precursores bajo el control de hormonas, citoquinas y factores de crecimiento pro-resortivos. La unión del RANKL a su receptor natural en la superficie celular de osteoclastos y sus precursores, el RANK, estimula la fusión de los preosteoclastos, promueve la adherencia de los osteoclastos al hueso, activa su función y aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis (Kostenuik y cols., 2005; Kearns y cols.,2008).

Figura 2. Mecanismos de regulación de la resorción ósea



A la interacción RANKL-RANK se opone la osteoprotegerina (OPG), una proteína sintetizada por los osteoblastos y las células estromales, que evita la activación de los osteoclastos, uniéndose al RANKL e impidiendo su unión al receptor (Khosla y cols., 2001). De este modo, la OPG impide cada una de las

acciones del RANKL, produciendo una disminución del número de osteoclastos y aumentando así su apoptosis.

Para la osteoclastogénesis también es necesario el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) producido por los osteoblastos del estroma. El M-CSF se liga al receptor c-fms, incrementando la replicación de los osteoclastos y su diferenciación en osteoclastos maduros.

Las citoquinas intervienen en la regulación de la resorción ósea. El hueso contiene células que pueden producir prostaglandinas, óxido nítrico, factores de crecimiento y citoquinas (Mundy y cols., 1995). Las citoquinas son polipéptidos sintetizados en células linfocíticas y monocíticas cuyo papel incluye diversas funciones celulares, como la respuesta inmunológica, la inflamación y la hematopoyesis. Los factores de crecimiento son polipéptidos de origen celular óseo o extraóseo que actúan esencialmente sobre el crecimiento, diferenciación y proliferación celular.

La interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la prostaglandina E2 actúan incrementando la activación osteoclástica, favoreciendo así la resorción ósea. Sin embargo el *transforming growth factor* β (TGB- β) interviene en la reducción de pérdida ósea, incrementando la apoptosis de los osteoclastos.

La regulación hormonal del metabolismo óseo se realiza mediante hormonas sistémicas que actúan estimulando la resorción ósea sobre las células osteoblásticas del estroma. Entre las hormonas involucradas destacan la hormona paratiroidea (PTH), 1,25-dihidroxi-vitamina D (25(OH)D), las hormonas tiroideas, la calcitonina, la insulina y la hormona de crecimiento (GH). La PTH, la vitamina D y las hormonas tiroideas estimulan los osteoclastos, favoreciendo la resorción ósea (Lawrence y cols., 2003). Por el contrario la calcitonina tiene una actividad inhibidora de la resorción ósea, y la GH estimula

la actividad de los osteoblastos, aumentado la síntesis de colágeno, osteocalcina (OC) y fosfatasa alcalina (FA).

Las hormonas sexuales juegan un papel importante sobre el hueso. Los estrógenos incrementan los niveles de OPG y suprimen la síntesis de determinadas citoquinas y factores de crecimiento (IL-1, IL-6, PGE2, GM-CSF y TNF α), frenando la diferenciación y activación de los proosteoclastos. Por otra parte, también actúan sobre los osteoclastos incrementado su apoptosis, tanto directamente como potenciando la síntesis de TGF- β (Riggs y cols., 2002).

Esta actividad explicaría la pérdida de hueso ligada al hipoestrogenismo tras la menopausia. Se produce una situación de alto remodelado óseo, con aumento del número de unidades de remodelado activas y un desequilibrio osteoclasto-osteoblasto, con aumento de la actividad osteoclástica en cada una de ellas, lo que da lugar a una pérdida acelerada de masa ósea.

1.1.3.2 Formación ósea

Los osteoblastos son las células implicadas en la formación de hueso. Proceden de las células del estroma que han sufrido un proceso de diferenciación mediante la interacción de factores locales y sistémicos.

La fase de formación integra dos procesos: la síntesis de osteoide y la fase posterior de mineralización. Durante esta fase las células precursoras de los osteoblastos son atraídas a la zona de resorción por la acción de diversos factores quimiotácticos liberados en la matriz ósea durante la resorción: TGF β , colágeno tipo I, factores de crecimiento insulínico I y II (IGF-I, IGF-II). Las células precursoras de los osteoblastos se diferencian y proliferan a través de la activación de distintos genes como el de la fosfatasa alcalina, osteocalcina o el colágeno tipo I (Kawaguchi y cols., 2005).

Las hormonas que regulan la actividad osteoblástica principalmente son la GH y las hormonas sexuales, junto con el IGF-I. Los niveles de IGF-I disminuyen progresivamente con la edad. La GH estimula la síntesis de IGF-I e IGF- II por los osteoblastos, lo que favorece su proliferación y diferenciación.

Las células de la línea osteoblástica segregan diversos factores de crecimiento. Las proteínas morfogenéticas óseas, miembros de la superfamilia TGF- β , tienen la función de inducir la diferenciación de las células osteoblásticas, incrementando las células maduras (Canalis y cols., 2003).

1.3 MENOPAUSIA. CAMBIOS EN LA SALUD DE LA MUJER

1.3.1 METABOLISMO Y ACCIÓN DE LAS HORMONAS SEXUALES

En las mujeres premenopáusicas, más del 95% del estradiol proviene de la síntesis ovárica. La producción varía cíclicamente, siendo máxima en la fase preovulatoria y mínima en el período premenstrual. En consecuencia, los niveles séricos varían también: fase folicular, 40-200 pg/ml; preovulatoria, 250-500 pg/ml; luteínica, 100-150 pg/ml, y premenstrual, 40-50 pg/ml. Otros estrógenos, como la estrona y el estriol, se producen sobre todo en tejidos extragonadales, a partir de precursores androgénicos (Gruber y cols., 2002).

En las mujeres postmenopáusicas la producción ovárica de estrógenos disminuye mucho y los niveles séricos de estradiol bajan hasta menos de 25 pg/ml. En ellas, casi la totalidad de los estrógenos provienen de la síntesis extragonadal principalmente en el tejido adiposo, y en menor medida en otros órganos como el hígado, hueso, músculo y médula (Gruber y cols., 2002). La aromatización de la androstendiona da lugar a la formación de estrona, el estrógeno más abundante en el suero de las mujeres postmenopáusicas; también se producen estradiol y estriol, pero en cantidades menores.

El efecto de los estrógenos y los andrógenos sobre las células diana depende de su fijación a receptores específicos. Existen al menos dos tipos de receptores estrogénicos, alfa y beta. Estos receptores parecen encontrarse tanto en el citoplasma como en el núcleo. Una vez ligado el estrógeno a ellos, los complejos estrógeno-receptor se unen a regiones específicas del ADN y, con la colaboración de otras moléculas, modulan la transcripción de diversos genes.

1.3.2 CAMBIOS A NIVEL ÓSEO EN LA MENOPAUSIA

Son varias las células presentes en el microambiente óseo que expresan receptores para las hormonas sexuales, incluyendo condrocitos, osteoblastos, osteoclastos y células del estroma (Eriksen y cols., 1988).

Los andrógenos tienden a favorecer la proliferación de los precursores osteoblásticos y la producción de factores de crecimiento como el IGF-I. Y tanto los andrógenos como los estrógenos inhiben la apoptosis de los osteoblastos, mediante el incremento del TGF- β . En consecuencia, las hormonas sexuales tienden a ejercer un efecto positivo sobre la formación ósea.

La inhibición de la resorción ósea es la acción más importante de los estrógenos en el tejido óseo. Los estrógenos producen una disminución de la activación de las unidades de remodelado y aumentan la apoptosis de los osteoclastos (Kameda y cols., 1997; Riggs and cols., 2002).

Además de la acción directa sobre los receptores, las hormonas sexuales inhiben la producción de citoquinas y factores de crecimiento (IL-1, TNF α , IL-6, IL-7, IL-11) por parte de osteoblastos y células del estroma, las cuales estimulan la resorción ósea. También se ha demostrado que intervienen en la interacción RANK-RANKL-OPG, estimulando la síntesis de OPG, inhibiendo así la actividad osteoclástica.

Como hemos visto las hormonas sexuales y principalmente los estrógenos desempeñan un papel importante en el proceso de remodelado óseo. La deficiencia de esteroides sexuales asociada a la menopausia, conlleva un proceso de alto remodelado óseo. Se produce un aumento del reclutamiento, actividad y vida de los osteoclastos que da lugar a un aumento en el número y actividad de las unidades de remodelado óseo. La

microarquitectura ósea se altera a consecuencia de la pérdida de masa ósea y la disminución de la calidad y resistencia óseas.

En los primeros años posteriores a la menopausia se observa una pérdida rápida de hueso de un 2 a 4% por año, pérdida anual muy superior al 1% de la que es responsable el envejecimiento. En global, la pérdida ósea relacionada con la menopausia produce un 15-30 % de disminución de hueso trabecular y un 10-15 % de hueso cortical (Ettinger y cols., 1988).

1.3.3 EFECTOS DE LOS ESTRÓGENOS EN EL METABOLISMO LIPÍDICO. CAMBIOS A NIVEL CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular ha pasado a ser la primera causa de muerte en las mujeres mayores de 50 años de edad (Roger y cols., 2011). El riesgo de aparición de aterosclerosis está incrementado tras la menopausia, debido en parte a la deficiencia de estrógenos (Pai y cols., 2013).

El efecto protector de los estrógenos frente a la enfermedad cardiovascular, se debe fundamentalmente a sus beneficios sobre el perfil lipídico y por el efecto vasodilatador que ejercen sobre algunos lechos vasculares.

A partir de la menopausia existe una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de la disfunción endotelial, aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo que, junto con el importante aumento de la incidencia de hipertensión esencial y la alteración del perfil lipídico, producen modificaciones cardiovasculares que aumentan el riesgo de eventos vasculares.

Centrándonos en las alteraciones de los lípidos, como principal mecanismo, durante la menopausia se observan incrementos significativos en las concentraciones de triglicéridos (TG), colesterol libre, colesterol unido a lípidos de baja densidad (C-LDL); mientras que el colesterol unido a lípidos de alta densidad (C-HDL) se encuentra disminuido (Cagnacci y cols., 2012).

Desde los 40 a los 60 años aumentan los niveles de C-LDL 2 mg/dl por año, que junto al aumento de VLDL (lipoproteína de muy baja densidad), TG y la disminución de C-HDL; aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular.

La administración de estradiol (E2) y otros agentes análogos sintéticos, provoca un incremento en la producción de la C-HDL particularmente HDL2 (Sai y cols., 2011), debido a una reducción de la lipasa endotelial hepática. Simultáneamente se observa un aumento en la síntesis hepática de apolipoproteína A1, cuya función principal es activar la lipasa de lipoproteína que favorece el transporte de colesterol y otros lípidos a diversos tejidos. Por tanto, los estrógenos exógenos ejercen un efecto protector a nivel del metabolismo lipídico.

1.3.4 EFECTOS DE LOS ESTRÓGENOS EN EL METABOLISMO GLUCÍDICO. RESISTENCIA A LA INSULINA.

Los estrógenos tienen un papel beneficioso en el metabolismo energético y la homeostasis glucídica (Liu y cols., 2010), ejerciendo un efecto favorable sobre la sensibilidad a la insulina. Los estrógenos regulan la capacidad de producción de insulina por parte de las células pancreáticas así como la absorción y producción de glucosa a nivel hepático en casos de sensibilidad normal a la insulina.

Los receptores estrogénicos tienen un papel fundamental en el metabolismo glucídico (Barros y cols., 2006). Modelan la respuesta de la insulina a la glucosa, mediante la regulación de su transporte a través de vesículas citoplásmicas.

La resistencia a la insulina (RI) es una situación patológica caracterizada por una disminución de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos diana (musculo-esquelético, hígado o tejido adiposo) a la acción de la insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Durante el ayuno, “el déficit funcional” de insulina estimula de manera fisiológica la síntesis hepática de glucosa, que es la principal causante de la hiperglucemia en ayunas. Esta hiperglucemia es, a su vez, un potente estímulo para las células beta-pancreáticas, por lo que se segrega una mayor cantidad de insulina. El resultado de toda esta situación es un estado de hiperglucemia e hiperinsulinemia.

Este hiperinsulinismo tiene un efecto tóxico por sí mismo que induce hipertensión, liberación de ácidos grasos libres y lesión endotelial, todos ellos factores predisponentes de la aterosclerosis. Es por ello que la RI se ha determinado como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 (Reaven y cols., 2004).

Entre los distintos métodos indirectos que existen para la estimación de la RI, el *homeostasis model assessment* (Índice HOMA) es el modelo matemático más ampliamente utilizado (Matthews y cols., 1985). El cálculo está basado en la relación entre la glucemia basal y los niveles de insulina (o en su defecto Péptido C), evaluando el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina. La fórmula propuesta para el cálculo del HOMA-IR es la siguiente: $[HOMA-IR = (insulina \text{ en ayunas } [\mu U/ml] \times glucemia \text{ basal } [mmol/l]) / 22.5]$.

Una de las limitaciones importantes del Índice HOMA es que no existe un punto de corte común para determinar cuando existe o no RI, hecho que dificulta la comparación entre estudios poblacionales. En la mayoría de los estudios poblacionales se utiliza para la determinación de ser o no resistente a la insulina la definición propuesta por la OMS: cifra de HOMA que supera el cuartil superior del total de los pacientes no diabéticos ni intolerantes a la glucosa (HOMA=2.9).

El estado menopáusico está relacionado con una reducción de la respuesta insulínica a la glucosa a nivel pancreático y una disminución de la eliminación de insulina (Cagnacci y cols., 2002). Además existe un incremento progresivo de la RI con la edad, que contribuye al aumento de los niveles circulantes de insulina en mujeres postmenopáusicas. Se considera que por cada año que pasa se deteriora un 6% la tolerancia a la glucosa (Wu y cols., 2001). Este aumento de la resistencia insulínica junto con la deficiencia estrogénica conlleva un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2.

1.4 FACTORES DE RIESGO

Existen numerosos factores relacionados con el riesgo de fracturas óseas (Geusens y cols., 2002). Algunos de ellos influyen directamente sobre la resistencia ósea y otros se encuentran relacionados con la tendencia a las caídas y las características de las mismas.

La DMO en los pacientes no tratados es el principal factor predictor de fracturas, con una clara asociación entre su descenso y el aumento de riesgo de fracturas por fragilidad (Johnell y cols., 2005). Pero la experiencia ha demostrado que presentar una baja DMO es sólo uno de los múltiples factores de riesgo que se asocian al desarrollo de fracturas. Esto explica que las fracturas puedan aparecer en mujeres sin criterios densitométricos de osteoporosis.

Por tanto, la osteoporosis no es sólo un problema de cantidad de hueso sino de calidad ósea. Ésta engloba una serie de factores tales como el grado de remodelado, la mineralización, la microarquitectura y la geometría óseos. Todos ellos determinan alguna de las características intrínsecas del tejido que condicionan la calidad final del material óseo.

Los factores de riesgo para osteoporosis se resumen en la tabla 3. Existen factores constitucionales (como el antecedente familiar de fractura) y por tanto no pueden ser modificados. Hay otros factores que pueden ser modificados como los asociados al estilo de vida (peso, hábito tabáquico) o el uso de determinados fármacos.

Los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de fracturas en la población mayor de 60-65 años, independientes de la DMO son: antecedente personal de una fractura por fragilidad a partir de los 50 años, antecedente de fractura por fragilidad en al menos un familiar de primer grado (especialmente una historia materna de fractura de fémur), tabaquismo y un bajo peso corporal (Sornay-Rendu y cols., 2005; Kanis y cols., 2007).

Tabla 3. Factores de riesgo para osteoporosis

DMO-DEPENDIENTE	DMO-INDEPENDIENTE
Edad	Hipogonadismo no tratado
Fractura por fragilidad previa	Síndromes malabsortivos
Historia materna de fractura de cadera	Enfermedad renal crónica
Terapia oral glucocorticoide	Disfunción tiroidea
Fumar en la actualidad	Hepatopatía crónica
Consumo de alcohol ≥ 3 unidades/día	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Artritis reumatoide	Inmovilidad
IMC ≤ 19 Kg/m ²	Fármacos: inhibidores de aromatasas, inhibidores de la bomba de protones, ISRS, tiazolidenedionas
Caídas	

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

1.4.1 EDAD

Es el principal factor de riesgo asociado a fractura por fragilidad, cualquiera que sea su localización. La edad es un factor de riesgo independiente que, a partir de los 65 años, conlleva por cada período de 5 años un aumento del riesgo de fractura del 20-40% (Siris y cols., 2006; Kanis y cols., 2007). La incidencia máxima de fractura vertebral se produce a los 73-75 años, de fractura de cadera a los 80-85 años y de fractura de Colles a los 65-67 años (Nogués y cols., 2009).

Este descenso de masa ósea asociado a la edad es debido principalmente a la disminución de la actividad osteoblástica ósea, junto con alteraciones en la homeostasis fosfocálcica, déficits nutricionales, la baja exposición solar y el sedentarismo.

1.4.2 SEXO

Las mujeres y en especial, las mujeres postmenopáusicas presentan mayor riesgo de osteoporosis. Los huesos son de menor tamaño y el pico de masa ósea es inferior al alcanzado por los varones. Además las mujeres tienen una mayor tasa de pérdida ósea asociada a la menopausia por la deficiencia de estrógenos, junto con una mayor expectativa de vida.

Todo ello conlleva que alrededor del 40% de las mujeres presenten osteoporosis a partir de los 50 años de edad, mientras que sólo ocurre entre el 8-10% de los hombres.

En edades jóvenes existe una proporción de mujer /hombre con osteoporosis de 8/1. Pero conforme avanza la edad, esta proporción tiende a igualarse por encima de los 75 años, pasando a ser de 2/1.

1.4.3 RAZA O ETNIA

Diversas etnias y razas presentan diferentes susceptibilidades a la osteoporosis. La enfermedad es más común en poblaciones caucásicas y asiáticas, mientras que la incidencia de fractura de cadera y columna es menor en africanos y caucásicos. Esto puede deberse a las posibles diferencias en la estructura ósea como, por ejemplo, mayor pico de masa ósea, menor tasa de

pérdida ósea después de la menopausia y mejor calidad de microarquitectura ósea.

Las mujeres de raza blanca tiene 2,5 veces más riesgo de presentar osteoporosis que las de raza negra. Aproximadamente el 25% de mujeres de raza blanca mayores de 60 años sufren fracturas vertebrales.

1.4.4 FACTORES GENÉTICOS O HISTORIA FAMILIAR DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

Los antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas pueden asociarse con un incremento del riesgo independiente de la DMO (Kanis y cols., 2004). El riesgo de fractura de cadera aumenta el doble en mujeres con antecedentes maternos de fractura de cadera.

El pico de masa ósea está determinado en gran medida genéticamente, por lo que es posible heredar un pico de masa ósea reducido que acelere el desarrollo de osteoporosis en etapas posteriores. Existen otros factores implicados como factores socio-económicos, y culturales.

1.4.5 ANTECEDENTE DE FRACTURA PREVIA

El riesgo de fractura de un individuo con una fractura osteoporótica previa es de 2,2 veces mayor que el riesgo de un individuo sin dicho antecedente, para cualquier tipo de hueso, tanto en hombres como en mujeres. El riesgo puede aumentar dependiendo la edad del paciente y la presencia de más fracturas previas, independiente de la masa ósea.

La presencia de una o más fracturas vertebrales multiplica por 5 el riesgo de presentar nuevas fracturas vertebrales en el periodo de un año (Lindsay y cols., 2001). En el caso de tratarse de una mujer con antecedente de fractura de cadera, el riesgo se duplica (Black y cols., 2001).

No queda claro el motivo por el cual una fractura previa crea un riesgo elevado para futuras fracturas. Podría estar relacionado con una mayor propensión a caer o incapacidad para protegerse de las caídas.

1.1.6 FACTORES ASOCIADOS AL ESTILO DE VIDA

1.1.6.1 Índice de masa corporal (IMC)

Varios estudios demuestran que el peso corporal se asocia positivamente con valores mayores de DMO. Las pacientes con IMC bajo tienen una menor DMO, que parece ser consecuencia del menor efecto osteoblástico debido a una menor carga mecánica sobre el hueso y a una menor producción de estrona por menor panículo adiposo.

