

Tratamiento de la Osteoporosis Primaria

Autora

Dra. Ana María Galich

Médica Endocrinóloga
Jefa del Sector Osteopatías Metabólicas del Servicio de
Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear
del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Docente (Jefa de Trabajos Prácticos)
del Instituto de Medicina del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Ex- presidente de Asociación Argentina
de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM).

Miembro titular de AAOMM, Sociedad Argentina
de Endocrinología y Metabolismo (SAEM),
Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio (AAPEC),
American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)
y International Society for Clinical Densitometry (ISCD).

Directora Médica de AG Densitometría

ÍNDICE

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS PRIMARIA.....	3
Medidas de prevención para la osteoporosis	4
Ingesta adecuada de calcio.....	4
Ingesta de Otros Nutrientes	5
Realizar ejercicios físicos.....	6
Evitar hábitos tóxicos: tabaco y alcohol	9
Mantener exposición solar adecuada para generar Vitamina D.....	13
Prevenir las caídas.....	15
Tratamiento farmacológico para la osteoporosis.....	16
Estrógenos.....	16
Bisfosfonatos.....	18
Efectos adversos de los bisfosfonatos.....	25
Síndrome tipo influenza o síndrome de fase aguda.....	25
Irritación gastrointestinal	26
Fibrilación auricular.....	27
Necrosis ósea de maxilares.....	27
Fracturas atípicas.....	28
Denosumab.....	29
Teriparatide	35
Odanacatib	39
Romosozumab	41
Ranelato de estroncio	42
Abaloparatide	43
Osteoporosis: Cuánto tiempo tratar? Qué hacer con los pacientes largamente tratados con bisfosfonatos?	44
BIBLIOGRAFÍA:.....	47

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS PRIMARIA

La osteoporosis es una enfermedad sistémica, caracterizada por baja masa ósea, deterioro de la microarquitectura, compromiso de la fortaleza y aumento del riesgo de fracturas con mínimos traumas. (1) La fortaleza ósea primaria refleja la integración de la densidad mineral y de la calidad ósea. La densidad mineral puede ser medida por la densitometría y se expresa en gramos/cm² o gramos/cm³ según sea planar o tridimensional. La densidad mineral, medida en un momento dado de la vida, corresponde a la sumatoria de lo alcanzado en el pico de masa ósea y la cantidad de hueso perdido. La calidad ósea integra la arquitectura, el remodelado óseo, la acumulación del daño y la mineralización. (1) Con un criterio práctico y operativo, la Organización Mundial de la Salud definió a la osteoporosis como la densidad mineral ósea ubicada 2.5 desvíos estándares por debajo de la media para el adulto joven normal. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, en su Posición de Consenso, también consideró para el diagnóstico el T-score igual o inferior a -2.5 en raquis anteroposterior, en cuello femoral o fémur total y en ciertas circunstancias el radio medio o 1/3 distal en mujeres menopáusicas o varones mayores de 50 años. (2) El triángulo de Ward y el trocánter se sugiere que no sean usados para el diagnóstico.

La osteoporosis puede ser primaria o secundaria. La osteoporosis primaria afecta tanto a la mujer como al varón a cualquier edad pero es más frecuente en la mujer menopáusica debido al cese de la función ovárica.

Recientemente La Alianza de Trabajo para Salud Ósea Nacional (National Bone Health Alliance Working Group) recomendó para el diagnóstico clínico de Osteoporosis:

- a. Seguir usando el T-score inferior a -2.5.
- b. Considerar la fractura de cadera independiente de la DMO.
- c. Osteopenia asociada a fractura vertebral, de húmero proximal, pelvis o de muñeca.
- d. Si el score de FRAX a 10 años es igual o mayor a 3% en cadera e igual o mayor a 20% para fracturas mayores. (3)

El riesgo de fractura de una mujer con osteoporosis está en torno al 40%. Las fracturas ocurren con mayor frecuencia en raquis, en cadera y en muñeca. (4) En Argentina la tasa media anual de fractura de cadera es de 298 por cada 100.000 mujeres mayores de 50 años y 118 en varones. (5)

Numerosos tratamientos se han desarrollado en los últimos 20 años, todos efectivos para disminuir el riesgo de fractura pero ninguno para anularlo.

El comité de expertos de Argentina ha recomendado medidas de prevención para la osteoporosis y las fracturas que sirven de guía al médico clínico. (5)

Medidas de prevención para la osteoporosis

Ingesta adecuada de calcio

La nutrición es un componente importante para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Con mucha frecuencia se ha dicho que la osteoporosis es una enfermedad que se inicia en la pediatría dado que en la adolescencia se alcanza el pico de masa ósea. En esa etapa, debido al crecimiento rápido, hay alta demanda de nutrientes para la formación de la matriz y la mineralización de la misma. Se requieren proteínas, calcio, fósforo, magnesio, cobre, zinc, hierro entre otros. (6)

Un estudio basado en el seguimiento de niñas sanas durante 7.5 años, desde la premenarca hasta la pubertad, ha sugerido la interacción entre la ingesta de calcio, la edad de la menarca y la acreción ósea. Concluyó que la escasa ingesta durante el crecimiento impediría alcanzar el pico de masa ósea. (7) Si bien la masa ósea está genéticamente determinada, ese potencial genético no podrá alcanzarse cuando la ingesta o la absorción de los nutrientes es inadecuada. Es decir que el efecto de la nutrición es fundamentalmente preventivo.

En la población general, la ingesta de calcio, a través de la alimentación, es menor a la recomendada y probablemente se relaciona con la intolerancia a la lactosa. (6) Matkovic y Hu, separadamente han correlacionado positivamente la ingesta de lácteos con la masa ósea en la población estudiada. (8, 9)

Recientemente la prensa no científica ha comunicado una asociación hipotética de los productos de la dieta láctea y peligros para la salud. Esto se ha basado en que las proteínas y el fósforo de la leche podrían acidificar al organismo creando una nueva enfermedad. Sin embargo no se dispone de ninguna revisión sistemática de esta teoría o estudios randomizados o prospectivos que lo confirmen. (10) Por lo tanto la leche continúa siendo una buena fuente dietaria de proteínas, calcio y otros nutrientes.

Por el contrario, hay evidencias de que las dietas alcalinas no protegen al hueso porque modifican escasamente el pH sanguíneo por la acción de los mecanismos bufferes, en tanto el urinario puede cambiar marcadamente. (10)

Los expertos argentinos consideran que, luego de los 50 años, debe consumirse 1.200 mg/día de calcio, preferentemente como lácteos. (5) En caso de intolerancia se recurrirá a los productos deslactosados o a suplementos medicamentosos. El Instituto de Medicina (IOM) en 2011 estableció como límite máximo seguro de calcio, 2000 mg/día. (11)

El suplemento de calcio medicamentoso podría incrementar el riesgo de infarto de miocardio hasta en 31%, según el meta-análisis de Bolland, en pacientes tratados con 500 mg diarios de calcio sin aporte de vitamina D. (12) Los fundamentos de este efecto cardiovascular negativo fueron atribuidos al incremento de los niveles plasmático de calcio post ingesta. Esto llevaría a la calcificación de los vasos, una verdadera osificación, con el consiguiente riesgo para enfer-

medad cardiovascular. También se consideró que podrían incrementar la coagulabilidad o alterar el flujo vascular, quizás mediante acciones directas sobre el receptor sensor de calcio o por alteración de las hormonas calcitrópicas. (12, 13)

Por otra parte, Lewis en el estudio CAIFOS (Calcium Intake Fracture Outcomes Study) no encontró efecto significativo sobre los eventos ateroscleróticos ni sobre la mortalidad luego de la administración de 970 mg/día de calcio a mujeres añosas durante 3 años. En este estudio se midió el espesor medio-intimal de la carótida y la presencia o ausencia de placas ateroscleróticas en dichas arterias como equivalentes de riesgo cardiovascular. Por el contrario, el suplemento y la alta ingesta de calcio parecieron reducir la aterosclerosis carotídea. (14)

Probablemente el efecto cardiovascular protector de la vitamina D neutralizaría los efectos del calcio, aunque hay poca evidencia de calidad sobre ese efecto cardioprotector.

Lewis, en otro meta-análisis, no encontró incremento de enfermedades coronarias ni de mortalidad en mujeres añosas suplementadas con calcio con o sin vitamina D. (15)

En el estudio de Framingham se ha evaluado el consumo de lácteos y sus derivados (yogures, quesos y crema) y la relación con la incidencia de fractura de cadera en 830 hombres y mujeres seguidos durante 11 años. (16) Se observó que el consumo medio o alto puede bajar la incidencia de fractura de cadera a través de mecanismos que son parcialmente atribuidos a efectos sobre la densidad mineral. (16) En tanto otro estudio en mujeres no encontró asociación entre el consumo de leche y fracturas de cadera. (17)

Por lo tanto hasta aclarar esta disparidad de datos no es indicación suspender el aporte de calcio. Se reforzará la dieta para alcanzar la ingesta recomendada. (13) En caso de no cumplir con los requerimientos dietarios adecuados, fundamentalmente en añosos, se podrá recurrir a los suplementos medicamentosos.

El suplemento más común es el carbonato de calcio. La absorción es mejor con dosis bajas, de hasta 500 mg. Por lo tanto, si se requieren suplementos mayores, las dosis deben ser divididas. (18) También está disponible el citrato de calcio. Tiene mejor absorción que el carbonato y no depende de la acidez gástrica. En individuos con litiasis renal que necesiten suplemento, el citrato es la sal recomendable.

Ingesta de Otros Nutrientes

Hay otros grupos de nutrientes necesarios para el hueso. Algunos pueden modificar el equilibrio ácido-base. Las frutas y vegetales, en el grupo de alimentos alcalinos, tienen un efecto protector sobre la pérdida de calcio urinario en gran parte debido a su alto contenido de potasio. Por otra parte, las carnes de todo tipo, por su alto contenido en aminoácidos ricos en azufre, acidifican el medio e incrementan la calciuria. (6) Sin embargo este concepto tradicional parece haber variado porque hay evidencias, en añosos, de que el consumo diario elevado de proteínas asociado con 800 mg más de calcio puede proteger de la fractura de cadera. Este efecto se pierde si el consumo de calcio es bajo (19)

También se considerará la reducción de la sal en la dieta para evitar la hipercalciuria. Recordaremos que la mayor proporción del transporte tubular renal de calcio es sodio dependiente.

Otros nutrientes, como los flavonoides, podrían unirse a los receptores de estrógenos y se asociarían a menor incidencia de fractura de cadera. Este efecto se describió en poblaciones de Asia, en tanto en la sociedad occidental el consumo es bajo y hay poca evidencia bibliográfica de su efectividad. (6)

Si se considera a la osteoporosis, al igual que otras enfermedades crónicas, un trastorno inflamatorio, los flavonoides, obtenidos a partir de ciruelas secas y arándanos, podrían modificar el estado Redox y las especies reactivas del oxígeno de las células óseas y por lo tanto actuar favorablemente en el remodelado y la supervivencia de estas células. (6) De la misma manera, los alimentos prebióticos y probióticos podrían tener efectos beneficiosos al aumentar la absorción intestinal de minerales. (6)

Realizar ejercicios físicos

Es conocido que el ejercicio físico y la carga mecánica son agentes anabólicos para el hueso. Aumentan la calidad y cantidad ósea. En los niños es un estímulo muy importante para la formación ósea y para el incremento de la densidad mineral (DMO). En los adultos el efecto es modesto y en los ancianos, solo disminuye la velocidad de pérdida. (20)

Las cargas mecánicas determinan cambios en las presiones que el líquido extracelular ejerce sobre las células óseas. La presión a la cual es sometida la cavidad intramedular se traslada a los canalículos y al líquido que fluye por ellos generando campos eléctricos que se traducen en señales moleculares. (20)

En modelos animales se demostró que el remodelado es sensible a los cambios de tensión y a su magnitud. Las cargas deben ser dinámicas porque las estáticas son ignoradas por el hueso. (20) Los períodos de reposo entre cargas dinámicas se caracterizan por una importante actividad anabólica. Las cargas de muy escasa magnitud de tensión y con alta frecuencia tienen efectos positivos en la masa, en la resistencia y la calidad ósea. (20)

Los niveles fisiológicos de tensión disminuyen la muerte de los osteocitos. En cambio, si la tensión es mayor, se producen microdaños con apoptosis de los osteocitos adyacentes.

Todas las células óseas, los osteoblastos, los osteocitos y las mesenquimatosas, son sensibles a las cargas mecánicas. La red de osteocitos recibe y aumenta las señales mecánicas. Esas cargas regulan la liberación de esclerostina. (20) Si los osteocitos no reciben carga, liberan RANKL (ligando del factor activador del receptor nuclear κ B) con la consiguiente resorción ósea.

La conectividad de los osteocitos se va perdiendo con la edad y por lo tanto la respuesta a los estímulos mecánicos y químicos es menor.

Las células del estroma, a partir de las cargas mecánicas, también modifican su proliferación y expresión de genes. Como consecuencia cambia la expresión de RANKL determinando variación en la actividad y el número de osteoclastos. Éstos, en presencia de cargas mecánicas, disminu-

yen la resorción. También hay respuesta de las células endoteliales modificando la producción de óxido nítrico, con efectos variables sobre el hueso. (20)

Las células mesenquimatosas también son influenciadas por el ejercicio. Hay cambios en el destino de las mismas con predominio de la osteoblastogénesis. En cambio, el desuso incrementa la adipogénesis. Por lo tanto una acción importante del ejercicio sería estimular a las células mesenquimatosas más que actuar directamente sobre las células diferenciadas. (20)

Las deformaciones de las membranas celulares y las presiones que reciben durante el ejercicio son transmitidas al citoesqueleto y a las proteínas de anclaje, las integrinas y otras proteínas de adhesión, que actúan como mecanotransductores. El citoesqueleto, con sus microfilamentos y microtúbulos, recibe las deformaciones y las transmite al núcleo. La respuesta a esas cargas mecánicas es similar a una reacción ligando-receptor probablemente utilizando la misma cascada de señales: -catenina, mTORC2, AMPc, IP3, MAPK, calcio intracelular, etc. (20) Figura 1

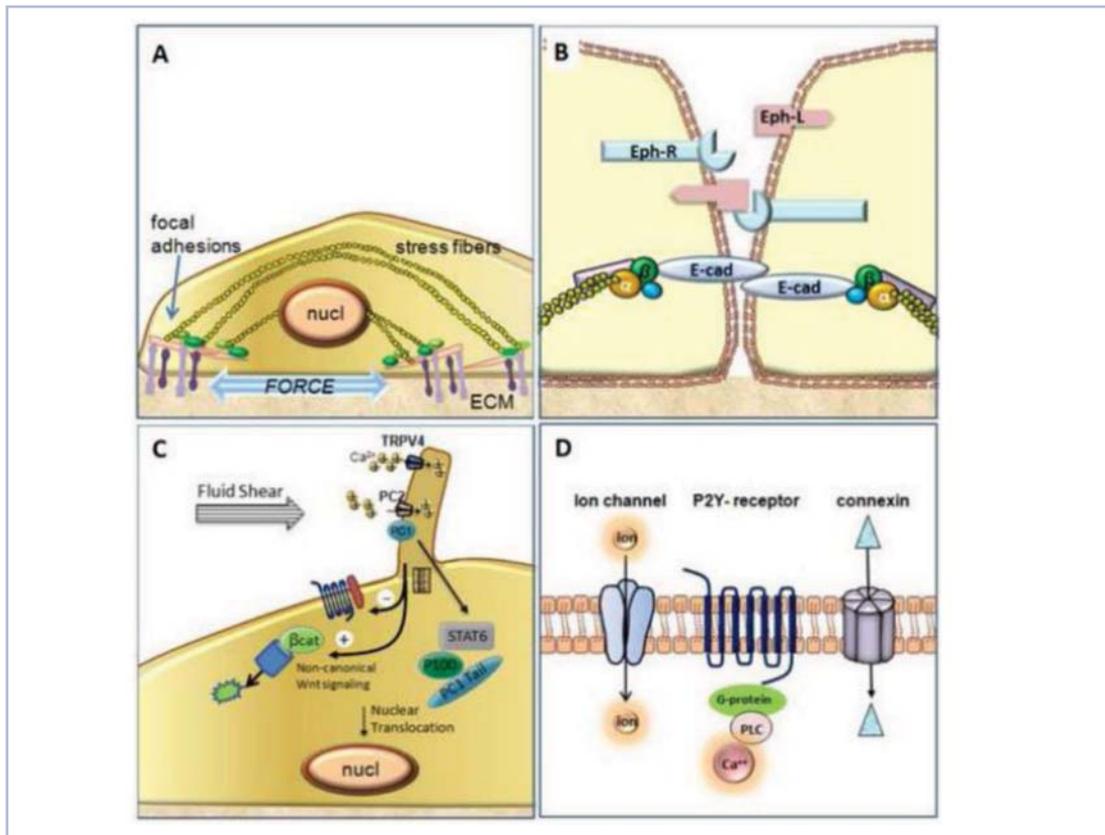


Fig 1: Cargas esqueléticas que generan deformación en la matriz y resultan en cambios de tensión en las células y en presiones dentro de la cavidad medular. Son varios los sistemas mecanotransductores. A: El citoesqueleto recibe el cambio de presión mediante las integrinas. B: Caderinas y epinefrinas como ejemplos de señales extra e intramembrana. C: Cilios que registran el flujo que estimula varios canales. D: Membrana que presenta varias proteínas como canales iónicos, receptores purinérgicos y conexinas. Rubin CT y col. Primer 2013 (20)

Los osteocitos pueden sentir las cargas mecánicas mediante el cuerpo celular, los procesos dendríticos y las cilias. (21) El mecanismo no es claro. Se considera que las lagunas y los espacios canaliculares están llenos de proteoglicanos que constituyen el glicocáliz de las células y permite el paso de moléculas menores de 60 kDa, fundamental para la mecanotransducción. El líquido circulante desencadena en los osteocitos varias acciones como el incremento del calcio intracelular, liberación de óxido nítrico, apertura de los hemicanales de connexina 43, liberación de ATP y prostaglandinas, comunicaciones por uniones gap (gap-junction), activación de genes y protección contra la apoptosis. (21) También los osteocitos pueden liberar moléculas al ambiente extracelular para ejercer efectos autócrinos y parácrinos. (21)

Una señal activada por las cargas mecánicas es la vía de Wnt/ β -catenina. Esta vía es importante para la diferenciación del osteoblasto, su proliferación y producción de matriz. También es necesaria para transmitir las señales de la carga mecánica desde el osteocito a la superficie celular. Desempeña, además, un rol importante en el funcionamiento de las uniones gap, en la comunicación de los osteocitos, su viabilidad e integridad y la respuesta ósea ante las cargas, activando diferentes genes. La falta de carga activa RANKL, responsable de la pérdida ósea. (21)

La respuesta adaptativa del hueso a las cargas mecánicas está influida localmente por factores de crecimiento, citocinas y hormonas sistémicas. Las respuestas se reducen con la edad por disminución de la capacidad mecanosensitiva o porque se altera la carga mecánica por cambios en las hormonas o reducción en el número y actividad celular. (21) Para simular ese efecto anabólico de la carga en los sujetos mayores y frágiles que no pueden realizar ejercicios, se han desarrollado varios estudios con las plataformas vibratorias, intentando promover la actividad osteomuscular. (22)

Las plataformas vibratorias, con bajo nivel de vibración, produjeron incremento del hueso cortical y trabecular y aumentaron la masa muscular en mujeres jóvenes con baja masa ósea. El efecto positivo se relacionó directamente con el grado de cumplimiento. (23) No se ha demostrado efectividad en ancianos con osteoporosis. Se necesitan más estudios sobre el efecto del ejercicio en adultos frágiles con enfermedades reumatológicas y/o varias fracturas previas. (24) El ejercicio en general, con sus señales mecánicas, es anabólico para el sistema músculo-esquelético y mejora la cantidad y calidad de la masa ósea. (20)

La actividad física declina marcadamente en personas mayores. Se considera que menos del 30% de adultos de 65-74 años y menos del 15% de mayores de 75 años hacen cualquier tipo de ejercicio moderado a intenso. (25)

La Organización Mundial de la Salud ha recomendado para individuos mayores de 65 años un mínimo de 150 minutos semanales de actividad física aeróbica moderada-intensa (ej caminar a paso rápido) o 75 minutos de actividad vigorosa (ej correr).

Se ha descrito menor incidencia de fractura de cadera en los individuos que realizan ejercicios.

Si bien al realizar actividad física están expuestos a una mayor posibilidad de caídas, esto se compensa por todos los beneficios asociados y por la disminución de fractura de cadera. Probablemente el esqueleto de individuos añosos sea más sensible a los impactos bajos que los adolescentes y jóvenes quienes necesitan mayores fuerzas G para estimular el desarrollo y el pico de masa ósea. (25)

Los expertos argentinos recomiendan, para individuos mayores, caminatas no inferiores a 20 cuadras diarias, comenzando por trechos cortos e incrementando de acuerdo a las condiciones físicas. (5)

Los ejercicios con carga de peso, aeróbicos y contra resistencia son efectivos para incrementar la DMO de columna y cadera. En tanto, el caminar solamente no modifica la columna e incrementa la DMO de cadera pero los resultados son controvertidos.

