

# EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS AMINOBIFOSFONATOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

## GRUPO DE OSTEOPOROSIS DE LA AEEM

F.R. PÉREZ-LÓPEZ<sup>a</sup>, J. FERRER BARRIENDOS<sup>b</sup>,  
A. GÓMEZ DE LA CÁMARA<sup>c</sup>, S. PALACIOS GIL-ANTUÑANO<sup>d</sup>,  
F. QUEREDA SEGUÍ<sup>e</sup>, M. QUESADA GÓMEZ<sup>f</sup>,  
L. RODRÍGUEZ ARBOLEYA<sup>g</sup> Y F. VÁZQUEZ FERNÁNDEZ<sup>h</sup>

<sup>a</sup>UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA. SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO. ZARAGOZA. <sup>b</sup>GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE LA UNIVERSIDAD DE OVIEDO. SERVICIO DE GINECOLOGÍA. HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS. <sup>c</sup>UNIDAD DE EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA. UNIDAD DE INVESTIGACIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. MADRID. <sup>d</sup>INSTITUTO PALACIOS DE SALUD Y MEDICINA DE LA MUJER. MADRID. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LA MENOPAUSIA (AEEM). <sup>e</sup>OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE. <sup>f</sup>UNIDAD DE METABOLISMO MINERAL. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA. <sup>g</sup>REUMATOLOGÍA. HOSPITAL DE CABUEÑES. GIJÓN. <sup>h</sup>CLÍNICA CEAGA. LUGO. GRUPO DE OSTEOPOROSIS DE LA AEEM.

Los aminobifosfonatos son una familia de fármacos muy utilizados en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, una enfermedad con elevada incidencia y prevalencia debido fundamentalmente al envejecimiento de la población.

En esta revisión se recogen los hallazgos más importantes en cuanto a eficacia y seguridad de la experimentación preclínica y clínica con los aminobifosfonatos más estudiados en osteoporosis postmenopáusica, con especial foco en el alendronato por ser el más utilizado en nuestro país.

Los bifosfonatos aminados son eficaces en la prevención de las fracturas osteoporóticas, tanto vertebrales como no vertebrales, presentando los máximos niveles de evidencia entre los métodos actualmente aprobados para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Las acciones positivas sobre fracturas se mantienen durante toda la duración del tratamiento a muy largo plazo (datos disponibles hasta 10 años con alendronato y 7 años con risedronato), lo que sumado a los resultados de estudios histomorfométricos y microrradiográficos de biopsias en animales y humanos tratados, hacen muy improbable que el tratamiento continuado con bifosfonatos aminados durante largos períodos tenga efectos deletéreos sobre la calidad ósea. En conjunto, los aminobifosfonatos son una de las herramientas terapéuticas más útiles actualmente disponibles para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

**PALABRAS CLAVE:** bifosfonatos, aminobifosfonatos, alendronato, seguridad, hueso congelado, eficacia, osteoporosis.

Aminobisphosphonates are a drug family widely used in the treatment of postmenopausal osteoporosis, a disease with high incidence and prevalence basically due to aging of the population.

In this review, the most important findings in regards to efficacy and safety of both preclinical and clinical studies with the most studied aminobisphosphonates in postmenopausal osteoporosis are gathered, with special focus on alendronate as it is used most in our country.

Aminated bisphosphonates are effective in the prevention of vertebral as well as non-vertebral osteoporotic fractures, reaching the maximum levels of evidence among the presently approved drugs for postmenopausal osteoporosis treatment. The positive actions on fractures are maintained during the entire treatment in the very long term (data available for up to 10 years with alendronate and 7 years with risedronate). These findings, added to the results of the histomorphometric and microradiographic studies of bone biopsies in treated animals and humans, indicate that it is very unlikely that the continued treatment with aminated bisphosphonates for long periods has harmful effects on bone quality. As a whole, aminobisphosphonates are one of the most useful therapeutic tools presently available for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

**KEY WORDS:** bisphosphonates, aminobisphosphonates, alendronate, safety, frozen bone, efficacy, osteoporosis.

## INTRODUCCIÓN

Uno de los factores de riesgo más importante para padecer osteoporosis es la edad, por lo que los cambios demográficos hacen pensar que progresivamente va a afectar a un mayor número de personas y, de esta manera, constituir una de las patologías más relevantes.

En nuestro país calculamos que existen dos millones de mujeres con osteoporosis densitométrica; y que dentro de los factores de riesgo más relevantes está la caída brusca de los estrógenos en la menopausia y todos aquellos acontecimientos de la vida reproductiva de la mujer que provoquen niveles bajos de estrógenos.

Estos factores de riesgo justifican que esta enfermedad deba ser diagnosticada, prevenida y tratada por diferentes especialistas: ginecólogos, reumatólogos, médicos de familia, internistas, etc. Por tanto, es lógico que este documento haya sido realizado por un grupo multidisciplinario de expertos que han contribuido con sus conocimientos, puntos de vista y experiencia a dar un enfoque unitario sobre la eficacia y seguridad de los bifosfonatos en el manejo de la osteoporosis postmenopáusica.

En el momento actual hay 200 millones de mujeres en todo el mundo que sufren osteoporosis, la mayoría de ellas en la etapa postmenopáusica. A pesar de su elevada prevalencia y de que son conocidas las con-

secuencias de esta enfermedad, en términos de reducción de la calidad de vida y supervivencia y de su elevado coste social, un gran porcentaje no recibe ningún tipo de tratamiento o medida profiláctica, en muchos casos porque ni siquiera han sido diagnosticadas<sup>1,2</sup>.