La relación entre la disminución de IMC y el incremento del riesgo de padecer una fractura sigue un patrón lineal; pero para IMC muy bajos el riesgo de fractura se eleva más.

1.1.6.2 Nutrición

La dieta debe ser equilibrada, con aporte suficiente de todos los nutrientes, sin exceso de proteínas animales y una ingesta correcta en calcio y vitamina D.

La malnutrición y los trastornos alimentarios afectan perjudicialmente a la salud ósea, especialmente cuando las dietas no contienen suficiente calcio. Entre el 35-50% de pacientes con anorexia desarrollan osteoporosis.

La ingesta de calcio en la dieta es necesaria para el metabolismo óseo normal y alcanzar el pico de masa ósea apropiado. La ingesta de calcio recomendada depende de la edad y la situación individual de cada persona (embarazo, lactancia, menopausia). En términos generales oscila entre 1000-1200 mg/día (Tabla 4).

Tabla 4. Requerimiento de calcio

Edad	Calcio (mg/día)
0-6 meses	400
6-12 meses	600
1-6 años	800
6-10 años	1000
10-24 años	1200
24-65 (mujeres sin estrógenos)	1500
24-65 (mujeres con estrógenos)	1000
>65 años	1500
Embarazo y lactancia	1500

Los requerimientos diarios de vitamina D se han cifrado en 400-800 UI. Fundamentalmente, el aporte de vitamina D al organismo se consigue a través de la piel, al transformar los rayos ultravioletas solares el 7-dehidrocolesterol de la dermis y de la epidermis en provitamina D. El resto se obtiene por absorción intestinal a partir de la dieta o por la toma de suplementos.

Los ancianos se convierten en población de riesgo dado que los niveles de vitamina D dependen casi exclusivamente de la ingesta, debido a la baja exposición solar.

1.4.6.3 Tabaquismo

Diversos estudios han asociado el consumo de cigarrillos con una menor DMO y una mayor incidencia de fractura vertebral y de cadera. Este efecto es dosis-dependiente, pero es reversible.

El tabaco actúa disminuyendo la actividad osteoblástica del hueso y la absorción intestinal de calcio, aparte de influir sobre los niveles hormonales que modulan el remodelado. Además, en las mujeres fumadoras existe un mayor metabolismo hepático de los estrógenos, disminuyendo los efectos protectores de los estrógenos orales sobre el hueso.

1.4.6.4 Alcohol

El alcohol es el tóxico más perjudicial. Su consumo crónico suprime la actividad osteoblástica, altera el metabolismo del calcio y la vitamina D y provoca alteraciones endocrinas y nutricionales. Estudios realizados han demostrado que más de dos unidades de alcohol por día pueden aumentar el riesgo de fracturas por osteoporosis y fracturas de cadera, tanto en hombres como en mujeres.

Pero parte del riesgo se atribuye también a otros factores, como el deterioro general de salud y una mayor frecuencia de caídas. Por tanto nos encontramos con pacientes con un incremento importante en el riesgo de fracturas.

1.4.6.5 Ejercicio físico

La práctica de ejercicio físico de forma habitual puede reducir la pérdida de masa ósea. Las personas que realizan ejercicio regularmente tienen menos riesgo de sufrir una fractura de cadera que aquellas que llevan un estilo de vida sedentario.

La falta de ejercicio físico y fundamentalmente la inmovilización pueden llevar a una pérdida de hueso bastante rápida debido a un incremento de la resorción junto con una reducción de la formación ósea por la falta de carga física sobre el hueso.

1.4.6 HIPOGONADISMO

El hipogonadismo es un factor de riesgo en ambos sexos. El principal factor de riesgo implicado en la osteoporosis de la mujer menopáusica es la deficiencia de estrógenos.

Las situaciones de hipoestrogenismo son factores de riesgo dependientes de la DMO que condicionan una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular. Es una situación de alto remodelado óseo.

Esta situación ocurre en la menopausia precoz (natural o quirúrgica) o periodos prolongados de amenorrea previos a la menopausia, que pueden ser primarios o secundarios por al exceso de ejercicio, anorexia nerviosa, hiperprolactinemia, etc.

También ocurre con determinados fármacos que inducen una situación de hipoestrogenismo como la terapia hormonal utilizada en pacientes con cáncer de mama (los inhibidores de la aromatasa).

1.4.7 ENFERMEDADES

La presencia de determinadas enfermedades se asocia a una mayor incidencia de osteoporosis. Entre estas enfermedades se incluyen: trastornos endocrinos, del tejido conectivo, enfermedades hepáticas, enfermedades respiratorias, carcinoma metastásico y mieloma múltiple, anorexia nerviosa, mastocitosis y talasemia.

Entre los trastornos endocrinos que aumentan la resorción ósea destacan: hipogonadismo, prolactinoma, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo e hipercortisolismo.

1.4.8 FÁRMACOS

Muchos fármacos se asocian a pérdida ósea aumentando el riesgo de osteoporosis y de fracturas. Los más importantes son los corticoides administrados por vía oral. Además destacan la heparina, el metrotexato, los inhibidores de la aromatasa, los inhibidores de la bomba de protones, los agonistas de la GnRH (hormona gonadotropina) y los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).

El efecto de los corticoides sobre el hueso depende de la duración del tratamiento como de su dosis. Actúan sobre el hueso a través de diversos mecanismos: aumentan la resorción ósea osteoclástica, disminuyen la

formación ósea osteoblástica, afectan el transporte de calcio gastrointestinal y provocan un adelgazamiento del colágeno (Muscat-Baron y cols., 2007).

1.4.9 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LAS CAÍDAS

Se han identificado factores independientes de la DMO asociados a la producción de fracturas y relacionados con un mayor riesgo de caídas. Destacan entre ellos: inestabilidad postural, caminar lentamente, haber sufrido dos o más caídas durante el último año, incapacidad para levantarse de una silla y pérdida de capacidad visual.

La incidencia de caídas aumenta con la edad, dado que se asocia a alteraciones en diferentes sistemas como el musculo-esquelético, cardiovascular, visual, la respuesta postural y un deterioro en la función cognitiva. Todo ello contribuye a incrementar el riesgo de caídas.

Las caídas son más comunes en las mujeres que en los hombres. Aunque la tasa de muerte asociada a caídas es mayor en hombres que mujeres.

El uso de determinados fármacos como sedantes o neurolépticos, predisponen a las caídas, aumentando el riesgo de fracturas, principalmente de cadera.

1.5 ESCALAS CLINICAS DE RIESGO

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, como hemos comentado anteriormente la DMO no es el único parámetro que predice el riesgo de fractura, ya que también son importantes otros factores como la edad, el sexo, la raza, las diferencias geográficas y las enfermedades concomitantes (Kanis y cols., 2001).

La combinación de DMO con los factores de riesgo mejora la detección del paciente de riesgo (incrementa su sensibilidad sin disminuir la especificidad) (Kanis y cols., 2002). En la actualidad disponemos de algoritmos que permiten calcular el riesgo de fractura a los 10 años basándose en los principales factores de riesgo de la osteoporosis.

Las escalas de para predecir el riesgo de fractura no siempre incluyen la DMO. Entre ellas cabe mencionar las herramientas OST, ORAI, OSIRIS, SCORE, y FRAX. Todas ellas incluyen la edad y el peso como factores de riesgo principales, y tienen una capacidad similar para predecir la baja masa ósea.

1.5.1 FRAX

La escala FRAX está confeccionada con datos de incidencia y prevalencia de fracturas de cada país. Esta herramienta, introducida por la WHO en 2008, recoge una serie de factores de riesgo clínicos junto con la DMO de cuello femoral. Estos factores de riesgo son: la edad, el sexo, el IMC, la fractura previa, los antecedentes familiares de fractura, hábitos tóxicos como

el tabaco y el alcohol, tratamiento prolongado con corticoides, artritis reumatoide y osteoporosis secundaria.

El FRAX expresa el riesgo de fractura como la probabilidad a 10 años de fractura de las cuatro localizaciones principales (cadera, muñeca, columna vertebral, o húmero proximal), de la que se pueden derivar los umbrales de intervención (Silverman, 2014).

Es una herramienta útil para la detección de personas con un alto riesgo de fracturas, aunque no se recomienda su uso en pacientes que ya reciben un tratamiento específico para la osteoporosis.

Figura 3. Herramienta FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>)

The screenshot shows the FRAX web application interface. At the top, there is a red header with the FRAX logo and the text 'Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)'. Below the header is a navigation menu with 'Inicio', 'Herramienta de Cálculo', 'Tablas', 'FAQ', 'Referencias', and 'Español'. The main content area is titled 'Herramienta de Cálculo' and contains a questionnaire with 12 questions. The questions are: 1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento; 2. Sexo; 3. Peso (kg); 4. Estatura (cm); 5. Fractura previa; 6. Padres con Fractura de Cadera; 7. Fumador Activo; 8. Glucocorticoides; 9. Artritis Reumatoide; 10. Osteoporosis secundaria; 11. Alcohol, 3 o más dosis por día; 12. DMO de Cuello Femoral. There are radio buttons for 'No' and 'Sí' for questions 5-12. A 'Seleccione BMD' dropdown menu is present. Below the questionnaire are 'Borrar' and 'Calcular' buttons. On the right side, there are conversion tools for 'Peso de Conversión' (libras to kg) and 'Conversión Altura' (pulgadas to cm). At the bottom right, there is a box with the number '00539840' and the text 'Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011'.

Este algoritmo proporciona dos valores de riesgo de fractura: el de fractura de cadera, y el de fractura osteoporótica mayor (conjunto de la fractura clínica vertebral, fractura de húmero, fractura de radio distal, además de la fractura de cadera). En España disponíamos de datos epidemiológicos adecuados de fractura de cadera, pero no de las demás.

El resultado ha sido que la versión española del FRAX proporciona un riesgo de fractura mayor muy inferior al que le corresponde, como han comprobado diversos estudios realizados al respecto (González-Macías y cols., 2012).

La guía de la *National Osteoporosis Foundation* recomienda tratar cuando el riesgo absoluto de fractura mayor a 10 años es superior al 20%, o el de cadera superior al 3%, determinados por el FRAX.

Entre las limitaciones destaca la no inclusión en el modelo de ciertos factores de riesgo de fractura: deficiencia de vitamina D, caídas, actividad física, marcadores del remodelado, tratamiento previo de la osteoporosis y el uso de fármacos. El modelo no permite las combinaciones de factores de riesgo secundarios. Tampoco tiene en cuenta la dosis ni la duración de la exposición a los corticosteroides, el tabaco y el alcohol.

1.6 DIAGNÓSTICO

La historia clínica del paciente es un instrumento importante para el diagnóstico y la evaluación de los factores de riesgo de osteoporosis. Otros métodos complementarios son: la densitometría ósea (DXA), marcadores bioquímicos y de recambios óseo (MRO) y la radiografía.

1.6.1 ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El diagnóstico de osteoporosis se basa en la detección de una baja DMO y/o fracturas por fragilidad. La sospecha de osteoporosis nos viene dada por la historia clínica de la paciente, donde la anamnesis es básica y fundamental.

En primer lugar deben recogerse los factores de riesgo que pueden afectar a la masa ósea, con el objetivo de identificar aquellos que sean modificables, normalmente asociados al estilo de vida. Posteriormente se debe indagar en otros factores de riesgo como antecedentes familiares de fractura, enfermedades concomitantes, factores de riesgo asociados a caídas, historia hormonal y reproductiva y hábitos tóxicos.

Además, la historia clínica nos permite descartar causas secundarias de osteoporosis y planificar la necesidad de tratamiento.

En cuanto a la exploración física, debemos de insistir en la inspección del aparato locomotor, poniendo especial atención en la columna vertebral para determinar alteraciones como escoliosis, hipercifosis dorsal y rectificación de la lordosis lumbar. A otros niveles podemos observar deformidades del carpo, callos de fractura hipertróficos y mala alineación de huesos largos. Aunque no

es infrecuente que la exploración física sea completamente normal. Siempre hemos de buscar signos de otras enfermedades que ocasionan OP secundarias (hipertiroidismo, hábito cushingoide, estigmas de hepatopatía, de etilismo, etc.) y signos de enfermedades del aparato locomotor que justifiquen el dolor crónico (escoliosis, artrosis, fibromialgia, etc.).

1.6.2 DENSITOMETRÍA OSEA

El diagnóstico de la osteoporosis se basa en la evaluación cuantitativa de la DMO, determinada mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). La determinación de la DMO mediante DXA se considera el mejor instrumento para la evaluación precoz del riesgo de fractura.

La medida de la DMO se asocia a un aumento aproximado de 1,5-2 veces en el riesgo de fractura por cada DE (expresada como *T-score*) de descenso de la DMO (Marshall y cols., 1996). El índice T (*T-score*) es el número de DE en qué la medición de DMO difiere de la densidad ósea de la población sana de 20 a 29 años. Otra forma de mostrar los resultados es el índice Z (o *Z-score*), que se obtiene al comparar la medición de DMO con valores de referencia de sujetos de igual sexo y edad.

Los resultados de las mediciones de DMO mediante DXA se emplean para definir diferentes categorías de diagnóstico (tabla 1, expuesta en página 15). Además de para el diagnóstico de osteoporosis, la DXA nos va a ser útil en la valoración del riesgo de fractura y para la valoración de la eficacia del tratamiento.

Las indicaciones para la determinación de la DMO en mujeres según la *International society of clinical densitometry (ISCD) Position Development conference* (Baim y cols., 2008) se enumeran a continuación:

- Mujeres de 65 años de edad o mayores.
- Mujeres postmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo de fractura.
- Mujeres en la transición hacia la menopausia con factores de riesgo de fractura, como bajo peso corporal, fractura previa o uso de medicación de alto riesgo.
- Sujetos con una fractura por fragilidad.
- Adultos con una enfermedad o trastorno asociado a una baja masa ósea o pérdida ósea.
- Adultos que tomen medicamentos asociados a una baja masa ósea o pérdida ósea.
- Cualquier persona en la que se contemple la administración de un tratamiento farmacológico.
- Cualquiera que esté en tratamiento, para monitorizar el efecto terapéutico.
- Cualquier persona no tratada en la que la demostración de una pérdida de masa ósea promovería el inicio de un tratamiento.

Existen estudios que sugieren que los cambios de la DMO no se relacionan directamente con el grado de reducción del riesgo de fractura (Sarkar y cols., 2002). Estudios epidemiológicos como el SOF (Wainwright y cols., 2005) y el NORA (Siris y cols., 2006) demuestran que las fracturas ocurren normalmente en mujeres que tienen un T-score por encima del umbral de osteoporosis.

El valor de DMO tiene una alta especificidad pero muy baja sensibilidad, pues la mayoría de fracturas de cadera ocurren en mujeres con osteopenia, por ello la importancia de valorar todos los factores de riesgo.

1.6.3 RADIOGRAFÍA

La radiografía convencional no ha demostrado ser un método sensible ni específico para valorar los cambios de masa ósea. Se requiere una pérdida ósea superior al 10-40 % (según la sensibilidad del equipo utilizado) para la detección de una baja masa ósea (OMS, 1994).

La radiografía es fundamental ante la sospecha de fractura en cualquier localización. El estudio radiológico de la columna vertebral dorsal y lumbar en bipedestación trata de valorar el estado del raquis y documentar la presencia de fracturas osteoporóticas, que con frecuencia son asintomáticas y suponen un importante marcador de riesgo de nuevas fracturas (Lindsay y cols., 2001).

La práctica de una radiografía convencional se realizará siempre en aquellas pacientes que presenten dolor raquídeo, en las que exista una disminución de la talla (pérdida documentada de 2 cm en la estatura o de 4-6 cm en la talla recordada en la juventud) y en las que presentan valores densitométricos de osteoporosis (índice T \leq 2,5 T). Esta última indicación se debe a que con frecuencia las fracturas vertebrales son asintomáticas y pueden haber pasado desapercibidas al paciente.

Cuando se define la existencia de una deformidad en radiografía hay que determinar si este cambio es secundario a una fractura osteoporótica, o por si lo contrario está asociado a otras enfermedades. Para ello se utilizan métodos de medición morfométrica, entre los que cabe destaca el método de Genant (Genant y cols., 1993).

La clasificación de Genant establece tres tipos de fracturas sobre la base de la porción afectada y tres grados de severidad en función de la pérdida de altura del cuerpo vertebral, realizando la medición en los cuerpos vertebrales de D4 a L5:

1. Tipos de fractura (anterior, central y posterior).
 - a. Aplastamiento: disminución de la altura del cuerpo vertebral de manera global.
 - b. Biconcavidad: disminución de la altura central.
 - c. Acuñaamiento anterior: disminución de la altura anterior. El acuñaamiento posterior es mucho menos frecuente.
2. Grado de severidad. Grado I: 20%, Grado II: 20-40%, Grado III: >40%.

1.6.4 MARCADORES DE RECAMBIO ÓSEO

Los marcadores del recambio óseo son marcadores bioquímicos presentes en el suero y la orina que reflejan la actividad de todo el esqueleto y el recambio óseo. Sirven para evaluar pacientes con riesgo de sufrir osteoporosis y son muy útiles para valorar la respuesta al tratamiento farmacológico, así como su cumplimiento. Son sensibles, fáciles de determinar y relativamente económicos.

Tabla 5. Marcadores de recambio óseo

FORMACIÓN ÓSEA	RESORCIÓN ÓSEA
Propéptidos del procolágeno tipo I: C-terminal (PICP) y N-terminal (PINP)	Enlaces piridínicos cruzados del colágeno C- y N-telopéptidos (CTX, NTX)
Osteocalcina (OC)	Desoxipiridinolina (DPD)
Isoforma ósea de la fosfatasa alcalina (FA ósea)	Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRACP)

Los marcadores de resorción son productos de la degradación del colágeno, que reflejan la actividad de los osteoclastos (tabla 5). Los más utilizados son: telopéptidos del colágeno tipo I (*telopéptido amino-terminal* -NTX- y *telopéptido carboxilo-terminal* -CTX-). Estos puentes de telopéptidos hacen referencia a los productos de degradación del colágeno con puentes procedentes de la región amino o carboxiterminales. Pueden determinarse en sangre y en orina. Han demostrado una correlación significativa con la DMO en mujeres postmenopáusicas, por lo que, actualmente se consideran los marcadores de resorción ósea más útiles en la práctica clínica (Garnero y cols., 2008).

Los marcadores de formación son productos que intervienen en la síntesis del colágeno, reflejando la actividad de los osteoblastos. Podemos resaltar la fosfatasa alcalina (la isoforma ósea), los péptidos de extensión del colágeno I y la osteocalcina en suero (tabla 5).

La actividad de la fosfatasa alcalina procede de diversos tejidos, tales como hígado, hueso, placenta, etc., siendo las isoformas ósea y hepática las más frecuentes (90%). La fosfatasa alcalina específica del hueso, se determina en suero mediante inmunoensayo con anticuerpos monoclonales. A pesar de presentar una baja sensibilidad y especificidad en el estudio de la enfermedad metabólica ósea, resulta ser un marcador sencillo en ausencia de gestación y patología hepática (Clowes y cols., 2002).

Al ser el colágeno tipo I el principal producto de síntesis del osteoblasto, los propéptidos carboxi y aminoterminales serían, teóricamente, los marcadores ideales de formación ósea. Sin embargo, el hecho de que el colágeno tipo I aparezca también en otros tejidos distintos del hueso, limita su uso en el estudio de la patología metabólica ósea.

La osteocalcina es una proteína sintetizada por los osteoblastos maduros, odontoblastos y condrocitos. Es la proteína no colágena más abundante de la matriz extracelular. Se considera un marcador sensible y específico de la actividad osteoblástica, encontrándose elevada en situaciones de recambio óseo acelerado. Sus niveles siguen un ritmo circadiano, con los valores más elevados por la mañana.

Los marcadores de remodelado óseo facilitan la detección de un cambio sutil en el recambio óseo en pacientes con una enfermedad metabólica ósea. Actualmente suelen utilizarse para evaluar la respuesta al tratamiento y, no se recomienda su determinación sistemática en el momento del diagnóstico.