Evitar hábitos tóxicos: tabaco y alcohol

Los hábitos tóxicos habituales, el tabaco y el alcohol, tienen efectos negativos sobre el hueso. El tabaquismo produce alteraciones en las hormonas calciotrópicas, menor absorción intestinal, disrupción en el metabolismo y en la producción de hormonas sexuales, alteración en el metabolismo de las hormonas adrenocorticales y alteración de la osteogénesis por acción sobre el sistema RANK/RANKL/OPG y por efecto directo sobre las células. También afecta el metabolismo del colágeno y la angiogénesis. (26)

En los tabaquistas se ha descrito menor concentración de 25 OH y 1,25 (OH)₂ vitamina D. Podría ser por acción sobre la 25 hidroxilasa hepática (CYP2R1) causando mayor metabolismo de la vitamina D, similar al efecto sobre los estrógenos. (26) El descenso de calcitriol [1,25 (OH)₂ vitamina D] no tiene explicación clara. Se ha relacionado con la menor concentración de 25 OH vitamina D o con menores tenores de parathormona (PTH). Tampoco es clara la causa del descenso de PTH. En relación a este hallazgo, se han descrito valores más bajos de PTH en fumadores con hiperparatiroidismo primario respecto de no fumadores. (27)

También hay menor absorción intestinal de calcio en fumadores probablemente por la alteración de las hormonas calciotrópicas.

Se ha propuesto que la nicotina altera el metabolismo de los estrógenos por inhibición reversible de la aromatasas, por estimulación de la 2 α -hidroxilación de estradiol generando metabolitos inactivos y elevando la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG) con menor disponibilidad de estradiol libre. (26) No está bien definido el efecto del tabaquismo sobre la testosterona. (Figura 2)

La nicotina inhibe la angiogénesis y se ha demostrado, in vitro, efecto inhibitorio de la osteogénesis por acción directa sobre el osteoblasto, la proteína morfogenética 2 (BMP2) y el factor transformador de crecimiento 1 (TGF 1).

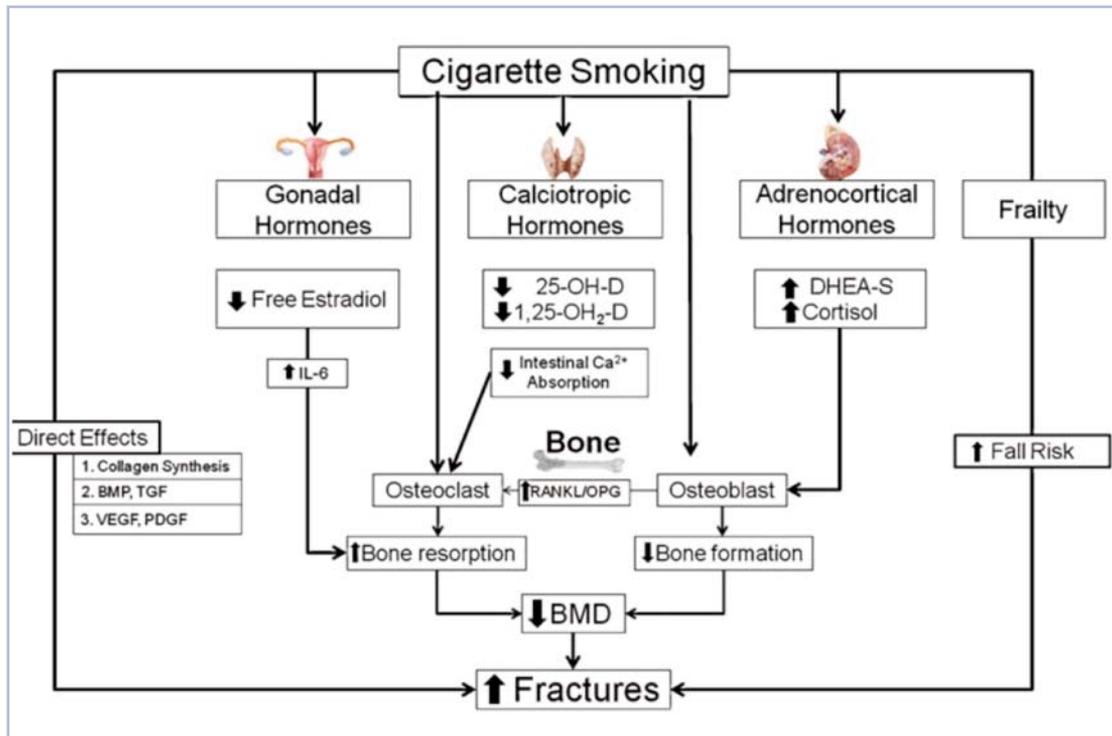


Fig 2: Mecanismos fisiopatológicos por los cuales el tabaquismo determina menor masa ósea y mayor incidencia de fracturas. Yoon V et al. Osteoporos Int 2012; 23: 2081-2092.

Hay evidencias de la reversión de estos mecanismos al suspender el tabaquismo. (26) El efecto negativo sobre la DMO y el riesgo de fractura depende de la cantidad, de la duración del tabaquismo y el peso corporal. Aparentemente habría diferencias en el sexo, siendo mayor el compromiso en la mujer en quién el efecto adverso sobre la DMO de cadera es más rápido. (26)

Se describen efectos negativos del tabaquismo sobre el sistema inmune con reducción de los linfocitos B. Probablemente la depleción de esos linfocitos en la médula ósea podría influir en la funcionalidad de LRP5, integrante de la vía canónica de Wnt/ β -catenina, reguladora del metabolismo óseo. (28)

Un estudio coreano ha demostrado que los fumadores pasivos, aquellos que conviven con familiares que fuman más de 20 cigarrillos diarios, tienen menor DMO con un incremento del riesgo de padecer osteoporosis. Este riesgo, según este estudio, es alto en raquis y en cadera, el Odds Ratio ajustado (aOR) en raquis es = 5.4; IC 95% 1.04-28.4 y en cuello femoral: aOR = 4.35; IC 95% 1.07-17.68. Concluyen que sería muy importante identificar a los individuos fumadores pasivos vulnerables. (29)

Experimentos in vivo con ratas demostraron que las alteraciones del tabaquismo no parecen ser producidas por la nicotina. A estos animales se les administró nicotina con el agua de bebida en dosis altas y bajas y no presentaron alteraciones en la DMO respecto del grupo control. Por lo tanto pareciera deberse a otra sustancia tóxica presente en el cigarrillo. (30)

Respecto del alcohol, su consumo está ampliamente difundido en el mundo entero sin ser un nutriente esencial. Se describen algunos efectos beneficiosos en el hueso con el consumo de pocas cantidades pero los resultados son controvertidos. Actualmente la ingesta de alcohol se ha incrementado especialmente en grupos muy jóvenes, cuyos resultados a largo plazo son desconocidos. (31) El abuso de alcohol se asocia a osteoporosis y sarcopenia.

La ingesta se define como leve si el consumo de alcohol etílico es de 1-10 g/día, moderado cuando oscila entre 11-30 g/d y alto si supera 30 g/día. (31)

Las acciones del alcohol sobre el hueso pueden ser directas e indirectas. (31) Dependen de la edad, del sexo, del estado hormonal y del tipo de bebida, ej vinos o cervezas aportan diferentes tipos de siliconas o polifenoles. Los efectos adversos se presentan con el consumo de más de 4 vasos por día.

Las acciones directas del excesivo consumo de alcohol sobre las células óseas determinan disminución de la masa y de la resistencia ósea. Es debido a modificaciones en el número y la actividad de osteoblastos y osteoclastos e incremento de la apoptosis de osteocitos; al stress oxidativo y a la modulación de las vías wnt. En animales de experimentación se ha demostrado aumento en el acúmulo de grasa en la médula ósea. (32) Figura 3

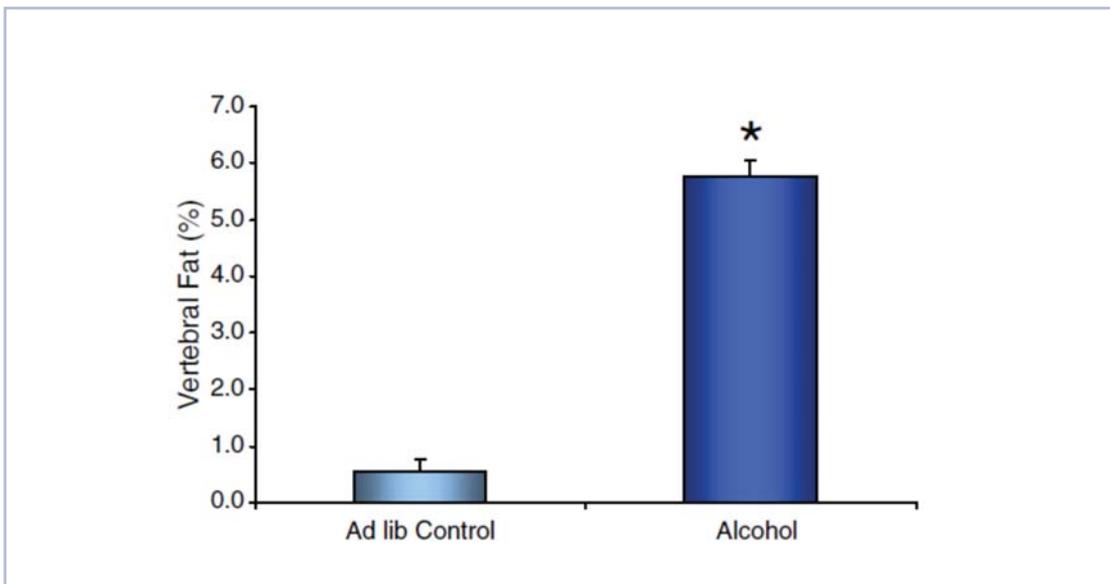


Fig 3: Efecto del alcohol sobre la adiposidad de la médula ósea en ratas alimentadas durante 12 semanas al libitum vs con alcohol. * $p < 0.05$. Maddalozzo GF et al. Osteoporos Int 2009; 20: 1529-1538.

Entre los efectos indirectos del alcoholismo está la malnutrición, la falta de ejercicios, los cambios hormonales que contribuyen al deterioro de la masa ósea y el mayor riesgo de caídas en adultos mayores. Afecta además a los esteroides sexuales que contribuyen a incrementar el remodelado. (31) Figura 4

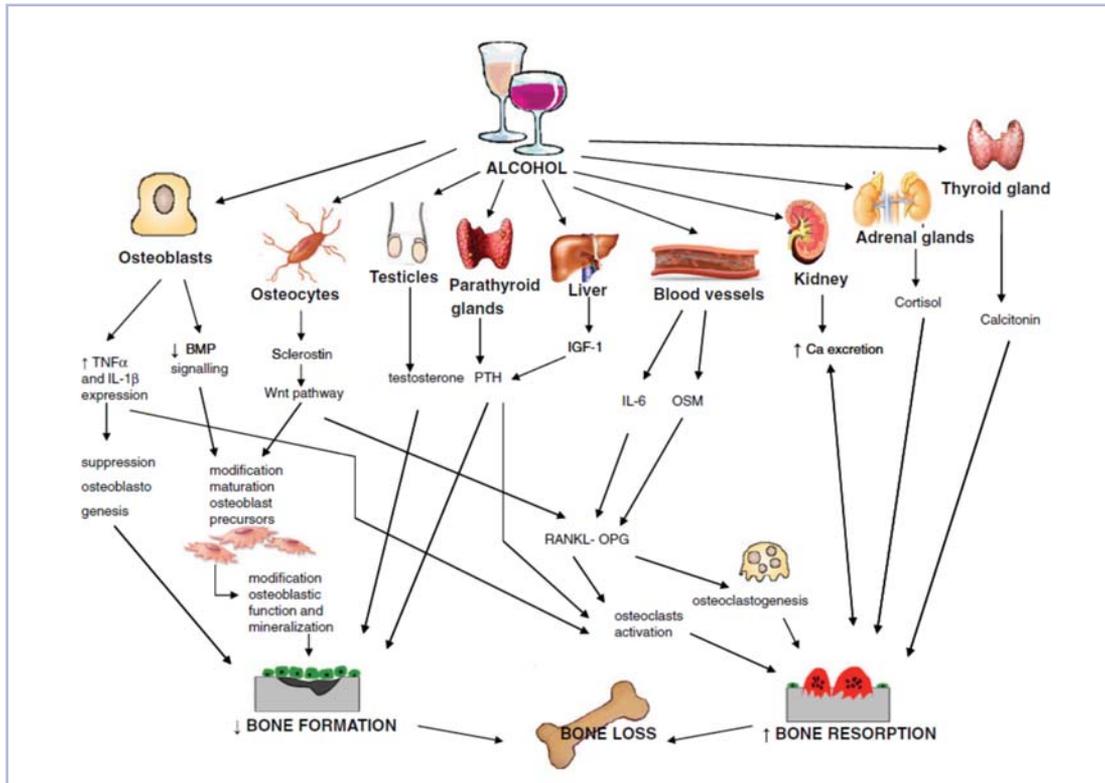


Fig 4: Mecanismos de pérdida ósea en los grandes bebedores de alcohol. Maurel DB et al. Osteoporos Int 2012; 23: 1-16.

En la evaluación de la microarquitectura de pacientes alcohólicos se describe disminución del espesor cortical, del volumen y espesor trabecular, aumento de resorción y menor formación ósea.

En los individuos que se abstienen de tomar, por lo menos 6 meses, hay recuperación de los niveles de osteocalcina y vitamina D con mejoría de la masa ósea, probablemente relacionados con la mejor alimentación y mayor actividad física. (31)

El límite para la salud ósea es un vaso por día para la mujer y dos para el varón.

Los expertos argentinos recomiendan para las mujeres menopáusicas, en riesgo de osteoporosis, no más de 7 bebidas alcohólicas por semana (1 bebida = 120 ml de vino, 30 ml de licor o 260 ml de cerveza). (5)

Mantener exposición solar adecuada para generar Vitamina D

La vitamina D es esencial para la absorción del calcio y fósforo a nivel intestinal y para asegurar la adecuada concentración del producto en los sitios de mineralización. Esta vitamina puede ingresar a partir de la dieta o sintetizarse en la piel por efecto de los rayos ultravioletas. La síntesis puede disminuir por el cambio en la dieta, por el uso de pantallas solares, por la edad y por la estación del año, siendo menor en invierno cuando se acompaña de incremento de PTH. El color de la piel es otro factor importante porque la melanina es un bloqueante solar natural y por ello los individuos de piel oscura necesitan mayor exposición. En los individuos añosos hay menor generación porque disminuye el precursor cutáneo (7 dehidrocolesterol), porque tienen menos actividad al aire libre y poseen menor número de receptores intestinales o existe resistencia de los mismos. (16) Los individuos mayores de 70 años expuestos a una dosis eritematosa mínima generan menos del 30% de vitamina D3 que un joven ante igual radiación solar. (33) Se considera que *“la exposición de brazos y piernas, 5 a 30 minutos, dependiendo de la latitud, del momento del día, de la estación del año, de la pigmentación de la piel, entre las 10 y 15 horas, 2 veces por semana es suficiente para generar adecuada cantidad”* de vitamina D3. (34)

Los individuos mayores y aquellos que tengan contraindicada la exposición solar necesitarán suplementación medicamentosa.

La dosis de vitamina D recomendada por el Instituto de Medicina (IOM) para adultos mayores es de 800 UI/día. Están basadas en los efectos sobre la DMO y el riesgo de fractura. IOM considera que un promedio de 50 nmol/L (20 ng/ml) satisfacen las necesidades del 97.5% de la población. No hay consenso en la comunidad médica sobre cuál es la concentración adecuada. (18) Los expertos argentinos recomiendan, como óptimos, niveles séricos mayores de 30 ng/ml y realizar el control bioquímico a los 3 meses de iniciada la suplementación. (5)

La medición del nivel sérico de 25-OH vitamina D es el mejor indicador del estado de la misma porque refleja la ingesta dietaria y la generación a partir de la piel. (35)

La suplementación aumenta los niveles en forma inversa a los valores basales. A bajos niveles, por cada 40 UI administradas se incrementa la concentración en 0.48 ng/ml, en tanto a niveles más altos, ej 28 ng/ml, el incremento es de 0.28 ng/ml. (18) Puede suplementarse con colecalciferol (D3) o ergocalciferol (D2) de origen animal y vegetal respectivamente. Durante muchos años se las ha considerado equipotentes y en la actualidad es un tema de debate. Un trabajo reciente administrando 2.000 UI/día de D2 y D3 a voluntarios jóvenes encontró mayores concentraciones de 25OH si se aportaba D3. Por lo tanto se la considera de elección para la suplementación. (36)

Los niveles tóxicos son raros y se encuentran con ingestas superiores a 50.000 UI/día llevando la concentración plasmática a más de 150 ng/ml capaz de desarrollar hipercalcemia e hiperfosfatemia. (34) Recientemente se ha evaluado la mortalidad en relación a las concentraciones de vitamina D demostrándose mayor incidencia de muertes con valores superiores a 60 ng/ml e

inferiores a 20 ng/ml. (37) Si bien es un estudio observacional, es importante considerar que los niveles muy elevados son potencialmente tóxicos y, de igual manera que para otras drogas, el rango terapéutico para vitamina D describe una curva en "U". Fig 5.

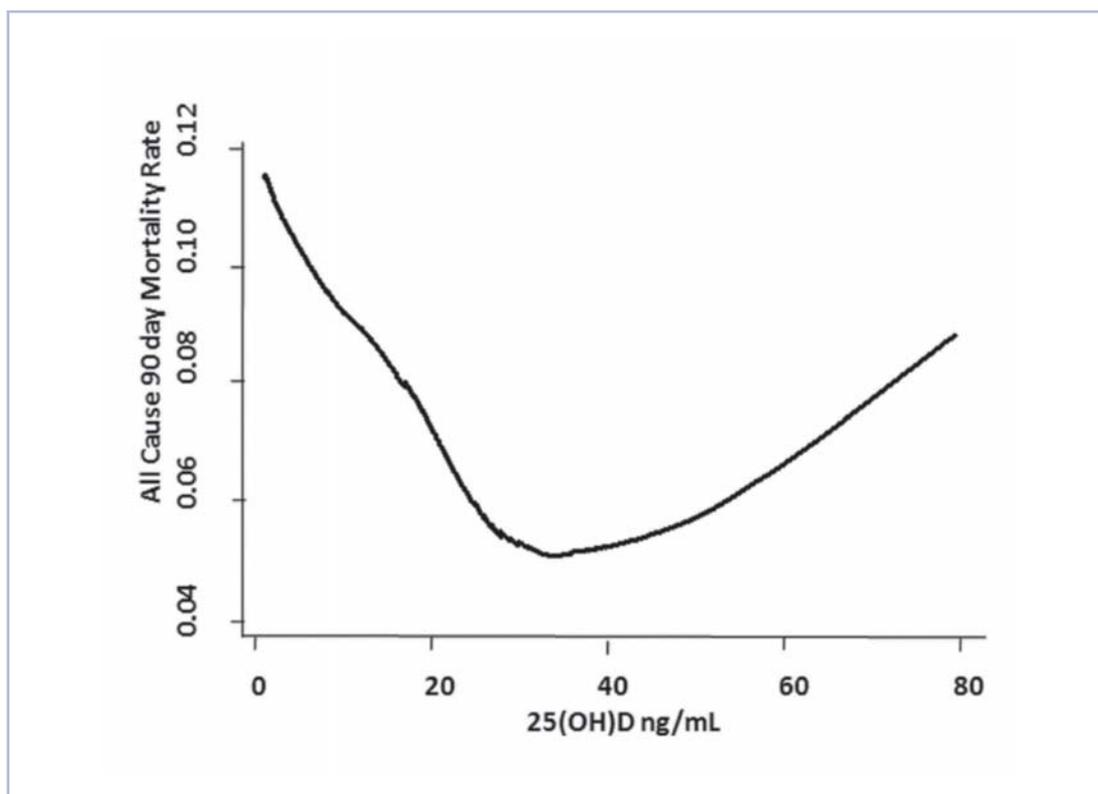


Figura 5: Concentración de vitamina D vs mortalidad. Los valores corresponden a concentraciones prehospitales y la mortalidad a los 90 días de internación. Amrein K et al. Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1461-1469.

También recientemente se ha descrito la curva en "U" para la concentración de vitamina D y el riesgo de fracturas en varones de 70 años o más, siendo mayor el riesgo para concentraciones bajas y altas. (38) Por lo tanto pareciera existir un rango de concentraciones saludables de vitamina D.

Vitamina D tiene otros efectos extraesqueléticos que no son motivo de esta revisión.