Los bifosfonatos constituyen una de las alternativas terapéuticas más eficaces para la prevención de fracturas en las mujeres con osteoporosis. Sus acciones sobre la masa ósea e incidencia de fracturas han quedado plenamente demostradas. En los últimos años se ha establecido un interesante debate acerca de los factores que determinan el riesgo de fractura, sobre todo los ajenos a la masa ósea y que se conocen en su conjunto como calidad ósea. La posibilidad de utilizar bi-

fosfonatos potentes durante largo tiempo ha incorporado al debate un asunto trascendental: la seguridad ósea de estos fármacos, teniendo en cuenta que, desde un punto de vista teórico, la inhibición sostenida del *turnover* podría comprometer la función reparadora de este proceso. El objetivo del presente documento es revisar los datos más recientes sobre eficacia y seguridad de los bifosfonatos, dado el destacado lugar que ocupan en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

## CARACTERÍSTICAS Y FARMACOCINÉTICA DE LOS BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son análogos del pirofosfato (P-O-P) en los que el oxígeno central de la molécula se ha cambiado por un carbono (P-C-P). Los distintos bifosfonatos se obtienen modificando las cadenas laterales unidas al carbono central y se pueden clasificar<sup>3</sup> en función de su mecanismo de acción: los bifosfonatos nitrogenados o aminobifosfonatos (que actúan a través de la vía bioquímica del mevalonato) y los bifosfonatos no nitrogenados (que actúan a través de ATPasas). En la actualidad los más empleados en la clínica son los aminobifosfonatos alendronato y risedronato; otros preparados en fase de desarrollo son el ibandronato y el zolendronato.

Los conocimientos sobre la farmacocinética de los bifosfonatos provienen de estudios realizados en animales de experimentación y en humanos<sup>4-8</sup>. Se trata de pirofosfatos que se absorben en mínima proporción vía oral (1% de la dosis) y ello siempre que se ingieran en ayunas, de lo contrario prácticamente se anula la absorción. Un dato de interés es que dicha proporción de absorción intestinal no presenta saturación en el rango de dosis de utilidad clínica, lo que permite incrementar la dosis absorbida aumentando la dosis ingerida. Estas sustancias pasan entonces a la sangre, pero se fijan rápidamente con alta afinidad al hueso, en concreto por su alta afinidad química a la hidroxiapatita, importante componente inorgánico óseo. Por ello, se fijan en las superficies óseas que se encuentran en remodelado, donde se incorporan rápidamente en la matriz ósea en formación para quedar allí depositados. El

fármaco no fijado es rápidamente eliminado por la orina.

Una vez fijado en el tejido óseo, su acción comienza cuando se inicia un ciclo de remodelado en la zona en que se encuentra. Los osteoclastos, al crear la laguna de resorción, quedan expuestos al bifosfonato, que se incorpora en parte a su citoplasma, produciéndose sus efectos en los mismos. Tanto la cierta recirculación que se produce a nivel óseo, como el hecho de quedar fijados hasta que en esa zona en concreto se inicia la resorción, influyen en la larga vida media que estas sustancias presentan en hueso. Esto explica que continúan ejerciendo su efecto biológico mucho tiempo después de haberse suspendido su administración<sup>9</sup>.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos actúan fundamentalmente inhibiendo la resorción ósea mediante su acción sobre los osteoclastos<sup>4</sup>:

1. Disminuyen la diferenciación y reclutamiento de precursores de los osteoclastos formados a partir de las células hematopoyéticas primitivas;
2. Disminuyen la actividad/funcionalidad y en algunos casos producen la apoptosis de estas células. Como consecuencia, tanto la actividad como la duración de los osteoclastos disminuye significativamente, lo que se traduce en la frenación del *turnover* y si existía exceso de resorción, como en el caso de la menopausia, el balance óseo se normaliza.

Un interesante mecanismo de acción adicional de los aminobifosfonatos es su capacidad para incrementar la vida media de los osteocitos (o lo que es lo mismo, de evitar un proceso apoptótico prematuro como el observado en la osteoporosis). Esto se ha demostrado en modelos *in vitro* e *in vivo* de osteoporosis inducida por corticoides con etidronato, alendronato, pamidronato y olpadronato<sup>10</sup>. Teniendo en cuenta que estas células participan activamente en la resistencia esquelética a la carga mecánica, los bifosfonatos —especialmente los nitrogenados— incrementarían también por este mecanismo la resistencia del esqueleto para obtener su demostrada eficacia en la prevención de fracturas.

Al analizar el mecanismo de acción de los bifosfonatos es habitual distinguirlo a tres niveles: a nivel tisular, a nivel celular y a nivel molecular<sup>11</sup>.

## A NIVEL TISULAR

Es bien conocido que el efecto beneficioso detectado clínicamente de los bifosfonatos sobre el hueso se produce a través de la inhibición de la resorción ósea, con el consecuente descenso del remodelado óseo. Por este mecanismo se produce una progresiva mayor mineralización, como demuestra el aumento de la densidad mineral ósea (DMO). Este mecanismo ha sido demostrado por estudios que proporcionan el máximo nivel de evidencia, pues se ha comprobado en estudios doble ciego aleatorizados frente a placebo que los bifosfonatos reducen los marcadores óseos de resorción y formación, e incrementan la DMO en todas las regiones analizadas<sup>12-18</sup>.

