

# Fármacos antirresortivos

## Torregrosa Suau O

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

Los fármacos antirresortivos (o antirreabsortivos) son la piedra angular del tratamiento de la osteoporosis. Han sido considerados durante décadas como el primer escalón en el tratamiento de la enfermedad, aunque más recientemente algunos de ellos han perdido la indicación y otros no siempre tienen que ser usados como primera terapia en los actuales tratamientos secuenciales apoyados por las principales sociedades científicas. Existen 5 clases de fármacos puramente antirresortivos: bisfosfonatos (BF), estrógenos, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), calcitonina y anticuerpos monoclonales contra el receptor activador del ligando del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) como el denosumab. Por su parte un fármaco de acción dual (anelato de estroncio) antirresortivo y osteoformador fue ampliamente usado desde el año 2004 hasta su cese en la comercialización en el año 2017 en Europa por los motivos que se detallarán más adelante. Los tratamientos que aquí se van a desarrollar están basados en estudios en mujeres postmenopáusicas aunque se pueden extrapolar a varones y a osteoporosis inducida por glucocorticoides aunque con una evidencia más escasa<sup>3</sup>.

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

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

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

### Calcitonina

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

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

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

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

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

### Tibolona

Se trata de una hormona sintética que puede actuar como estrógeno, progestágeno y testosterona en diferentes tejidos corporales<sup>5</sup>. No es más eficaz que la terapia de reemplazo hormonal en cuanto a efectos óseos ni sintomatología climatérica. Previene la pérdida de masa



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

### **Estrógenos (Terapia hormonal sustitutiva)**

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

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

La THS ha sido un tratamiento de primera elección por su eficacia para prevenir la FV y FC. Sin embargo, el ensayo clínico WHI (*Women's Health Initiative*) realizado en Estados Unidos para comprobar los riesgos y confirmar los beneficios de la terapia hormonal sustitutiva, fue interrumpido después de 5 años (estaba diseñado para 8,5 años), dado que en las mujeres tratadas con cierto tipo de terapia hormonal combinada (estrógenos equinos y medroxiprogesterona), aportaba la evidencia de que los beneficios (disminución de cáncer colorrectal y de fracturas de cadera) no compensaban los riesgos (incremento del riesgo de cáncer invasivo de mama, accidentes cerebrovasculares, enfermedad cardíaca coronaria y enfermedad tromboembólica<sup>13</sup>).

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

### **Bisfosfonatos**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Respecto a la ONM es una complicación del tratamiento con BF que se describió inicialmente en pacientes oncológicos en tratamiento con BF ev (zoledronato o pamidronato) pero que, posteriormente, se ha descrito también en pacientes con OP tratados con BF orales (aunque mucho menos prevalentes). Se trata de una complicación rara pero potencialmente grave definida como hueso necrótico expuesto en la mandíbula, maxilar superior o ambos durante más de 8 semanas en ausencia de metástasis o de radiación de la zona. Su incidencia en pacientes oncológicos varía según las series del 1-11% dependiendo de la dosis, duración del tratamiento y estado previo dental. En los pacientes no oncológicos la incidencia baja a 1 caso cada 10.000 pacientes tratados. La etiopatogenia no está del todo clara, se postula que podría ser debido al efecto directo del BF sobre el diente o bien a una supresión excesiva del *turnover* que impediría la reparación de las lesiones producidas por los procedimientos dentales invasivos (implantes, exodoncias,...). Autores españoles han descrito un polimorfismo del gen relacionado con el citocromo P450-2C8 que se asocia con riesgo aumentado para ONM en pacientes con mieloma múltiple tratados con BF ev<sup>12</sup>.

En los últimos años se ha desarrollado una corriente de opinión según la cual, en pacientes con un determinado número de años en tratamiento con BF, debe considerarse la suspensión de éstos con el fin de evitar las dos complicaciones descritas anteriormente. Son varias las sociedades científicas que respaldan esta medida, basadas en el estudio de los factores clínicos asociados a la aparición de estas complicaciones y llegando a la conclusión de que el uso de BF por más de 5 años podía ser una de esas causas<sup>2</sup>.