Prevenir las caídas

El 90% de las fracturas se asocian a caídas y guardan estrecha relación con la debilidad muscular. (39) El 40-50% de los individuos mayores de 80^a presentan una caída por año. Ello ocasiona injurias serias en el 10-15% de los casos y fracturas de cadera en el 1-2%. El 10-32% de las caídas son recurrentes. La frecuencia de caídas es 3 veces más elevada en los individuos institucionalizados y tienen 10 veces más injurias serias. En más del 30% de los casos, sobretudo en individuos muy añosos, por la imposibilidad de levantarse y por permanecer tendidos más de 1 hora en el piso, aparecen complicaciones asociadas: deshidratación, hipotermia, rabdomiolisis, determinando elevada morbimortalidad. (40) Aunque no se acompañen de injurias, las caídas determinan un importante impacto psicológico como temor a nuevas caídas, pérdida de la confianza, temor a la dependencia, aislamiento social, depresión y por supuesto mayor incidencia de nuevas caídas. (40)

Los factores que predisponen a las caídas pueden ser extrínsecos o intrínsecos. Entre los intrínsecos se destacan el antecedente de caídas previas, la debilidad muscular, las alteraciones en la marcha y el equilibrio, en la visión, los mareos, la depresión, el bajo índice de masa corporal, el dolor musculoesquelético crónico, la incontinencia urinaria, el sexo femenino y ser mayor de 80 años. (40) Entre los factores extrínsecos más comunes están las alfombras sueltas, la falta de iluminación adecuada y las diferentes medicaciones, especialmente benzodiazepinas. El riesgo de caída también está incrementado en aquellos adultos mayores que manifiestan incapacidad de hablar mientras caminan. El riesgo puede ser evaluado mediante diferentes test y mejorar con el entrenamiento adecuado. (40)

Los programas de ejercicios para mejorar el balance y el equilibrio deben ser supervisados porque pueden incrementar las oportunidades de caídas. Se recomiendan ejercicios como Tai chi para mejorar la fuerza, el balance y el equilibrio. Se destaca que no tienen efectos sobre la DMO. (39)

También los ejercicios acuáticos en piletas son apropiados para mejorar el balance y la fuerza muscular, sobre todo en personas muy añosas. Las ondas del agua, generadas por los movimientos de las personas, cambian el centro de gravedad y hacen difícil mantenerse estable, estimulando el trabajo muscular del tronco para controlar el balance. Se ha demostrado que los individuos que realizan ejercicios en el agua tienen menos caídas y mejoran las variables neuromusculares como la flexibilidad, la postura unipedal y la fuerza muscular. (41)

Un estudio reciente evaluó el riesgo de fracturas no vertebrales y la disminución de la DMO en individuos con y sin historia de caídas. Hubo asociación entre la pérdida de masa ósea y las fracturas en los individuos sin antecedentes de caídas. La disminución de la DMO contribuyó menos a las fracturas en los individuos que se caen frecuentemente, destacando la importancia de las caídas. (42) Por lo tanto, es una acción terapéutica muy importante identificar a los individuos en riesgo e iniciar las medidas adecuadas para evitarlas.

Tratamiento farmacológico para la osteoporosis

Las drogas disponibles para el tratamiento de la osteoporosis pueden dividirse en 2 grandes grupos: anticatabólicas (inhibidoras de la resorción) y anabólicas (estimulantes de la formación ósea).

En el grupo de las anticatabólicas, las de mayor uso e indicadas como de primera línea para el tratamiento están los bisfosfonatos. También en el grupo anticatabólico está la calcitonina, los estrógenos y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

Dentro de los anabólicos óseos se encuentra teriparatide (PTH 1-34) y romozosumab aún en investigación.

Finalmente una droga de acción mixta, anticatabólica y anabólica, es el ranelato de estroncio.

Estrógenos

Desde las primeras publicaciones de Fuller Albright en 1947 hasta la actualidad, los estrógenos han demostrado ser muy efectivos para inhibir la pérdida de masa ósea, incrementar la DMO y disminuir la incidencia de fracturas. Estas observaciones iniciales fueron confirmadas por estudios randomizados y controlados como WHI (Women's Healthy Initiative) que demostró que estrógenos conjugados solos (0.625 mg/d) o en combinación con progesterona (medroxiprogesterona 2.5 mg/d) disminuían 39% y 34% la incidencia de fractura de cadera respectivamente, aún en pacientes con muy bajo riesgo de fractura. (43, 44)

Debido a que los efectos adversos superaban a los beneficios, su uso disminuyó marcadamente. En la actualidad pareciera estar cerrándose nuevamente el círculo de las indicaciones quedando reservados para mujeres jóvenes con síntomas menopáusicos y que no hayan transcurrido más de 10 años de menopausia. (45) Figura 6



Figura 6: Sugerencia del uso de estrógenos antes de WHI hasta el presente. Adaptado de Lobo RA. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1771-1780.

Algunos estudios actuales han evidenciado que las mujeres con marcados síntomas menopáusicos presentaban marcadores de resorción más elevados y tenían menor DMO. (46) Estaría relacionado con efectos de FSH, incremento de cortisol o disminución de inhibina B. (46)

En un estudio de biopsias óseas de mujeres tratadas durante corto tiempo con estrógenos transdérmicos se evidenció menor nivel de esclerostina circulante y menor RNAm de la misma en el hueso. (47) Esto podría ser considerado como expresión del efecto estrogénico protector óseo, como anti-resortivo, y también con una probable actividad positiva sobre la formación ósea. En el mismo estudio se observó disminución de algunos genes de inflamación, sugiriendo que los estrógenos mejoran la función de los osteoblastos. (47)

Los estudios más importantes fueron realizados con estrógenos conjugados por vía oral. Faltan estudios randomizados para establecer la efectividad de otras vías y la utilidad de dosis bajas. La suspensión de los estrógenos desencadena una pérdida ósea rápida, indicando la necesidad de otro tratamiento. (48) El riesgo de fractura, al suspenderlos, es similar al previo.

Una alternativa de tratamiento es la tibolona. Esta droga es un regulador selectivo de la actividad estrogénica tisular (STEAR) y tiene una acción compleja porque exhibe efecto de estrógenos, progestágenos y andrógenos muy débiles. Es indicada para alivio de los síntomas menopáusicos y para la osteoporosis.

El estudio LIFT (Long-term Intervention on Fracture with Tibolone) mostró que reduce la incidencia de fracturas vertebrales y posiblemente de Cáncer de colon, pero incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes mayores con osteoporosis. (49) Por lo tanto, al igual que los estrógenos puros, tiene un límite de edad para su administración.

Tibolona no aumenta la densidad mamaria y se ha descrito que produce menor incidencia de carcinoma mamario, probablemente por modificaciones en los metabolitos locales. (49) No obstante en el estudio LIBERATE (Livial Intervention Following Breast cancer: Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoint) las mujeres con antecedente de cáncer de mama tratadas con 2.5 mg diarios de tibolona, mejoraron la DMO pero tuvieron más recidiva de la neoplasia y esto fue mayor cuando se administraba a pacientes con elevada DMO. (50) Por lo tanto, la conclusión es no administrar tibolona a pacientes con enfermedad mamaria maligna porque aumenta la recurrencia.

El raloxifeno, ejemplo clásico de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), es usado en dosis de 60 mg/d. Mejora discretamente la DMO y disminuye la incidencia de fracturas vertebrales sin acción sobre la cadera. Este compuesto se une a los receptores de estrógenos activando las vías estrogénicas en algunos tejidos y bloqueándolas en otras. (51) La falta de reducción de fractura de cadera y otras fracturas periféricas y sus efectos adversos (trombosis venosas y tromboembolismo) han reducido su uso. (51)

Se han estudiado otros agonistas/antagonistas de los receptores estrogénicos. Actualmente el bazedoxifeno combinado con estrógenos pareciera ser el compuesto ideal porque tiene el efecto de los estrógenos para el alivio de los síntomas menopáusicos y la preservación del hueso y la protección de los SERMs sobre la mama y el endometrio. (52)

Este nuevo grupo de drogas se conoce como complejo estrogénico tejido selectivos (TSEC). El primero en investigarse fue bazexodifeno (BZA) combinado con estrógenos conjugados equinos (EC). La eficacia de esta combinación fue evaluada en un estudio randomizado en pacientes menopáusicas jóvenes demostrando que BZA 20 mg/d + CE 0.45 mg/d o 0.625 mg/d producían escasa hiperplasia de endometrio, tenían efecto positivo sobre la DMO y los marcadores de remodelado. Podría ser, por lo tanto, una terapia efectiva en mujeres menopáusicas con útero intacto para prevenir la pérdida de masa ósea y evitar los síntomas menopáusicos. (52)

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son un grupo de compuestos sintéticos análogos del pirofosfato, inhibidor natural de la mineralización. Son considerados de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis. Pueden clasificarse en 2 grandes grupos: nitrogenados y no nitrogenados dependiendo de la presencia o no de nitrógeno. En Argentina disponemos de los nitrogenados.

En la estructura química de los bisfosfonatos, el átomo de oxígeno, característico del pirofosfato, ha sido reemplazado por un carbono unido a dos fosfatos. Esta modificación los hace resistentes a la degradación y permite su uso clínico. Tienen dos cadenas laterales (R1 y R2), variables, que determinan los diferentes tipos de compuestos y su potencia. (53)

La cadena R1 determina la afinidad de su unión a los cristales de calcio. En tanto la cadena R2 establece la potencia y el mecanismo de acción. Figura 7

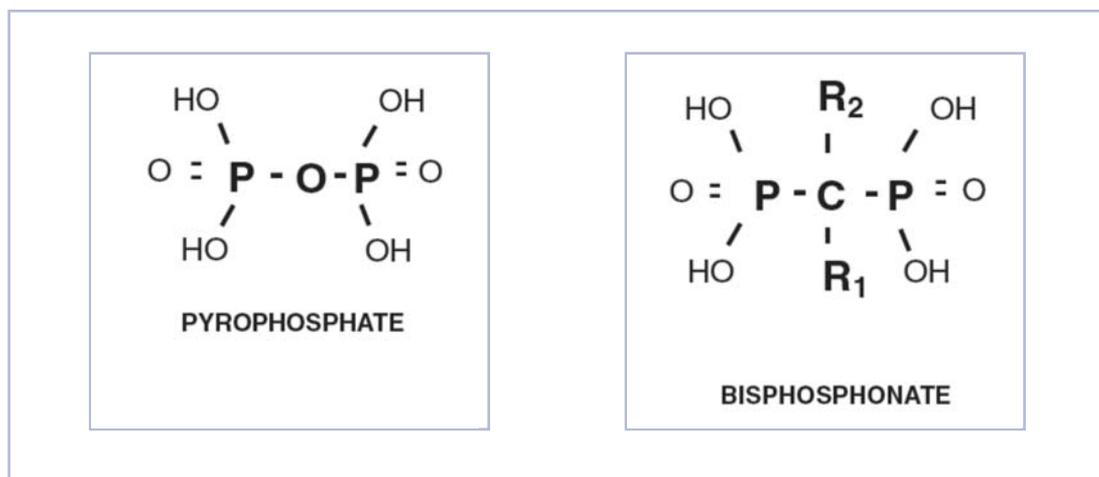


Figura 7: Estructura del pirofosfato y de los bisfosfonatos germinales. Papapoulos SE. Primer 2013

Tienen muy escasa absorción intestinal (1-2%) y por ello hay que administrarlos en ayunas. Una vez ingresados a la circulación son captados por el hueso, aproximadamente el 50%, depen-

diendo del estado metabólico óseo. La estructura P-C-P le confiere la posibilidad de unirse a los cationes divalentes como el calcio y por eso son extraídos rápidamente de la circulación. (54) El remanente no fijado al hueso es eliminado por riñones, sin metabolizarse.

Los bisfosfonatos unidos a la superficie mineral, particularmente en los sitios de remodelado activo, son liberados durante la resorción osteoclástica e incorporados dentro de los osteoclastos por endocitosis. (54) En el interior de los osteoclastos los bisfosfonatos no nitrogenados se convierten en análogos tóxicos del ATP que inhiben la resorción y determinan la apoptosis de los osteoclastos. En tanto los nitrogenados inhiben la enzima farnesil pirofosfato sintetasa de la vía del mevalonato, necesaria para la prenilación de pequeñas proteínas. Como consecuencia se altera el citoesqueleto del osteoclasto, disminuye su función y sufre apoptosis. (53)

Los bisfosfonatos permanecen en el hueso por tiempo muy prolongado, más de 10 años. Papapoulos ha demostrado que la excreción de pamidronato en la orina de mujeres jóvenes continúa 8 años luego de suspendido el tratamiento. (53) Esa liberación ósea lenta explicaría la persistencia de los efectos y sería la base para las "vacaciones" de tratamiento con estas drogas. La reversión de los efectos depende de las propiedades del bisfosfonato, especialmente de su capacidad de unirse al cristal. La potencia de unión depende del tipo de bisfosfonato. Figura 8.

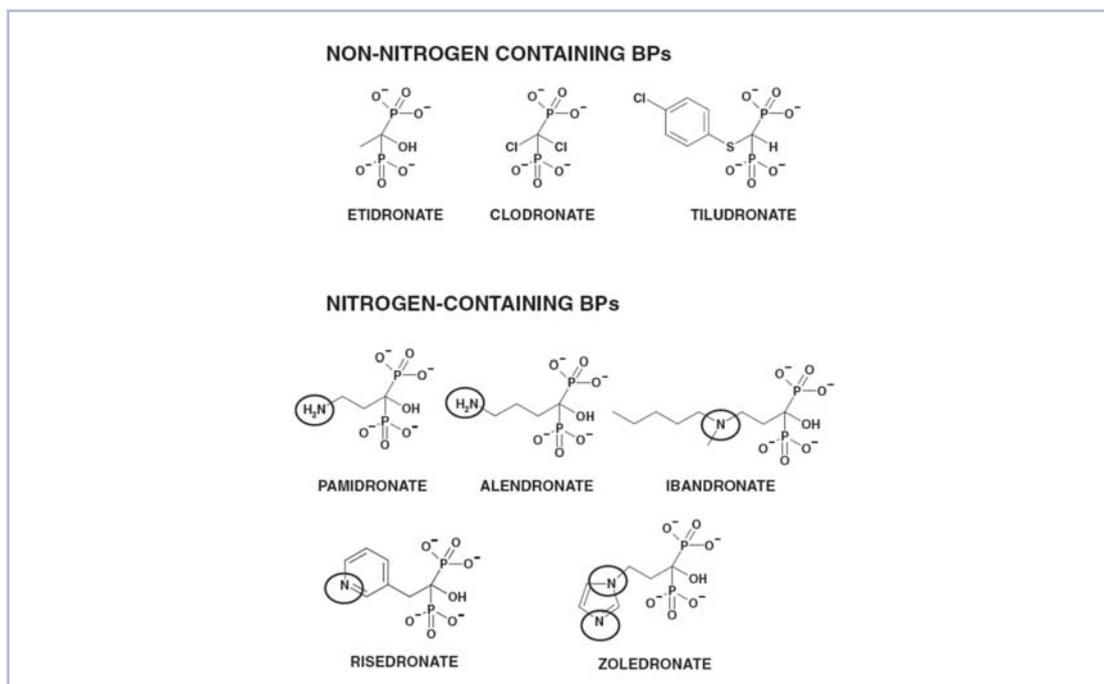


Figura 8: Estructura de los bisfosfonatos usados en la clínica. Papapoulos SE. Primer 2013.

Tratamiento de la Osteoporosis Primaria

La potencia de los bisfosfonatos nitrogenados, los más usados, depende de la capacidad de unirse a la matriz mineral y de la inhibición de los osteoclastos. En orden decreciente la capacidad de unión al mineral óseo es: zoledrónico > alendronato > ibandronato > risedronato. Similarmente el grado de inhibición de la farnesil pirofosfato sintetasas, en orden decreciente, es zoledrónico > risedronato > ibandronato > alendronato. (55) El pamidronato, muy usado, no ha sido aprobado para osteoporosis.

Pueden administrarse por vía oral o endovenosa.

Todos los bisfosfonatos orales (alendronato, risedronato, ibandronato, todos aceptados y disponibles en Argentina) disminuyen la incidencia de fracturas vertebrales entre el 35-65%. Este efecto en general es evidente al año de tratamiento excepto para risedronato que demostró disminución de fracturas vertebrales a los 6 meses, según un análisis post hoc. (53)

Alendronato fue aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en 1995. La dosis diaria inicialmente investigada fue de 10 mg, equiparada luego a los 70 mg semanales actualmente usados para favorecer la adherencia al tratamiento. Esta droga, al igual que los demás bisfosfonatos, disminuye los marcadores de remodelado y aumenta la DMO. Los estudios iniciales demostraron que las fracturas vertebrales clínicas se redujeron en 50%. Las fracturas no vertebrales y las de cadera también se redujeron. (Figura 9) La reducción fue mayor si los pacientes presentaban osteoporosis densitométrica.

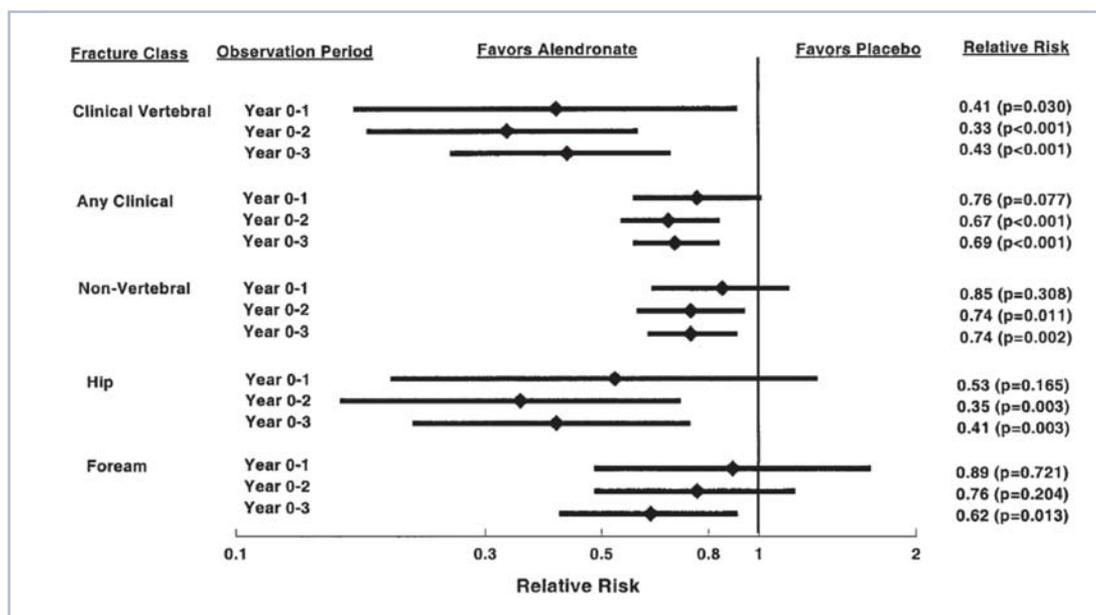


Figura 9: Reducción de fracturas durante el 1°, 2° y 3° año de tratamiento con alendronato en mujeres con fracturas vertebrales previas o con DMO en cuello femoral inferior a -2.5. Adaptado de Black et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-4124.