## A NIVEL CELULAR

Se ha comprobado a través de estudios *in vitro* e *in vivo*, en modelos habituales para este tipo de investigaciones, que los bifosfonatos inhiben el reclutamiento de los osteoclastos, con menor adhesión de los mismos a la superficie ósea, inhiben su activación y estimulan su apoptosis, con lo que su vida media es menor<sup>19-24</sup>. Como se ha citado, recientemente se ha sugerido que, alendronato inhibe la apoptosis de los osteocitos, con lo que aumenta su vida media<sup>10</sup>. En resumen, existe concordancia y plausibilidad en las evidencias procedentes de la investigación básica que confirman que los bifosfonatos provocan una menor actividad biológica de los osteoclastos y una mayor estabilidad y vida media de los osteocitos. Ello proporciona una explicación razonable a los hallazgos encontrados a nivel tisular, comentados en el apartado anterior.

## A NIVEL MOLECULAR

El mecanismo de acción molecular de los bifosfonatos es complejo, produciendo di-

ferentes interferencias en el metabolismo normal de los osteoclastos. Hawkins<sup>25</sup> ha publicado una buena revisión sobre dichos mecanismos de acción. Los hallazgos experimentales sustentan que el mecanismo molecular de acción de estas sustancias —que puede diferir de unas a otras— se ejerce a uno o varios de los siguientes niveles:

1. Producción de alteraciones citoesqueléticas que provocan cambios en la morfología del osteoclasto, sobre todo a nivel del borde rugoso, que al parecer se pierde. Estos cambios parecen explicar la disminución de la adhesión citada en el apartado anterior, y quizás participan en la menor actividad biológica a ese nivel, que en realidad es el más activo metabólicamente en la resorción ósea.

2. En relación con lo anterior, a nivel bioquímico se ha detectado una menor producción de ácido láctico y secreción de protones, reducción en la actividad enzimática lisosómica, y menor síntesis de prostaglandinas. Esta menor actividad metabólica resortiva explica y demuestra los mecanismos descritos a otros niveles.

3. A nivel más estrictamente molecular se han identificado diferencias entre los denominados aminobifosfonatos (alendronato, pamidronato, risedronato) y los no-aminobifosfonatos (clodronato, etidronato y tiludronato) que afectan a la forma de actuar<sup>26</sup>. Los no-aminobifosfonatos parecen ser metabolizados intracelularmente por los osteoclastos a análogos no hidrolizables de ATP, y por su acumulación bloquearían su metabolismo, probablemente por inhibición de varios enzimas ATP-dependientes, y de este modo aumentan la apoptosis de los osteoclastos como consecuencia final. Para los aminobifosfonatos más potentes se ha identificado otro mecanismo molecular. No son metabolizados y parecen inhibir la vía biosintética del mevalonato<sup>27</sup>. Como consecuencia se reduce la síntesis de farnesil difosfato y de su derivado geranilgeranilado<sup>28</sup>. Ambas sustancias están implicadas y son necesarias en la activación por prenilación de proteínas de la superfamilia *Ras*, que a su vez participan en importantes funciones celulares como proliferación, adhesión, motilidad, integridad de la zona rugosa de membrana y organización del citoesqueleto en general. La acumulación de estas proteínas en su variante no prenilada, altera todos los procesos

en los que participan y también se implica este mecanismo en la inducción de apoptosis de los osteoclastos<sup>29</sup>.

El análisis detallado de estos complejos hallazgos proporciona la base molecular por la que se producen los mecanismos celulares y en consecuencia los efectos tisulares descritos.

## METABOLISMO ÓSEO Y MARCADORES BIOQUÍMICOS

El remodelado esquelético cuyo mecanismo se denomina *turnover* (o en su versión castellana, recambio óseo) es un fenómeno que se produce durante todo el ciclo vital del individuo. Ese fenómeno tiene una importancia fundamental en el tejido óseo fisiológico y su activación patológica constituye la causa principal de la osteoporosis postmenopáusica<sup>30</sup>.

Los bifosfonatos ejercen su acción inhibiendo el *turnover* y permitiendo recuperar el balance entre la formación y la resorción ósea. Como ocurre en la mayoría de las enfermedades crónicas, monitorizar la eficacia de la respuesta terapéutica constituye un objetivo fundamental en la osteoporosis. El propósito del tratamiento es reducir la incidencia de fracturas por fragilidad, pero su incidencia es baja y la ausencia de eventos durante el primer año no implica necesariamente que el tratamiento sea efectivo<sup>31</sup>.

Por otro lado, la medida de la masa ósea mediante densitometría constituye el objetivo secundario más importante. Lamentablemente, su valor en el paciente individual no ha sido confirmado prospectivamente y queda limitado porque la respuesta es lenta y está sometida a una elevada variabilidad técnica, que solamente adquiere una diferencia significativa mínima tras dos o tres años de tratamiento<sup>32,33</sup>. Sin embargo, la medida de los marcadores bioquímicos del *turnover* constituye un elemento complementario de control de la respuesta mucho más precoz que los anteriores. Además, su valor predictivo es independiente de la masa ósea y persiste incluso tras el ajuste para distintos valores de DMO, lo que les confiere utilidad complementaria en la valoración del riesgo de fractura y en el control de la respuesta terapéutica a los bifosfonatos<sup>34-36</sup>.