Existe una asociación positiva entre las fracturas y el aumento de determinados marcadores de resorción ósea (CTX urinario/sérico, DPD urinaria). Los valores superiores al rango premenopáusico normal se asocian a un riesgo de dos veces mayor de fractura. En pacientes con una DMO baja y valores incrementados de marcadores de remodelado óseo sugieren un aumento del riesgo de fracturas en comparación con la valoración individual de cada prueba. Aunque la determinación de dichos marcadores no ha demostrado beneficio en la predicción del riesgo de fractura (Funck-Brentano y cols., 2011).

Por tanto, la determinación de dichos marcadores puede ser valorar la respuesta terapéutica a los agentes antirresortivos e identificar a los pacientes con un alto remodelado óseo, prediciendo así una rápida pérdida ósea (Vasikaran y cols., 2011).

Diversos estudios han demostrado que tras el inicio de la terapia antirresortiva se produce un descenso significativo en los marcadores de resorción en un plazo de 4 a 6 semanas, y entre 2 y 3 meses en los de formación ósea.

1.7 MEDIDAS PREVENTIVAS

La importancia en establecer una prevención eficaz radica en que los cambios producidos en la microarquitectura ósea son en su mayoría irreversibles.

Estas recomendaciones se basan en una adecuada ingesta de calcio y vitamina D, realizar ejercicio regular, evitar el tabaco e identificar factores de riesgo que aumenten el riesgo de fractura.

1.7.1 NUTRICIÓN

Una dieta eficaz para prevenir la osteoporosis se basa en una ingesta adecuada de calorías, calcio y vitamina D.

Tabla 6. Alimentos ricos en vitamina D3 (Holick, 2005).

Alimento	Vitamina D3 (UI)
Aceite de hígado de bacalao (1 cucharada)	2300
Salmón 100 gr	624
Sardinas en tomate 100 gr	480
Margarina 100 gr	425
Atún, bonito, caballa 100 gr	228
Camarones, langostinos 100 gr	152
Arenque ahumado 100gr	120
Leche fortificada entera (1 taza)	92
Queso suizo 100 gr	44
Yema de huevo	25
Queso camembert 100 gr	12
Queso cheddar 100 gr	12

El contenido en vitamina D de la mayoría de los alimentos (tabla 6), con excepción de algunos pescados grasos, es muy bajo; existen, no obstante, leches, margarinas, mantequillas y cereales suplementados con vitamina D.

La vitamina D mejora la absorción intestinal del calcio, fundamental para la mineralización del hueso y la función muscular. Su carencia se asocia a una menor absorción del calcio, que lleva a una mayor producción de hormona paratiroidea, y por tanto a un aumento de la resorción ósea. Diversos estudios señalan la importancia de unos niveles óptimos de vitamina D (>30 ng/ml) para evitar el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y osteoporosis (Holick y cols., 2006; Olmos y cols., 2015).

Tabla 7. Contenido de calcio en los alimentos (Quesada, 2011).

Alimento	Calcio (mg)	Alimento	Calcio (mg)
Leche entera, semidesnatada, desnatada (200ml)	250	Leche suplementada con calcio (200 ml)	320
Yogur, cuajada (125g)	225	Naranja (200g)	50
Yogur o cuajada con calcio (125g)	250	Garbanzos, alubias, cocido (plato)	50
Queso manchego semicurado (50g)	400	Acelgas, cardos (200g)	250
Queso de burgos (100g)	300	Espinacas, grelos, nabizas (plato)	150
Requesón (100g)	100	Lechuga, escarola, endivias (plato)	40
Queso brie o camembert (50g)	200	Judías verdes (plato)	140
Queso Emmental, Edam, Parmesano, manchego curado	550	Col, repollo (plato)	75
Queso cremoso en cuñas (20g)	55	Sardinas, boquerones, arenques (200g)	100
“Petit Suisses” (1 unidad)	60	Sardinas en conserva (lata)	200
Flan, natillas, helado, ... (1 ración)	120	Langostinos, gambas (150g)	100
Bollería (1 ración)	120	Pulpo (150g)	170
Pan blanco o integral (100g)	30	Frutos secos (ración)	50

Los beneficios de una dieta con un contenido en calcio adecuado están bien demostrados. La mitad de las mujeres menopaúsicas no alcanza las dosis recomendadas de calcio. Lo ideal es realizar un aporte adecuado a través de la dieta (tabla 7), y si no se consigue suplementar con productos farmacológicos.

1.7.2 EJERCICIO FÍSICO

Los ejercicios con carga mecánica proporcionan un importante estímulo para mantener y mejorar la salud musculoesquelética. Esto puede lograrse mediante ejercicio físico con sobrecarga o ejercicios de impacto, como caminar, correr, levantar peso, saltar o bailar.

En general, se recomienda la realización de ejercicio adecuado a las características individuales de la mujer durante 30 minutos, tres veces por semana. Se ha demostrado que el ejercicio reduce el riesgo de osteoporosis y un 25 % de las caídas (Sinaki y cols., 2012).

1.7.3 EXPOSICIÓN SOLAR

La fuente principal de la vitamina D es la piel mediante la exposición solar, siendo la longitud de onda más favorable para que tenga lugar su síntesis, la luz ultravioleta entre 290 y 320 nanómetros.

Los principales factores que pueden influir en el proceso son la latitud, la hora del día, la estación del año, el uso de filtros solares, cubrir todo cuerpo con la ropa y la pigmentación de la piel, de tal forma que las personas de piel oscura necesitan de 3 a 4 veces más exposición solar que los de piel clara para alcanzar los mismos niveles.

Una exposición solar 10 minutos al día, en el 10% de la superficie corporal, 3 veces por semana sería suficiente para prevenir el déficit de vitamina D. En muchos casos pueden requerirse suplementos de vitamina D, sobre todo en personas mayores o con una mínima exposición solar.

1.7.4 HABITOS TÓXICOS

Evitar el tabaquismo es importante, dado que acelera la pérdida ósea. Los riesgos disminuyen a los pocos años de abandono del tabaco.

Aunque se ha demostrado el consumo moderado de alcohol tiene un efecto beneficioso sobre el hueso, la ingesta de 3 o más bebidas alcohólicas al día afecta de forma negativa al metabolismo óseo y aumenta el riesgo de caídas.

1.7.5 PREVENCIÓN DE CAÍDAS

El ejercicio físico puede proteger indirectamente frente al riesgo de fractura al mejorar la movilidad y la función muscular, y reducir el riesgo de caídas. Son recomendables los ejercicios de resistencia y de soporte de peso, junto con ejercicios para mejorar la estabilidad corporal y así compensar la debilidad o las anomalías posturales a las personas que han tenido fracturas vertebrales.

Los ejercicios para fortalecer los músculos también son importantes. Ayudan a dar fuerza a los músculos de soporte alrededor de los huesos. Esto ayuda a aumentar el tono, mejorar el equilibrio y por tanto, evitar las caídas. Hay que adaptar o mejorar las condiciones de la vivienda de cada individuo y facilitar instrumentos de apoyo adecuados.

1.8 TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

El tratamiento de la osteoporosis tiene por objetivo disminuir la incidencia de fracturas. Según su mecanismo de acción, los fármacos utilizados frente la osteoporosis se dividen en: antirresortivos (bisfosfonatos, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos-SERMs, estrógenos, tibolona, calcitonina, denosumab), fármacos de mecanismo dual (anelato de estroncio) y fármacos osteoformadores (paratohormona-PTH).

La eficacia de los tratamientos antirresortivos es evaluada en la mayoría estudios por variables de riesgo de fracturas, entre ellas destacan los marcadores de remodelado óseo y la medición de la DMO.

La SEIOMM considera que deben ser tratadas las siguientes pacientes:

- 1) Aquellas que padecen una osteoporosis postmenopáusica, haya sido diagnosticada con criterios clínicos (padecimiento de una fractura por fragilidad) o por criterios densitométricos.
- 2) Aquellas que no cumpliendo los referidos criterios de osteoporosis presentan un riesgo de sufrir fractura que justifica tanto el coste del tratamiento como el riesgo de padecimiento de efectos adversos que éste conlleva. En concreto, cabe mencionar dos situaciones: utilización de corticoides o aquellas pacientes con osteopenia que asocien algún factor de riesgo independiente de la masa ósea.

1.8.1 SUPLEMENTOS DE CALCIO Y VITAMINA D

Los suplementos de calcio y vitamina D reducen la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte de calcio y de vitamina D insuficientes. Según las recomendaciones de la SEIOMM, las pacientes tratadas con fármacos antirresortivos o anabólicos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Pero en los últimos años han publicado diversos estudios valorando la eficacia del calcio y vitamina D, bien combinados o en monoterapia, con resultados discordantes. Los estudios realizados con calcio o vitamina D no observaron asociación entre la suplementación en monoterapia y el riesgo de fractura, incluso en un metaanálisis publicado en 2009 se evidenció un aumento de riesgo de fractura de cadera tras la ingesta en monoterapia de calcio (Bischoff-Ferrari y cols., 2007).

Diversos estudios han demostrado que las mujeres en tratamiento por osteoporosis que son deficientes en vitamina D tienen más probabilidades de sufrir una fractura que las que no lo son. Un estudio realizado en población española ha observado que la probabilidad de una respuesta inadecuada es cuatro veces mayor en las pacientes con niveles de 25(OH)D inferiores a 30 ng/mL (Díez-Pérez y cols., 2012).

La dosis diaria de vitamina D que debe ingerirse para alcanzar niveles óptimos varía entre 800 y 1000 UI/D. Pero algunos expertos recomiendan dosis de vitamina D entre 2.000 y 3.000 UI/día en las poblaciones con alto riesgo de pérdida ósea para alcanzar niveles séricos adecuados (Leidig-Bruckner y cols, 2011). Sin embargo, un artículo reciente administra altas dosis de vitamina D en un grupo de mujeres postmenopáusicas con niveles insuficientes, encontrando un aumento en la absorción de calcio, pero sin

efectos beneficiosos sobre la densidad ósea, masa ósea, función muscular o caídas (Hansen y cols., 2015). Por lo que queda en duda los beneficios de la suplementación respecto al riesgo de fracturas.

En cuanto al calcio, la ingesta diaria debe ser de 1000-1200 mg/día, según se ha comentado previamente. Se considera preferible conseguir dicha cantidad mediante la dieta, pero si con ésta no se alcanza, deben añadirse suplementos según proceda.

En cuanto a los posibles efectos secundarios determinados por los suplementos de calcio, éstos son en general de poca importancia, destacando por su frecuencia el estreñimiento y molestias dispépticas.

En el estudio WHI (*Women's Health Initiative*) se observó un incremento significativo en la aparición de litiasis renal (RR 1,17; 1,02-1,34) en el grupo que recibió suplementos de carbonato cálcico y vitamina D, con una ingesta basal de calcio de 1.100 mg/día y recibiendo 1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D. Otro estudio posterior demuestra un aumento de padecer un evento cardiovascular en pacientes con suplementos de calcio. De ahí la controversia generada de utilizar la dosis mínima eficaz y siempre asociada a vitamina D (Bolland y cols., 2008).

1.8.2 MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS (SERM)

Los SERMs son moléculas sintéticas no esteroideas, con capacidad de unirse al receptor estrogénico. Dependiendo del tejido diana, pueden ejercer acciones agonistas sobre los receptores estrogénicos (tejido óseo, sistema cardiovascular, hígado) o acciones antagonistas (mama, endometrio), en contraposición a los efectos puramente agonistas de los estrógenos.

1.8.2.1 Raloxifeno

El raloxifeno es un derivado del benzotiofeno con un efecto agonista estrogénico en el hueso y el sistema cardiovascular, y antagonista en el tejido mamario y endometrial. Es el SERM más utilizado en la práctica clínica a dosis de 60 mg/día.

Está aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, dado que previene la pérdida ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales. El estudio *MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation)* realizado en 7.705 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, mostró una reducción del 50% del riesgo de fractura vertebral en mujeres con osteoporosis densitométrica y del 30% en el subgrupo de mujeres con fracturas vertebrales prevalentes, en un plazo de 3 años. No se evidenció una reducción significativa de fracturas de cadera ni del conjunto de las no vertebrales (Ettinger y cols., 1999).

Este mismo estudio demostró un efecto positivo del raloxifeno sobre la DMO con aumentos del 2.6% en columna lumbar y del 2.1% en cuello femoral a los 3 años. El estudio *CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista)* incluyó 4.011 mujeres que continuaron hasta 8 años el tratamiento con raloxifeno como extensión del estudio MORE, confirmando el efecto positivo sobre DMO y la eficacia antifractura vertebral (Siris y cols., 2005).

El raloxifeno es tan eficaz como el tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo (Vogel y cols., 2006), y se asocia a un riesgo significativamente menor de hiperplasia endometrial y eventos tromboembólicos. En el estudio MORE, además de la eficacia antifractura, se redujo un 60% la incidencia de cáncer de mama invasivo en el seguimiento durante 4 años.

El tratamiento con raloxifeno en mujeres postmenopáusicas induce una moderada reducción de los marcadores de remodelado óseo. En el estudio MORE, los niveles de osteocalcina en suero y CTX urinario se redujeron una media de 26,3% y 34% a los 3 años, respectivamente. Estudios posteriores han demostrado que el raloxifeno reduce los niveles de los marcadores de remodelado óseo en el grupo de mujeres postmenopáusicas (Weinstein y cols., 2003; Delmas y cols., 2008).

El tratamiento con raloxifeno es bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes son sofocos, calambres en miembros inferiores y un leve edema periférico. El efecto adverso grave más común que se ha descrito ha sido el incremento en el riesgo de episodios tromboembólicos. Los datos de seguridad a largo plazo (5-8 años) indican que el raloxifeno no incrementa la mortalidad global ni modifica el riesgo de enfermedad coronaria.

En el estudio RUTH (*Raloxifene Use for The Heart*) el raloxifeno no modificó el riesgo de eventos coronarios (HR 0,95; IC 95%: 0,84-1,07). Tampoco se encontraron diferencias en las tasas de mortalidad o de ictus considerados globalmente, pero en el grupo tratado con raloxifeno se observó un aumento del riesgo de ictus mortal (59 frente a 39 eventos; HR=1,49; IC 95%: 1,00 – 2,24) (Barret-Connor y cols., 2006).

A nivel cardiovascular, el raloxifeno comparte los efectos favorables de los estrógenos en el metabolismo lipídico, ya que disminuye 12-15% el C-LDL y mantiene los niveles de C-HDL. Los datos obtenidos del estudio MORE a 4 años muestran que en toda la población de estudio con bajo riesgo cardiovascular el raloxifeno no redujo significativamente los episodios cardiovasculares; sin embargo, en el subgrupo de pacientes con más alto riesgo la reducción observada fue del 40 y del 62% para los episodios cerebrovasculares.

Existe controversia sobre el efecto del raloxifeno en la sensibilidad a la insulina. La acción a nivel de las células β -pancreáticas no es bien conocida, y no está claro si actúa como agonista o antagonista sobre los receptores estrogénicos. Diversos estudios prospectivos concluyen que el raloxifeno no ejerce ningún efecto a nivel de la sensibilidad a la insulina o el metabolismo glucídico, pero tras aplicar una sobrecarga oral de glucosa observan que el raloxifeno disminuye la extracción hepática de insulina, pudiendo tener beneficio en pacientes con predisposición a diabetes tipo 2 (Nagamani y cols., 2008; Cucinelli y cols., 2002). Otro estudio controlado con placebo afirma que el raloxifeno reduce la resistencia insulínica y modifica el perfil lipídico en mujeres postmenopáusicas con resistencia insulínica (Grover-Páez y cols., 2013).

1.8.3 TERAPIA CON BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos, análogos estables del pirofosfato, son potentes inhibidores de la resorción. Producen un descenso del desarrollo de precursores de osteoclastos y su reclutamiento, y promueven la apoptosis de osteoclastos maduros, disminuyendo la tasa de remodelado.

Los aminobisfosfonatos, grupo que incluye a alendronato, ibandronato, risedronato y zoledronato, son los de acción más potente. Pueden administrarse vía oral (ibandronato, alendronato, risedronato) o vía intravenosa (ibandronato y ácido zoledrónico).

Los bisfosfonatos han constituido la primera opción terapéutica en mujeres postmenopáusicas con valores de DMO de osteoporosis o que presentan fracturas previas. La acción beneficiosa de los bisfosfonatos persiste aun después de haber suspendido su administración tras su uso continuo entre 3-6 años, debido a su gran afinidad por el hueso. Los lugares de unión al hueso

de los bisfosfonatos son prácticamente insaturables, por lo que una cantidad considerable se acumula, lo que lleva a un depósito que sigue siendo liberado durante meses o años después de suspender el tratamiento (Peris y cols., 2011).

Este grupo de fármacos reducen el riesgo de fracturas vertebrales en un 40-77% y de fracturas no vertebrales en un 25-40%, en mujeres con osteoporosis establecida. La fracción de reducción de riesgo de fractura atribuible al cambio en la DMO es baja, aproximadamente entre el 16-28% para el uso de bisfosfonatos. (Cummings y cols, 2002; Delmas y cols., 2004).

Los bisfosfonatos reducen los niveles de los marcadores de remodelado óseo como la fosfatasa alcalina ósea, la osteocalcina y los derivados del colágeno (PIR y D-PIR, NTX y CTX).

1.8.3.1 Ibandronato

El Ibandronato es un aminobisfosfonato que está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (AEMPS y EMEA, 2007). Actúa de forma selectiva sobre el tejido óseo y, en concreto, inhibe la actividad osteoclástica sin influir directamente en la formación de hueso.

El ibandronato conduce a un aumento neto progresivo de la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas de las mujeres postmenopáusicas hasta los valores previos a la menopausia, gracias a la disminución del recambio óseo elevado. En el estudio BONE se demuestra una reducción del 62% en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales a los 3 años de tratamiento con 2,5 mg diarios de ibandronato con un aumento del 6,5% de la DMO en la columna lumbar y un 3,4% en la cadera total a los 3 años (Chesnut y cols., 2004).

No queda demostrada la eficacia a nivel no vertebral, pero en un análisis post hoc en mujeres con DMO en cadera inferior a -3 Tscore, mostró una reducción en la incidencia de fracturas no vertebrales del 69%.

En el estudio VIBE (Harris y cols., 2009), estudio observacional retrospectivo a un año, las pacientes tratadas con ibandronato tuvieron un riesgo relativo significativamente menor de fractura vertebral, sin diferencias significativas en cadera y fracturas no vertebrales.

En el ensayo *MOBILE (Monthly Oral Ibandronate In Ladies)*, participaron 1609 mujeres postmenopáusicas y se comparó el ibandronato diario (2,5 mg /día vía oral) con el mensual (150 mg) no encontrando diferencias de eficacia respecto al aumento de DMO a nivel de columna lumbar entre ambas pautas (Miller y cols., 2005). Una extensión de este estudio a 5 años (*MOBILE-LTE*) observó un aumento de DMO en columna lumbar de un 8.2% con 100 mg y de un 8.4% con 150 mg en pauta mensual (Miller y cols., 2012).

En diversos estudios se ha demostrado una reducción de los marcadores de resorción ósea a partir de los 3 meses de tratamiento (Vasikaran y cols., 2011; Naylor y cols., 2015). El CTX sérico desciende entre un 60 y un 70%, el NTX urinario entre un 50 y un 60%, la osteocalcina entre un 30 y un 50%, y la fosfatasa alcalina ósea entre un 30 y un 40%.

1.8.3.2 Riesgos asociados al uso de bisfosfonatos

En los últimos años ha aumentado la preocupación sobre los riesgos asociados al uso de bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis. Los efectos adversos que asocian son: enfermedad esofágica, arritmias cardíacas, osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas de fémur.

La administración diaria de bisfosfonatos vía oral se ha asociado con úlceras esofágicas, esofagitis y hemorragias digestivas; sin embargo, este efecto disminuye con el uso semanal o mensual del fármaco (Favus y cols., 2010).

Los bisfosfonatos tienen potencial nefrotóxico dado que el 50-60% del fármaco administrado es excretado por vía renal. En un estudio realizado en mujeres postmenopáusicas tratadas con ácido zoledrónico se demostró un incremento de los niveles de creatinina en suero a los 9-11 días después de la infusión iv (Black y cols., 2007).