Un meta-análisis de Cochrane demostró reducción de las fracturas no vertebrales, en mujeres con osteoporosis, para alendronato 23% (RR 0.77; 95% IC 0.74-0.94) en tanto con risedronato 20% (RR 0.80; 95% IC 0.72-0.90). La reducción para fractura de cadera fue con alendronato 53% (RR 0.47; 95%IC 0.26-0.85) y con risedronato 26% (RR 0.74 95% IC 0.59-0.94). (53)

Alendronato es administrado por vía oral en dosis de 70 mg semanales; risedronato, 35 mg semanales ó 150 mg mensuales, ibandronato 150 mg mensuales. Las dosis deben ser administradas en ayunas con abundante cantidad de agua para evitar los efectos adversos digestivos. Recientemente se han publicado los datos preliminares del desarrollo de una cubierta entérica para risedronato con lo cual se eliminaría la necesidad del ayuno. (57)

Los bisfosfonatos disponibles para administración intravenosa son pamidronato, ibandronato y ácido zoledrónico. Este tipo de administración es ideal para los pacientes con problemas digestivos y, además, ayuda a resolver el problema del cumplimiento y la persistencia con la medicación, factores importantes en el tratamiento de osteoporosis caracterizado por el alto índice de abandono. El ácido zoledrónico es el bisfosfonato más potente y tiene la ventaja de una única administración anual favoreciendo la adherencia al tratamiento. La dosis de 5 mg disminuye los marcadores de remodelado e incrementa la DMO. Luego de 3 años consecutivos de 5 mg, el estudio HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) verificó 70% de descenso en las fracturas vertebrales morfométricas y 41% de las fracturas de cadera. Las no vertebrales, todas las fracturas clínicas y las vertebrales clínicas se redujeron en 25%, 33% y 77% respectivamente. (58) Figuras 10 y 11

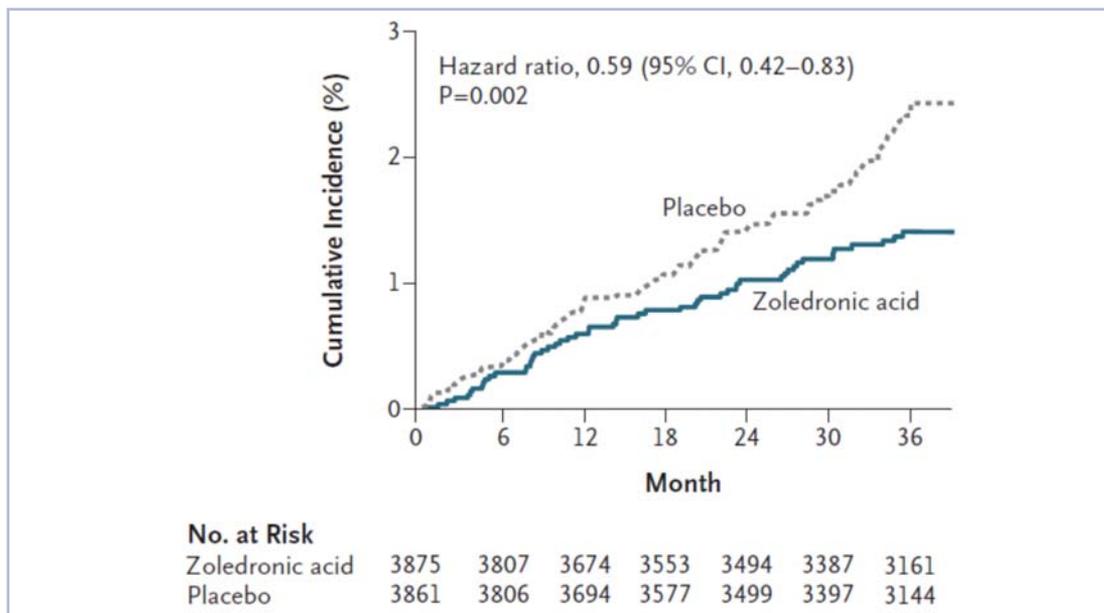


Figura 10: Disminución de la incidencia de fractura de cadera luego de 3 años de tratamiento con zoledrónico 5 mg anuales. Black D et al. N Engl J Med 2007; 356: 1809-1822.

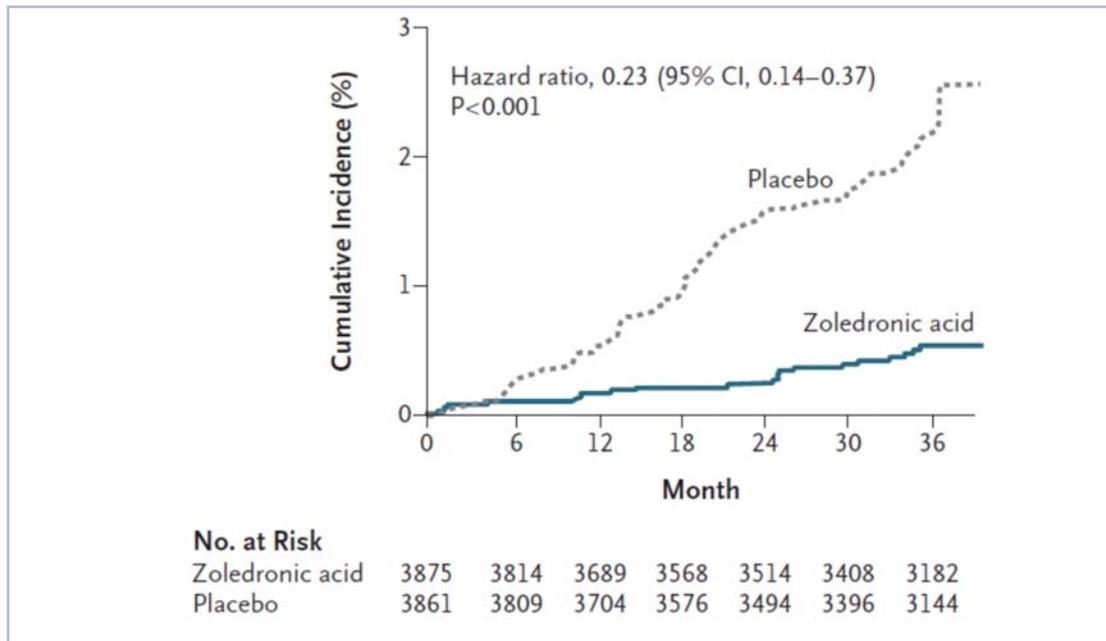


Figura 11: Disminución de la incidencia de fracturas vertebrales clínicas luego de 3 años de tratamiento con zoledrónico 5 mg anuales. Black D et al. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-1822.

El tratamiento con 5 mg de zoledrónico, a los 90 días de una fractura de cadera por bajo impacto, disminuyó la incidencia de nuevas fracturas y mejoró la sobrevida. (59) Recientemente se ha publicado que una dosis de 5 mg de ácido zoledrónico tiene efecto beneficioso prolongado, más de un año, sobre la DMO, los marcadores de remodelado y la incidencia de fracturas. (60) (Figura 12 y 13). Esto guardaría relación con la liberación lenta de los bisfosfonatos a partir del hueso, considerando la alta afinidad de zoledrónico por el mineral.

En el estudio de extensión de tratamiento con alendronato (FLEX) por otros 5 años más luego de haber completado los 5 años previos, se evidenció que la incidencia de fracturas vertebrales fue mayor en quienes habían suspendido versus los que continuaron 10 años. (61) Estos hallazgos son totalmente diferentes a otras drogas como estrógenos, SERM, odanacatib, denosumab con las cuales los efectos sobre DMO y laboratorio se pierden rápidamente al suspender el tratamiento.

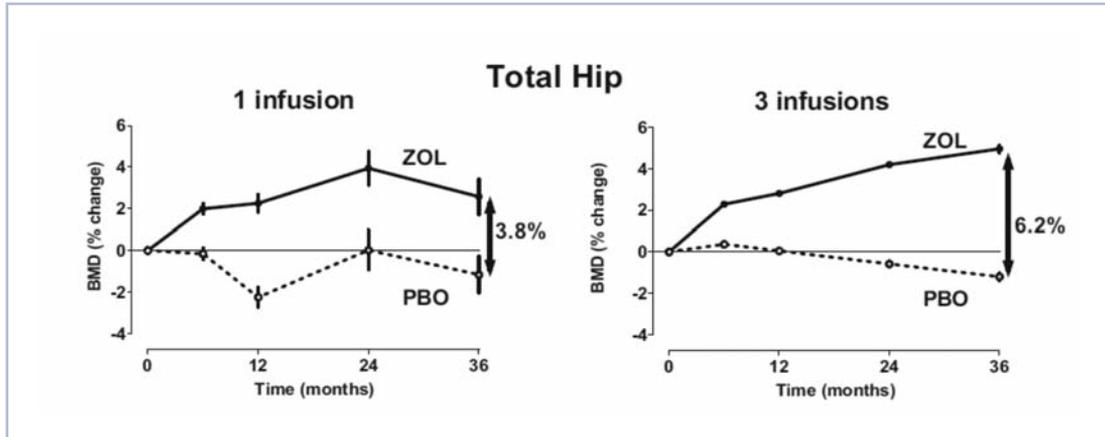


Figura 12: Efecto sobre la DMO de cadera total luego de una sola infusión de 5 mg de zoledrónico y 3 dosis anuales consecutivas de 5 mg. Reid IR et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 557-563.

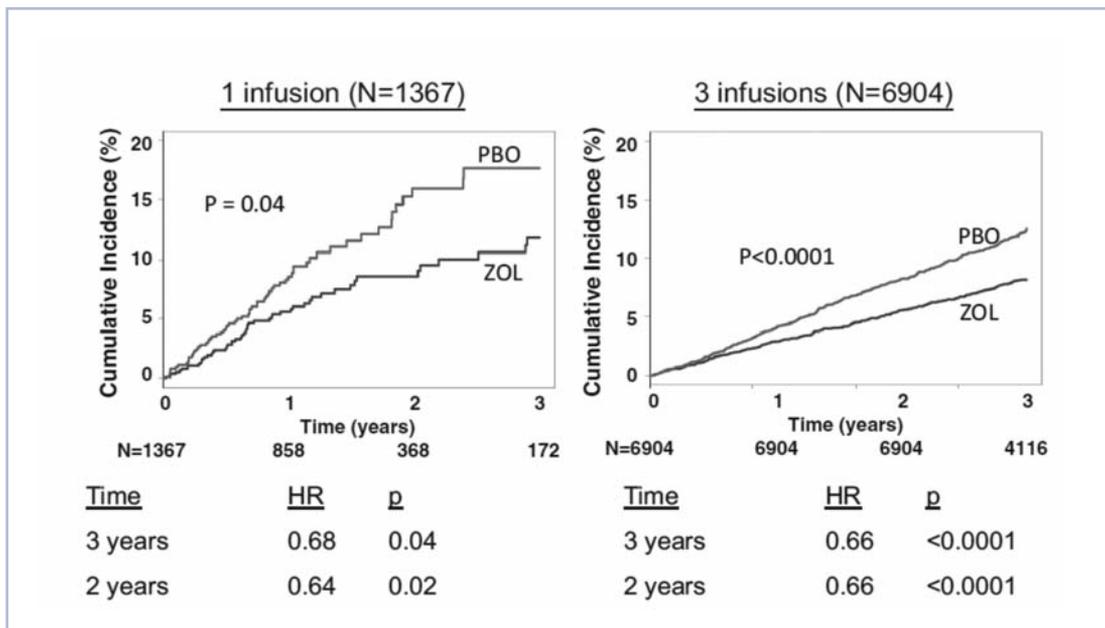


Figura 13: Incidencia anual de todas las fracturas en pacientes tratados con 1 sola dosis anual de 5 mg de zoledrónico y otros con al menos 3 dosis consecutivas de 5 mg anuales. Reid IR et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 557-563.

La administración endovenosa de ibandronato (2 mg cada 2 meses o 3 mg cada 3 meses) demostró similares efectos que la administración oral. Hubo disminución de los C-telopéptidos (CTX) e incremento en la DMO. (62) El aumento en la DMO de raquis fue 5.1% con 2 mg cada 2 meses, 4.8% con 3 mg cada 3 meses y 3.8% con 2.5 mg orales diarios. Todos los grupos disminuyeron CTX. Al cabo de 5 años, la DMO de la columna incrementó 8.2% y 8.1% con 2 mg cada 2 meses y 3 mg EV cada 3 meses respectivamente. En tanto en cadera total durante el mismo período se verificó incremento de 3.0% y 2.8% con los mismos esquemas. (63)

En un meta-análisis de 8700 pacientes con ambos regímenes de ibandronato EV, se verificó reducción de 30-38% de fracturas no vertebrales y 28% de las fracturas clínicas. (63) Las evidencias son concluyentes con esta droga sobre la reducción de fracturas vertebrales, son limitadas para las fracturas no vertebrales y no se ha demostrado reducción de fractura de cadera. (63) Las Guías Argentinas recomiendan **iniciar el tratamiento** para la osteoporosis con bisfosfonatos orales, considerados como drogas de primera línea. En casos especiales recurrir a la vía endovenosa. (5)

El **tiempo de tratamiento** con bisfosfonatos depende de la gravedad de la enfermedad. Debido a que los mismos se acumulan en el hueso y al ser suspendidos todavía tienen alguna eficacia antifractura, se consideró la posibilidad de vacaciones. La duración del tratamiento y de las vacaciones se basará, por lo tanto, en el riesgo de fractura y en la farmacocinética del bisfosfonato usado. Para aquellos pacientes con osteoporosis densitométrica sin fracturas, luego de 5 años de tratamiento continuo, se podrá indicar suspensión del mismo. Las vacaciones pueden durar mientras la densitometría se mantenga y no aparezcan fracturas. (64)

Los pacientes de alto riesgo pueden ser tratados durante 10 años y las vacaciones serán 1 ó 2 años solamente o puede indicarse otro tratamiento, diferente al bisfosfonato durante este tiempo. (64) El tratamiento debe ser individualizado dado que no hay suficiente evidencia sobre la suspensión. Habrá que hacer el seguimiento clínico por la posibilidad de aparición de nuevas enfermedades crónicas que aumentan el riesgo; se deberá controlar la DMO y evaluar la talla anualmente. En caso de que exista descenso de estatura superior a 2 cm, en forma aguda o desde el control previo, se deberán adquirir imágenes de la columna por la posibilidad de nuevas fracturas vertebrales. (65)

Una de las enfermedades que aumenta el riesgo de fractura es la insuficiencia renal crónica. Es conocido que los individuos con clearance de creatinina inferior a 60 ml/min tienen mayor riesgo de fractura de cadera. También sabiendo que los bisfosfonatos se excretan por vía renal, se tendrá en cuenta el clearance de creatinina al momento de indicarlos. La FDA (Food and Drug Administration) ha establecido que cuando el clearance de creatinina está por debajo de 35 ml/min no es recomendable administrar zoledrónico ni alendronato, en tanto para ibandronato y risedronato el clearance limitante es de 30 ml/min. (66)

Las vacaciones podrían programarse en base al bisfosfonato recibido y su afinidad por la hidroxapatita. Alendronato y zoledrónico son los de mayor afinidad y mayor tiempo de unión, en

tanto risedronato es el de menor afinidad y muy corto período de unión. Los estudios FLEX y la extensión de HORIZON demostraron que 5 y 3 años de tratamiento con alendronato y zoledrónico respectivamente fueron seguros y que la suspensión, por otro período similar, brindaba protección residual contra las fracturas vertebrales, aunque los pacientes de alto riesgo podrían beneficiarse con la continuación del tratamiento. (67, 68) Otro estudio demostró la suspensión de risedronato luego de 3 años de tratamiento, determinaba la pérdida de DMO al año de suspendido. (67)

La discontinuación del tratamiento no puede ser considerada para los pacientes con fracturas recientes o para quienes reciban otros tratamientos distintos a los bisfosfonatos. (69)

Cuándo retomar la medicación luego de las vacaciones no está establecido. Una decisión empírica podría ser luego de 1-3 años cuando los marcadores, fundamentalmente C-telopéptidos, retornan al valor medio del adulto joven normal. Esta propuesta no tiene evidencia científica y se basa en opinión de expertos. (70) Recientemente un grupo de trabajo de la Sociedad Americana de Investigación en Metabolismo Mineral y Óseo (ASBMR) consideró que los pacientes de bajo riesgo pueden suspender el tratamiento luego de 5 años de bisfosfonatos orales y 3 años de zoledrónico IV. En tanto los de altos riesgo, aquellos que tengan edad avanzada, o T-score en cadera -2.5 , o alto riesgo clínico, o fracturas intratratamiento, deberán continuar el tratamiento durante 10 años. (71)

Efectos adversos de los bisfosfonatos

Síndrome tipo influenza o síndrome de fase aguda

Es un efecto adverso frecuente. Aproximadamente el 18% de los pacientes que reciben un bisfosfonato EV presentan estos síntomas (fiebre, cefaleas, artralgias, mialgias, decaimiento) que aparecen dentro de las 24-36 horas y tienen una duración de hasta 3 días. Los síntomas disminuyen hasta en un 50% con la administración de acetaminofén (500-1000 mg antes y luego de la infusión durante 24-48 horas). Muchas veces es causa de la suspensión del tratamiento. (70) En el estudio HORIZON, luego de la primera infusión de 5 mg de zoledrónico, el 31.6% de los pacientes presentaron algún síntoma de fase aguda, descendió a 6.6% luego de la segunda y a 2.8% en la tercera infusión. (58)

Los síntomas de este síndrome se deben al incremento de Interleukina 6 (IL-6), interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral beta (TNF- β). Estas citocinas causan inflamación y estimulan la producción hepática de varias proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide A sérico que pueden ser determinadas en sangre. (72)

El incremento de las interleukinas se debe al estímulo de los bisfosfonatos nitrogenados sobre los linfocitos T $\gamma\delta$. Los productos que se acumulan por la inhibición de la farnesil pirofosfato sin-

tetasa en los monocitos y en las células dendríticas producen la estimulación de los receptores $\gamma\delta$ de los linfocitos T. La vitamina D regula, de manera dosis dependiente, la unión de esos metabolitos a los receptores $\gamma\delta$ de los linfocitos T y la producción de INF- γ . Se describió correlación inversa entre el nivel de vitamina D y la incidencia del síndrome de fase aguda. Se demostró que las mujeres con vitamina D inferior a 30 ng/ml tenían una incidencia 3 veces superior de este síndrome. (72) Por lo tanto la vitamina D en valores adecuados regularía la función de las células T $\gamma\delta$ disminuyendo la producción de citokinas.

Irritación gastrointestinal

Las manifestaciones digestivas de los bisfosfonatos orales son muy frecuentes y representan la causa más común de falta de adherencia al tratamiento. (53) Pueden ser náuseas, vómitos, acidez y dolor abdominal entre otras. Algunas manifestaciones se evitan con la ingesta de importante cantidad de agua, un mínimo de 250 cc.

Se ha descrito esofagitis y úlceras esofágicas por irritación local por la droga. Recientemente se ha referido mayor incidencia de cáncer de esófago en pacientes tratados con bisfosfonatos orales, especialmente los nitrogenados. En un trabajo realizado en Oxford basado en la revisión de los diagnósticos de cáncer de esófago y consumo de bisfosfonatos en individuos mayores de 40 años, en una base de aproximadamente 6 millones de pacientes, se encontró mayor incidencia de cáncer de esófago con el consumo de más de 10 comprimidos y por más de 5 años. No hubo diferencia con el tipo de bisfosfonato, ni mayor incidencia de cáncer de estómago ni colorrectal. (73) Por otra parte Abrahamsen, en Dinamarca, no encontró asociación y en su revisión hubo menor incidencia de cáncer de esófago asociado al consumo de alendronato. (74) Ellos consideraron que este bisfosfonato disminuye la proliferación de queratinocitos esofágicos y que, además, por ejercer un efecto sobre la vía del mevalonato, interfiere con las señales intracelulares como k-Ras implicada en el desarrollo del cáncer esofágico. (74)

En una revisión más reciente en Estados Unidos evaluando pacientes mayores de 68 años, no se encontró asociación entre cáncer de esófago y bisfosfonatos. (75)

Por lo tanto el efecto de bisfosfonatos sobre el cáncer de esófago no está aún claro.

Síndrome ocular agudo

Es una manifestación poco frecuente y puede presentarse como conjuntivitis, iritis, escleritis, epiescleritis y queratitis. Puede ocurrir con bisfosfonatos nitrogenados o no. Se desconoce si es un efecto directo del bisfosfonato o depende de una enfermedad inflamatoria subyacente como la artritis reumatoidea, la enfermedad inflamatoria intestinal o la sarcoidosis entre otras. Un estudio ha evaluado la incidencia de enfermedades oculares agudas relacionadas con los bisfosfonatos y otras medicaciones para osteoporosis y no encontró diferencias. Estas reacciones eran más frecuentes en pacientes con enfermedades inflamatorias y neoplasias sugiriendo

que estas serían las causas determinantes. (76) La incidencia varía entre 0.046 - 1% y puede ocurrir desde las pocas horas de la administración hasta 3 años después, en término medio a las 3 semanas. (76)

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular ha sido inicialmente descrita con ácido zoledrónico. (58) Los análisis posteriores con alendronato, risedronato e ibandronato no hallaron este efecto adverso. (53,59) Se consideró, en base a una revisión reciente y meta-análisis de la literatura, que la administración EV se asociaba a fibrilación auricular con mayor frecuencia, probablemente por la marcada liberación de citocinas. (77) Dado el importante beneficio a nivel de fracturas, no está indicada, en base a la evidencia, la suspensión de los bisfosfonatos ante la presencia de riesgo cardiovascular.