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

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

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

Otros efectos secundarios descritos de los BF son; fibrilación auricular, conjuntivitis y uveítis, hipocalcemia, gastroesofágicos, respuesta de fase aguda, paniculitis mesentérica<sup>14</sup>.

### **Ibandronato**

Fue el primer BF de uso oral mensual, aunque también existe una preparación trimestral endovenosa de uso hospitalario. Está aprobado para fracturas vertebrales, aunque en un estudio *post-hoc* se provó la reducción de fracturas no vertebrales en un subgrupo de pacientes con T-score <-3. Comparado con alendronato semanal, ibandronato mensual fue equipotente en aumento de la densidad mineral ósea y sin diferencias en los perfiles de seguridad<sup>4</sup>. Los estudios disponibles limitan a 3 años el uso de ibandronato no existiendo datos de eficacia ni de seguridad pasados los 3 años. Así mismo tampoco se han publicado los efectos observados en el hueso al suspender el fármaco.

### **Zoledronato**

Aprobado para la osteoporosis postmenopáusica, la esteroidea y la del varón. Se administra con periodicidad anual una dosis de 5 mg en una infusión a pasar en 15 minutos. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Es un fármaco seguro, en la primera infusión pueden existir síntomas generales de malestar, mialgias y fiebre hasta en un 30% de los casos que se reduce significativamente en las siguientes infusiones. Existen estudios publicados sobre su seguridad y eficacia hasta 6 años<sup>6</sup>. Así mismo se ha demostrado en un estudio que reduce la posibilidad de sufrir una segunda fractura de cadera en pacientes que ya han desarrollado una previa<sup>7</sup>. Solo se han dado casos de osteonecrosis de maxilares en pacientes con cáncer en los que las dosis utilizadas son mucho mayores. Existen estudios publicados de hasta 6 años con efectos en reducción de FV en comparación con aquellas mujeres que habían suspendido el fármaco antes.

### **Etidronato**

Fue el primer BF en demostrar eficacia antifractura en pacientes con osteoporosis. Producen aumento de masa ósea con reducción del número de fracturas vertebrales sin eficacia demostrada en reducción de fracturas no vertebrales (entre ellas la de cadera). También fue el primero en ser usado en combinación con terapia hormonal sustitutiva, induciendo aumentos de densidad mineral ósea superiores a los de cada fármaco por separado con cierta tendencia a un posible mayor descenso de la incidencia de fracturas vertebrales<sup>8</sup>. Su incómoda pauta de administración en ciclos (400 mg diarios durante 2 semanas seguidos de 74 días de descanso y repetir) junto a su falta de efecto sobre las fracturas no vertebrales, condujeron a su abandono en la práctica clínica, pese que aún conserva su indicación.

### **Alendronato**

Fue el primer amino-BF registrado para el tratamiento de la OP postmenopáusica. El ensayo clínico FIT demostró una significativa reducción de las FV y actualmente posee indicación en FV y FNV. La dosis recomendada es 70 mg a la semana<sup>9</sup>. El estudio FACT comparó la mejoría en la DMO y el descenso de los marcadores de remodelación

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

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

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

### Risedronato

Fue el segundo BF registrado, difiere químicamente del alendronato por la existencia de un átomo de nitrógeno que está incorporado al anillo de piridinoina. En el ensayo clínico (VERT) la dosis utilizada fue de 5 mg al día. Tiene indicación en FV, FNV, FC, OP del varón e inducida por GC. Existe una posología mensual de 150 mg que favorece el cumplimiento terapéutico. En una revisión sistemática de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 14.049 mujeres, el risedronato a dosis de 5 mg al día se asoció con una reducción del 39% en FV, 26% en FC y del 20% en FNV<sup>11</sup>.

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

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

### Ibandronato

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

### Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

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

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

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

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

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

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

### Denosumab

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

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

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

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

### Ranelato de estroncio

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



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

## Bibliografía

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