En el estudio HORIZON, se encontró una incidencia aumentada de fibrilación auricular en pacientes tratadas con ácido zoledrónico durante 3 años, sin asociar un aumento de infartos de miocardio ni muertes por accidentes cardiovasculares. Posteriormente han aparecido estudios que no demuestran un incremento significativo en el riesgo de fibrilación auricular con el uso de ácido zoledrónico, alendronato, risedronato y ibandronato (Black y cols., 2007; Lewiecki y cols., 2010).

La osteonecrosis de mandíbula es una rara complicación asociada a la terapia prolongada con bisfosfonatos (Khan y cols., 2015). La Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral (American Society for Bone and Mineral Research – ASBMR) define la osteonecrosis como “un área de hueso expuesto que persiste durante más de 8 semanas en ausencia de radiación previa y/o metástasis en la mandíbula”.

La incidencia de osteonecrosis incrementa en pacientes con neoplasias malignas que reciben altas dosis de bisfosfonatos vía intravenosa. En este grupo se ha estimado una incidencia de osteonecrosis de mandíbula entre el 1-10%.

En pacientes con terapia de bisfosfonatos a bajas dosis para el tratamiento de la osteoporosis, la incidencia parece ser muy baja, con tasas que pueden oscilar entre 1/15.000 y 1/100.000 casos-año (Khan y cols., 2015). En este grupo de pacientes se han asociado algunos factores de riesgo, como son la extracción dental, manipulación ósea oral, uso de glucocorticoides, diabetes mellitus y alcoholismo.

Recientemente, la terapia con bisfosfonatos se ha asociado con fracturas de fémur atípicas. Se trata de fracturas subtrocantéricas o diafisarias que ocurren sin trauma importante previo y tienen trazo horizontal u oblicuo de poca inclinación y se asocian a una baja tasa de recambio óseo. Representan el 5-10% del total de fracturas femorales.

En una revisión retrospectiva de las pacientes incluidos en los estudios FIT y HORIZON (14.000 mujeres) se identificó una tasa de 2 casos /10.000 pacientes-año. La conclusión fue que el tratamiento con alendronato o zoledronato no aumentaba el riesgo de fractura atípica de fémur (Black y cols., 2010). Diversos estudios no encontraron una clara asociación entre el uso de bisfosfonatos a largo plazo y las fracturas atípicas de fémur (Abrahamsen y cols., 2009; Kim y cols., 2011). Pero en Abril de 2011 la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios) publicó una nota informando de la asociación de los bisfosfonatos con el incremento de fracturas femorales atípicas, incrementándose la relación causal con la duración del tratamiento (Park-Wyllie y cols., 2011).

Muchos expertos, recomiendan suspender temporalmente el tratamiento con bisfosfonatos para reducir los riesgos asociados a su uso a largo plazo. A pesar de ello, se han reportado series de casos donde el episodio de fractura atípica femoral tuvo lugar durante el descanso terapéutico (Lovy y cols., 2015). Por lo que existe la necesidad de reevaluar la duración del tratamiento, así como de la discontinuación o continuación del mismo.

1.8.4 OTROS FÁRMACOS

1.8.4.1 Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe el RANKL, induciendo una inhibición intensa de la resorción ósea.

En el estudio FREEDOM (*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*), estudio controlado con placebo y aleatorizado en mujeres postmenopáusicas, el denosumab administrado a dosis de 60 mg por vía subcutánea redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 68%, de fractura de cadera en un 40% y de fracturas no vertebrales en un 20% tras 3 años de tratamiento (Cummings y cols., 2009).

Estudios posteriores han demostrado su eficacia a largo plazo, con una ganancia progresiva de DMO y una reducción persistente de los marcadores de remodelado óseo (McClung y cols., 2013).

En general es un fármaco que se tolera bien. Los eventos adversos más comúnmente (1-10%) observados con denosumab son infecciones de los tractos urinario y respiratorio, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea y dolor en las extremidades. No se ha descrito una mayor incidencia de infecciones oportunistas. Tampoco se ha observado un aumento significativo de procesos tumorales.

1.8.4.2 Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio es una molécula compuesta por una parte orgánica (ácido ranélico) y dos átomos de estroncio. Se utiliza por vía oral, administrándose una vez al día.

El ranelato de estroncio tiene un efecto formador de hueso por el aumento del crecimiento y la diferenciación de los osteoblastos y un incremento de la síntesis de la matriz ósea, aumentando la DMO de forma continua y uniforme durante todo el tiempo de administración. Además, posee un efecto antirresortivo al reducir la diferenciación y la actividad de los osteoclastos.

El ranelato de estroncio reduce la incidencia de fracturas vertebrales en pacientes con osteoporosis postmenopáusica. Un estudio controlado con placebo en pacientes con osteoporosis, demostró una reducción del 49% en la incidencia de fracturas vertebrales durante el primer año de tratamiento y del 41% durante el periodo de estudio de 3 años (Meunier y cols., 2004). Otro estudio demostró una reducción del 15% respecto a las fracturas no vertebrales, durante un seguimiento de 5 años; así como la reducción en la incidencia de fracturas de cadera en pacientes de alto riesgo (Reginster y cols., 2005).

El ranelato de estroncio tiene buena tolerancia vía oral. Se recomienda tomarlo dos horas después de cenar, y permanecer en ayunas hasta el día siguiente, debido a que la ingesta de alimentos disminuye su absorción.

Los efectos adversos más frecuentes son molestias abdominales pasajeras o reacciones cutáneas menores. Sin embargo, ocasionalmente puede presentar complicaciones de mayor importancia, como reacciones cutáneas graves y problemas vasculares, tanto venosos como arteriales.

Esto último ha determinado que la Agencia Europea del Medicamento (EMA, 2014) haya limitado la indicación del ranelato de estroncio a pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que no puedan utilizar otras alternativas terapéuticas y no presentan ni tienen antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular, así como hipertensión arterial no controlada.

1.8.4.3 Teriparatida

La teriparatida es el fragmento 1-34 de la PTH, que actúa a través de un mecanismo osteoformador. Estimula la formación ósea en los osteoblastos que se encuentran activos en las unidades de remodelación, de forma que aumenta el grosor de las hemioseonas, y además estimula la formación ósea en las superficies quiescentes. Se recomienda en pacientes con riesgo elevado de fractura vertebral o con antecedentes de fracturas por fragilidad.

La teriparatida a dosis de 20 mcg al día reduce en un 65% (RR=0,35; 0,22-0,55) el riesgo de fracturas vertebrales y en un 53% (RR=0,47; 25-0,88) el de fracturas no vertebrales por fragilidad tras 18 meses de tratamiento según el ensayo *Fracture Prevention Trial* (Neer y cols., 2001). En un metaanálisis posterior la reducción fue del 70% (RR=0,30; 0,21-0,44) del riesgo de fractura vertebral y de un 38% RR=0,62; 0,44-0,87) para fracturas no vertebrales (Han y cols., 2012).

Los efectos adversos más frecuentes han sido mareos, vértigo y calambres en extremidades inferiores. Se ha observado un discreto aumento de la excreción urinaria de calcio.

1.8.4.3 Calcitonina

La calcitonina es una hormona natural sintetizada por las células C del tiroides, cuya función fisiológica consiste en inhibir la resorción ósea. La calcitonina en inyecciones subcutáneas, está a probada para el tratamiento de la osteoporosis, aunque no de primera línea en la mujer postmenopáusicas.

El estudio PROOF (*Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures*) ha demostrado que la calcitonina, en dosis nasales de 200UI al día, reduce significativamente las fracturas vertebrales de la osteoporosis grave en un 33% de los casos con historia previa de fractura vertebral y en un 50% en mujeres de 70-75 años de edad tras 5 años de tratamiento (Chesnut y cols., 2000).

La EMA recomienda que se utilice únicamente en tratamientos a corto plazo de la forma inyectable, ya que se encontró un aumento del riesgo de desarrollar cáncer en los pacientes tratados con calcitonina nasal.

1.8.5 TRATAMIENTO SECUENCIAL DE LA OSTEOPOROSIS

El tratamiento secuencial consiste en cambiar de un fármaco a otro en el momento que consigamos más beneficios y minimicemos los riesgos para el paciente.

Los primeros años tras la menopausia los fármacos más apropiados son la terapia hormonal sustitutiva en mujeres sintomáticas y los SERMs en mujeres asintomáticas. Posteriormente según el riesgo y las condiciones de cada paciente podrían tener utilidad los bisfosfonatos, el denosumab o el ranelato de estroncio. Finalmente en mujeres de edad más avanzada, sería de utilidad el tratamiento con PTH.

Se debería de reevaluar periódicamente el uso de un determinado fármaco antirresortivo para determinar los riesgos/beneficios de su continuación frente la transición a tratamientos alternativos (Eriksen y cols., 2014).

En los últimos años, han sido publicados estudios sobre la continuación o transición de la administración de fármacos antirresortivos. En el año 2013, un ensayo comparó la transición a denosumab frente a ibandronato en un grupo de mujeres postmenopáusicas tratadas previamente con bisfosfonatos. Este trabajo demostró un mayor aumento de la DMO con denosumab sin aumento de riesgos (Recknor y cols., 2013).

En otro estudio publicado en el 2014, se compara la transición a alendronato o raloxifeno en pacientes tratadas con teriparatida durante 9 meses. Este estudio observó que la transición a alendronato tuvo mayores beneficios sobre la DMO que el raloxifeno en un plazo de 12 meses (Muschitz y cols., 2014).

Dado el buen perfil de seguridad de los SERMs y los problemas documentados tras la terapia con bisfosfonatos en los últimos años, el grupo de expertos de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) recomiendan como tratamiento más adecuado de la osteoporosis en mujeres con menopausia reciente, la administración de los SERMs.

Dado que las mujeres postmenopáusicas son candidatas a tratamientos a largo plazo, tendremos que combinar o cambiar de tratamiento en el momento que consigamos más beneficios y minimicemos los riesgos para el paciente. Las sociedades científicas (SEIOMM y AEEM en nuestro país), consideran que los SERMs son la alternativa estándar en mujeres osteoporóticas durante los primeros años en la postmenopausia, siendo

recomendable el cambio a fármacos más potentes en edades posteriores (Cano y cols., 2014). El momento preciso en cada caso particular queda a la decisión individualizada entre médico y paciente, pues el intervalo etario se deja amplio (uso de SERMs en mujeres hasta 65-70 años, sin descartar uso de bisfosfonatos, que aparecen como segunda opción en fármacos de entrada).

2- HIPÓTESIS

La menopausia debe de ser considerada como un fenómeno biológico en el proceso de envejecimiento normal de la mujer. Produce una desmejora de la calidad de vida y un incremento de riesgo de padecer determinadas enfermedades. Entre ellas destaca la osteoporosis postmenopáusica. Hay también efectos perjudiciales sobre factores de riesgo cardiovascular y en consecuencia sobre el riesgo de episodios cardiovasculares clínicos.

El Raloxifeno presenta una acción de tipo agonista sobre los receptores estrogénicos a nivel de mecanismos relevantes para la protección anti-fractura, o para el desarrollo de aterosclerosis. Esta acción agonista debe traducirse en modificaciones en sangre de indicadores de perfil lipídico o glucídico, pudiendo reducir así el riesgo de desarrollo de aterosclerosis y frenando el aumento de la resistencia insulínica.

Los bisfosfonatos tienen una mayor acción antirresortiva y un efecto demostrado sobre la prevención de fracturas de cadera, aunque con algunas limitaciones debido a los efectos adversos anteriormente descritos.

Puesto que las guías de práctica clínica aconsejan iniciar el tratamiento con SERMs y, en edad más avanzada, pasar a bisfosfonatos, es importante investigar cuál es el impacto metabólico de este cambio. De acuerdo con ello, la hipótesis central que pretende comprobar este estudio es que la administración de 150 mg. mensuales de Ibandronato reducirá la resorción de hueso, aumentará la masa ósea y modificarán de forma más drástica los marcadores bioquímicos de recambio óseo en mujeres con osteoporosis postmenopáusica previamente tratadas con Raloxifeno.

Además se comprobará si los beneficios sobre el perfil lipídico y el metabolismo de la glucosa con el tratamiento previo con Raloxifeno 60 mg. persisten tras su retirada, y como el Ibandronato no va a aportar una mejoría en el perfil de riesgo cardiovascular.

3- OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar los cambios sobre el metabolismo óseo y la masa ósea tras la continuación del tratamiento con raloxifeno 60 mg /día o la transición a 150 mg de ibandronato mensual.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Demostrar los efectos del tratamiento previo con raloxifeno sobre el metabolismo óseo y el perfil de riesgo cardiovascular
- Comparar los cambios en el patrón lipídico completo, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos.
- Comparar los cambios en la resistencia insulínica a partir del índice HOMA .

4-MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo y controlado; aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Las pacientes del estudio se reclutaron entre las mujeres atendidas en la Unidad de Menopausia del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

4.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes en régimen ambulatorio.
- Mujeres de raza caucásica.
- Edad entre 50-70 años.
- Estado menopáusico documentado, bien por un año de amenorrea junto con sintomatología de carencia estrogénica y/o una determinación analítica con cifras de FSH > 40 UI/ml y estradiol < 10 pg/ml en suero.
- Criterios densitométricos de osteoporosis determinados por DXA en columna lumbar y/o cuello femoral (valores de T score < -2.5 DE).

4.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Antecedente de patología renal, hepática o tiroidea que afecten al metabolismo óseo (comprobado mediante examen físico y determinaciones analíticas de calcio, fósforo, creatinina, tirotropina y función hepática dentro de la normalidad).
- Otras enfermedades que pueden causar osteoporosis secundaria.
- Mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus tipo I o II.

- Tratamiento previo con otras terapias antirresortivas, terapia estrogénica, diuréticos o tratamiento esteroideo por su implicación en el metabolismo óseo.
- Tratamiento con estatinas u otros fármacos que pudieran interferir en los resultados del estudio.
- Contraindicaciones indicadas en la ficha técnica de cada fármaco.
- No cumplimentación del tratamiento.

4.1.3 ETAPAS DEL ESTUDIO

Las participantes se incluyeron en el estudio tras la firma del correspondiente consentimiento informado.

El estudio se realizó de acuerdo a con la Declaración de Helsinki y la Conferencia internacional sobre armonización de directrices de Buena Práctica Clínica, y el protocolo del estudio fue aprobado por el CEIC del centro del estudio tras la clasificación por la Agencia española del medicamento.

- **1ª Etapa: tratamiento con raloxifeno:**

Las pacientes iniciaron tratamiento con 60mg diarios de Raloxifeno junto con suplementos de calcio (600mg al día) y vitamina D (800 UI al día). Los fármacos se tomaron según recomendaciones de la ficha técnica.

- **2ª Etapa: continuación con raloxifeno o transición a ibandronato:**

Cuando las pacientes llevaban 24 meses de tratamiento con Raloxifeno se les ofreció la posibilidad de continuar con dicho tratamiento o cambiar a la terapia con Ibandronato. Aquellas que presentaban contraindicaciones para el uso de Ibandronato continuaron con Raloxifeno diario. Ambos grupos continuaron con los suplementos de Calcio y vitamina D.

4.1.4 PROTOCOLO DE ESTUDIO

El protocolo de estudio para todas las pacientes fue:

- Historia clínica, exploración física y ecografía transvaginal en la visita basal.
- Determinaciones bioquímicas: Se les realizó una primera determinación analítica (suero) al inicio del estudio y posteriormente a los 3, 6 y 12 meses. Luego, a los 24 meses (basal de segunda etapa), nuevamente se hicieron determinaciones a los 3, 6 y 12 meses, únicamente por un año más.
- La Densitometría (DXA), criterio para la inclusión, se repitió para evaluar la respuesta densitométrica en ambos grupos a los 12 meses de tratamiento en cada etapa.

En la primera visita se recogieron las variables respecto a hábitos de salud, factores de riesgo cardiovascular y factores de riesgo de osteoporosis. Para ello se realizó una historia clínica detallada, que incluía:

- Edad
- Edad de la menarquia
- Edad de la menopausia y años de evolución.
- Historia obstétrica: número de gestaciones y partos.
- Hábito tabáquico. Se distinguieron dos grupos: no fumadora/ fumadora.
- Patologías asociadas: hipertiroidismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, patología articular y ósea.
- Práctica de ejercicio físico. Se distinguieron tres grupos: sedentarias /actividad física moderada /actividad física intensa.

En la exploración física realizada en la primera visita se determinaron:

- Peso (kg) y talla (cm). Con ello se realizó el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC) (Kg. /m^2). El IMC se considera normal si sus valores se encuentran entre 18,5 y 24,9 kg/m^2 , bajo peso menores a 18,5 kg/m^2 , sobrepeso entre 25 y 29,9 kg/m^2 y obesidad para valores superiores o iguales a 30.
- Frecuencia cardiaca (Fc) y la presión arterial (mmHg) sistólica (PAS) y diastólica (PAD),
- Perímetro cadera (cm) y perímetro cintura (cm).

También en la primera visita se les realizó una exploración ginecológica básica, incluyendo ecografía transvaginal y, si procedía por exceder del intervalo exploratorio recomendado, citología y mamografía.

Todas las pacientes siguieron el protocolo de las mujeres diagnosticadas de osteoporosis postmenopáusica, lo que incluye descartar causas de osteoporosis secundaria y examen analítico de salud general, incluyendo en ello el lipidograma.

En las visitas siguientes a los 3, 6 y 12 meses se interrogó a las pacientes acerca del cumplimiento terapéutico, de la posible aparición de fracturas y de los eventuales efectos adversos del tratamiento.

4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Sujetos: Mujeres postmenopáusicas con criterios densitométricos de osteoporosis e indicación de tratamiento según la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM).

Se seleccionaron un total de 85 pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el periodo de tiempo transcurrido entre septiembre de 2008 y febrero de 2010.

De ellas se excluyeron 16 pacientes: 12 pacientes por no completar las visitas de seguimiento, 2 pacientes por diagnóstico de diabetes durante el estudio y 2 pacientes por no cumplimentar correctamente el tratamiento.

Finalmente un total de 69 pacientes se incluyeron en el estudio tras firmar la hoja de consentimiento informado. De estas pacientes 33 siguieron con raloxifeno en la segunda etapa y 36 hicieron la transición a ibandronato.

4.3 VARIABLES DE ESTUDIO

Para poder evaluar el objetivo primario se utilizaron:

- Evaluación y descenso del metabolismo óseo con marcadores bioquímicos: C-telopéptidos del colágeno tipo 1(CTX), osteocalcina (OC), fosfatasa alcalina (FA), isoforma ósea de la FA (FAO), parathormona (PTH), calcio y fosfato séricos, y 25(OH)D.
- Medida de densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur proximal por densitometría radiológica de doble fotón (DXA) anualmente.

La valoración de los objetivos secundarios (factores de riesgo cardiovascular) se realizó a través de la medición de los niveles séricos de diferentes variables bioquímicas, incluyendo:

- Metabolismo lipídico (colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, Triglicéridos).
- Resistencia insulínica a partir del índice HOMA (calculado mediante las determinaciones séricas de insulina y glucosa).

4.4 DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Las muestras sanguíneas se realizaron mediante la extracción de sangre venosa entre las 8.00 y las 9.00 horas tras un periodo mínimo de ayunas de 8 horas.

En la primera visita y posteriormente a los 3, 6, y 12 meses de cada etapa se hicieron las siguientes determinaciones básicas: glucosa (mg/dl), creatinina (mg/dl), fósforo inorgánico total (P, mg/dl), calcio total (Ca, mg/dL), fosfatasa alcalina total (FA, U/L), mediante métodos de rutina automatizados usando un autoanalizador (Olympus 5400).

En cuanto a determinaciones hormonales se analizaron la paratohormona (PTH, pg/ml), la 25(OH)D (ng/mL), la TSH (μ U/mL), hormona foliculoestimulante (FSH, mUI/mL), estradiol (E2, pg/mL); mediante electroquimioluminiscencia (autoanalizador E170 Modular Analyser; Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

4.4.1 MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO.

En cuanto a los marcadores de remodelado óseo se analizaron en suero: los telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo I (CTX), osteocalcina (OC) y los niveles de fosfatasa alcalina ósea (FAO).

Telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo I (CTX, ng/ml), se determinaron mediante electroquimioluminiscencia (autoanalizador E170 Modular Analyser; Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Beta-C-telopéptido, valores de referencia en mujeres premenopáusicas < 0,573 ng/mL y postmenopáusicas < 1,008 ng/mL.

Fosfatasa alcalina ósea (FAO). Se determinaron mediante inmunoensayo por quimioluminiscencia (DiaSorin, Inc.; Stillwater, MN, USA). Los valores normales en mujeres postmenopáusicas están entre 7.5-33.7 µg/l.

Osteocalcina (OC, ng/ml). Se determinó mediante electroquimioluminiscencia (autoanalizador E170 Modular Analyser; Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). La media de los valores de referencia proporcionados por la casa comercial oscila entre 2-12 ng/mL.

4.4.2 METABOLISMO LIPÍDICO Y GLUCÍDICO

En suero se determinaron: glucosa (mg/dL), colesterol total (mg/dL), colesterol-LDL (mg/dL), colesterol-HDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), por métodos espectrofotométricos mediante analizador automático (OLYMPUS 5400).

Los niveles de insulina (µU/mL) se determinaron mediante electroquimioluminiscencia (autoanalizador E170 Modular Analyser; Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

La resistencia a la insulina (RI) fue estimada a partir de la glucemia y la insulina basales utilizando un modelo matemático: HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment), a partir de la siguiente ecuación: **glucosa (mg/dL) x insulina (µUI/mL) / 22,5** (Matthews y cols., 1985). Se consideró como valor diagnóstico para la RI un HOMA mayor o igual a 2,5.

4.5 MEDICIÓN DE MASA ÓSEA: DENSITOMETRÍA

La determinación de la densidad mineral ósea -DMO (g/cm²) del fémur proximal y columna lumbar (L2-L4) se determinó por absorciometría fotónica dual por fuente de rayos-x (DXA) usando un aparato Lunar DPX (GE Medicals Systems LUNAR Corporation, Madison, WI, USA).

El principio físico de la DXA es la determinación de la transmisión a través del cuerpo de rayos X con energías fotónicas altas y bajas. Debido a la dependencia del coeficiente de atenuación de los rayos X del número atómico y de la energía fotónica, la determinación de los factores de transmisión con dos energías diferentes permite definir las densidades por áreas de dos tejidos diferentes: el tejido mineral óseo y los tejidos blandos. La radiación administrada por los dispositivos DXA es notablemente inferior a la que proporcionan otras exploraciones que utilizan radiaciones ionizantes.

Además esta técnica también nos evaluó los valores de T- y Z-score. La T-score es el número de desviaciones estándar que una determinada medida difiere de la media de la población adulta del mismo sexo. Toma como referencia el pico de masa ósea, que se alcanza en la década de los 20 a 30 años en la población española. La Z-score es el número de desviaciones estándar que una determinada medida difiere con respecto a la media de la población de su misma edad y sexo.

De entre las diversas tecnologías disponibles, la DXA es el procedimiento óptimo para estimar el riesgo de fractura.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés en el estudio. Para las variables cualitativas se utilizaron tablas de frecuencias y para las variables cuantitativas estimadores tanto de localización como de dispersión.

Para el análisis de la relación entre dos variables cuantitativas se utilizaron diagramas de dispersión, calculando el coeficiente de correlación de Pearson. Para la comparación en ambas etapas del estudio se calcularon las variaciones absolutas y relativas de cada uno de los instantes temporales de seguimiento (3, 6 y 12 meses) respecto al valor basal al inicio del tratamiento. A continuación se llevó a cabo un análisis inferencial mediante las pruebas t de Student paramétricas de comparación de medias de muestras emparejadas en aquellos casos en que los supuestos de normalidad fueran asumibles.

Para comprobar la distribución normal de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Si las variables no seguían una distribución normal se utilizaron pruebas no paramétricas de los rangos con signo de Wilcoxon de comparación de muestra emparejadas.

Para la evolución y comparación de las variables en la segunda etapa del estudio, se utilizaron tablas de contingencia con el estadístico chi-cuadrado de Pearson para las variables cualitativas, utilizando el estadístico exacto de Fischer para variables dicotómicas. Para las variables cuantitativas se utilizaron pruebas paramétricas t de Student de comparación de medias de dos muestras independientes en el caso de que la normalidad en ambos grupos fuese asumible, o pruebas no paramétricas de Mann-Whitney para comparación de dos muestras independientes.

En todos los análisis se consideraron pruebas bilaterales con un nivel de significación estadística del 5%. Los intervalos de confianza estimados se calcularon considerando un nivel de confianza del 95%. Para los análisis se utilizó el programa estadístico SPSS 17 para Windows.

RESULTADOS

5.1 RESULTADOS 1ª ETAPA: RALOXIFENO

5.1.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

A continuación se describen los principales resultados recogidos sobre las 69 pacientes incluidas en la primera etapa del estudio, en la cual el tratamiento principal fue el Raloxifeno. Posteriormente se siguió a las pacientes durante 12 meses, estableciendo puntos de control a los 3, 6 y 12 meses.

Los datos demográficos y las características clínicas basales se muestran en la tabla 8. Las pacientes tenían una edad media de 60,7 años, con una media de 13,3 años desde la menopausia. En nuestra población un 17,4% presentaron una menopausia quirúrgica.

Tabla 8. Datos demográficos y clínicos del grupo de estudio

	MEDIA	DT	MEDIANA	RI
Edad (años)	60,7	± 4,93	60	57-64
Edad menarquia (años)	12,6	±1,71	12	11-14
Edad menopausia (años)	47,4	± 3,26	48	46-50
Años de menopausia (años)	13,3	± 4,60	13	10-16
Gestaciones (n)	2,43	±1,07	2	2-3
Partos (n)	1,96	±0,84	2	2-3
Peso (kg)	61,6	± 8,62	61	56-67
Talla (cm)	155,7	±5,06	155	152-159
IMC (Kg./m ²)	25,4	± 3,33	24,9	23,5-27,3
Perímetro cintura (cm)	83,7	± 8,28	84	78-88
Perímetro cadera (cm)	101	± 8,46	100	95-105
Tensión sistólica (mmHg)	136	± 19,10	136	123-148
Tensión diastólica (mmHg)	84	± 10,20	84	77-90
Frecuencia cardíaca (lat/min)	79	± 11,54	79	70-82

(DT = Desviación Típica, RI = Rango Intercuartílico)

En la tabla 9 se muestra la distribución de las pacientes en función de las variables clínicas. Se puede ver que la mayoría de pacientes presentaban normopeso (50,7%), aunque había un importante porcentaje de sobrepeso (37,7%). La mayoría de pacientes no eran fumadoras y tenían una vida sedentaria.

Tabla 9. Distribución en función de las variables clínicas

		n	Porcentaje
IMC (kg/m ²)	Bajo peso (<18,5)	1	1,4%
	Normopeso (≥18,5 y <25)	35	50,7%
	Sobrepeso (≥25 y <30)	26	37,7%
	Obesidad (>30)	7	10,1%
Hábito tabáquico	Fumadora	13	18,8%
	Exfumadora	1	1,5%
	No fumadora	55	79,7%
Actividad física	Sedentaria	52	75,4%
	Actividad moderada	17	24,6%
	Actividad intensa	0	0%

A todas las pacientes incluidas en el estudio se les realizó una analítica, recogiendo parámetros principales, perfil lipídico y glucídico, así como la determinación de diferentes marcadores de metabolismo y remodelado óseo. En la tabla 10 se observa que todas las pacientes presentaban niveles adecuados de calcio y fósforo antes de iniciar el tratamiento.

La tabla 11 muestra la distribución de los niveles de 25(OH)D en suero (ng/mL) al inicio del estudio. Según los criterios de Holick, el 58% de las pacientes presentaban niveles insuficientes (15-30 ng/mL) al inicio del estudio, aunque solo el 10,1% presentaba niveles deficientes (< 15ng/mL).

Tabla 10. Parámetros analíticos basales

	MEDIA	DE	MEDIANA	RI
Calcio (mg/dl)	9,62	±0,50	9,6	9,3-9,9
Fósforo (mg/dl)	3,67	±0,48	3,6	3,3-4
PTH (pg/ml)	43,3	±15,1	41,5	36,6-53,3
25(OH)D (ng/ml)	28,4	±10,9	27,8	21,5-34,6
CTX (ng/mL)	0,463	±0,176	0,420	0,32-0,62
OC (ng/ml)	4,04	±2,51	4	2,2-4,8
FA (mU/mL)	174	±47,4	165	145-199
FAO (ng/ml)	13,4	±6,36	12,3	9,8-15,3
Colesterol total (mg/dl)	231	±31,7	231	212-254
Colesterol LDL (mg/dl)	149	±29,5	146	128-170
Colesterol HDL (mg/dl)	63,8	±12,9	62	57-68
Triglicéridos (mg/dl)	92,5	±37,2	84	63-111
Glucosa (mg/dl)	98,5	±9,74	98	91-104
Insulina (μU/ml)	7,22	±3,19	6	4,7-10,1
Índice HOMA-Ir	1,76	±0,82	1,5	1,2-2,3

(DT = Desviación Típica, RI = Rango Intercuartílico)

Tabla 11. Distribución de los niveles de 25(OH)D en suero (ng/mL)

		N	Porcentaje
25(OH)D (ng/ml)	Deficientes (< 15ng/mL)	7	10,1%
	Insuficientes (15-30ng/mL)	40	58%
	Óptimos (> 30 ng /mL)	22	31,9%

En el momento de la inclusión al estudio a todas las pacientes se les realizó una densitometría. En la tabla 12 se muestra un resumen de los valores observados en la muestra de pacientes.

Tabla 12. Valores densitométricos basales

		MEDIA	DE	MEDIANA	RI
Fémur proximal	DMO (g/cm ²)	0,765	± 0,087	0,77	0,71-0,82
	T score	-1,31	± 0,69	-1,40	-1,83--0,85
	Z score	-0,42	± 0,67	-0,56	-0,84--0,00
Columna Lumbar	DMO (g/cm ²)	0,782	± 0,078	0,78	0,74-0,84
	T score	-2,60	± 0,61	-2,57	-2,90--2,39
	Z score	-1,17	± 0,74	-1,27	-1,6--0,78

(DT = Desviación Típica, RI = Rango Intercuartílico)

5.1.2 EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE CALCIO, FÓSFORO, PTH Y 25-OH-VITAMINA D

El tratamiento con raloxifeno junto con suplementos de calcio y vitamina D produjo un leve aumento de los niveles de calcio a los 12 meses de tratamiento (incremento medio de 1,95% respecto del valor basal), aunque estos cambios no fueron significativos (tabla 13).

Sin embargo, las pacientes presentaron un descenso progresivo de los niveles de fósforo de forma significativa durante el tratamiento, con un descenso medio de 0,13 mg/dl (IC95% de -0,24 a -0,02 mg/dl), 0,12 mg/dl (IC95% de -0,24 a 0,00 mg/dl) y 0,23 mg/dl (IC95% de -0,46 a 0,00 mg/dl) a los 3, 6 y 12 meses del inicio del tratamiento, respectivamente. Respecto al cambio porcentual, presentaron una reducción media del 5,45% (IC95% de -11,7% a 0,8%) del valor basal a los 12 meses del inicio del tratamiento (tabla 13).

Tabla 13. Evolución de los niveles de Ca, P, PTH y 25(OH)D durante el tratamiento con raloxifeno

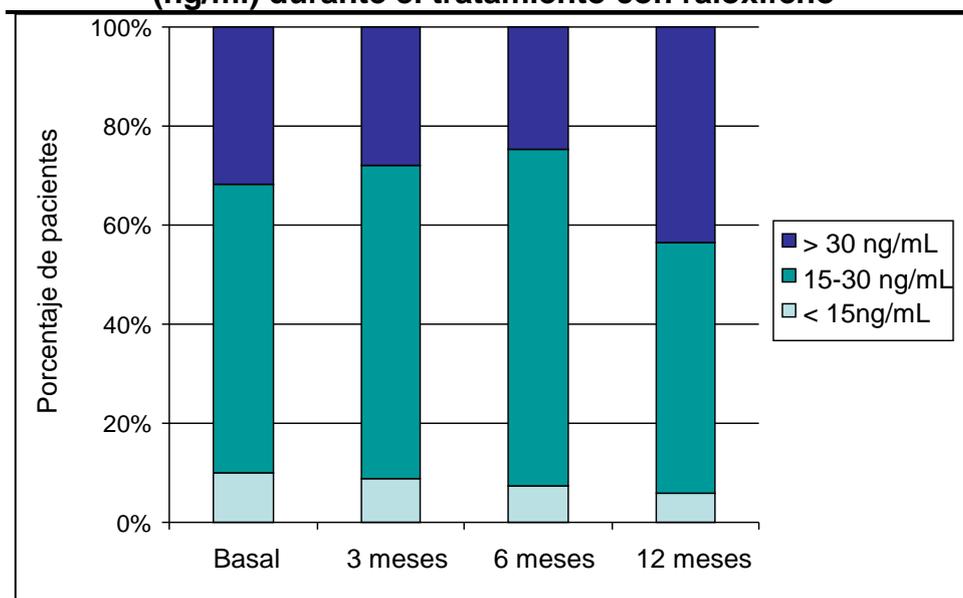
	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
Calcio (mg/dl)	9,62 ±0,50	9,47 ±0,46	9,48 ±0,53	9,71 ±1,06
Fósforo (mg/dl)	3,67 ±0,48	3,50 ±0,37*	3,52 ±0,46*	3,33 ±0,40*
PTH (pg/ml)	43,3 ±15,1	46,2 ±21,4	46,1 ±24,1	49,8 ±20,5
25(OH)D (ng/ml)	28,4 ±10,9	20,2 ±0,71	24,1 ±8,04	28,9 ±9,09

Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

No se encontraron diferencias significativas en la evolución de los niveles de PTH respecto al valor basal, a pesar de un leve aumento durante el tratamiento.

Respecto a los niveles de 25(OH)D no se encontraron diferencias significativas respecto al valor basal. En la figura 4 se muestra el porcentaje de pacientes con niveles óptimos (> 30 ng/mL), que pasaron del 31,9% al inicio del tratamiento al 43,5% tras 12 meses de tratamiento. A su vez, disminuyeron los pacientes en rango de déficit o insuficiencia, que pasaron del 10,1% al 5,8%, y del 58% al 50,7%, respectivamente.

Figura 4. Evolución de los niveles de 25(OH)D en suero (ng/ml) durante el tratamiento con raloxifeno



5.1.3 EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO

El tratamiento con raloxifeno durante 12 meses produjo una reducción de los niveles séricos de los diferentes marcadores de remodelado óseo (tabla 14).

Los niveles de CTX descendieron progresivamente a lo largo del tratamiento de forma significativa a los 6 y 12 meses, concretamente un descenso porcentual medio del 19,7% respecto del valor basal (IC95% de -30,9% a -8,4%) a los 6 meses y del 24,7% (IC95% de -35,2% a -9,1%) respecto del valor basal a los 12 meses de tratamiento.

Tabla 14. Evolución de los marcadores de remodelado óseo durante el tratamiento con raloxifeno

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
CTX (ng/mL)	0,463 ±0,176	0,426 ±0,140	0,375 ±0,141**	0,351 ±0,165**
OC (ng/ml)	4,04 ±2,51	3,76 ±2,42	3,38 ±1,72	3,13 ±1,44
FA (mU/mL)	174 ±47,4	161 ±44,0***	158 ±38,9***	149 ±32,4***
FAO (ng/ml)	13,4 ±6,36	14 ±7,30	12,5 ±6,05	11,7 ±8,95

Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

También se observa un descenso significativo en el nivel de fosfatasa alcalina total durante el tratamiento, con un descenso medio de 13,4 unidades (IC95% de -22,5 a -8,3), 16,0 unidades (IC95% de -24,5 a -7,5) y 25,15 unidades (IC95% de -28,2 a -9,7) a los 3, 6 y 12 meses del inicio del tratamiento. Respecto al cambio porcentual, se produjo una reducción media del 7,50% del valor basal (IC95% de -12,1% a -3,7%) a los 3 meses, del 7,98% (IC95% de -11,6% a -4,3%) a los 6 meses y del 14,6% (IC95% de -16,2% a -9,7%) a los 12 meses del inicio del tratamiento.

Respecto a la evolución de los niveles de FAO y OC se puede ver que, aunque se produjo un descenso a lo largo del tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

5.1.4 EVOLUCIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO

El tratamiento con raloxifeno produjo una mejoría en el perfil lipídico con una disminución en los niveles de colesterol total y LDL, así como un aumento del colesterol HDL a los 12 meses. No se encontraron diferencias en los niveles séricos de triglicéridos (tabla 15).

Tabla 15. Evolución del perfil lipídico durante el tratamiento con raloxifeno

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
Colesterol total (mg/dl)	231 ±31,7	218 ±30**	214 ±30,3***	212 ±29,9***
Colesterol LDL (mg/dl)	149 ±29,5	137 ±30***	133 ±27,3***	131 ±27,6*
Colesterol HDL (mg/dl)	63,8 ±12,9	63 ±13,1	63 ±13,6	67,5 ±13,9**
Triglicéridos (mg/dl)	93 ±37,2	92 ±40,9	94 ±36,8	102 ±35,9

Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

En cuanto la evolución de los niveles de colesterol total, las pacientes presentaron un descenso medio estimado de 13,0 mg/ml a los 3 meses (IC95% de -20,1 a -5,8 mg/ml), con un descenso porcentual medio estimado del 4,95% (IC95% de -8,0% a -1,9%) respecto al valor basal. A los 6 meses el descenso medio fue de 16,4 mg/ml (IC95% de -22,3 a -10,5 mg/ml), con un descenso porcentual medio del 6,7% (IC95% de -9,2% a -4,1%). A los 12 meses el descenso medio fue de 18,2 mg/ml (IC95% de -24,1 a -13,6 mg/ml), con un descenso porcentual medio del 8,3% (IC95% de -11,9% a -5,8%) respecto del valor basal.

Respecto a los niveles séricos de colesterol-LDL se observó un descenso significativo durante el tratamiento. En concreto, se produjo un descenso medio estimado de 12,6 mg/ml a los 3 meses (IC95% de -19,0 a -6,2 mg/ml), con un descenso porcentual medio estimado del 7,4% (IC95% de -11,9% a -3,0%) respecto al valor basal. A los 6 meses el descenso medio fue de 15,9 mg/ml (IC95% de -21,1 a -10,6 mg/ml), con un descenso porcentual medio del 9,9% (IC95% de -13,3% a -6,4%) respecto del valor basal. A los 12 meses este descenso se mantuvo, con un descenso medio estimado de 20,9 mg/ml (IC95% de -38,1 a -3,7 mg/ml) y un descenso porcentual medio estimado del 11,7% (IC95% de -19,9% a -3,5%) respecto al valor basal.

Respecto a los niveles séricos de colesterol-HDL únicamente se produjo un cambio significativo a los 12 meses, con un incremento medio estimado de 5,83 mg/ml (IC95% de 2,47 a 9,19 mg/ml) y un incremento porcentual medio estimado del 9,53% (IC95% de 4,28% a 14,78%) respecto al valor basal.

5.1.5 EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES DE RESISTENCIA INSULÍNICA

A lo largo del tratamiento se determinaron en suero los indicadores de resistencia insulínica (glucosa, insulina e índice HOMA-IR). En la Tabla 16 se muestra la evolución de estas variables.

Tabla 16. Evolución en la resistencia insulínica durante el tratamiento con raloxifeno

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
Glucosa (mg/dl)	98,5 ±9,74	96,5 ±7,54	97,5 ±10,90	95,9 ±9,98
Insulina (µU/mL)	7,22 ±3,19	7,00 ±3,83	6,88 ±3,48**	7,85 ±2,96
Índice HOMA-IR	1,76 ±0,82	1,68 ±0,92	1,69 ±0,90**	1,80 ±0,71

*Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001*

Durante el tratamiento con raloxifeno se produjo un leve descenso de los niveles séricos de glucosa, aunque sin cambios significativos respecto al valor basal. A su vez, las pacientes presentaron un descenso significativo de los niveles de insulina únicamente a los 6 meses, con un descenso medio de 1,31 $\mu\text{U/ml}$ respecto al valor basal (IC95% de -2,20 a -0,42 unidades), con un descenso porcentual medio del 12,2% respecto del valor basal (IC95% de -24,7% a +0,3%).