Necrosis ósea de maxilares

La necrosis ósea por bisfosfonatos ha sido definida por The American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) como un área de hueso expuesto en la región máxilo-facial que no presenta curación luego de 8 semanas de diagnosticada y se desarrolla en pacientes que reciben o han recibido bisfosfonatos en ausencia de radiación local. (78) La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilo-Faciales (AAOMS) ha ampliado dicha definición y se refiere a osteonecrosis por medicación, no solamente bisfosfonatos, sino también por drogas antiangiogénicas que hayan sido recibidas en el momento de la lesión o previas y que se presenten con hueso expuesto en la cavidad oral o fístulas intra o extraorales de más de 8 semanas de duración, en ausencia de radioterapia local y enfermedad metastásica local. (78) Puede ocurrir también asociada a denosumab o en ausencia de medicación. Su asociación con bisfosfonatos se ha descrito por primera vez en 2003. Es más frecuente en pacientes con enfermedades malignas, en tanto en osteoporosis su incidencia es baja, 1:10.000 a 1: 100.000 pacientes. Incrementa con la duración del tratamiento y con el pobre estado de salud bucal. Los marcadores bioquímicos parecen no ser útiles para predecir esta situación, si bien un grupo de investigadores consideró que C-telopéptidos mayores a 150 pg/ml se asociaban a bajo riesgo. El cuadro podría prevenirse con la administración de antibióticos previos a una intervención odontológica y quizás con la realización de los procedimientos necesarios antes de iniciar con los bisfosfonatos. También se podrá evitar realizando un apropiado cierre de las heridas secundarias a una extracción. (78)

Esta patología se manifiesta en general con dolor local, edema de la mucosa, movilidad de los dientes, eritema, ulceración y parestesias que pueden aparecer un tiempo antes de la lesión. Existen factores de riesgo para desarrollarla como las enfermedades concomitantes (diabetes,

tabaquismo, EPOC, enfermedades malignas, tiroideopatías), drogas (corticoides, antiangiogénicos, bisfosfonatos, denosumab) y factores locales (mala salud bucal, inflamaciones locales, pobre higiene, extracciones, implantes y procedimientos odontológicos en el canal de la raíz entre otros). (78)

En la fisiopatología se consideran implicados a los linfocitos $\gamma\delta$, responsables de la liberación de interleukinas. Existiría un efecto directo de los bisfosfonatos o denosumab sobre ellos. También se propone la acción inhibitoria de los bisfosfonatos sobre los queratinocitos bucales, asociado a inflamación e infección local, al efecto supresor del remodelado y a la acción de antiangiogénesis y quizás a una predisposición genética. (78)

Las estrategias terapéuticas más importantes son las medidas de prevención. Mantener una buena higiene bucal. Suspender el bisfosfonato en individuos de riesgo. No indicarlo nuevamente hasta la curación completa de la herida quirúrgica. El manejo puede cambiar de acuerdo al estadio de la afección, a la extensión de la lesión y a las enfermedades asociadas. (78)

Recordar: ante la presencia de dolor bucal o problemas odontológicos que no resuelven luego de largo tiempo, pensar en la posibilidad de osteonecrosis. La resolución del problema es multidisciplinaria: odontólogos, cirujanos máxilo faciales, infectólogos, entre otros.

Fracturas atípicas

Las fracturas atípicas constituyen un grupo especial de fracturas que localizan en la región subtrocantérea y en la diáfisis femoral y se asocian al consumo de bisfosfonatos o denosumab pero también pueden ocurrir en ausencia de estas drogas. Algunos autores sugieren que podrían ser fracturas por stress o insuficiencia. (79) La ASBMR ha considerado que para el diagnóstico deben estar presentes, 4 de los 5 criterios mayores. En tanto los criterios menores pueden faltar.

Los criterios mayores según ASBMR Task Force 2013 son:

1. Las fracturas están asociadas a traumas mínimos o sin él, por caída desde su altura o menor.
2. La línea de fractura se origina en la corteza lateral y es sustancialmente transversa en su orientación, aunque puede ser oblicua a medida que progresa.
3. La fractura completa se extiende a través de las 2 corticales y puede asociarse con un pico medial; las fracturas incompletas involucran solamente una cortical.
4. La fractura es no conminuta o mínimamente conminuta.
5. El engrosamiento localizado endóstico o perióstico está presente en el sitio de fractura.

Criterios menores:

1. Incremento generalizado del espesor cortical en la diáfisis femoral.
2. Síntomas prodrómicos uni o bilateral como dolor o pesadez en ingle o muslo.
3. Fractura diafisaria bilateral completa o incompleta.

4. Demora en la curación de la fractura.

Los criterios de comorbilidades asociadas o medicaciones (bisfosfonatos o corticoides) fueron removidos de la definición porque se los consideró asociaciones y no condiciones necesarias para la definición. (79)

Los pacientes que tengan fracturas por stress, completa o incompleta, o engrosamiento periósteo deben suspender la medicación antirresortiva que recibían. Se recomienda la colocación del clavo endomedular para aquellos con fractura incompleta y dolor. Si el dolor es mínimo, puede continuarse con terapia conservadora. Si luego de 3-4 meses no hubo resolución de la fractura, se colocará el clavo por la posibilidad de progresión a fractura completa. (79)

El tratamiento médico más aceptado para estas fracturas es teriparatide. En la literatura se mencionan cursos de tratamiento de pocos días hasta 6 meses con curación de las mismas. También se describe el uso de ranelato de estroncio con éxito. (79)

Hemos descrito un grupo de 20 pacientes con fracturas atípicas comparadas con pacientes crónicamente tratadas con bisfosfonatos y otras libres de tratamiento. En la evaluación por microtomografía periférica de alta resolución (HR-pQCT) no encontramos diferencias entre los 3 grupos por lo cual consideramos que debe existir algún otro factor predisponente para el desarrollo de fracturas atípicas en pacientes tratadas con bisfosfonatos y que no tienen traducción en la microtomografía. (80)

Se deberá sospechar la posibilidad de esta complicación en los pacientes que bajo tratamiento refieran dolor en ingle o muslo. Deberá solicitarse radiografías de fémur para evaluar el engrosamiento cortical o eventualmente un centellograma óseo que demostrará hipercaptación local puntual. En ambos casos, si el paciente recibía bisfosfonatos, deberá suspenderse. Con esta medida sencilla se disminuye el 70% de la incidencia de la fractura contralateral.

Denosumab

Denosumab es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano disponible para el tratamiento de la osteoporosis. Es un inhibidor del ligando del receptor nuclear κ -B (RANKL) al cual se une con alta afinidad y especificidad. Al unirse a RANKL impide la activación de RANK presente en los osteoclastos maduros y en sus precursores. De esta manera reduce la diferenciación, la actividad y sobrevivencia de los osteoclastos. (81)

Denosumab es una IgG2. Se metaboliza en el sistema reticuloendotelial. No es excretado ni filtrado por los riñones. Se administra por vía subcutánea en dosis de 60 mg cada 6 meses. La absorción es prolongada. La concentración máxima de la droga se logra a los 10 días y la vida media es de 26 días. La acción es totalmente reversible debido a que no se incorpora a la matriz. El intervalo entre las dosis está determinado por el tiempo que necesitan los osteoclastos para regenerarse a partir de sus precursores. (81)

En Argentina, de acuerdo a la disposición 6582 (13 noviembre 2012) de ANMAT (Administración

Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), denosumab está indicado para mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada a deprivación androgénica. También es útil para evitar la pérdida de masa ósea relacionada con el tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa. En osteoporosis menopáusica se considerarán fundamentalmente las mujeres con alto riesgo de fractura, las que fracasaron con los tratamientos previos o las que tuvieron intolerancia a los mismos y aquellas con deterioro de la función renal. (82)

En el estudio FREEDOM (Fracture **RE**duce **E**valuation of **D**enosumab in **O**steoporosis every 6 **M**onths) la administración de 60 mg de denosumab subcutáneos cada 6 meses durante 3 años disminuyó 68% la incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas, 40% las fracturas de cadera y 20% las fracturas no vertebrales. (83) La disminución de las fracturas vertebrales fue independiente del riesgo, en tanto las no vertebrales se redujeron en pacientes con osteoporosis densitométrica en cadera pero no en aquellas con alta densidad. (84) (Fig 14 y 15)

En un subanálisis del estudio FREEDOM se verificó que denosumab disminuye las fracturas independientemente del riesgo pero es significativamente más efectivo en aquellas pacientes de alto riesgo determinado por la edad (mayores de 75 años), por densidad mineral ósea en cadera (T-score en cuello femoral inferior a -2.5) y por la existencia de fracturas vertebrales previas. Este efecto se verifica a los 12 meses de iniciado el tratamiento tanto para fracturas de vértebras como cadera y guarda relación con el rápido incremento de la densitometría y el descenso de los marcadores. También en los pacientes de alto riesgo se ha evidenciado disminución de la mortalidad. (85) Esto es coincidente con otros reportes similares para otros tratamientos de osteoporosis. (59)

Respecto de la DMO, denosumab ha mostrado incremento rápido y sostenido en los pacientes evaluados en FREEDOM. Denosumab incrementó al cabo de 3 años, 9% en raquis (IC 95%= 8.2-10.1%), 6% en cadera total (IC 95% 5.2-6.7%), 4.8% en cuello femoral (IC 95% 3.9-5.6%) y 3.5% en tercio distal de radio (IC 95% 2.7-4.2%). Al suspender el tratamiento se produce una disminución densitométrica en todos los sitios a los 24 meses siendo el mayor descenso en los primeros 12 meses. (86)

El incremento en la DMO a los 3 años es muy importante. El 95% de las pacientes tratadas incrementaron la DMO de raquis, el 92% en fémur total y el 85% en cuello femoral. En incremento superior al 3% a los 3 años se verificó en 90% de los pacientes en el raquis, 74% en fémur total y 64% en cuello femoral. En tanto mostraron incremento superior al 6% en raquis el 77% de las pacientes tratadas. (86, 87) (Figura 16)

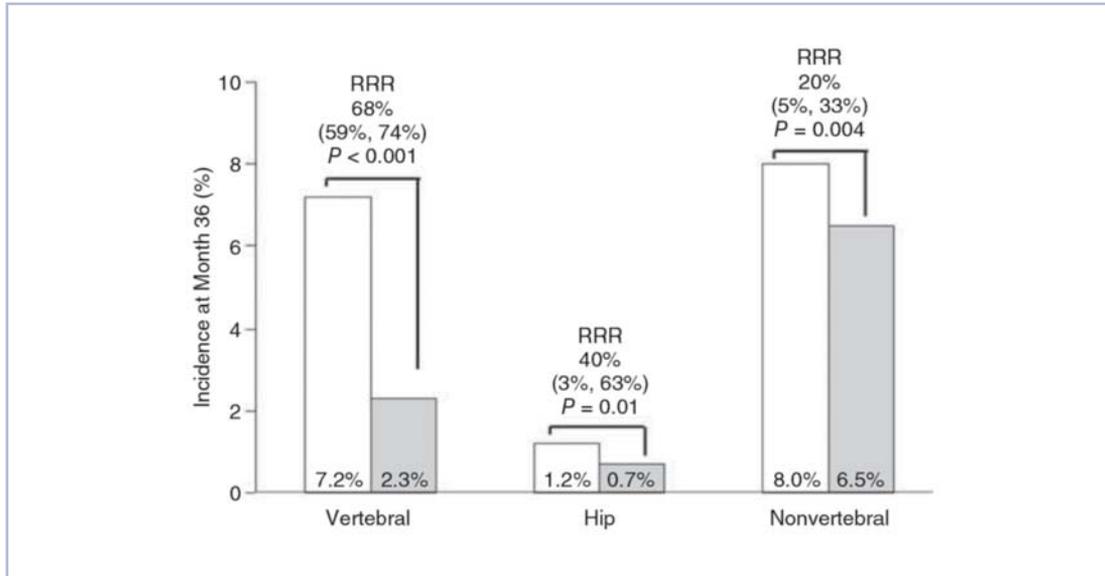


Figura 14: Incidencia de nuevas fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales a los 36 meses de tratamiento. McClung MR et al. Primer 2013.

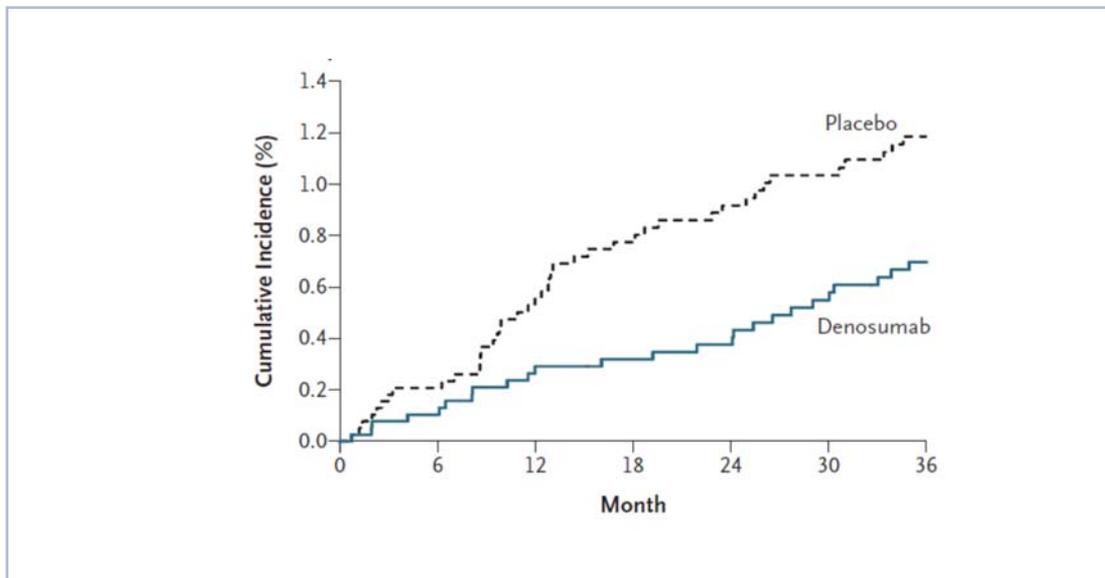


Figura 15: Disminución de nuevas fracturas de cadera a los 36 meses de tratamiento con denosumab. Cummings SR et al. N Eng J Med 2009; 361: 756-765.

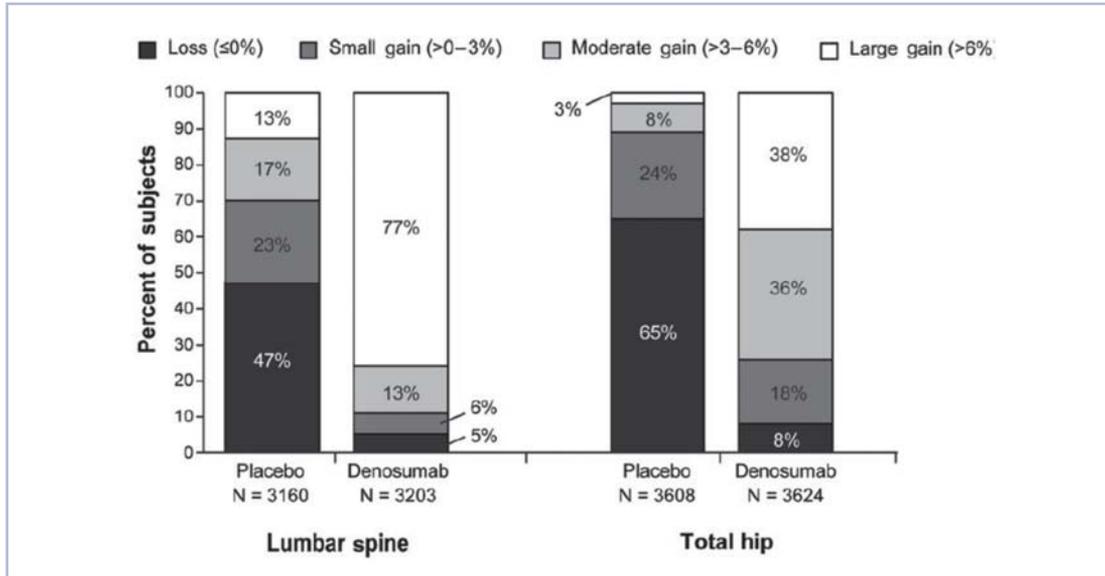


Figura 16: Porcentaje de sujetos que respondieron desde el basal a los 36 meses en columna lumbar y cadera total bajo tratamiento con denosumab y placebo. Bolognese MA et al. J Clin Densitom 2013; 2: 147-153.

En las pacientes que continuaron el tratamiento, la DMO continuó incrementando. A cabo de 8 años el aumento en raquis lumbar fue de 18.5% y en cadera total, 8.2%. (88) Figura 17.

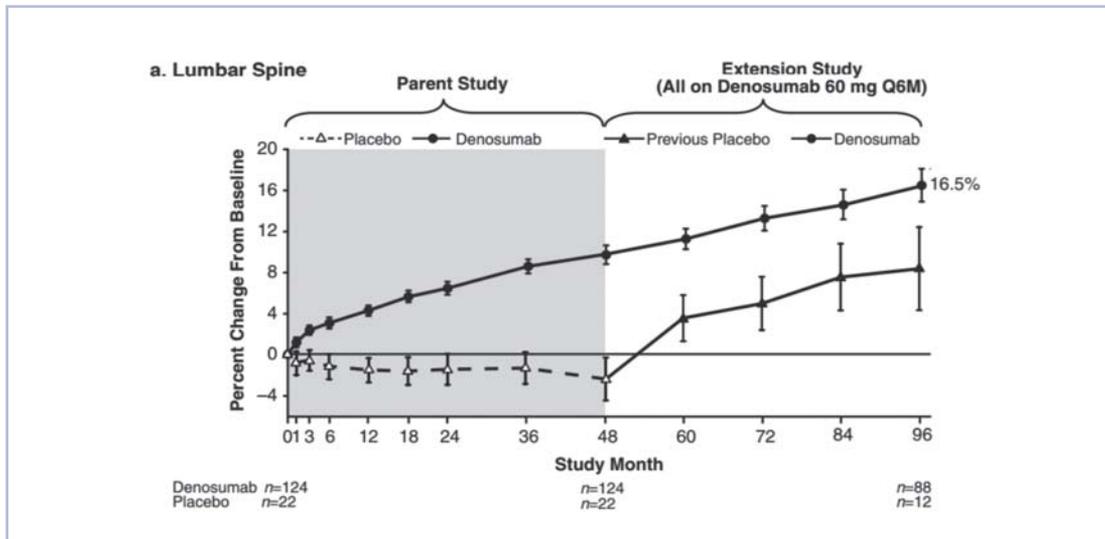


Figura 17: Efecto de denosumab sobre la columna luego de 8 años de tratamiento continuo. McClung M et al. Osteoporos Int 2013; 24: 227-235.

También se observó disminución de la porosidad cortical en pacientes tratadas, en tanto incrementaba en el placebo. (89) Al compararlo con alendronato, el efecto sobre la porosidad continuaba a los 12 meses con denosumab, en tanto con alendronato era solo para los primeros 6 meses. La diferencia se basa en que alendronato, al igual que todos los bisfosfonatos, se deposita en la matriz mineral y cuando esta es resorbida, el bisfosfonato ingresa al interior del osteoclasto e inhibe la resorción. Dado que la superficie activa de la cortical es pequeña, los osteoclastos pueden abrir nuevos túneles intracorticales donde no hay bisfosfonatos depositados y continuar la resorción. En tanto, denosumab por estar circulando, se une a RANKL e inhibe la actividad de los osteoclastos y su diferenciación. Por lo tanto, probablemente las cavidades sean de menor profundidad y más proclives a ser rellenadas por el equipo de formación ósea. (89) Figura 18.

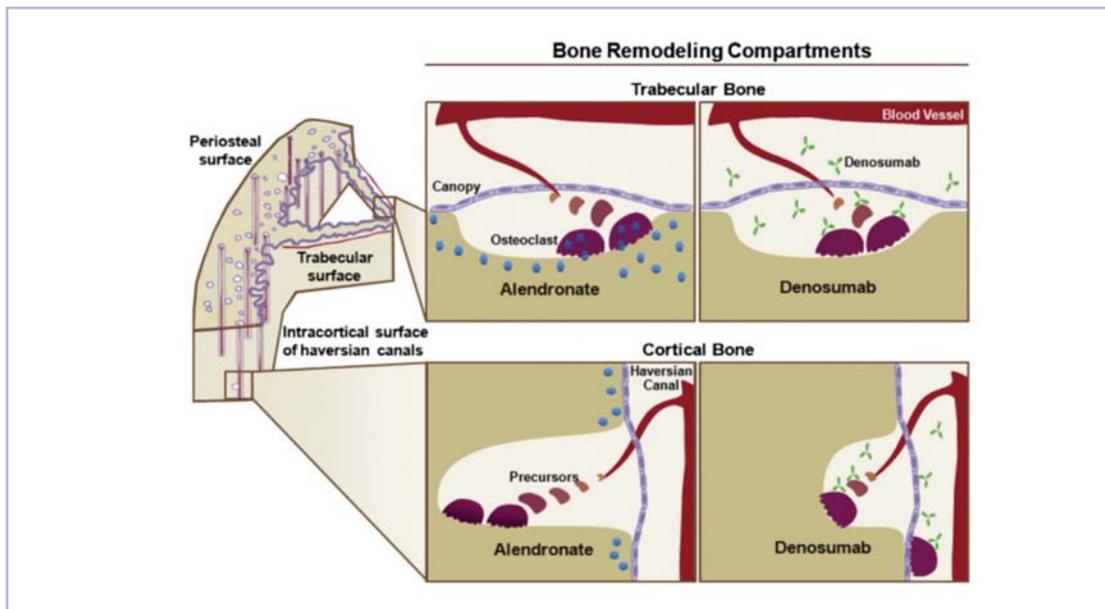


Figura 18: Efecto diferencial de la acción de denosumab y alendronato a nivel de hueso trabecular y cortical. En hueso cortical los osteoclastos encuentran poco bisfosfonato depositado en la superficie de los canales de Havers y pueden continuar con la resorción. En tanto denosumab circulante, por unión a RANKL, puede bloquear el efecto de osteoclastos maduros y evitar su diferenciación. Zebase RM et al. Bone 2014; 59: 173-179.