En el momento actual disponemos de una serie de técnicas de análisis que permiten determinar los niveles de varias enzimas implicadas en el *turnover* y de una serie de productos derivados del colágeno. A modo de resumen se puede señalar que la mayor respuesta tras el tratamiento con bifosfonatos se obtiene con los péptidos asociados a los enlaces cruzados (CTX y NTX), siendo menos relevante la excreción total de piridinolinas y marginal (incluso no significativa) la respuesta en la excreción urinaria de los enlaces cruzados libres.

Alendronato induce una reducción del 60%-70% de los niveles de NTX urinario (más específico del colágeno óseo y con menor variabilidad biológica que el CTX) tras 6-8 semanas de tratamiento. El descenso de ese marcador a los 6 meses de tratamiento se correlaciona con el cambio en la DMO a los dos años y en el subgrupo de mujeres con mayor disminución de NTX se obtiene la mayor ganancia de masa ósea<sup>37</sup>. La reducción en estos marcadores de resorción ha sido comprobada con otros bifosfonatos, como risedronato e ibandronato, es dosis dependiente y se estabiliza con el tratamiento continuado.

Pero, si bien el desbalance óseo por exceso de resorción conduce a la pérdida de masa ósea, y esto se estabiliza con el tratamiento antirresortivo, un frenado de la resorción demasiado intenso y sostenido podría teóricamente resultar perjudicial, dado que cierta actividad de remodelado resulta vital para el mantenimiento fisiológico del hueso. Se ha especulado por tanto que potentes antirresortivos podrían presentar eficacia en el corto plazo pero perjudicar la resistencia ósea a largo plazo. Sin embargo, la reducción de los marcadores de remodelado con los distintos tratamientos antirresortivos (bifosfonatos, THS, calcitonina, raloxifeno), en todos los ensayos clínicos en los que se han evaluado estos tratamientos, ha estado sistemáticamente dentro de los rangos normales<sup>38-42</sup>, aunque existe variabilidad. Por ejemplo, la THS, el raloxifeno y los aminobifosfonatos presentan diferente potencia de frenado de los marcadores de resorción ósea<sup>38,39,43</sup>. Sin embargo, la experiencia clínica con estos fármacos, en tratamientos continuados de hasta 10-15 años, no ha permitido observar efectos adversos óseos que sugieran un incremento de la fragili-

dad ósea por una reducción excesiva del *turnover*. Además el único marcador que en un solo estudio ha mostrado descensos por debajo del rango normal tras tratamiento con alendronato y raloxifeno, e incluso en pacientes del brazo placebo, es el CTX urinario<sup>44</sup>. Este marcador medido en orina tiene muy baja precisión, en comparación con el resto de los marcadores, en las concentraciones cercanas al límite inferior de la normalidad<sup>45</sup>. Por este motivo, muchos valores realmente normales pueden ser falsamente clasificados como inferiores a lo normal por el análisis y llevar a una interpretación incorrecta del efecto del tratamiento o la evolución de la enfermedad.

Por tanto, las evidencias disponibles parecen descartar que con los antirresortivos actuales, y en las dosis habituales de empleo en la práctica clínica, pueda provocarse un frenado excesivo y perjudicial para la salud ósea.

## CALIDAD DE LAS PUBLICACIONES SOBRE TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS Y PREVENCIÓN DE FRACTURAS CON ALENDRONATO

La calidad de los estudios sobre tratamiento de la osteoporosis y prevención de fracturas ha sido analizada en detalle recientemente<sup>46-51</sup>.

Los estudios mencionados utilizan criterios de calificación metodológica de captación universal. La intervención enmascarada es un criterio básico de calidad en los ensayos clínicos dado que limita, entre otros, los sesgos de mala clasificación. En los estudios el término enmascaramiento incluye su descripción metodológica, generalmente con respecto al uso de placebo. La secuencia de aleatorización enmascarada garantiza que el investigador es ajeno a la distribución de los sujetos de estudio, con lo que se protege la correcta selección de los sujetos. El análisis por intención de tratar da preferencia a la distribución original de los sujetos y se prefiere convencionalmente al análisis por protocolo. Las pérdidas en el seguimiento se ilustran por sí mismas y convencio-

nalmente pérdidas mayores del 20% tienden a desacreditar los resultados finales el estudio.

A pesar de las numerosas publicaciones no existen comparaciones directas sobre la eficacia de los diferentes antirresortivos en la prevención de fracturas óseas en mujeres osteoporóticas. Las características de las poblaciones tratadas, suplementos de calcio y vitamina D, definiciones de deformidad o fractura vertebral, edad y prevalencia de fracturas impiden un análisis comparativo simple de la validez de los diferentes tratamientos<sup>51,52</sup>.

Pero desde las consideraciones anteriores, en el caso del alendronato estaremos ante información procedente de estudios bien confeccionados y realizados con un nivel de calidad adecuado para inferir su uso en la práctica clínica. De acuerdo con la clasificación del *Centre for the Evidence Based Medicine*<sup>53</sup> de Oxford disponemos de un nivel «1a» de evidencia de eficacia, por la presencia de al menos un metaanálisis con ensayos homogéneos, y por tanto con una recomendación de incorporación a la práctica tipo A.