En consecuencia se produjo un descenso significativo del índice HOMA-ir a los 6 meses, con un descenso medio de 0,31 unidades respecto al valor basal (IC95% de -0,54 a -0,08 unidades) y un descenso porcentual medio del 11,7% respecto del valor basal (IC95% de -25,4% a +2,0%).

A pesar de que únicamente se encontraron cambios significativos a los 6 meses, el porcentaje de pacientes con HOMA-IR > 2,5 disminuyó a lo largo del tratamiento. Al inicio del tratamiento el 19,6% de pacientes presentaban un HOMA-IR > 2,5 frente al 11,1% a los 12 meses de tratamiento con raloxifeno.

5.1.6 EVOLUCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

El tratamiento con raloxifeno durante 1 año produjo un aumento de los niveles de DMO en las dos localizaciones analizadas, aunque sólo fue estadísticamente significativo a nivel de columna lumbar (tabla17).

Tabla 17. Evolución de la DMO tras 12 meses de tratamiento con raloxifeno

	Basal	12 meses	% cambio	p
Fémur proximal DMO (g/cm^2)	0,765 \pm 0,087	0,776 \pm 0,073	1,42%	0,065
Columna Lumbar DMO (g/cm^2)	0,782 \pm 0,078	0,801 \pm 0,067*	2,37%	0,016

Valores expresados como media \pm desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

En concreto, el tratamiento produjo un incremento medio de la DMO del fémur proximal de 0,011 unidades para el fémur proximal (IC95% de -0,004 a 0,028) y un incremento porcentual medio de la DMO de 1,42% (IC95% de 0,05 a 2,47) respecto del valor basal. Del mismo modo, el tratamiento produjo un incremento medio de la DMO en columna lumbar de 0,019 unidades a nivel de columna lumbar (IC95% de 0,016 a 0,085) con un incremento porcentual medio de la DMO de 2,37% (IC95% de 1,18 a 5,871) respecto del valor basal.

5.2 RESULTADOS 2ª ETAPA: CONTINUACIÓN CON RALOXIFENO O TRANSICIÓN A IBANDRONTO

Las 69 pacientes incluidas en la primera fase del estudio siguieron un control durante 24 meses. Llegado ese momento, se les ofreció continuar con el raloxifeno o pasar a ibandronato. De las 69 pacientes inicialmente incluidas en el estudio, 33 pacientes (47,8%) continuaron con raloxifeno y 36 pacientes (52,2%) pasaron al tratamiento con ibandronato.

5.2.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

Tabla 18. Datos demográficos y clínicos del grupo de estudio

	TOTAL	Raloxifeno	Ibandronato	p
TOTAL (n)	69	33	36	
Edad (años)	2,7 ±4,93	61,9 ±5,02	63,2 ±4,87	0,128
Edad menarquia (años)	12,4 ±1,73	12,8 ±1,44	12,0 ±1,89	0,110
Edad menopausia (años)	47,4 ±3,12	47,1 ±3,66	47,6 ±2,64	0,732
Años de menopausia (años)	15,3 ±4,60	14,8 ±4,76	15,7 ±4,57	0,214
Gestaciones (n)	2,47 ±1,10	2,29 ±1,04	2,62 ±1,15	0,192
Partos (n)	2,17 ±0,94	1,98 ±0,80	2,31 ±0,98*	0,211
Peso (kg)	61,5 ±8,60	60,0 ±7,01	62,7 ±9,66	0,250
Talla (cm)	155 ±4,41	156 ±5,55	154 ±3,05	0,162
IMC (Kg./m ²)	25,6 ±3,39	24,7 ±2,81	26,3 ±3,69	0,074
Perímetro cintura (cm)	83 ±8,80	81 ±8,99	84 ±8,48	0,212
Perímetro cadera (cm)	99 ±7,68	97 ±6,16	101 ±8,59	0,154
Tensión sistólica (mmHg)	132 ±18,9	133 ±14,2	131 ±22,4	0,742
Tensión diastólica (mmHg)	83 ±11,5	85 ±10,8	81 ±12,0	0,355
Frecuencia cardíaca (lat/min)	79,5 ±13,1	79,6 ±12,0	79,5 ±14,2	0,634

Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

En la tabla 18 se muestran las principales características demográficas y clínicas recogidas al inicio de la segunda etapa del estudio. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Las pacientes tenían una edad media de 62,7 años, con una media de 15,3 años desde la menopausia.

En la Tabla 19 se muestra la distribución de las pacientes en función de las características clínicas, tanto para el total de pacientes incluidas en la segunda fase como para cada uno de los dos grupos de tratamiento. Se observa que todas las características recogidas fueron similares entre los dos grupos de pacientes, con una mayoría con normopeso y sobrepeso, vida sedentaria y no fumadoras.

Tabla 19. Distribución en función de las variables clínicas en ambos grupos

		TOTAL	Raloxifeno	Ibandronato	p
IMC (kg/m²)	Peso bajo (<18.5)	1 (1,5%)	1 (3,05)	0 (0%)	0,074
	Normopeso (≥18.5 y <25)	28 (42,0%)	18 (54,5%)	11 (30,5%)	
	Sobrepeso (≥25 y <30)	31 (44,9%)	12 (36,4%)	19 (52,7%)	
	Obesidad (≥30)	8 (11,6%)	2 (6,1%)	6 (16,7%)	
Hábito tabáquico	Fumadora	13 (18,8%)	8 (24,3%)	5 (13,9%)	0,156
	Exfumadora	1 (1,9%)	1 (3%)	0 (0,0%)	
	No fumadora	55 (79,7%)	24 (72,7%)	26 (86,1%)	
Actividad física	Sedentaria	49 (71,0%)	25 (75,8%)	24 (66,7%)	0,160
	Actividad moderada	20 (29,0%)	8 (24,2%)	12 (33,3%)	
	Actividad intensa	0 (0%)	0 (0%)	0 /0%)	

Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

En la Tabla 20 se muestran los parámetros analíticos basales recogidos en el estudio, tanto para el total de pacientes incluidas en la segunda fase como para cada uno de los dos grupos de tratamiento. Todas las características recogidas fueron similares entre los dos grupos de pacientes.

Tabla 20. Parámetros analíticos basales de ambos grupos de tratamiento

	TOTAL	RALOIFENO	IBANDRONATO	p
TOTAL (n)	69	33	36	
Calcio (mg/dl)	9,62 ±0,38	9,64 ±0,34	9,59 ±0,42	0,651
Fósforo (mg/dl)	3,45 ±0,52	3,50 ±0,53	3,41 ±0,52	0,504
PTH (pg/ml)	44,6 ±9,94	42,6 ±8,30	47,9 ±11,8	0,149
25(OH)D (ng/ml)	27,9 ±9,16	29,2 ±8,30	26,5 ±10,1	0,365
Fosfatasa Alcalina	173 ±35,0	175 ±41,8	172 ±28,9	0,791
CTX	0,412 ±0,202	0,456 ±0,190	0,378 ±0,208	0,178
Colesterol (mg/dl)	219 ±29,2	218 ±29,5	220 ±29,5	0,767
Colesterol-LDL (mg/dl)	136 ±29,2	136 ±30,2	136 ±28,8	0,986
Colesterol-HDL (mg/dl)	59,6 ±5,79	58,3 ±5,79	60,6 ±5,67	0,144
Triglicéridos (mg/dl)	96,1 ±37,3	95,0 ±41,2	97,0 ±34,4	0,642
Glucosa (mg/dl)	97,2 ±8,20	97,3 ±9,06	97,0 ±7,55	0,912
Insulina (μU/ml)	7,51 ±3,11	7,31 ±3,01	7,68 (3,24)	0,680
Índice HOMA-IR	1,79 ±0,82	1,71 ±0,77	1,87 (0,87)	0,498

Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

También se realizó una DXA a todas las pacientes al inicio de la segunda etapa. La tabla 21 muestra los valores densitométricos recogidos, tanto para el total de pacientes incluidas en la segunda etapa como para cada uno de los dos grupos de tratamiento. No se encontraron diferencias basales en los valores basales de ambos grupos.

Tabla 21. Valores densitométricos basales en ambos grupos de tratamiento

		TOTAL	RALOXIFENO	IBANDRONATO	p
TOTAL (n)		69	33	36	
Fémur proximal	DMO (g/cm ²)	0,782 ±0,057	0,769 ±0,054	0,793 ±0,058	0,116
	T score	-1,63 ±0,47	-1,73 ±0,50	-1,56 ±0,44	0,179
	Z score	-0,48 ±0,51	-0,59 ±0,53	-0,39 ±0,49	0,155
Columna Lumbar	DMO (g/cm ²)	0,833 ±0,068	0,821 ±0,073	0,842 ±0,063	0,280
	T score	-2,69 ±0,48	-2,56 ±0,41	-2,80 ±0,51	0,220
	Z score	-1,19 ±0,68	-1,11 ±0,70	-1,25 ±0,66	0,775

Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

5.2.2 EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE CALCIO, FÓSFORO, PTH Y 25-OH-VITAMINA D

Tabla 22. Comparación de los niveles de Ca, P, PTH y 25(OH)D en función de cada tratamiento

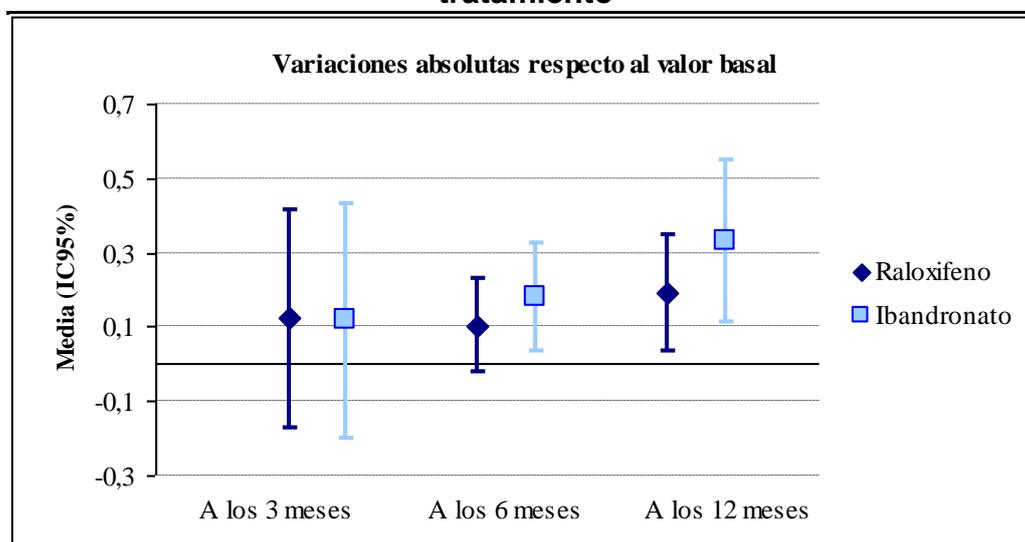
		RALOXIFENO	IBANDRONATO	p
Calcio (mg/dl)	3 meses	9,75 ±0,41	9,73 (0,36)	0,936
	6 meses	9,77 ±0,34	9,78 (0,33)*	0,688
	12 meses	9,76 ±0,30*	9,91 (0,46)*	0,138
Fósforo (mg/dl)	3 meses	3,64 ±0,34	3,76 (0,39)	0,406
	6 meses	3,52 ±0,40	3,50 (0,61)	0,938
	12 meses	3,56 ±0,43	3,52 (0,48)	0,138
PTH (pg/ml)	3 meses	45,7 ±9,84	49,0 (6,82)	0,368
	6 meses	43,9 ±8,63	50,7 (9,37)	0,610
	12 meses	49,8 ±7,18	51,0 (9,60)	0,583
25(OH)D (ng/ml)	3 meses	26,7 ±7,36	21,7 ±6,38	0,129
	6 meses	34,2 ±14,6	29,6 ±12,8	0,053
	12 meses	31,8 ±9,57	31,5 ±17,1	0,773

Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Al analizar los cambios en los niveles de calcio en ambos grupos durante la segunda etapa de estudio, las pacientes tratadas con raloxifeno presentaron un aumento progresivo de los niveles de calcio a lo largo del tratamiento, siendo únicamente significativo (p-valor=0,018) el crecimiento respecto al valor basal a los 12 meses. Lo mismo ocurre con las pacientes tratadas con ibandronato, que presentaron un crecimiento significativo respecto del valor basal a los 6 meses (p-valor=0,039) y a los 12 meses (p-valor=0,010) (tabla 22).

En la figura 5 se muestran las medias y sus intervalos de confianza al 95% de los cambios respecto al valor basal para cada uno de los dos tratamientos. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, dado que ambos grupos presentaron patrones de crecimiento similares.

Figura 5. Comparación de los niveles de calcio en función de cada tratamiento



Al analizar los niveles de vitamina D, las pacientes presentaron un aumento de los niveles séricos durante la segunda etapa en ambos grupos sin alcanzar significación estadística (tabla 22). A pesar de que no se encontraron diferencias, se produjo un leve incremento de las pacientes en rango de la

normalidad (> 30 ng/mL), pasando del 36,6% al inicio del tratamiento al 37,1 % a los 12 meses de tratamiento. A su vez se observó una ligera disminución de las pacientes en rango de déficit (<15 ng/mL), que pasaron del 7,3% al 3,7%, aumentando por tanto el grupo de pacientes en rango de insuficiencia (15-30 ng/mL). Al comparar los crecimientos respecto al valor basal de los dos tratamientos entre sí, no se encontraron diferencias significativas, con patrones de crecimiento similares.

En la tabla 22 se muestra como los niveles de fósforo y PTH se mantuvieron estables respecto al valor basal en todas las referencias consideradas, tanto en el grupo del raloxifeno como en el ibandronato. Al comparar los crecimientos respecto al valor basal de los dos tratamientos entre sí, no se encontraron diferencias significativas para ninguno de los tres horizontes temporales considerados, con patrones de crecimiento similares.

5.1.3 CAMBIOS EN LOS MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO

En la tabla 23 se muestra la evolución de los niveles de FA total en las pacientes incluidas en el estudio durante el tratamiento para cada uno de los tratamientos considerados. Los niveles de FA disminuyeron en el grupo de pacientes tratadas con raloxifeno, siendo significativo el descenso respecto al valor basal a los 6 meses (p -valor=0,046) y 12 meses (p -valor=0,042). En cambio las pacientes tratadas con ibandronato experimentaron un descenso más acusado a lo largo del tratamiento, con diferencias significativas a los 6 meses (p -valor=0,011) y 12 meses (p -valor=0,012), con un descenso medio de 31 unidades a los 12 meses, que corresponde a un descenso medio porcentual del 19,73% (IC95% de -31,7% a -3%).

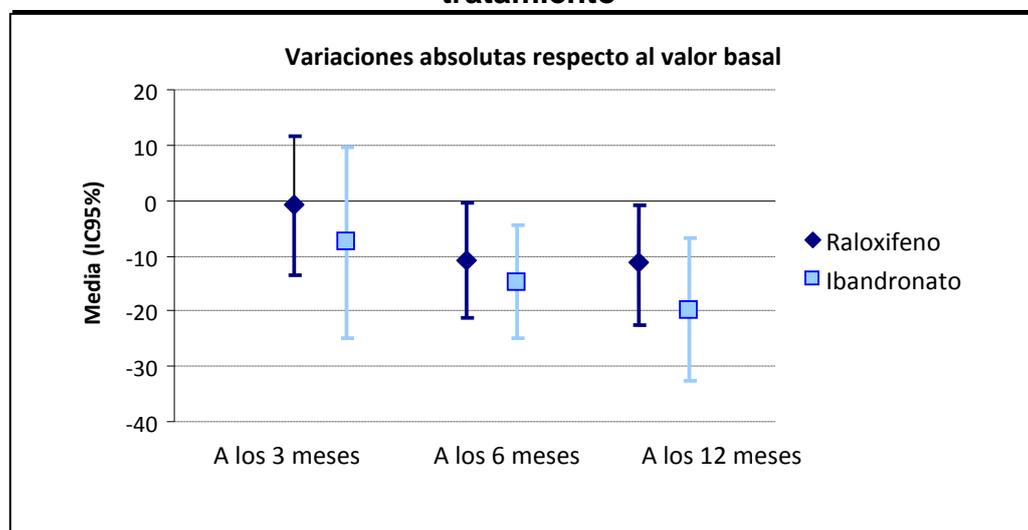
Tabla 23. Comparación de los marcadores de remodelado óseo en función de cada tratamiento

		RALOXIFENO	IBANDRONATO	p
CTX (ng/mL)	3 meses	0,447 ±0,213	0,350 ±0,251	0,863
	6 meses	0,429 ±0,243*	0,209 ±0,191*	0,048
	12 meses	0,414 ±0,182*	0,110 ±0,124***	0,004
FA (mU/mL)	3 meses	177 ±45,8	167 ±41,3	0,424
	6 meses	161 ±29,0*	154 ±33,3*	0,759
	12 meses	159 ±32,9*	141 ±27,7*	0,015
FAO (ng/ml)	3 meses	12,2 ±7,05	11,8 ±7,01	0,361
	6 meses	10,9 ±7,03	10,6 ±6,79	0,258
	12 meses	9,8 ±7,59	9,1 ±6,98	0,197
OC (ng/ml)	3 meses	3,13 ±2,32	2,9 ±2,28	0,245
	6 meses	2,9 ±1,81	2,4 ±1,92	0,321
	12 meses	2,6 ±1,97	2,2 ±1,86	0,276

Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Al comparar los crecimientos de los dos tratamientos entre sí, se encontraron diferencias significativas a los 12 meses del inicio del tratamiento (p-valor=0,015). En la figura 6 se muestra un descenso más acusado de los niveles de FA en el grupo de las pacientes tratadas con ibandronato.

Figura 6. Comparación de los niveles de FA en función de cada tratamiento



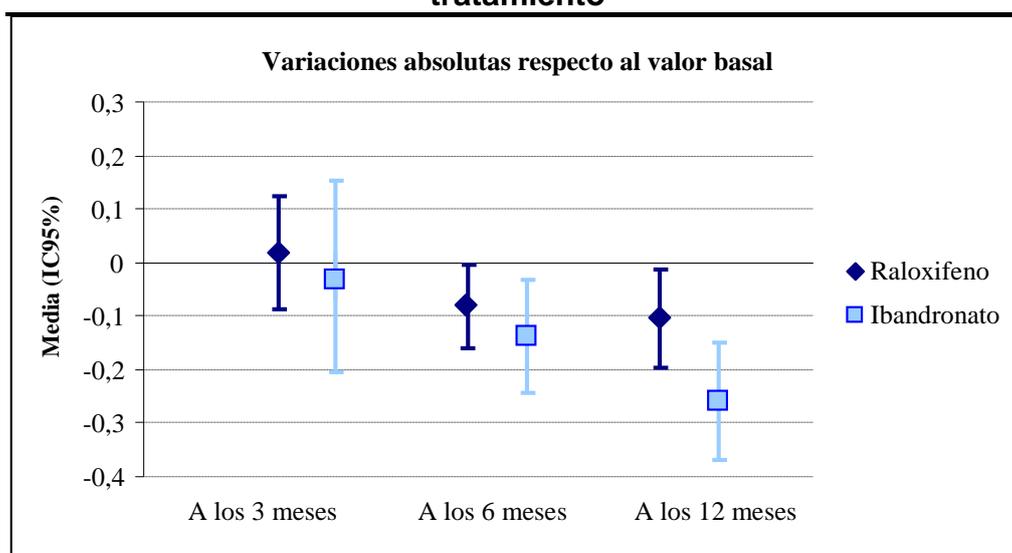
La Tabla 23 muestra la evolución en los niveles de CTX experimentadas por las pacientes incluidas en el estudio durante el tratamiento para cada uno de los tratamientos considerados. Los niveles séricos de CTX disminuyeron a lo largo del tratamiento en el grupo del raloxifeno, con diferencias significativas a los 6 meses (p-valor=0,032) y 12 meses (p-valor=0,018); con un descenso medio porcentual 9,22% (IC95% de -31,7% a -3%) a los 12 meses.