Denosumab puede ser administrado a continuación de los bisfosfonatos como fue evaluado en el estudio STAND (Study of Transitioning from Alendronate to Denosumab). En este estudio, las pacientes cambiaron de alendronato a denosumab logrando mayor incremento de la DMO en todos los sitios medidos y mayor reducción de los marcadores de remodelado. (90)

Tratamiento de la Osteoporosis Primaria

También se ha estudiado la acción de denosumab en pacientes que no tuvieron buena respuesta con ibandronato y risedronato. (86) Se demostró mayor incremento en DMO con denosumab, probablemente por su efecto inhibitor de la resorción más potente.

Recientemente se ha publicado el tratamiento con denosumab asociado a teriparatide, estudio DATA (Denosumab And Teriparatide Administration). Se demostró que, luego de 2 años, el tratamiento combinado es más efectivo que cada uno por separado. Podría reservarse para pacientes de muy alto riesgo. (91) Teriparatide aumenta la porosidad cortical en tanto denosumab la disminuye.

Es importante destacar que al suspender denosumab existe disminución de la DMO en valores comparables a los ganados durante los meses de tratamiento. De la misma manera los marcadores de remodelado retornan a los valores basales. (92) Figura 19

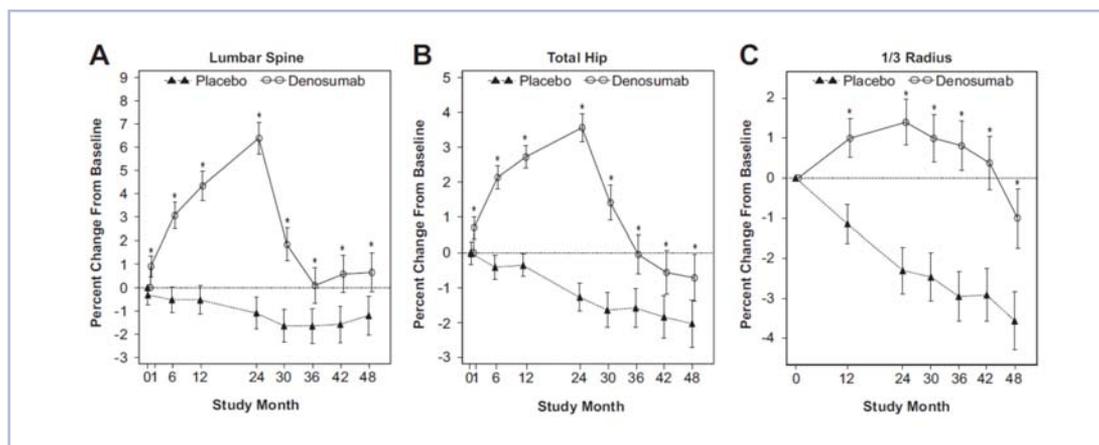


Figura 19: Porcentaje de cambios en la DMO de raquis lumbar (A), en cadera total (B) y en radio medio (C) luego de 48 meses de seguimiento. Los primeros 24 meses corresponden a tratamiento con denosumab 60 mg cada 6 meses vs placebo y los siguientes 24 meses libres de denosumab vs placebo. Bone HG et al. *J Clin Endocrinol Met* 2011; 96: 972-980.

En cuanto a los efectos adversos, se ha reportado mayor frecuencia de celulitis (0.3 vs 0.1% en placebo; $p < 0.001$) y eczema (3.0 vs 1.7%), también flatulencia. No se demostró la presencia de anticuerpos neutralizantes. (86)

Se describen 8 casos de hipocalcemia sintomática incluyendo tetania que requirieron internación. (93) Este evento ocurre dentro de los 30 días de administrado denosumab y se resuelve con la administración de calcio y vitamina D. Los pacientes mencionados y más graves, presentaban compromiso de la función renal. Por lo tanto se debe recomendar, de manera clara y fácil, la administración de calcio y vitamina D en los pacientes que reciban el tratamiento, fundamentalmente si tienen fallo renal. (93)

Al igual que con bisfosfonatos, el denosumab puede producir fracturas atípicas y osteonecrosis de mandíbula. De los 32 casos de osteonecrosis descritos, un tercio ha tenido resolución completa, otro tercio estaba en seguimiento y en el otro, se desconoce la evolución. (94)

Las fracturas atípicas ocurrieron luego de 2.5 años de iniciado denosumab y los 4 pacientes habían recibido bisfosfonatos previos. (94)

Se describen 5 casos de reacción anafiláctica con hipotensión, disnea, opresión torácica, edema facial y de vías aéreas, prurito y urticaria. La mayoría ocurrió el primer día de la aplicación de denosumab y fueron tratados con antihistamínicos y corticoides orales o IV. No se describieron casos fatales. (94)

Considerando que el sistema RANKL/RANK está presente en los linfocitos T y en las células dendríticas podrían presentarse alteraciones en el sistema inmune. No han sido descritos. (84)

Tampoco hay evidencias de afecciones cardiovasculares. (84)

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y la ganancia sostenida de masa ósea no se recomiendan vacaciones para denosumab. (95) Debido a la falta de evidencia de seguridad a largo plazo, el tratamiento debe ser individualizado.

Recientemente se han comunicado 3 casos de fracturas vertebrales agudas post discontinuación de denosumab. (96) Se considera que rebrote de la resorción y el consiguiente deterioro de la microarquitectura podrían predisponer a estas fracturas. Para evitarlo, una alternativa sería la administración de bisfosfonatos o SERMs al suspender denosumab. No hay datos publicados al respecto. (96)

Teriparatide

Es la única droga anabólica aprobada para el tratamiento de la osteoporosis desde 2001. (97) Determina grandes incrementos de la masa ósea, especialmente en la columna.

El tratamiento estimula inicialmente la formación y luego ambos procesos, resorción y formación, siendo el balance positivo. (97) Al estimular el crecimiento de hueso nuevo permite que la microarquitectura se reconstituya, que aumente la conectividad trabecular y el espesor cortical. Teriparatide puede estimular a las células osteoprogenitoras del periostio e inducir la formación ósea de novo. (98) De esta manera aumenta el tamaño óseo y la geometría, generando mayor resistencia y favoreciendo la curación de fracturas. (98)

Teriparatide se administra por vía subcutánea en una dosis diaria de 20 ug. Está indicada para mujeres y varones con alto riesgo de fracturas. Esto incluye a pacientes con fracturas vertebrales morfométricas y/o clínicas u otras fracturas por osteoporosis; pacientes con T-score muy bajo (inferior a -3.0) aún en ausencia de fracturas; pacientes con falta de respuesta a tratamientos previos con antirresortivos. Se considera falta de respuesta al descenso de DMO y/o aparición de nuevas fracturas bajo tratamiento adecuado. (97)

Neer y colaboradores demostraron que, luego de 19 meses de tratamiento con 20 ug diarios de teriparatide como monodroga, la DMO de raquis lumbar aumentó 9.7%. Concomitantemente, con esa dosis, el riesgo de fractura vertebral descendió un 65%. Las fracturas no vertebrales disminuyeron en 40%. También hubo menos empeoramiento de fracturas previas o aparición de otras nuevas. Los pacientes tratados presentaron menos dolor de espalda y menor reducción de talla. (99) La densitometría de radio mostró disminución pero hubo menos fracturas de muñeca y de cadera en el grupo tratado. (99)

Eriksen, en una revisión de los trabajos de teriparatide en osteoporosis, observó que el efecto anabólico presentó muy buena correlación con P1NP (concentración del extremo amino terminal del procolágeno tipo 1) medido a los 6 y 12 meses de tratamiento. Las biopsias histomorfométricas de cresta iliaca de un grupo pequeño de pacientes mostraron aumento de formación a partir de superficies quiescentes (modelado óseo) y un sobrellenado de los sitios de remodelado, siendo el balance final el incremento de la masa ósea. (100) (Figura 20)

El efecto anabólico de teriparatide se produce en todo el esqueleto y puede objetivarse claramente por el incremento de las captaciones centellográficas óseas. Éstas aumentan un 33.7%, desde el basal hasta los 18 meses, tanto en miembros inferiores como en otras regiones. (100) De igual manera, los estudios usando tomografía por emisión de positrones (PET) con Fluor18 en pacientes tratados con esta droga, mostraron mayor captación en diferentes sitios esqueléticos, incluyendo la cadera. (100) Todos estos datos proporcionan evidencias indirectas del aumento de la masa ósea. También ocurre en fémur proximal aunque inicialmente hay un incremento de la porosidad cortical. En las biopsias por histomorfometría existe engrosamiento de la cortical. Figura 21 y 22.

Hay menor incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera bajo el tratamiento con teriparatide, demostrando el efecto anabólico de la droga. (100).

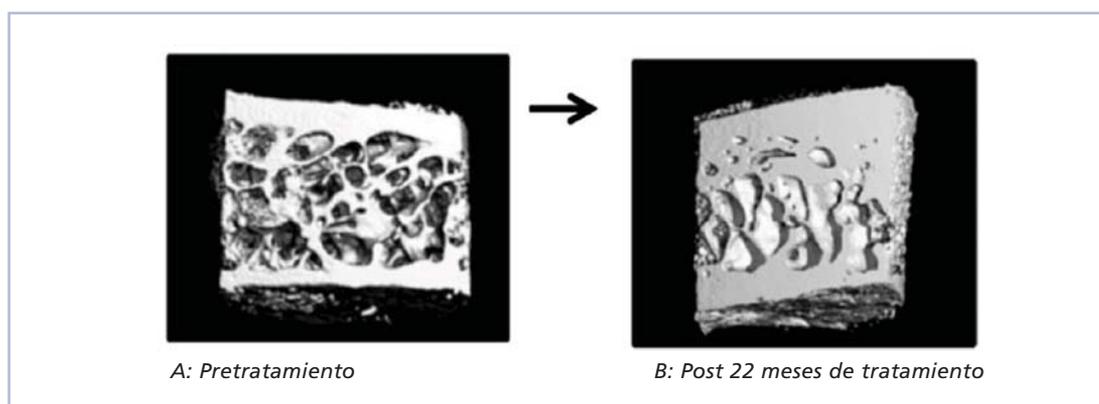


Figura 20: Microtomografía computada de la biopsia de cresta iliaca de una paciente de 62 años bajo tratamiento con teriparatide durante 22 meses. Se observa un incremento en el espesor del hueso cortical, en el trabecular y aumento de la conectividad. Eriksen et al. Bone 2014; 37: 246-256.

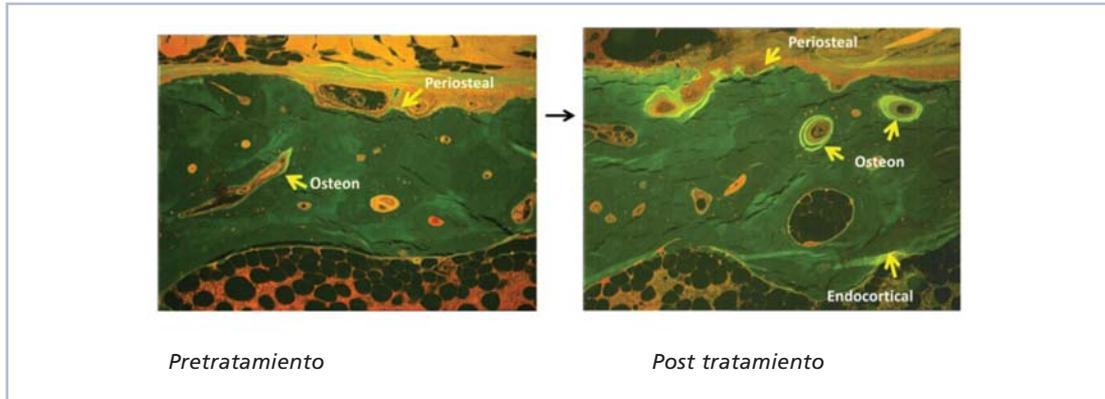


Figura 21: Biopsia histomorfométrica con doble marcación con tetraciclinas en una paciente virgen de tratamiento previo y luego de recibir teriparatide. Puede observarse el aumento de la doble línea intracortical (porosidad cortical) y a nivel perióstico y endóstico indicando aumento de formación ósea en todos los sitios. Eriksen et al. Bone. 2014; 37: 246-56.

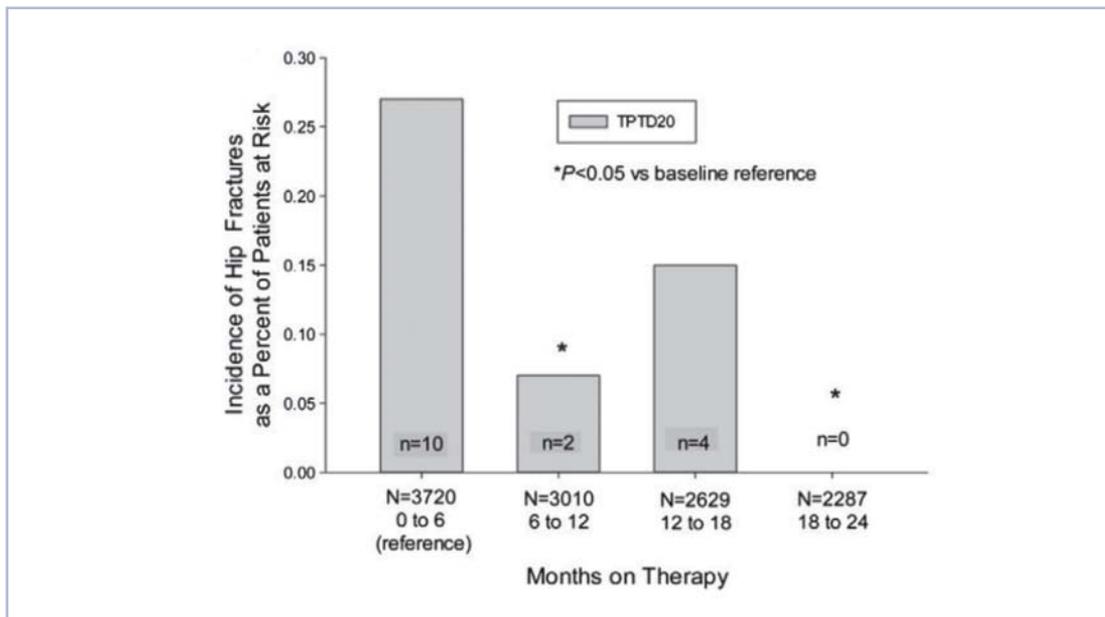


Figura 22: Incidencia de fractura de cadera en pacientes tratados con 20 µg/día teriparatide de acuerdo a los meses de tratamiento. N= número de pacientes en cada grupo tratado. n= número de fracturas. Eriksen et al. Bone. 2014; 37: 246-56.

En la práctica diaria, la gran mayoría de los pacientes son tratados inicialmente con bisfosfonatos. Algunos estudios demuestran que si luego reciben teriparatide, hay un descenso inicial de

la DMO y subsecuentemente un incremento relacionado con la formación de nueva masa ósea y la mineralización consiguiente. (100) Esta respuesta bifásica no es observada en todos los trabajos y menos aún si el tratamiento inicial fue raloxifeno.

El uso de tratamiento combinado con otras drogas (raloxifeno, alendronato, zoledrónico) ha sido evaluado en la búsqueda de mayor efectividad que con teriparatide sola.

En la actualidad la combinación de teriparatide con denosumab, estudio DATA, pareciera ser el tratamiento que más incrementa la DMO y estaría indicado en los pacientes con alto riesgo de fractura pero no hay evidencias sobre beneficios en la reducción de fracturas y el tiempo adecuado de tratamiento. Los mayores efectos sobre DMO se logran en el primer año de la combinación.(91)

Leder recientemente hay publicado el DATA-Switch Study donde evaluó los efectos de teriparatide y denosumab sobre la DMO, en forma combinadas o consecutivas, en un grupo pequeño de mujeres post menopáusicas. (101) Observó mayor incremento de DMO en todas las regiones evaluadas (raquis lumbar, cadera total, cuello femoral y radio medio) cuando teriparatide es continuado con denosumab. (101) Se destaca que son grupos pequeños, menores de 30 pacientes por cada uno, seguidos por sólo 2 años.

En los pacientes con glucocorticoides teriparatide parece ser más efectiva que alendronato. Hay mayor incremento de DMO con teriparatide. (102) En las guías de tratamiento de las diferentes sociedades internacionales se considera indicar teriparatide a aquellos individuos que, bajo corticoides, hayan presentado fracturas o tengan alto riesgo de padecerla. (103)

Teriparatide está contraindicada en pacientes con riesgo de osteosarcoma. Estos son los portadores de Enfermedad de Paget ósea, historia de irradiación ósea, elevación de fosfatasa alcalina de causa inexplicable y adultos o niños con cartílagos abiertos. Tampoco la deben recibir los pacientes con metástasis ósea de cánceres, cáncer óseo primario, hiperparatiroidismo e hipercalcemia. (97) Existen poblaciones especiales que pueden beneficiarse como los tratados con glucocorticoides y aquellos con dificultad para la reparación de fracturas.

Los efectos beneficiosos de teriparatide se mantienen aun cuando existe insuficiencia renal leve a moderada y en presencia de parathormona endógena (PTH) normal. En estos grupos no se han observado mayores efectos adversos. (104)

El tiempo de tratamiento máximo aceptado internacionalmente es de 24 (veinticuatro) meses y en Argentina también se ha establecido ese período.

No hay datos actuales sobre el retratamiento con esta droga. Algunos investigadores establecieron que un hiato de 12 meses en el tratamiento, lleva a una respuesta posterior menor. (105)

En tanto otros evidenciaron que, luego del primer curso, podría continuarse con un año de alendronato y repetir teriparatide con una respuesta similar a la inicial. (106) Consideran que el retratamiento con teriparatide es una opción para pacientes con osteoporosis grave. En ese sentido recientemente se ha publicado la excelente respuesta en un segundo curso de 18 meses de teriparatide en un paciente con enfermedad ósea asociada a β -Talasemia Mayor. (107)

Odanacatib

Odanacatib, aún en investigación, es un inhibidor selectivo de la catepsina K, una enzima lisosomal presente en los osteoclastos con actividad de collagenasa a pH ácido. La inhibición de esta enzima impide la resorción sin afectar a la formación. (108) Figura 23

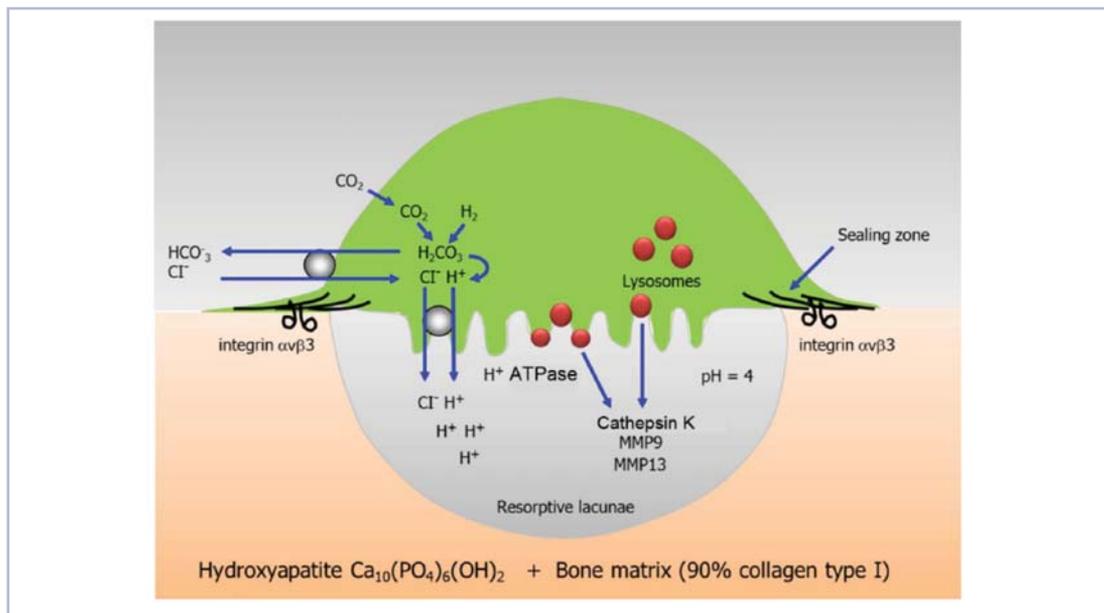


Figura 23: Mecanismo de resorción por osteoclastos. En la cavidad de resorción sellada por integrinas se liberan hidrogeniones que acidifican el medio y proteasas, como catepsina K, que degradan la colágena. Zerbini CA y McClung MR. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2013; 5: 199-209.