## EFICACIA DE ALENDRONATO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

Alendronato ha demostrado eficacia en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, además de en la enfermedad de Paget, en la osteoporosis secundaria al uso de glucocorticoides y otros fármacos, como adyuvante del saturnismo óseo, en la osteoporosis de pacientes trasplantados e hiperparatiroidismo<sup>8,18,47</sup>. A diferencia de los bifosfonatos no-aminados, a dosis terapéuticas el alendronato no inhibe la mineralización y se puede administrar en régimen continuo durante varios años, sin modificar negativamente la calidad del hueso recién creado. A diferencia de los estrógenos, su efecto antirresortivo persiste largo tiempo después de su discontinuación<sup>9</sup>. Los beneficios de alendronato sobre la osteoporosis postmenopáusica han sido ampliamente establecidos. Este aminobifosfonato incrementa la masa ósea en un 3% en la cadera y un 4,9% en la co-

lumna lumbar al cabo de un año de tratamiento<sup>54</sup>. Además, en cohortes seguidas hasta 10 años se ha demostrado un incremento continuo de masa ósea, de hasta el 13% en columna lumbar<sup>55</sup>. El incremento en masa ósea resulta significativo en más del 90% de las pacientes tratadas<sup>56</sup>. En el estudio FIT (*Fracture Intervention Trial*) se demostró que alendronato reduce el riesgo de fractura vertebral clínica en un 59% en el primer año de tratamiento y el riesgo de fractura de cadera en un 63% en los primeros 18 meses de tratamiento en pacientes osteoporóticas con y sin fracturas vertebrales previas; así como también se ha comprobado una reducción del riesgo de sufrir otras fracturas no vertebrales, tanto tomadas en conjunto como individualmente<sup>39,40,57</sup>. El reciente metaanálisis del ORAG (*Osteoporosis Research Advice Group*), que ha incluido todos los tratamientos para la osteoporosis, indica que alendronato reduce el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y cadera en aproximadamente un 50%; también indica que la evidencia científica sobre la reducción del riesgo de fractura no vertebral es superior para alendronato frente a otros tratamientos<sup>47</sup>.

En resumen, alendronato disminuye de una manera significativa la incidencia de fractura en cualquier localización. Tiene especial interés el hecho de que en la cohorte de pacientes seguida durante 10 años la incidencia de fracturas se mantuvo disminuida durante todo el tiempo de seguimiento<sup>58</sup>.

Como ya se ha citado, en la guía de manejo clínico de la osteoporosis de la AEEM y de la SEIOMM se concluye que alendronato tiene evidencia 1a para la reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres con o sin fracturas vertebrales previas (Consenso de la AEEM y SEGO 2002 y Guías de la SEIOMM 2002)<sup>59,60</sup>.

## SEGURIDAD DE LOS BIFOSFONATOS

Los modernos bifosfonatos alendronato y risedronato se han empleado en tratamientos prolongados con buena tolerancia cuando se siguen las indicaciones pertinentes para su uso. Recientemente se han intro-

ducido las posologías semanales de los dos aminobifosfonatos incrementando la adherencia al tratamiento<sup>12,14,61</sup>.

En la mujer con osteoporosis el efecto terapéutico de los fármacos antirresortivos consiste en la normalización del aumento *turnover* inhibiendo el recambio óseo y conduciendo a la ganancia de masa ósea<sup>48,60,62</sup>. Dicha ganancia es un aspecto importante del efecto terapéutico de los fármacos antirresortivos<sup>63</sup>. En el metaanálisis de Hochberg et al<sup>64</sup> se establece la importancia del aumento de la DMO y la correlación entre ganancia de masa ósea y prevención de fracturas. Los diferentes resultados del estudio FIT han demostrado que alendronato produce un aumento significativo de la DMO de entre el 5% y 10% en cadera y columna lumbar, y reducción significativa de fracturas vertebrales y no vertebrales<sup>39,40,59,60,65</sup>.

Respecto a su seguridad, el estudio tridimensional de la microestructura y las propiedades mecánicas del hueso esponjoso en la columna lumbar canina de animales tratados con alendronato o risedronato durante un año demuestran que esos bifosfonatos aumentan el volumen óseo, el grosor trabecular, mejoran la anisotropía arquitectónica y mejoran las propiedades mecánicas<sup>66</sup>. Estos resultados se han confirmado en biopsias procedentes de humanos tratados con ambos fármacos respectivamente<sup>67,68</sup>. Estos cambios proporcionan una justificación racional y plausible a la reducción de fracturas que se comunica en el primer año de tratamiento con bifosfonatos en mujeres con osteoporosis. Estudios histomorfométricos y microrradiográficos de tejido óseo proveniente de mujeres postmenopáusicas bajo tratamiento con alendronato indican que el aumento de DMO y la reducción de las fracturas son debidos en parte al aumento de mineralización, rellenado de los espacios previamente vacíos y mayor efectividad del control de remodelado<sup>69-72</sup>, sin haberse encontrado evidencias de efecto perjudicial sobre la microestructura.