En el grupo tratado con ibandronato, las pacientes experimentaron un descenso significativo a lo largo del tratamiento, con diferencias significativas a los 6 meses (p-valor=0,017) y 12 meses (p-valor=0,001), con un descenso medio porcentual del 21% (IC95% de -54,9% a -12,3%) y del 60,4% (IC95% de -77,4% a -33,4%) respectivamente.

Al comparar los cambios en los niveles de CTX respecto al valor basal de los dos tratamientos entre sí, se encontraron diferencias significativas a los 6 meses del inicio del tratamiento (p-valor=0,048), que se incrementan a los 12 meses (p-valor=0,004).

En la Figura 7 se muestran las medias (y sus IC95%) de los cambios respecto al valor basal para cada uno de los dos tratamientos. Se observa un descenso más acusado en las pacientes tratadas con ibandronato, con diferencias importantes a los 12 meses frente al descenso experimentado por las pacientes tratadas con raloxifeno.

Figura 7. Comparación de los niveles de CTX en función de cada tratamiento



5.1.4 CAMBIOS EN EL PERFIL LIPÍDICO

La tabla 24 muestra la evolución de los niveles séricos de lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) de las pacientes incluidas en el estudio.

Al analizar la evolución en los niveles de colesterol total se observó que los niveles de colesterol total se mantuvieron estables para cada uno de los tratamientos. Se encontraron diferencias entre tratamientos únicamente a los 3 meses del inicio de tratamiento (p -valor=0,022) que rápidamente desaparecieron.

Tabla 24. Comparación del perfil lipídico en función de cada tratamiento

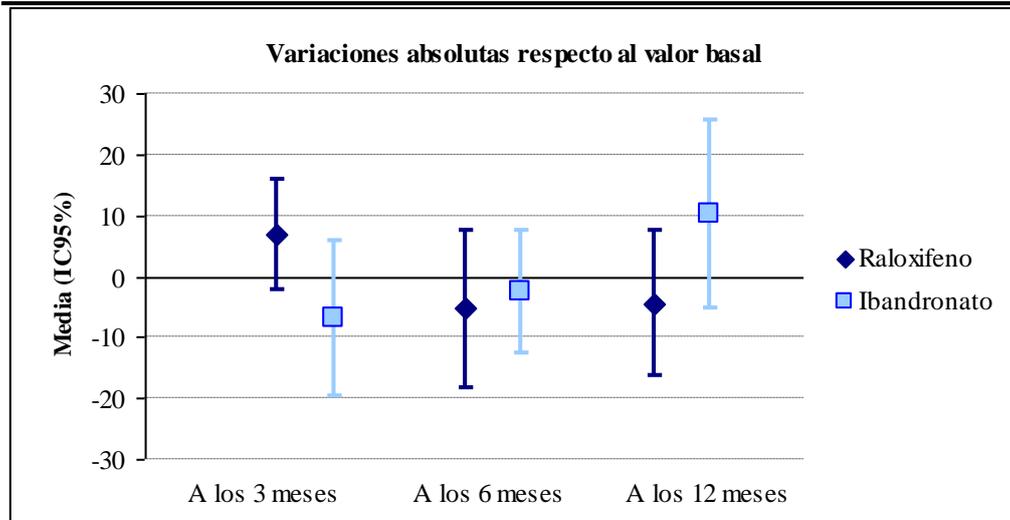
		RALOXIFENO	IBANDRONATO	p
Colesterol total (mg/dl)	3 meses	227 ±28,4	212 ±35,9	0,022
	6 meses	213 ±32,2	217 ±29,8	0,947
	12 meses	212 ±39,0	222 ±29,6	0,275
Colesterol LDL (mg/dl)	3 meses	143 ±30,6	127 ±29,2	0,052
	6 meses	131 ±34,8	133 ±32,1	0,877
	12 meses	126 ±33,4*	141 ±22,8*	0,028
Colesterol HDL (mg/dl)	3 meses	56,9 ±7,05	60,0 ±7,08	0,470
	6 meses	58,9 ±7,09	59,2 ±5,59	0,083
	12 meses	58,9 ±8,59	58,8 ±7,00	0,473
TG (mg /dl)	3 meses	106 ±43,3	92,8 ±23,8	0,538
	6 meses	106 ±38,3	95,3 ±30,0	0,076
	12 meses	115 ±60,1	93,5 ±30,6	0,697

*Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001*

Los niveles de C-LDL en el grupo tratado con raloxifeno mostraron un ligero descenso a lo largo del tratamiento, con un descenso de 10 unidades a los 12 meses (p-valor=0,029). En cambio, las pacientes tratadas con ibandronato experimentan un incremento significativo al final del tratamiento (p-valor=0,024), con un incremento mediano de 11 unidades a los 12 meses.

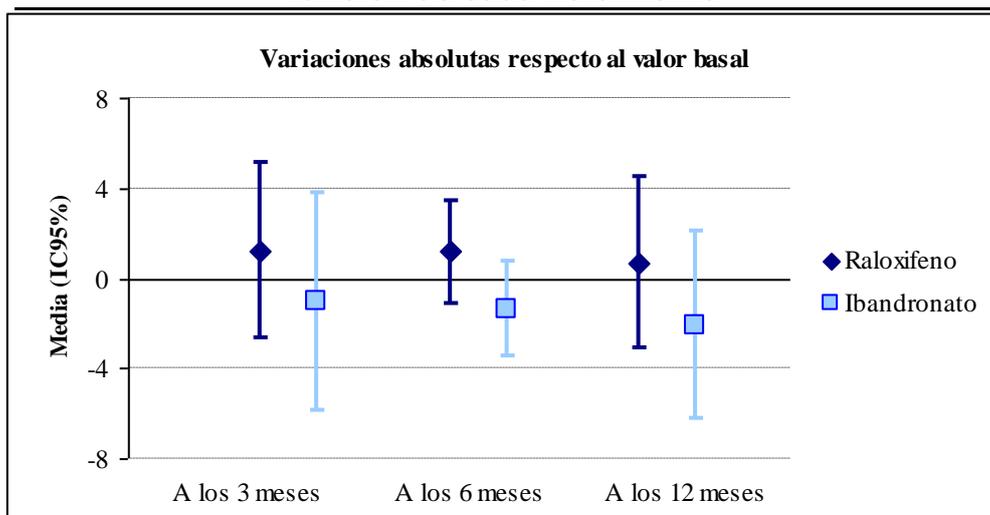
Al comparar los cambios entre tratamientos, se encontraron diferencias significativas a los 12 meses (p-valor=0,028), dado que las pacientes tratadas con raloxifeno presentan un ligero descenso de los niveles séricos de C-LDL frente a un moderado aumento en el grupo de las pacientes tratadas con ibandronato. La figura 8 muestra los cambios absolutos respecto a los valores basales de los dos tratamientos en cada una de las referencias temporales consideradas.

Figura 8. Comparación de los niveles de Colesterol LDL en función de cada tratamiento



Los niveles de colesterol HDL se mantuvieron estables a lo largo de ambos tratamientos. Además, no se observaron diferencias en las variaciones asociadas a los tratamientos en ninguna de las tres referencias temporales consideradas. La figura 9 muestra gráficamente los cambios medios respecto a los valores basales observados en este conjunto de pacientes.

Figura 9. Comparación de los niveles de colesterol-HDL en función de cada tratamiento



Los niveles de triglicéridos se mantuvieron estables para cada uno de los tratamientos. No se encontraron diferencias en las variaciones asociadas a los tratamientos en ninguna de las tres referencias temporales consideradas.

5.1.5 CAMBIOS EN LA RESISTENCIA INSULÍNICA

En la tabla 25 se muestra la evolución de los niveles séricos de glucosa, insulina, así como el índice HOMA-IR de las pacientes incluidas en el estudio.

Tabla 25. Comparación del perfil lipídico en función de cada tratamiento

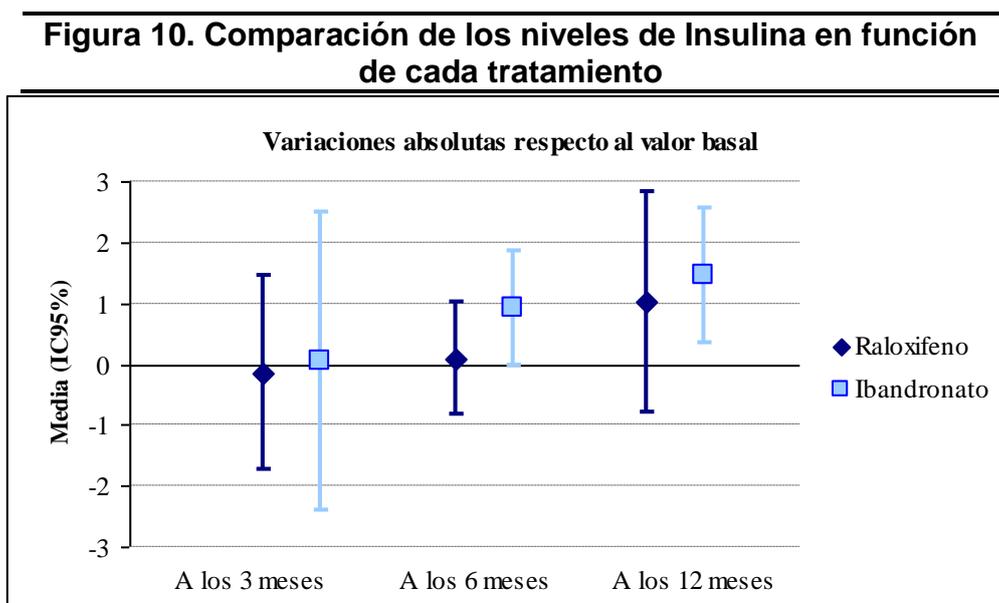
		RALOXIFENO	IBANDRONATO	p
Glucosa (mg/dl)	3 meses	97,8 ±9,09	96,5 ±6,19	0,955
	6 meses	96,9 ±10,4	99,8 ±7,60	0,508
	12 meses	100,1 ±12,2	96,8 ±10,6	0,697
Insulina (µU/mL)	3 meses	7,10 ±3,50	7,66 ±3,41	0,928
	6 meses	7,30 ±2,82	8,40 ±3,24	0,140
	12 meses	7,92 ±3,39	8,64 ±3,45*	0,205
Índice HOMA-Ir	3 meses	1,76 ±0,95	1,85 ±0,90	0,740
	6 meses	1,68 ±0,64	2,08 ±0,85	0,140
	12 meses	1,91 ±0,74	2,08 ±0,92*	0,698

Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Los niveles séricos de glucosa se mantuvieron estables para cada uno de los tratamientos. Además, no se encontraron diferencias en las variaciones asociadas a los tratamientos en ninguna de las tres referencias temporales consideradas.

Los niveles de insulina se mantuvieron estables a lo largo del tratamiento en las pacientes tratadas con raloxifeno. Sin embargo, las pacientes tratadas con ibandronato experimentaron un crecimiento a lo largo del tratamiento, con diferencias significativas a los 12 meses (p -valor=0,023), con un incremento mediano de 1,6 unidades a los 12 meses.

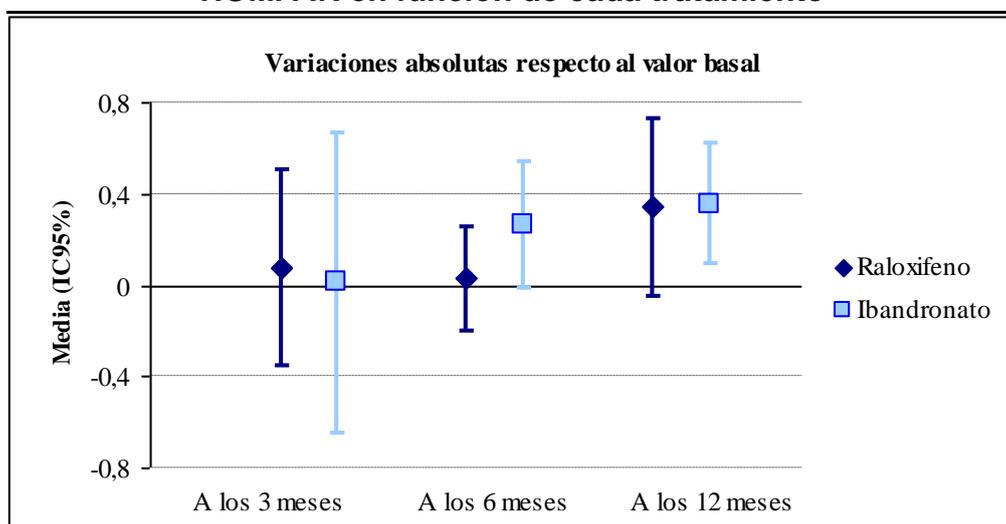
Al comparar los crecimientos respecto al valor basal de los dos tratamientos entre sí, no se observan diferencias significativas para ninguna de las referencias temporales consideradas. En la figura 10 se muestran las medias (y sus IC95%) de los cambios respecto al valor basal para cada uno de los dos tratamientos.



Respecto al índice HOMA-IR, las pacientes tratadas con raloxifeno mantuvieron unos valores estables a lo largo del tratamiento, con un ligero crecimiento no significativo a los 12 meses. En cambio, las pacientes tratadas con ibandronato experimentaron un crecimiento a lo largo del tratamiento, con diferencias significativas a los 12 meses (p -valor=0,018), con un incremento mediano de 0,6 unidades a los 12 meses.

Al comparar los crecimientos respecto al valor basal de los dos tratamientos entre sí, no se observan diferencias significativas para ninguna de las referencias temporales consideradas, aunque el porcentaje de pacientes con IR>2,5 a los 12 meses fue mayor en grupo tratado con ibandronato (35,3%) frente al tratado con raloxifeno (30,8%). En la figura 11 se muestran las medias (y sus IC95%) de los cambios respecto al valor basal para cada uno de los dos tratamientos.

Figura 11. Comparación de la resistencia insulínica según HOMA-IR en función de cada tratamiento



5.1.6 CAMBIOS EN DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La Tabla 26 muestra los valores densitométricos observados al inicio y al final del tratamiento a nivel de columna lumbar y fémur proximal, tanto para el total como para cada uno de los dos grupos de pacientes.

Tabla 26. Comparación de la DMO en función de cada tratamiento

DMO (g/cm ²)		RALOXIFENO	IBANDRONATO	p
Fémur proximal	Basal	0,769 ±0,054	0,793 ±0,058	0,401
	12 meses	0,780 ±0,055	0,810 ±0,062**	
Columna lumbar	Basal	0,821 ±0,073	0,842 ±0,063	0,165
	12 meses	0,844 ±0,063*	0,884 ±0,052**	

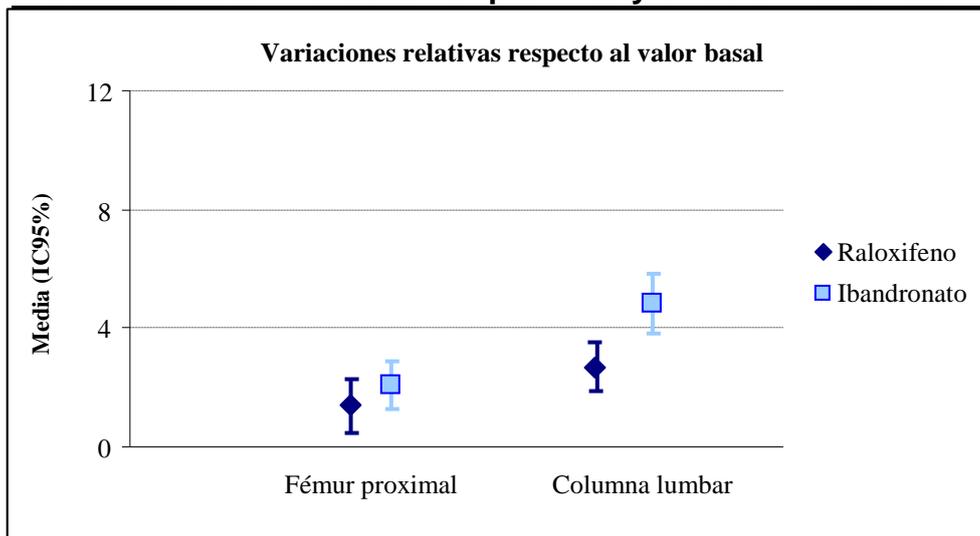
Valores expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a la determinación basal *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Las pacientes tratadas con raloxifeno experimentaron un crecimiento significativo de la DMO a lo largo del tratamiento a nivel de columna lumbar con un incremento porcentual medio del 2,93% para la columna lumbar (p-valor=0,01). A nivel de fémur proximal también se produjo un ligero aumento (1,41%) pero sin cambios significativos).

Las pacientes tratadas con ibandronato experimentaron un crecimiento significativo a lo largo del tratamiento en ambas localizaciones, con un incremento porcentual medio del 2,07% para el fémur proximal (p-valor=0,005) y del 4,85% para la columna lumbar (p-valor < 0,001).

Al comparar los crecimientos respecto al valor basal de los dos tratamientos entre sí, no se encontraron diferencias significativas para ninguna de las referencias temporales consideradas (figura 12).

Figura12. Comparación de la DMO en función de cada tratamiento a nivel de fémur proximal y en columna lumbar



DISCUSIÓN

La osteoporosis postmenopáusica es un problema sanitario mundial, dado que las fracturas por fragilidad suponen un aumento importante de morbimortalidad así como del coste económico.

En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias para el tratamiento de la osteoporosis, siendo por el momento los SERMs y los bisfosfonatos los fármacos más empleados.

El Raloxifeno está aprobado como tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con el objetivo de prevenir las fracturas osteoporóticas. Ha demostrado un aumento progresivo de la DMO, una disminución de los principales marcadores de remodelado óseo y una mejoría sobre el perfil lipídico. Sin embargo su acción a nivel del metabolismo glucídico es controvertida, por lo que en el presente estudio analizamos el efecto del raloxifeno sobre la resistencia insulínica .

Los bisfosfonatos, concretamente el ibandronato, tiene una mayor acción antirresortiva sin los beneficios sobre el perfil lípido y con algunas limitaciones debidas a los efectos adversos. En este estudio evaluamos el impacto metabólico de iniciar dicho fármaco tras la terapia previa con raloxifeno.

Nuestro estudio evalúa la eficacia del raloxifeno y el ibandronato en la práctica clínica habitual como terapia secuencial, siendo el primer estudio hasta la fecha que evalúa la acción del ibandronato tras la terapia con raloxifeno.

En este estudio realizado en mujeres con osteoporosis postmenopáusica que habían tomado previamente raloxifeno, se observa que la transición a Ibandronato aumenta la DMO y reduce los marcadores de remodelado óseo en mayor grado que la continuación con el tratamiento con raloxifeno, pero sin un perfil protector a nivel cardiovascular.

6.1. NIVELES PTH, CA, FOSFORO Y VITAMINA D

Los valores sanguíneos de calcio y fósforo en nuestra población se encontraban dentro de rango de normalidad tanto en el primer periodo del estudio como en ambos grupos del segundo periodo. Se observó un leve aumento de los niveles de calcio tras la suplementación, que sólo alcanzó la significación estadística en la segunda etapa de tratamiento, concretamente a partir de los 12 meses para el grupo de raloxifeno (un total de 36 meses de tratamiento), y a los 6 y 12 meses para el grupo del ibandronato (un total de 30 y 36 meses respectivamente), sin diferencias entre ambos grupos.

En nuestra población un 68,1% de pacientes presentaban niveles de vitamina D inferiores a 30 ng/ml, y un 10,1% menores a 15 ng/ml; a pesar de pertenecer a una región con abundantes horas de exposición solar. Nuestros hallazgos son consistentes con estudios previos que demuestran que el déficit de vitamina D es altamente prevalente en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, tanto a nivel mundial como en la población española (Lerchbaum, 2014; Pérez-Llamas y cols, 2008).