Odanacatib se caracteriza por una vida media larga, 66-93 horas, por lo cual se puede administrar una vez por semana. (109) La dosis es de 50 mg por vía oral. Es metabolizado por el CYP3A4. Su absorción no es afectada por la ingesta de alimentos.

La resorción y la formación ósea son procesos finamente acoplados. Durante la resorción osteoclástica se liberan factores desde la matriz que son necesarios para el reclutamiento de los precursores de osteoblastos, para su formación y su activación. Además, los osteoclastos establecen contacto directo con osteoblastos y liberan factores que estimulan su actividad. (110) Esta interdependencia explica por qué la inhibición de la resorción produce disminución secundaria de la formación, poniendo un límite al incremento de la masa ósea.

Odanacatib no altera la viabilidad ni el número de los osteoclastos. Esto se observa en las histomorfometrías óseas donde el número de osteoclastos se mantiene. También los valores de

TRAP5b (Fosfatasa ácida tartrato resistente específica de osteoclasto) permanecen estables. Este mecanismo de acción explica la persistencia de la formación ósea en presencia de inhibición de la resorción, a diferencia de los bisfosfonatos.

Al suspender la medicación desciende la DMO retornando a los valores basales en 1-2 años. (110) Figura 24

Los marcadores bioquímicos de resorción, evaluados por N-telopéptidos, descienden rápidamente al iniciar el tratamiento, 52% y 58% en el primer y segundo año respectivamente, y permanecen bajos comparando con placebo. En tanto la fosfatasa alcalina ósea (FAO) y el propéptido amino terminal del colágeno tipo 1 (P1NP), marcadores de formación, descienden inicialmente (20% y 30% respectivamente) para retornar al valor basal a los 24 meses. (111)

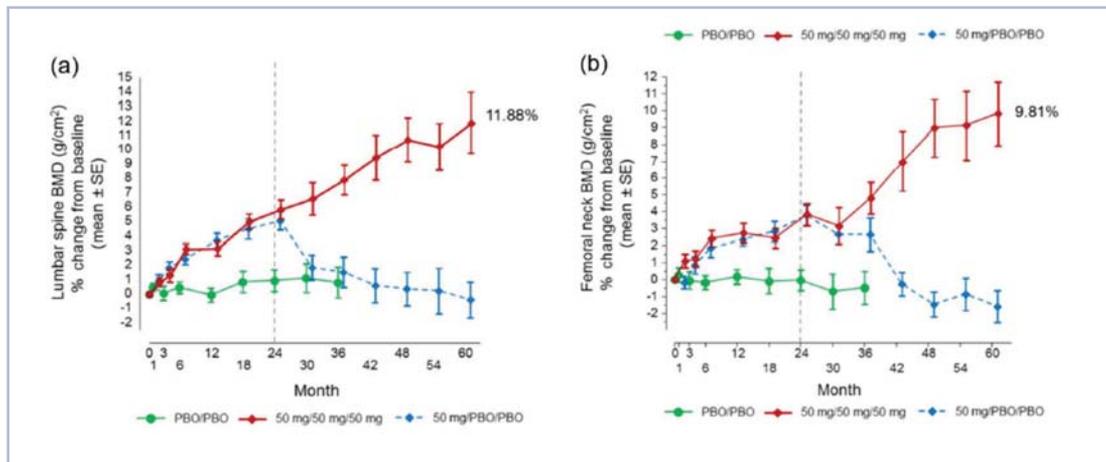


Figura 24: Porcentaje de incremento de la DMO en raquis lumbar (a) y cuello femoral (b) luego de 5 años de seguimiento en pacientes tratados con 50 mg semanales de odanacatib versus placebo. Zerbini CAF y McClun MR. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2013; 5: 199-209.

Odanacatib demostró tener eficacia antifractura a nivel vertebral, no vertebral y de cadera. Esta contundente evidencia determinó que el estudio base se cerrara en 2012, pero el Comité de Monitoreo de los Datos siguió vigilando la seguridad en un grupo de pacientes que continuó el tratamiento durante 5 años. (110) Obedece a que otros inhibidores de catepsina, como balicatib, desarrollaron importantes efectos adversos que obligaron a discontinuar la investigación. Estos efectos fueron morfea en la piel, esclerosis sistémica, infecciones respiratorias graves, probablemente relacionados con altas concentraciones de balicatib en los lisosomas de fibroblastos de otros tejidos. (108)

En el grupo tratado con Odanacatib se ha observado mayor incidencia de lesiones tipo morfea en piel que mejoran al suspender la droga y un caso de fractura atípica de fémur. No se han

reportado infecciones respiratorias graves ni osteonecrosis de mandíbula. En el grupo tratado se verificó aumento de incidencia de enfermedad cerebrovascular y por eso los estudios continúan. (112)

Romosozumab

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal humanizado bloqueante de esclerostina, todavía en investigación. Es un estimulante de la formación ósea.

Esclerostina es una glicoproteína producida por los osteocitos y codificada por el gen SOST que inhibe la actividad de osteoblastos, tanto su función como diferenciación. Por lo tanto la inhibición de esclerostina aumenta la formación ósea. (113) La actividad de esclerostina fue descubierta estudiando pacientes con enfermedades osteocondensantes como la esclerostosis y la Enfermedad de van Buchem quienes presentaban alta masa ósea y resistencia a las fracturas. (112). La localización específica de esclerostina en el esqueleto permitió el desarrollo de anticuerpos monoclonales inhibitorios como romosozumab.

En los estudios iniciales en animales se verificó aumento importante de la formación ósea a nivel trabecular y cortical, aún en superficies quiescentes, manifestando su efecto anabólico.

La administración de romosozumab aumentó la formación sin incrementar la resorción, diferencia importante con teriparatide. Por el contrario, se verificó disminución de los osteoclastos y descenso de los marcadores de resorción, evidenciando un verdadero desacople en la actividad ósea. (112) En los resultados de los estudios de fase II, comparado con alendronato oral 70 mg semanales y teriparatide 20 ug/día, se verificó un aumento mayor en la DMO de columna lumbar, cuello femoral y fémur total con las dosis altas de romosozumab (210 mg subcutáneos mensuales). El incremento de la DMO continuó durante el segundo año. (113) Figura 25. La administración de denosumab luego de 2 años de romosozumab incrementó la DMO mientras que el placebo retornó al basal. (114)

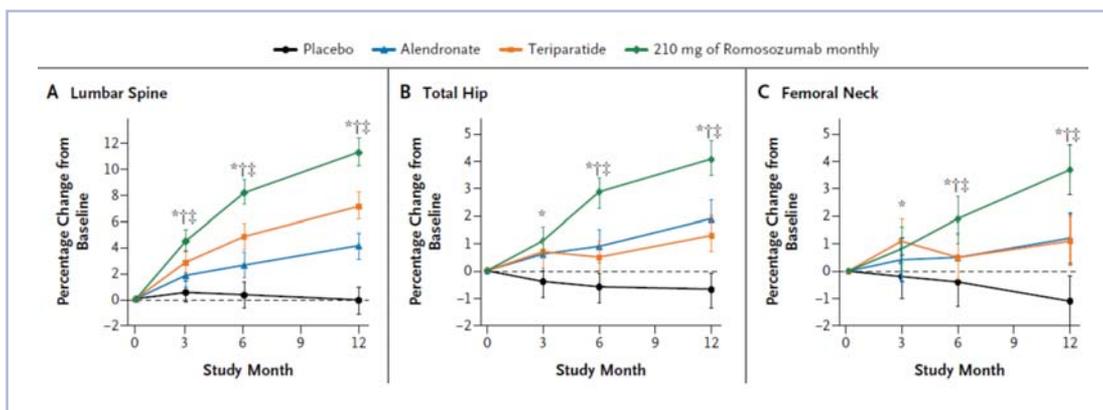


Figura 25: Porcentaje de cambio en la DMO a partir del basal en raquis lumbar (A), cadera total (B) y cuello femoral (C) comparando 210 mg de romosozumab, 70 mg de alendronato y 20 ug de teriparatide. McClung MR. N Engl J Med 2014; 370: 412-420.

Romozosumab produce un rápido incremento de los marcadores de formación seguido por una progresiva disminución de los mismos sin que se haya detectado la presencia de anticuerpos neutralizantes. También hay una disminución inicial de los marcadores de resorción que rápidamente retornan al basal. Esto probablemente sea debido a la inhibición de la producción de RANKL por los osteocitos. (Figura 26) Por lo tanto, romozosumab, actuaría como puramente anabólico al iniciar el tratamiento. Al continuar, actuaría como leve inhibidor de la resorción. (112). Los estudios de seguridad y eficacia antifractura de la droga siguen en curso.

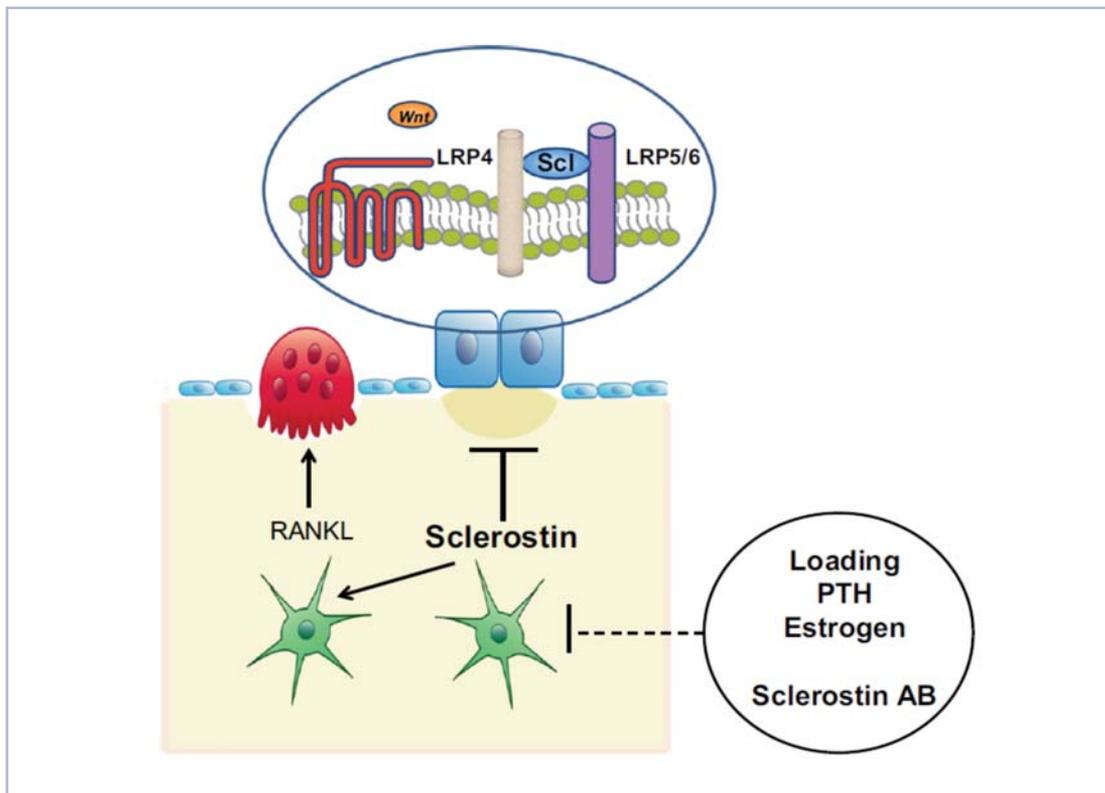


Figura 26: representación esquemática de las acciones de esclerostina. Los osteocitos producen esclerostina que por sus acciones en la vía Wnt inhibe la proliferación, diferenciación y supervivencia de los osteoblastos pero también estimula la producción de RANKL aumentando la resorción. Appelman-Dijkstra NM. *Drugs* 2015; 75: 1049-1058.

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio es una sal aprobada para el tratamiento la osteoporosis en 2004. Se caracteriza por disociar el metabolismo óseo, aumentando la formación y disminuyendo la

resorción. (115) Ha demostrado tener eficacia antifractura vertebral y no vertebral con disminución de 41% y 16% de las fracturas respectivamente. En mayores de 74 años reduce la incidencia de fractura de cadera en 36% respecto de los controles.

La respuesta densitométrica es mayor a nivel de raquis lumbar.

Se administra por vía oral, 2 g diarios, en forma de polvo disuelto en agua y lejos de las comidas. La tolerancia es buena. Las modificaciones bioquímicas son escasas porque solamente determina elevación de 8% en fosfatasa alcalina ósea y disminuye 12% los CTX. Por su probable acción a nivel de los receptores sensores de calcio, produce descenso leve de PTH y de la calcemia.

En la evaluación riesgo beneficio de la droga realizada en 2012, se ha detectado una mayor incidencia de eventos cardíacos en los pacientes que la recibían. Por dicho motivo la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha modificado las indicaciones de la droga. La Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica Argentina (ANMAT), en consideración con lo mismo, también ha reevaluado las indicaciones. (116) Queda reservada para los pacientes con osteoporosis grave que no hayan respondido o tolerado medicamentos previos siempre y cuando dichos pacientes no tengan antecedentes de enfermedad cardiovascular, tromboembolismo, o hipertensión arterial descontrolada o permanezcan en reposo. Es recomendación hacer evaluaciones previas y recoger estos antecedentes antes de indicar el tratamiento y luego revisarlos a intervalos regulares. No se ha establecido cuáles son los estudios a realizar. En caso de hallazgo de enfermedad cardíaca activa, hipertensión arterial no controlada, enfermedad vascular arterial o venosa activa se debe suspender el tratamiento.

Es de destacar que en la revisión de los pacientes tratados, fuera de los protocolos de investigación, no se encontró mayor incidencia de eventos cardiovasculares ni mortalidad. (117-119). Un efecto adverso muy importante de la droga es el dermatológico, destacándose el DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), síndrome grave con mortalidad importante caracterizado por lesiones cutáneas con compromiso renal y hepático que requiere tratamiento urgente y con altas dosis de corticoides. (115)

Ranelato de estroncio actualmente es considerada como droga de segunda elección y reservada para pacientes con fallo de otros tratamientos.

Abaloparatide

Esta es una droga sintética análoga del péptido relacionado con parathormona (PTHrp) que está siendo investigada como agente anabólico para el tratamiento de osteoporosis. Abaloparatide tiene potente acción anabólica con disminución de la resorción, menor acción movilizadora de calcio y estabilidad a temperatura ambiente. Los estudios iniciales, a corto plazo, muestran que abaloparatide, en dosis de 40 ug y 80 ug diarios, incrementa la DMO lumbar de manera dosis dependiente. Comparada con teriparatide muestra mayor incremento de

DMO de cadera probablemente por causar menor porosidad cortical. Los mecanismos moleculares de las diferencias no están bien establecidos. (120)

Abaloparatide disminuye la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y clínicas respecto del placebo. (121)

Entre los efectos adversos se mencionan la menor incidencia de hipercalcemia respecto de teriparatide y se describen títulos bajos de anticuerpos antiabaloparatide algunos con actividad neutralizante. Las investigaciones de esta droga anabólica continúan en curso. (120)

Osteoporosis: Cuánto tiempo tratar? Qué hacer con los pacientes largamente tratados con bisfosfonatos?

Recientemente la Sociedad Americana de Metabolismo Mineral (ASBMR) ha realizado una revisión del tema considerando que los bisfosfonatos son las drogas de primera elección para el tratamiento de osteoporosis y que están disponibles hace 20 años. (122)

La aparición de complicaciones serias como la OSTEONECROSIS de mandíbula y las FRACTURAS atípicas, conocidas hace 10 años, han llevado a desarrollar el concepto de “vacaciones de las drogas” para el tratamiento de osteoporosis similar a las aplicadas en la Enfermedad de Parkinson o en la Artritis Reumatoidea.

En las guías publicadas aclaran que las recomendaciones surgen de la evaluación de los 2 únicos estudios a largo plazo: Alendronato (FLEX, 10 años de seguimiento) y zoledrónico (HORIZON EXTENSION con 6 años de seguimiento).

En el estudio FLEX las pacientes que continuaron bajo tratamiento durante 10 años tuvieron menor descenso de la DMO de cuello femoral y menor incidencia de fracturas vertebrales clínicas. No hubo diferencias en las fracturas vertebrales morfométricas. (122)

En tanto, en el estudio HORIZON EXTENSION, las pacientes que recibieron zoledrónico durante 6 años consecutivos mostraron menor pérdida en la DMO de cuello femoral y menor incidencia de fracturas vertebrales morfométricas. No hubo diferencias entre fracturas no vertebrales ni de cadera. Cuando consideraron la extensión de zoledrónico a 9 años versus 6, no hubo diferencias, por lo cual no es recomendada su aplicación más allá del sexto año. (122)

Evaluaron, también, la utilidad de los marcadores bioquímicos, considerando que combinación de DMO baja y los marcadores elevados incrementan el riesgo de fractura en pacientes postmenopáusicas no tratadas. Mencionan que el mantenimiento de los marcadores bajos indicaría que persiste el efecto beneficioso de los bisfosfonatos luego de suspenderlos. Basándose en este concepto, consideran que el efecto residual de alendronato es de 2-3 años luego de suspendido, en tanto risedronato, 1-2 años. En caso de zoledrónico puede extenderse a 3 años. (122)

Los marcadores de remodelado óseo sugeridos por la Fundación Nacional de Osteoporosis (IOF) y por la Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio de Medicina (IFCC) son P1NP

(propéptido amino terminal del colágeno tipo 1) y CTX (C-telopéptido) para seguimiento de la formación y resorción respectivamente. Los estudios clínicos sugieren su utilización para predicción de riesgo de fractura y para monitoreo de los tratamientos aunque no está claro si son útiles porque los resultados son muy variables. Algunos estudios no encontraron correlación con las fracturas vertebrales.

Algunos expertos usan los marcadores para determinar si discontinuar los bisfosfonatos y también para evaluar cuándo retomar el tratamiento. En este caso, reinician si los mismos superan la mitad inferior del rango de la mujer premenopáusia. (122)

Este grupo de consenso considera que, después de 5 años de tratamiento, si el riesgo clínico es bajo y si la DMO de cadera tiene un T-score mejor que -2.5, puede discontinuarse el tratamiento. Podrá retomarse luego de 2-3 años de vacaciones. Durante las mismas podrán controlarse los marcadores y la DMO. Aclaran que el cambio de ninguna de estas 2 variables, al año de suspensión, predice las fracturas.

En cambio si el riesgo clínico es alto, si la DMO de cadera es baja, si ha existido fractura reciente, los beneficios son mayores continuando el tratamiento hasta 10 años con alendronato o 6 años con zoledrónico. (122)

Para las pacientes que presentan fracturas cuándo están bajo tratamiento, la longitud óptima de la terapia no ha sido establecida. En estos casos se indagará cuidadosamente sobre el cumplimiento del tratamiento, se investigarán los niveles de vitamina D, se averiguará sobre el consumo de nuevas drogas con efectos óseos negativos (corticoides, inhibidores de aromatasa), la aparición de nuevas enfermedades, etc. El médico deberá discutir con su paciente la necesidad de continuar 2-3 años más con el tratamiento o plantear el cambio de terapia. No hay evidencias clínicas sobre los beneficios más allá de 10 años de bisfosfonatos. (122)

En resumen:

Para pacientes portadoras de osteoporosis el tratamiento debe programarse por 5 años. Si la DMO mejora y los marcadores se mantienen estables, se podrá iniciar un período de vacaciones de bisfosfonatos. Este será de 2-3 años si el tratamiento previo fue con alendronato o zoledrónico. Estas vacaciones durarán 1 año si el tratamiento fue con risedronato.

Se retomará el tratamiento si en los controles con DMO esta desciende, siempre que el valor supere al cambio significativo mínimo o si los marcadores comienzan a elevarse y superan la mitad del rango normal de la mujer premenopáusia. Se destaca que ninguno de los 2 factores predice fracturas.

En aquellas pacientes graves, con muy baja DMO o que hayan sufrido fracturas, se deberá continuar por 10 años de corrido porque el beneficio es mayor que el riesgo de la suspensión. O se podrá optar por otra droga durante 1-2 años antes de retomar el bisfosfonato.

No hay experiencia sobre si continuar más allá de 10 años de tratamiento.

Por ello deberá insistirse en la actividad física y hábitos de vida saludables en las pacientes jóve-

Tratamiento de la Osteoporosis Primaria

nes, reservando el tratamiento para aquellas mayores de 65 años.

Cada paciente debe ser evaluada en forma individual, establecer el riesgo de fractura y considerar los beneficios versus los riesgos de tratamiento.

No está indicado el tratamiento con drogas activas en pacientes con osteopenia que mantienen la DMO estable y no presentan factores de riesgo para pérdida de masa ósea.