La osteoporosis postmenopáusica se caracteriza por un desequilibrio entre formación y resorción óseas con balance final negativo<sup>73</sup>. En estudios epidemiológicos se ha demostrado que los niveles elevados de marcadores son un factor de riesgo de fractura osteoporótica independiente de la

DMO<sup>74</sup>. La mayoría de antirresortivos normalizan el *turnover* con el impacto concomitante en la calidad y cantidad de hueso y resistencia a los impactos. En varios estudios se ha observado que existe una correlación entre los descensos de marcadores conseguidos con los tratamientos antirresortivos y la reducción del riesgo de fracturas, probablemente como consecuencia de la reducción/normalización del *turnover* y el subsecuente incremento en la masa ósea. En el caso de los bifosfonatos, se ha demostrado recientemente que en aquellos pacientes en los que se observó una mayor reducción en los marcadores de remodelado fueron también los que tuvieron una menor incidencia de fracturas, incluso ajustando por los cambios en la DMO<sup>57,75</sup>, especialmente para fracturas no vertebrales.

El tratamiento de mujeres postmenopáusicas con bifosfonatos reduce los marcadores bioquímicos de recambio óseo a los valores característicos de la fase premenopáusica. El NTX disminuye aproximadamente un 75% y permanece estable a lo largo del tratamiento con alendronato, mientras que la fosfatasa alcalina específica del hueso se reduce un 55%<sup>56</sup>. La normalización del *turnover* es un fenómeno común a la mayoría de los fármacos usados actualmente para la osteoporosis. Sin embargo, como se ha comentado, existe cierta controversia sobre la posibilidad teórica de que los antirresortivos potentes pudieran suprimir (y no normalizar) el *turnover* óseo llevando a un deterioro en la calidad del tejido esquelético y a un incremento en la incidencia de fracturas a largo plazo<sup>44</sup>. La línea argumental deriva de observaciones en perros con *turnover* normal (no aumentado patológicamente como ocurre en la osteoporosis) sometidos *ex profeso* a la completa anulación del mismo usando dosis de bifosfonatos cinco veces superiores a las habituales en el tratamiento de la osteoporosis<sup>76</sup>. Las condiciones experimentales extremas del modelo nada tienen que ver con las condiciones de la osteoporosis postmenopáusica.

La posibilidad de anulación del *turnover* durante el tratamiento antirresortivo se ha mencionado también en un reciente artículo de Johnell et al<sup>44</sup> en relación con los cambios en los marcadores de remodelado óseo (NTX, CTX, osteocalcina y fos-

fatasa alcalina) y los incrementos de masa ósea durante el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con raloxifeno y alendronato. Pero la reducción de osteocalcina, fosfatasa alcalina y NTX se situó dentro del rango normal para ambas modalidades de tratamiento, mientras que el CTX presentó descensos por debajo del rango normal con alendronato, raloxifeno e incluso en pacientes del brazo placebo. Como se indicó más arriba (en el apartado Metabolismo óseo y marcadores bioquímicos) y como consideran los propios autores del estudio, este marcador tiene amplia variabilidad biológica y el método de determinación tiene muy baja precisión en comparación con el resto de los parámetros bioquímicos estudiados.

Por otro lado, Hochberg et al<sup>64</sup> en su reciente metaanálisis concluyen que los antirresortivos que producían un mayor descenso de los marcadores de recambio óseo eran los que conseguían mayor protección antifractura. El hueso esponjoso tiene un *turnover* más alto que el hueso cortical y por eso el primero demuestra una respuesta más rápida e intensa que este último<sup>48</sup>. En la misma línea, Turner<sup>77</sup> indica que los aminobifosfonatos reducen el riesgo de fractura de cadera gracias a su mayor control sobre el *turnover*. Riggs y Melton<sup>63</sup>, en un reciente editorial, han insistido en que la eficacia antifractura de los fármacos antirresortivos puede ser debida a su diferente impacto sobre el *turnover*, y de este modo se sugiere que antirresortivos moderados disminuyen fundamentalmente el riesgo de fractura vertebral, mientras que los bifosfonatos más potentes también disminuyen el riesgo de fractura no vertebral. Esto implica que la acción de los fármacos antirresortivos probablemente sigue una «escalera de beneficios»<sup>71</sup> que comienza inicialmente por una acción sobre el hueso trabecular (predominante en las vértebras) y en peldaños superiores sobre el hueso cortical (predominante en cadera). La porosidad cortical es un nuevo parámetro en el estudio de las fracturas no vertebrales. Jordan et al<sup>78</sup> han demostrado un aumento de porosidad cortical del cuello femoral en casos de fracturas frente a los casos control sin fracturas. Posiblemente el alto *turnover* causado por la falta de estrógenos produce escasa mineralización y aumento de la porosidad en muchas oste-

onas corticales<sup>71,79,80</sup>. Alendronato reduce significativamente la porosidad cortical<sup>81</sup>. En humanos nunca se ha observado un deterioro en la calidad ósea y un incremento subsecuente en la incidencia de fracturas durante el tratamiento con fármacos antirresortivos (salvo el caso del flúor que genera un hueso histológicamente anormal), a las dosis habitualmente utilizadas en la clínica para el tratamiento de la osteoporosis. Tampoco se ha observado un efecto deletéreo de la calidad ósea ni incremento en la incidencia de fracturas en enfermos de Paget tratados durante meses con bifosfonatos a dosis hasta 4-6 veces superiores a las utilizadas en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica<sup>82,83</sup>. Los ensayos clínicos aleatorizados demuestran que, en contra de lo propuesto en la teoría del «hueso congelado», potentes antirresortivos como los aminobifosfonatos no sólo no incrementan la incidencia de fracturas a largo plazo sino que, al contrario, mantienen la reducción del riesgo de fractura, al menos hasta el tiempo de seguimiento disponible en los estudios realizados hasta este momento. Recientemente se han presentado los resultados de un ensayo clínico de 7 años de duración realizado con risedronato frente a placebo, así como los resultados de otro ensayo clínico de 10 años de duración realizado con alendronato que confirman la seguridad ósea de estos fármacos, así como el mantenimiento en el tiempo de su eficacia antifractura<sup>55,84</sup>.