Niveles inadecuados de vitamina D se asocian a una menor tasa de absorción de calcio, con desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y aumento del remodelado óseo. Diversos estudios señalan la importancia de unos niveles óptimos de vitamina D (> 30 ng/ml) para evitar el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y osteoporosis (Olmos y cols., 2015).

Cabe destacar que en nuestro estudio el uso de suplementos con 800 UI de vitamina D y 600 mg /día de calcio mejoró discretamente los niveles de vitamina D, sin alcanzar significación estadística. Un artículo publicado en 2005 ya mostró una prevalencia elevada de déficit de vitamina D, incluso en pacientes que recibían suplementos (Holick y cols., 2005).

Según las últimas guías de práctica clínica las dosis mínimas diarias de suplementos recomendadas son 1.000-1.200 mg de calcio elemento más 800 UI de vitamina D (Kanis y cols., 2013). Pero algunos expertos recomiendan dosis de vitamina D entre 2.000 y 3.000 UI/día en las poblaciones con alto riesgo de pérdida ósea para alcanzar niveles séricos adecuados (Leidig-Bruckner y cols, 2011). Por lo que es posible que las dosis utilizadas de suplementos de calcio y vitamina D en nuestro estudio fueran insuficientes dadas las recomendaciones actuales.

6.2. CAMBIOS EN LOS MARCADORES REMODELADO OSEO

Nuestros resultados a nivel de metabolismo óseo son similares a los resultados previos que comparan los efectos de ambos tratamientos en mujeres que no habían recibido tratamiento previo para la osteoporosis.

El tratamiento con raloxifeno en mujeres con osteoporosis postmenopáusica induce una moderada reducción de los marcadores de remodelado, patente a los 3 meses de tratamiento y que se mantiene hasta los 36 meses. Estos hallazgos están en concordancia con estudios previos (Delmas y cols., 2008). Concretamente se produjo una moderada reducción los niveles séricos de CTX y FA total a lo largo del tratamiento, demostrando así la acción antirresortiva del raloxifeno a corto y medio plazo.

En el grupo que realizó la transición a ibandronato se observaron descensos importantes de CTX séricos, similares a los observados en estudios previos en mujeres con osteoporosis que no habían llevado tratamiento previo para la osteoporosis. De acuerdo con lo observado en estudios previos (Vasikaran y cols., 2011; Naylor y cols., 2015), esta reducción del CTX fue más drástica con el tratamiento con ibandronato que con raloxifeno, observando

descensos mayores de los marcadores de remodelado óseo, incluso tras la acción antirresortiva previa del raloxifeno.

Tal y como se esperaba en nuestro estudio ambos tratamientos produjeron un descenso progresivo de los niveles de FA durante el tratamiento, con un descenso porcentual similar a estudios previos, siendo el cambio más drástico en el grupo de pacientes que hicieron la transición a ibandronato.

Respecto a la evolución de los niveles de FAO y OC podemos ver que, aunque se produce un descenso a lo largo del tratamiento, los valores observados no son estadísticamente significativos. La falta de significación podría ser debida al bajo tamaño muestral.

6.3. CAMBIOS EN EL PERFIL LIPÍDICO

El tratamiento con Raloxifeno durante la primera etapa produjo un descenso progresivo del colesterol total y C-LDL de manera estadísticamente significativa, así como un discreto aumento del C-HDL a los 12 meses de tratamiento que no persistió en el grupo que continuó dicho tratamiento. No se obtuvieron modificaciones estadísticamente significativas en los niveles séricos de los triglicéridos.

En las pacientes que continuaron con la terapia con raloxifeno durante el segundo periodo el raloxifeno mantuvo dicho descenso del colesterol total y C-LDL, sin alterar los niveles de C-HDL ni triglicéridos. Estos resultados están en consonancia con la literatura revisada, demostrando los efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Diversos autores demuestran una disminución del 12-15% el C-LDL al año de iniciar el tratamiento con raloxifeno que se mantiene durante los años de tratamiento (Barret-Connor y cols., 2002; Collins y cols., 2009).

Sin embargo, aquellas pacientes que hicieron la transición a Ibandronato no obtuvieron estos beneficios descritos sobre el perfil lípido, dado que los niveles de C-LDL mostraron un aumento significativo a los 12 meses de iniciar dicho tratamiento, aunque sin cambios significativos sobre el colesterol total.

Tal y como se esperaba, los niveles de triglicéridos se mantuvieron estables sin cambios significativos durante ambos tratamientos.

6.4. CAMBIOS EN LA RESISTENCIA INSULÍNICA

En nuestro estudio el tratamiento con raloxifeno durante 12 meses mantuvo estables los niveles de insulina y el índice resistencia insulínica (HOMA-IR), incluso observamos una disminución significativa a los 6 meses de tratamiento que no se mantiene posteriormente. En la segunda etapa del estudio los niveles se mantuvieron estables sin cambios significativos hasta completar 36 meses de tratamiento.

Se sabe que existe un cierto nivel de resistencia insulínica en mujeres postmenopáusicas que no reciben reposición hormonal, aumentando un 6% el deterioro de la tolerancia a la glucosa de forma anual (Wu y cols., 2001). El hecho de que en nuestro estudio los niveles se mantuvieran estables con raloxifeno, podría atribuirse a un efecto protector del raloxifeno sobre la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia. La falta de significación estadística durante los 36 meses de tratamiento puede ser debida al bajo tamaño muestral.

Por el contrario, en el grupo de pacientes que realizó la transición a lbandronato, tras la terapia previa con raloxifeno, el HOMA-ir y la insulina aumentaron de manera estadísticamente significativa a los 12 meses de haber iniciado el tratamiento.

Se evidencia así un posible efecto protector del raloxifeno sobre la tolerancia glucídica, frenando el aumento de la resistencia a la insulina atribuible a la edad. En nuestro estudio este efecto se mantuvo durante la administración del tratamiento pero no perduró tras el abandono del mismo.

La literatura publicada no es consistente respecto al papel que ejerce el raloxifeno en el metabolismo de la glucosa. Un estudio realizado en mujeres postmenopáusicas sanas no encuentran efectos negativos sobre la sensibilidad a la glucosa, y concluye que podría existir un beneficio en la respuesta de la insulina a una sobrecarga de glucosa en el subgrupo de mujeres con hiperinsulinemia, sin poder demostrarlo en el total de pacientes postmenopáusicas (Cucinelli y cols., 2002). El mismo año, otro estudio con mujeres postmenopáusicas tratadas durante 12 meses con raloxifeno concluye que el raloxifeno puede reducir la sensibilidad a la insulina pero no modifica los niveles plasmáticos de glucosa ni la tolerancia a la misma (Cagnacci y cols.,2002).

Otros estudios posteriores han encontrado un efecto beneficioso del raloxifeno sobre la sensibilidad a la insulina pero en el subgrupo de pacientes con resistencia a la insulina, por tanto con predisposición a diabetes tipo 2 (Nagamani y cols., 2008; Grover-Páez y cols, 2013). Se necesitan por tanto más estudios para valorar si el raloxifeno ejerce un papel protector a nivel de la resistencia a la insulina, y secundariamente, sobre el desarrollo de diabetes y eventos cardiovasculares asociados.

6.5. CAMBIOS EN LA DMO

En nuestro estudio el tratamiento con raloxifeno durante 12 meses aumentó de manera significativa la DMO en columna lumbar, y este cambio se mantuvo durante la segunda etapa de estudio. A nivel de fémur proximal también se produjo un aumento de la DMO aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Estos cambios son similares a estudios previos que demuestran un promedio de cambio de DMO entre el 1-3% dependiendo de la duración de tratamiento (Siris y cols., 2005). Estos autores demostraron a su vez una disminución de la incidencia de fractura vertebral.

Tras la discontinuación del tratamiento con raloxifeno y la transición a ibandronato encontramos un aumento significativo de la DMO tanto a nivel de columna lumbar como de fémur proximal. Este aumento está en consonancia con estudios previos que han demostrado su efecto positivo sobre la DMO en ambas localizaciones (Chesnut y cols., 2004; Miller y cols., 2012).

A pesar de un mayor aumento de la DMO por parte del ibandronato frente al raloxifeno, los cambios entre ambos no fueron significativos. Este hecho podría atribuirse a que todas las pacientes llevaron previamente una terapia antirresortiva durante 24 meses, además de al bajo tamaño muestral.

6.6. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Uno de los puntos fuertes de este estudio es que su diseño se basa en la práctica clínica habitual. Así partimos de un grupo de pacientes con una exposición a raloxifeno durante un largo periodo de tiempo, a diferencia de la mayoría de ensayos clínicos de medicamentos para la osteoporosis que se realizan en poblaciones cuya exposición es mínima.

En cuanto a las limitaciones del estudio destaca que la inclusión de pacientes en la segunda etapa a ambos grupos de tratamiento no se realizó de forma aleatorizada, no pudiendo descartar por tanto un sesgo de selección. A pesar de ello, en la segunda etapa del estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros basales analizados entre ambos grupos.

Otra limitación es el tamaño de la muestra, que condiciona que muchos resultados no tengan potencia estadística, principalmente en la segunda etapa del estudio. En cualquier caso los cambios a nivel de la CTX y DMO confirman el efecto positivo de ambos tratamientos.

Por último, este estudio no comparó eventos clínicos como fracturas, eventos cardiovasculares o desarrollo de diabetes, sino factores de riesgo; ya que para hacerlo se necesitaría un estudio con mayor población y un diseño más exhaustivo.

7-CONCLUSIONES

- 1) El tratamiento con raloxifeno a 60 mg/día en mujeres con osteoporosis postmenopáusica se asocia a una disminución de los parámetros bioquímicos de metabolismo óseo y aumento de la DMO a nivel lumbar, demostrando su acción antirresortiva a corto y medio plazo.

- 2) La transición a ibandronato produce mayores incrementos en la DMO a nivel de columna lumbar y una mayor reducción de los marcadores de resorción ósea que la continuación con raloxifeno, demostrando así la mayor acción antirresortiva del ibandronato frente al raloxifeno.

- 3) El tratamiento con raloxifeno produce un descenso sérico de los niveles de colesterol total y colesterol-LDL mantenido durante el tratamiento.

- 4) El tratamiento con raloxifeno podría tener un efecto beneficioso sobre la sensibilidad a la insulina.

BIBLIOGRAFÍA

Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a registerbased national cohort study. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1095-102.

Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2008;11:75-91.

Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and Cardiovascular Events in Osteoporotic Postmenopausal Women: Four-Year Results From the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) Randomized Trial. *JAMA.* 2002;287:847-857.

Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2006;355:125-37.

Black DM, Steinbuch M, Palermo L, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteopor Int.* 2001;12:519-28.

Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al, for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly infusion of zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22.

Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al; Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med.* 2010;362:1761-71.

Barros RP, Machado UF, Gustafsson JA. Estrogen receptors: new players in diabetes mellitus. *Trends Mol Med.* 2006;12:425-31.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1780-90.

Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ.* 2008;336:262-6.

Cagnacci A, Paoletti AM, Zanni A, et al. Raloxifene does not modify insulin sensitivity and glucose metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:4117-4121.

Cagnacci A, Cannoletta M, Palma F, Zanin R, Xholli A, Volpe A. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause. *Climacteric.* 2012;15:157-62.

Canalis E, Economides AN, Gazzerro E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2003;24:218-235.

Cano A, Mendoza N, Sánchez-Borrego R; Osteoporosis Guideline Writing Group from the Spanish Menopause Society. Sequential use of antiresorptives in younger women. *Osteoporos Int.* 2014;25:1191-2.

Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, 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;109:267-276.

Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241-9.

Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, Hoyle NR, Blumsohn A, Eastell R. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone*. 2002;30:886-90.

Collins P, Mosca L, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, Amewou-Atisso MG, et al. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifeno on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart trial: results of subgroup analyses by age and other factors. *Circulation*. 2009;119:922-30.

Cucinelli F, Soranna L, Romualdi D, Muzj G, Mancuso S, Lanzone A. The effect of raloxifene on glyco-insulinemic homeostasis in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4186-92.

Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med*. 2002;112:281-289.

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.

Del Pino J. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas: las fracturas vertebrales y no vertebrales. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2(Supl 5):S8-S12.

Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone*. 2004;34:599-604.

Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van Os S, Nijland EA. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:1153-60.

Díaz-Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado Errazti A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin.* 2001;116:86-88.

Diez-Pérez A, Olmos JM, Nogues X, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012;27:817-24.

Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science.* 1988;241:84-86.

Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone.* 2014;58:126-35.

Ettinger B. Prevention on osteoporosis: treatment of estradiol deficiency. *Obstet Gynecol.* 1988;72(5 Suppl):12S-17S.

Ettinger B, Black DM, Mitlack BH, et al. Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene: results From a 3-Year Randomized Clinical. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282:637-645.

European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Ibandronato: Bonviva®, Laboratorio Roche, 2007. [Acceso 6 de febrero de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000501/WC500052652.pdf

Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2010;363:2027-35.

Funck-Brentano T, Biver E, Chopin F, Bouvard B, Coiffier G, Souberbielle JC, et al. Clinical utility of serum bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis therapy monitoring: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:157-69.

Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2008;12:157-70.

Genant HK, Wu CY, van Kijik C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-1148.

Geusens P, Hochberg MC, Van der Voort DJ, et al. Performance of risk indices for identifying low bone density in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:629-37.

González-Macias J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX(R) and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone.* 2012;50:373-7.

Grover-Páez F, Zavalza-Gómez A, Anaya-Prado R. Raloxifene modifies the insulin sensitivity and lipid profile of postmenopausal insulin resistant women. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:674-7.

Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, et al. Mechanisms of disease: production and actions of estrogens. *N Engl J Med.* 2002;346:340-52.

Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2012;66:199-209.

Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TN, et al. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1612-21.

Harris ST, Reginster JY, Harley C, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates. The evaluation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone.* 2009;44:758-765.

Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union; medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8:136.

Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3215-24.

Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-73.

Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1185-94.

Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-1733.

Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, et al. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med.* 1997;186:489-495.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten years probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12:989-95.

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;30:251-258.

Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004;35:1029-1037.

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.

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24:23-57.

Kartsogiannis V, Wah K. Cell lines and primary cell cultures in the study of bone cell biology. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;228:79-102.

Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R. Clinical and Anthropometric Correlates of Bone Mineral Acquisition in Healthy Adolescent Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:1332-1339.

Kawaguchi J, Mee PJ, Smith AG. Osteogenic and chondrogenic differentiation of embryonic stem cells in response to specific growth factors. *Bone*. 2005;36:758-69.

Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008;29:155-92.

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30:3-23.

Khosla S. The OPG /RANKL/RANK system. *Endocrinology*. 2001;142:5050-5055.

Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res*. 2011;26: 993-1001.

Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:618-25.

Lawrence G, Raisz MD, Gideon A, Roldan. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2003;32:15-24.

Leidig-Bruckner G, Roth HJ, Bruckner T, Lorenz A, Raue F, Frank-Raue K. Are commonly recommended dosages for vitamin D supplementation too low? Vitamin status and effects of supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels – an observational study during clinical practice conditions. *Osteoporos Int*. 2011;22:231-40.

Lerchbaum E. Vitamin D and menopause—A narrative review. *Maturitas*. 2014;79:3-7.

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.

Lewiecki EM, Cooper C, Thompson E, Hartl F, Mehta D, Papapoulos SE. Ibandronate does not increase risk of atrial fibrillation in analysis of pivotal clinical trials. *Int J Clin Pract.* 2010;64; 821-826.

Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285:320-323.

Liu S, Mauvais-Jarvis F. Minireview: Estrogenic Protection of β -Cell Failure in Metabolic Diseases. *Endocrinology.* 2010;151, 859-64.

Lovy AJ, Koehler SM, Keswani A, Joseph D, Hasija R, Ghillani R. Atypical femur fracture during bisphosphonate drug holiday: a case series. *Osteoporos Int.* 2015;26:1755-8.

Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21:115-37.

Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254-1259.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetología.* 1985;28:412-419.

McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int.* 2013;24:227-35.

Mellibovsky L, Díez A. Qué significa la calidad ósea. *Semen Fund Esp Reumatol.* 2006;7:165-76.

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.

Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1315-22.

Miller PD, Recker RR, Reginster JY, Riis BJ, Czerwinski E, Masanauskaite D, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int.* 2012;23:1747-56.

Mundy GR, Boyce B, Hughes D, Wright K, Bonewald L, Dallas S, et al. The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells. *Bone.* 1995;17(Suppl.2):71S-5S.

Muscat Baron Y, Brincat MP, Galea R, Calleja N. Low intervertebral disc height in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures compared to hormone-treated and untreated postmenopausal women and premenopausal women without fractures. *Climacteric.* 2007;10:314-319.

Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, Pavo I, Haschka J, Schima W, et al. Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: effects on areal and volumetric bone mineral density--the CONFORS Study. *J Bone Miner Res.* 2014;29:1777-85.

Nagamani M, Szymajda A, Sepilian V, Urban RJ, Gilkison C. Effects of raloxifene on insulin sensitivity, β -cell function, and hepatic insulin extraction in normal postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2008;89:614-9.

Naves M, Díaz-Lopez JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Cannata-Andía JB. Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female Spanish population older than 50. *Osteoporos Int*. 2005;16:2013-7

Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, Gossiel F, Peel NF, McCloskey EV, et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int*. 2015 May 20. [Epub ahead of print].

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;344:1434-41.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-795.

Nogués X. Epidemiología de la osteoporosis. *Rev Clin Esp*. 2009;209(Supl 1):10-4.

Nota informativa de la AEMPS, del 15 de Abril de 2011. Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur. [Acceso 3 noviembre de 2012]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_04-2011.htm

Nota informativa de la AEMPS, del 21 de Febrero de 2014. Finalización de la revisión del balance beneficio-riesgo de Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): restricciones de uso. [Acceso 26 mayo de 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_02-2014-ranelato-estroncio.htm

Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int.* 2015 Jul 2. [Epub ahead of print]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26134682>

Osteoporosis Foundation National. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.

Pai JK, Manson JE. Acceleration of cardiovascular risk during the late menopausal transition. *Menopause.* 2013;20:1-2.

Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA.* 2011;305:783-9.

Pérez-Llamas F, Lopez-Contreras MJ, Blanco MJ, Lopez-Azorin F, Zamora S, Moreiras O. Seemingly paradoxical seasonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people from a Mediterranean area. *Nutrition.* 2008;24:414-20.

Peris P, Torra M, Olivares V, Reyes R, Monegal R, Monegal A, et al. Prolonged bisphosphonate release after treatment in women with osteoporosis. Relationship with bone turnover. *Bone.* 2011;49:706-9.

Quesada- Gómez JM, Sosa M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011;4:165-182.

Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33:283-303.

Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnicksen SL, Binkley N, Palacios S, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol.* 2013;121:1291-9.

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.

Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002;23:279-302.

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:e18-e209.

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.

Sai AJ, Gallagher JC, Fang X. Effect of hormone therapy and calcitriol on serum lipid profile in postmenopausal older women: association with estrogen receptor- α genotypes. *Menopause.* 2011;18:1101-12.

Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Mineral Res.* 2002;17:1-10.

Silverman SL, Komm BS, Mirkin S. Use of FRAX®- based fracture risk assessments to identify patients who will benefit from osteoporosis therapy. *Maturitas*. 2014;79:241-7.

Sinaki M. Exercise for patients with osteoporosis: management of vertebral compression fractures and trunk strengthening for fall prevention. *PM R*. 2012;4:882-8

Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al: Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(9):1514-24.

Siris ES, Brennan SK, Barrett-Connor E, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk for fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int*. 2006;17:565-74.

Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, et al. Identification of osteopenic women at high risk for fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1813-9.

Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22:391-420.

Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295:2727-41.

Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2787-93.

Weinstein RS, Parfitt AM, Marcus R, Greenwald M, Crans G, Muchmore DB. Effects of raloxifene, hormone replacement therapy, and placebo on bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2003;14:814-22.

WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.

WHO Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999. Geneva. Ed: World Health Organization.

World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.

Wu SI, Chou P, Tsai ST. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:117–20.