## CONCLUSIONES

Los bifosfonatos aminados son eficaces en la prevención de las fracturas osteoporóticas, tanto vertebrales como no vertebrales, presentando los máximos niveles de evidencia entre los tratamientos actualmente aprobados para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Parece existir una relación directamente proporcional entre potencia de inhibición de *turnover* y eficacia antifractura. De acuerdo con ello, con una inhibición débil se producirían efectos antifractura en el hueso trabecular, y para conseguir reducir la incidencia de fractura en huesos con mayor contenido cortical, se precisaría una inhibición de *turnover* superior,

solamente demostrada, por el momento, con los bifosfonatos aminados. Las acciones positivas sobre fracturas se mantienen durante toda la duración del tratamiento, al menos hasta los 10 años (datos disponibles con alendronato), lo que sumado a los resultados de estudios histomorfométricos y microrradiográficos hacen muy improbable que el tratamiento continuado con bifosfonatos aminados durante largos períodos tenga efectos deletéreos sobre la calidad ósea.

## BIBLIOGRAFÍA

- Westesson PL, Lee RK, Kerkar MA, Lin EP. Underdiagnosis and undertreatment of osteoporosis. *Lancet* 2002;360:1891.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353:878.
- Brown DL, Robbins R. Developments in the therapeutic applications of bisphosphonates. *J Clin Pharmacol* 1999;39:651-60.
- Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:315-28.
- Sansom LN, Necciari J, Thiercelin JF. Human pharmacokinetics of tiludronate. *Bone* 1995;17 (5 Suppl):479S-83S.
- Unterspann S, Finck W. Chemical structure and pharmacokinetics of 99mTc-labelled aminomethane diphosphonic acid derivatives. *Eur J Nucl Med* 1981;6:527-30.
- Ylitalo P, Holli K, Monkkonen J, Elo HA, Juhakoski A, Liukko-Sipi L, et al. Comparison of pharmacokinetics of clodronate after single and repeated doses. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37:294-300.
- Pérez-López FR. Osteoporosis postmenopáusica y alendronato. En: Pérez-López FR, editor. La salud de la mujer climaterica. Instituto Ginecológico de Zaragoza: Zaragoza, 2003;399-424.
- Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, Weiss SR, Bell NH, Downs RW, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:875-83.
- Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberston K, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104:1363-74.
- Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5: 65-74.
- Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17: 1988-96.
- Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *BMD-MN Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1895-900.
- Gordon MS, Gordon MB. Response of bone mineral density to once-weekly administration of risedronate. *Endocr Pract* 2002;8:202-7.
- Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, et al. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;136:742-6.
- Watts NB. Therapies to improve bone mineral density and reduce the risk of fracture: clinical trial results. *J Reprod Med* 2002;47(1 Suppl): 82-92.
- Reginster JY. Risedronate increases bone mineral density and reduces the vertebral fracture incidence in postmenopausal women. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:121-2.
- Rodríguez Arboleya L, Morales A, Fiter J. Efecto de alendronato en la densidad mineral ósea y en la incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Un meta-análisis de estudios publicados. *Med Clin (Barc)* 2000; 114(Suppl 2):79-84.
- Hughes DE, Mian M, Guillard-Cumming DF, Russell RG. The cellular mechanism of action of bisphosphonates. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17:109-14.
- Suri S, Monkkonen J, Taskinen M, Pesonen J, Blank MA, Phipps RJ, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates induce apoptosis of CaCo-2 cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway: a model of bisphosphonate-induced gastrointestinal toxicity. *Bone* 2001;29:336-43.
- Wang XM, Yu SF, Yang ZP. Apoptosis of osteoclast-like cells induced by alendronate is related to Fas gene expression. *Chin J Dent Res* 2000;3:26-32.
- Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Colston KW. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000;82:1459-68.
- Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Masarachia PJ, Rodan GA. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of mst1 kinase during apoptosis. A link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem* 1999;274:3467-73.
- Hiroi-Furuya E, Kameda T, Hiura K, Mano H, Miyazawa K, Nakamaru Y, et al. Etidronate (EHDP) inhibits osteoclastic-bone resorption, promotes apoptosis and disrupts actin rings in isolate-mature osteoclasts. *Calcif Tissue Int* 1999;64:219-23.

25. Hawkins F, Jodar E. Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. *REEMO* 2000;9:169-71.
26. Brown DL. Developments in the therapeutic applications of biphosphonates. *J Clin Pharmacology* 1999;39:651-60.
27. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:133-8.
28. Van Beek E, Lowik C, Van der Pluijm G, Pappoulos S. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: A clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1999;14:722-9.
29. Frith JC, Monkkonen J, Auriola S, Monkkonen H, Rogers MJ. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2201-10.
30. Morales Piga A. ¿Para qué sirve y cómo fracasa el remodelado óseo? *Rev Esp Reumatol* 2002;29:449-54.
31. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-26.
32. Glüer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporosis Int* 1995;5:262-70.
33. Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B, Porcher R, Dougados M, Roux C. Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res* 1999;14:1449-55.
34. Ebeling PR, Akesson K. Biochemical markers and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:385-400.
35. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:83-113.
36. Bauer DC, et al. Reduction in bone turnover predicts hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate treated women: The Fracture Intervention Trial. *ASBMR*, 2002.
37. Braga de Castro Machado A, Hannon R, Eastell R. Monitoring ALN therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14(4):602-8.
38. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
39. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
40. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
41. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45. Errata corregida en: *JAMA* 1999;282:2124.
42. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
43. Tsai KS, Yen ML, Pan HA, Wu MH, Cheng WC, Hsu SH, et al. Raloxifene versus continuous combined estrogen/progestin therapy: Densitometric and biochemical effects in healthy postmenopausal Taiwanese women. *Osteoporosis Int* 2001;12:1020-25.
44. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:985-92.
45. Ju HS, Leung S, Brown B, Stringer MA, Leigh S, Scherrer C, et al. Comparison of analytical performance and biological variability of three bone resorption assays. *Clin Chem* 1997;43:1570-6.
46. Marcus R, Wong M, Heath H 3rd, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 2002;23:16-37.
47. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.
48. Delmas PD. Different effects of antiresorptive therapies on vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002;30:14-7.
49. Eichner SF, Lloyd KB, Timpe EM. Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment. *Ann Pharmacother* 2003;37:711-24.
50. Martens MG. Risk of fracture and treatment to prevent osteoporosis-related fracture in postmenopausal women. A review. *J Reprod Med* 2003;48:425-34.
51. Pérez-López FR. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. *Maturitas* (en prensa).
52. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:508-16.
53. Centre for the Evidence Based Medicine de Oxford: <http://www.cebm.net/>
54. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999;9:461-8.
55. Emkey R, Reid I, Mulloy A, et al. Ten-year efficacy and safety of alendronate in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 1):S94.
56. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:1-12.
57. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24. Errata corregida en: *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:938.
58. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodríguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15.
59. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) y la Sección de Menopausia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). III Conferencia de Consenso: Osteoporosis postmenopáusica. Madrid, 19-21 Abril 2002.
60. Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de Práctica Clínica. Grupo de Trabajo de la SEIOMM, 2002;11:67-78.
61. Brown JP, Kessler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, Li Z, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-11.
62. Delmas P. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporosis Int* 2000;Suppl 6:S66-S76.
63. Riggs BL, Melton J III. Bone turnover matters: The raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 2002;17:11-4.
64. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reduction in incidence of nonvertebral fractures that occur

- during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1586-92.
65. Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Fracture Intervention Trial Research Group. Arthritis Rheum* 1999; 42:1246-54.
  66. Ding M, Day JS, Burr DB, Mashiba T, Hirano T, Weinans H, et al. Canine cancellous bone microarchitecture after one year of high-dose bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2003;72:737-44.
  67. Dufresne, et al. Risedronate preserves trabecular architecture in early postmenopausal women in just 1 year: a paired biopsy study using 3-D microCT. *Fifth International Symposium, NOF, Honolulu, March 6-9, 2002.*
  68. Masarachia P, Chavassieux P, Arlot M, Meunier PJ, Santora A, Yates J, et al. MicroCT analysis of transilial biopsy specimens from alendronate (ALN) phase III studies. *ASBMR Congress; presentation number: M325. Minneapolis Oct 2003.*
  69. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100:1475-80.
  70. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27:687-94.
  71. Dempster DW. The impact of bone turnover and bone-active agents on bone quality: focus on the hip. *Osteoporosis Int* 2002;13:349-52.
  72. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002;31: 620-5.
  73. Kanis JA. Patogénesis de la Osteoporosis. En: Kanis JA, editor. *Osteoporosis*. Oxford: Blackwell Science, 1996;26-64.
  74. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-8.
  75. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;18:1051-6.
  76. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000;15:613-20.
  77. Turner CH. Biomechanics of bone, determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporosis Int* 2002;13:97-104.
  78. Jordan GR, Loveridge N, Bell KL, Power J, Rushton N, Reeve J. Spatial clustering of remodelling osteons in the femoral neck cortex: a cause of weakness in hip fracture? *Bone* 2000; 26:305-13.
  79. Meunier PJ, Boivin G. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: Therapeutic implications. *Bone* 1997;21:373-7.
  80. Beck TJ, Stone KL, Oreskovic TL, Hochberg MC, Nevitt MC, Genant HK, et al. Effects of current and discontinued estrogen replacement therapy on hip structural geometry: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:2103-10.
  81. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001;29:185-91.
  82. Cabrera García A, Quintana Luzón C, Vázquez Piqué J. Enfermedad de Paget ósea. *Jano* 2003; LXIV (1467) 798-9.
  83. Selby PL, Davie MW, Ralston SH, Stone MD. Bone and Tooth Society of Great Britain; National Association for the Relief of Paget's Disease. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone* 2002;31:366-73.
  84. Sorensen O, Goemare S, Wenderoth D, et al. Sustained effect of risedronate. A 7-year study in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2003;72:P-275.