BIBLIOGRAFÍA:

1. **NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy.**
Osteoporosis Prevention, diagnosis and therapy.
JAMA 2001; 585: 785-795.
2. **2013 Official Positions**
Adults. <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>
3. **Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus Mj et al.**
PositionPaper. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group.
Osteoporos Int 2014; 25: 1439-1443.
4. **Rachner TD, Khosla S and Hofbauer LC.**
Osteoporosis: now and the future.
Lancet 2011; 377:1276-87.
5. **Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri AL, Sanchez A et al.**
Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.
Medicina (BuenosAires) 2013; 73: 55-74.
6. **Weaver CM and Heaney RP. Nutrition and Osteoporosis.**
Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edition (Rosen CJ, editor-in-chief).
The American Society for Bone and Mineral Research. Ames; Wiley-Blackwell, 2013. Capítulo 42.
7. **Chevalley T, Rizzoli R, Hans D, Ferrari S and Bonjour J-P.**
Interaction between calcium intakeand menarcheal age on bone mass gain: An eight-year follow-up study from prepuberty to postmenarche.
J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 44-51.
8. **MatkovicV, Kostial K, Simonovic I, buzina R, Brodarec A and Nordin BEC.**
Bone Status andfracture rates in two regions of Yugoslavia.
Am J Clin Nutr 1979; 32: 540-49.
9. **Hu J-F, Zbao X-H, Jia J-B, Parpia B, Campbell TC.**
Dietary calcium and bone density amongmiddle-aged and elderly women in China.
Am J Clin Nutr 1993; 58: 219-227.
10. **Fenton TR and Lyon AW. Review.**
Milk and acid-base balance: Proposed Hypothesis versusScientific Evidence.
J Am Coll Nutr 2011; 30: 471S-475S.

11. **Rosen CJ and Gallagher JC. Review.**
The 2011 IOM Report on Vitamin D and Calcium Requirements for North America: Clinical Implications for Providers Treat in Patients with Low Bone Mineral Density.
J Clin Densitom 2011; 14: 79-84.
12. **Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD and Reid IR.**
Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis.
BMJ 2010; 341: c3691.
13. **Bauer DC.**
The calcium Supplement Controversy: Now what?
J Bone Miner Res 2014; 29: 531-533.
14. **Lewis JR, Zhu K, Thompson PL and Prince RL.**
The Effects of 3 years of calcium Supplementation on common carotid artery Intimal Medial Thickness and carotid atherosclerosis in Older Women: An Ancillary Study of the CAIFOS Randomized Controlled Trial.
J Bone Miner Res 2014; 29: 534-541.
15. **Lewis JR, Radavelli-Bagatini D, Rejnmark L, Chen JS, Simpson JM, Lappe JM, Mosekilde J et al.**
The effects of calcium supplementation on verified Coronary Heart Disease Hospitalization and death of postmenopausal women: a collaborative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.
J Bone Miner Res 2015; 30: 165-175.
16. **Sahni S, Mangano KM, Tucker KL, Kiel DP, Casey VA, Hannan MT.**
Protective association of milk intake on the risk of hip fracture: result of the Framingham Original Cohort.
J Bone Miner Res 2014; 29: 1756-1762.
17. **Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Kanis JA, Orav EJ, Staehelin HB, Kiel DP et al.**
Milk intake and risk of hip fracture in men and women: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies.
J Bone Miner Res 2011; 26: 833-839.
18. **Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D.**
Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edition (Rosen CJ, editor-in-chief).
The American Society for Bone and Mineral Research. Ames; Wiley-Blackwell, 2013. Capitulo 47.
19. **Sahni S, Cupples LA, McLean RR, Tucker KL, Broe KE, Kiel DP and Hannan MT.**
Protective effect of high protein and calcium intake on the risk of hip fracture in the Framingham Offspring Cohort.
J Bone Miner Res 2010; 25: 2770-2776.
20. **Rubin CT, Rubin J and Judex S.**
Exercise and the prevention of osteoporosis. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edition (Rosen CJ, editor-in-chief).
The American Society for Bone and Mineral Research. Ames; Wiley-Blackwell, 2013. Capitulo 46.

21. **Bonewald LF.**
Osteocytes: an exquisitely sensitive mechanosensory cell.
Eight Bone Quality Seminar Proceedings 2013. Osteoporos Int 2014; 25 (Suppl 3): S465-S501.
22. **Thompson WR, Yen SS y Rubin J.**
Vibration therapy: clinical applications in bone.
Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014; 21: 447-453.
23. **Gilsanz V, Wren TAL, Sanchez M, Dorey F, Judex S and Rubin C.**
Low-level, High-Frequency mechanical signal enhance musculoskeletal development of young women with low BMD.
J Bone Miner Res 2006; 21: 1464-1474.
24. **Cheung AM y Giangregorio L.**
Mechanical stimuli and bone health: What is the evidence?
Curr Opin Rheumatol 2012; 24: 561-6
25. **Tobías JH, Gould V, Broton L, Deere K, Ritweger J, Lipperts M and Grimm B.**
Physical activity and bone: may the force be with you.
Front Endocrinol (Lausanne) 2014; 5: 20.
26. **Yoon V, Maalouf NM and Sakae K.**
Review: The effects of smoking on bone metabolism.
Osteoporos Int 2012; 23: 2081-2092.
27. **Amstrup AK, Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L y Mosekilde L.**
Effects of smoking on severity of disease in Primary Hyperparathyroidism.
Calcif Tissue Int 2010; 87: 406-13.
28. **Fusby JS, Kassmeier MD, Palmer VL, Perry GA, Anderson DK, Hackfort BT et al.**
Cigarette smoke induced effects on bone marrow B-cell subsets and CD4+:CD8+T-cell ratios are reversed by smoking cessation: influence of bone mass on immune cell response to and recovery from smoke exposure.
Inhal Toxicol 2010; 22: 785-796.
29. **Kim KH, Lee CM, Park SM, Cho B, Chang Y, Park SG, Lee K.**
Secondhand smoke exposure and osteoporosis in never-smoking postmenopausal women: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey.
Osteoporos Int 2013; 24: 523-32.
30. **Turan V, Mizrak S, Yurekli B, Yilmaz C, Ercan G.**
The effects of long-time nicotine exposure on bone mineral density and oxidative stress in female Swiss Albino rats.
Arch Gynecol Obstet 2013; 287:281-287.

Tratamiento de la Osteoporosis Primaria

31. **Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C.**
Alcohol and bone: review of dose effects and mechanism.
Osteoporosis Int 2012; 23: 1-16.
32. **Maddalozzo GF, Turner RT, Edwards CHT, Howe KS, Widrick JJ, Rosen CJ, Iwaniec JY.**
Alcohol alters whole body composition; inhibit bone formation and increases bone marrow adiposity in rats.
Osteoporos Int 2009; 20: 1529-1538.
33. **Holick MF, Matsuoka LY, Wotsman J.**
Age, vitamin D and solar ultraviolet radiation.
Lancet 1989; 4: 1104-1105.
34. **Holick MK. Review article.**
Vitamin D deficiency.
N Engl J Med 2007; 357: 266-281.
35. **Rosen CJ.**
Vitamin D Insufficiency.
N Engl J Med 2011; 364: 248-54.
36. **Lehmann U, Hirche F, Stangl GI, Hinz K, Westphal S, Dierkes J.**
Bioavailability vitamin D2 and D3 in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trials.
J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4339-45.
37. **Amrein K, Quraishi SA, Litonjua AA, Gibbons FK, Pieber TR, Camargo CA, Giovannucci E, Christopher KB.**
Evidence for a U-shaped relationship between prehospital vitamin D status and mortality: A cohort study.
J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1461-1469.
38. **Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Blyth FM, Le Couteur DG, Handelsman GJ, Waite LM, Seibel MJ.**
U-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and fracture risk in older men: Results of prospective population based CHAMP study.
J Bone Miner Res 2014; 29: 2024-2031.
39. **Bischoff-Ferrari HA.**
Prevention of falls. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edition (Rosen CJ, editor-in-chief).
The American Society for Bone and Mineral Research. Ames; Wiley-Blackwell, 2013. Capítulo 45.
40. **Body JJ, Bergman P, Boonen S, Bousten Y, Bruyere O, Devogelaer JP, Goemaere S, Hollevoet N, Kaufman JM, Milisen K, Rozenberg S, Reginster JY.**
Non-Pharmacological management of osteoporosis: a consensus of Belgian Bone Club.
Osteoporos Int 2011; 27: 2769-2788.

41. **Fernandes Moreira LD, Longo de Oliveira M, Lirani-Galvao AP, Villa Marin-Mio R, Nolascodos Santos R, Lazaretti Castro**
M. Physical exercise and osteoporosis: Effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women.
Arq Bras Endocrinol Metab 2014; 58/5.
42. **Berry SD, McLean RR, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP.**
Changes in bone mineral density may predict the risk of fracture differently in older adults according to fall history.
J Am Geriatr Soc 2014; 62: 2345-2349.
43. **The Women's Health Initiative Steering Committee.**
Effect of conjugate equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy.
JAMA 2004; 291: 1701-1712.
44. **Writing group for the Women's Health Initiative Investigators.**
Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women.
JAMA 2002; 288: 321-333
45. **Lobo RA.**
Where are we 10 years after the Women's Health Initiative?
J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 1771-1780.
46. **Crandall CJ, Tseng CH, Crawford SL, Thurston RC, Gold EB, Johnston JM, Greendale GA.**
Association of menopausal vasomotor symptoms with increased bone turnover during the menopausal transition.
J Bone Miner Res 2011; 26: 840-849.
47. **Fujita K, Roforth MM, Demaray S, McGregor U, Kirmani S, McCready LK, Peterson JM, Drake MT, Monroe DG, Khosla S.**
Effects of estrogen on bone mRNA level of sclerostin and other genes relevant to bone metabolism in postmenopausal women.
J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E81-E88.
48. **Santen RJ, Craig Allred D, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, Burger HG et al.**
Postmenopausal Hormone Therapy. An Endocrine Society Scientific Statement.
J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (Suppl 1): S1-S66.
49. **Cummings Sr, Ettinger B, Delmas P, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P et al.**
The effect of tibolone in older Postmenopausal women.
N Engl J Med 2008; 359: 697-708.

Tratamiento de la Osteoporosis Primaria

50. **Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart JM, Sismondi P et al.**
Tibolone increased mineral bone density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trials bone substudy.
Breast Cancer Research 2012; 14: R13.
51. **Watts N. Estrogens, Estrogen Agonists/Antagonists, and calcitonin.**
Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edition (Rosen CJ, editor-in-chief).
The American Society for Bone and Mineral Research. Ames; Wiley-Blackwell, 2013. Capítulo 48.
52. **Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, Pan K, Chines AA, Mirkin S, Archer DF.**
Effects of Bazedoxifene/Conjugated estrogens on the endometrium and bone: A randomized trial.
J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E198-E198.
53. **Papapoulos SE.**
Bisphosphonates for postmenopausal Osteoporosis. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edition (Rosen CJ, editor-in-chief).
The American Society for Bone and Mineral Research. Ames; Wiley-Blackwell, 2013. Capítulo 49.
54. **Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S and Rogers MJ.**
Molecular Mechanisms of action of Bisphosphonates: Current Status.
Clin Cancer Res 2006; 12 (20 suppl): 6222s-6230s.
55. **Pazianas M, Cooper C, Ebtino FH and Russell RGG.**
Long term treatments with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis.
Ther Clin Risk Manag 2010; 6: 325-343.
56. **Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MT, et al.**
Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The fracture intervention trial.
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4118-4124.
57. **Pazianas M, Abrahamsen B, Ferrari S and Russell RGG.**
Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates.
Ther Clin Risk Manag 2013; 9: 395-402.
58. **Black DM, Delmas PP, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F et al.**
Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis.
N Engl J Med 2007; 356: 1809-1822.
59. **Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L et al.**
Zoledronic Acid and clinical fracture and mortality after hip fracture.
N Engl J Med 2007; 357: 1799-1809.

60. Reid IR, Black DM, Eastell R, Bucci-Rechtweg G, Su G, Hue TF, Mesenbrik P, Lyles KW and Boonen S. Reduction in the risk of clinical fracture after a single dose of zoledronic acid 5 milligrams. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 557-563.
61. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: The Fracture Interventions Trials long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927-2938.
62. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one year results from a dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1838-1846.
63. Inderjeeth CA, Glendenning G, Ratnagopal S, Che Inderjeeth S, Ondia C. Long-term efficacy, safety and patients acceptability of the ibandronate in the treatment in postmenopausal osteoporosis. *Int J Womens Health* 2015, 7: 7-15.
64. Watts NB and Diab DL. Long-Term use of bisphosphonate in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1555-1565.
65. Cosman F, J de Beur S, LeBoff MS, Lewiecki LM, Tanner B, Randall S and Lindsay R. Clinician Guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2359-2381.
66. Modi A, Sajjan S and Gandhi S. Challenge in implementing and maintaining osteoporosis therapy. *Internat J Women Health* 2014; 6: 759-769.
67. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davinson KS et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. *Can Fam Physician* 2014; 60:324-333.
68. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Restweg C, Cauley JA, Cosman F et al. The effects of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27: 243-254.
69. Roux C and Briot K. How long should we treat? *Osteoporos Int* 2014; 25: 1659-1666.

Tratamiento de la Osteoporosis Primaria

70. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM et al.
Benefits and risks of bisphosphonate Therapy for osteoporosis.
J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:2272–2282.
71. Adler RA, Fuleihan GEH, Bauer DC, Camacho PM, Clark BL, Clines GA, Compston JE et al.
Review. Managing osteoporosis in patients on Long Term Bisphosphonate Treatment Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research.
J Bone Miner Research. 2015, DOI 10.1002/jbmr.2708.
72. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, Boldini S, Giovanazzi B, Zanatta M et al.
Serum 25-hydroxy vitamin D level modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion.
J Bone Miner Res 2010; 25: 447-454.
73. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L and Beral V.
Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach and colorectum: case-control analysis within UK primary care cohort.
BMJ 2010; 341: C4444.
74. Abrahamsen B, Pazianas M, Eiken P, Russel RGG and Eastell R.
Esophageal and gastric cancer incidence and mortality in alendronate users.
J Bone Miner Res 2012; 27: 679-686.
75. Morden NE, Munson JC, Smith J, Mackenzie TA, Liu SK and Tosteson ANA.
Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal toxicity: a study of cancer and early signals of esophageal injury.
Osteoporos Int 2015; 26: 673-672.
76. Pazianas M, Clark EM, Eiken PA, Brixen K and Abrahamsen B.
Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: Cohort analysis using a National Prescriptions Database.
J Bone Miner Res 2013; 28: 455-463.
77. Sarma A, Einstein AJ, Vallakati A, Arbab-Zadeh A, Walker MD, Mukherjee D et al.
Risk of atrial fibrillation with use of oral or intravenous bisphosphonates.
Am J Cardiol 2014; 113:1815-1821.
78. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O Ryan F, Reid IR et al.
Diagnosis and Management of osteonecrosis of the jaw: A systematic Review and International Consensus.
J Bone Miner Res 2015; 30: 3-23.

79. **Shane E, Burr D, Abrahamse B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F et al.**
Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second reports of a Task Force of The American Society for Bone and Mineral Research.
J Bone Miner Res 2014; 29:1-23.
80. **Zanchetta MB, Diehl M, Buttazzoni M, Galich AM, Silveira F, Bogado CE and Zanchetta JR.**
Assessment of bone microarchitecture in postmenopausal women on long-term bisphosphonate Therapy with atypical fractures of the femur.
J Bone Miner Res 2014; 29: 999-1004.
81. **Lewiecki EM.**
Denosumab: an investigational drug for the management of postmenopausal osteoporosis.
Biologic. 2008; 2:645-653.
82. **Denosumab.**
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2012/Dispo_6582-12.pdf
83. **Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al.**
Denosumab for prevention in postmenopausal women with osteoporosis.
N Engl J Med 2009; 361: 756-765.
84. **McClung MR. Denosumab.**
Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edition (Rosen CJ, editor-in-chief). The American Society for Bone and Mineral Research.
Ames; Wiley-Blackwell, 2013. Capitulo 50.
85. **Boonen S, Adachi JA, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring A et al.**
Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk.
J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1727-1736.
86. **Scott LJ.**
Denosumab: A review of its use in postmenopausal women with osteoporosis.
Drugs Aging. 2014; 31: 555-576.
87. **Bolognese MA, Telgbojerg CS, Zanchetta JR, Lippuner K, McClung MR, Brandi ML et al.**
Denosumab significantly increases DXA BMD at both trabecular and cortical sites: result from the FREEDOM Study.
J Clin Densitom 2013; 2: 147-153.
88. **McClung MR, Lewiecki EM, Galler ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL et al.**
Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-years results of a phase 2 clinical trial.
Osteoporos Int 2013; 24: 227-235.

89. Zebaze RM, Libanati C, Austin M, Ghasem-Zadeh A, Hanley DA, Zanchetta JR et al.
Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone.
Bone 2014; 59: 173-179.
90. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S et al.
Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy.
J Bone Miner Res 2010; 25: 72-81
91. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SAM, Zhu YZ, Foley K et al.
Two years of Denosumab and Teriparatide Administration in Postmenopausal Women with Osteoporosis (The DATA extension Study): A Randomized Controlled Trial.
J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:1694-1700.
92. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC et al.
Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass.
J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 972-980.
93. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E and Padhi D.
A Single-dose Study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment.
J Bone Miner Res 2012; 27: 1471-1479.
94. Geller A, Wagman RB, Ho PR, Siddhanti S, Stehman-Breen C, Watts NB and Papapoulos S.
Early findings from Prolia® post marketing safety surveillance for atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw, severe symptomatic hypocalcemia and anaphylaxis. Abstrac OC40.
International osteoporosis Federation World Congress on Osteoporosis and 13th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis; 2-5 April 2014, Seville, Spain.
95. Diab DL and Watts NB.
Denosumab in osteoporosis.
Expert Opin Drug Saf. 2014; 13: 247-253.
96. Aubri-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D and Lamy O.
Severe spontaneous vertebral fracture after denosumab discontinuation: three cases reports.
Osteoporos Int. 2015 DOI 10.1007/s00198-015-3380-y
97. Cosman F and Greenspan SL.
Parathyroid Hormone Treatment for Osteoporosis. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edition (Rosen CJ, editor-in-chief).
The American Society for Bone and Mineral Research. Ames; Wiley-Blackwell, 2013. Capitulo 51.

98. **Yukata K, Xie C, Li TF, Takahata M, Hoak D, Kondabolu S et al.**
Ageing periosteal progenitor cell have reduced regenerative responsiveness to bone injury and to the anabolic actions of PTH1-34 treatment.
Bone 2014; 62: 79-89.
99. **Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY 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: 1434-1441.
100. **Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER and Krege JH.**
Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis.
Bone. 2014; 67: 246-256.
101. **Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM and Burnett-Bowie SAM.**
Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (The DATA- Switch Study): extension of a randomised controlled trial.
Lancet 2015; sept 19; 386 (9999): 1147-55.
102. **Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA et al.**
Teriparatide oral endronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.
N Engl J Med 2007; 357: 2028-39.
103. **Brance ML y Plantalech LC.**
Osteoporosis inducida por glucocorticoides. Análisis de las guías internacionales de prevención y tratamiento.
Actual Osteol 2013; 9: 14-27.
104. **Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH.**
Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment.
Osteoporos Int. 2007; 18: 59-68.
105. **Finkelstein JS, Wyland JJ, Leder BZ, Burnett-Bowie SAM, Lee H, Jüppner H and Neer RM.**
Effects of teriparatide retreatment in osteoporotic men and women.
J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2495-2501.
106. **Cosman F, Nieves JW, Zion M, Barbuto N and Lindsay R.**
Retreatment with teriparatide one year after the first teriparatide course in patients on continued long-term Alendronate.
J Bone Miner Res 2009; 24: 1110-1115.
107. **Tournis S, Dede AD, Savvidis C, Triantafyllopoulos IK, Katamis A, Papaioannou N.**
Effects of teriparatide retreatment in a patient with B-Thalassemia Major.
Transfusion 2015; 55:2905-2910.

Tratamiento de la Osteoporosis Primaria

108. **Zerbini CAF y McClung MR.**
Odanacatib in postmenopausal women with low bonemineral density: a review of the current clinical evidence.
Ther Adv Musculoskel Dis 2013; 5:199-209.
109. **Chapurlat RD.**
Odanacatib: a review of its potential in the management of the osteoporosis in postmenopausal women.
Ther Adv Musculoskel Dis 2015; 7: 103-109.
110. **Bone HG, Dempster DW, Eisman JA, Greenspan SL, McClung MR, Nakamura T, Papapoulos S et al.**
Odanacatib for the treatment of the postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the long-term Odanacatib Fracture Trial.
Osteoporos Int 2015; 26: 697-712.
111. **McClung MR.**
Emerging Therapy for Osteoporosis.
Endocrinology and Metabolism. 2015; 30: 429-435.
112. **Appelman-Dijkstra NM and Papapoulos SE.**
Modulating bone resorption and bone formation in opposite directions in the treatment of postmenopausal osteoporosis.
Drugs 2015; 75: 1049-1058.
113. **McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A et al.**
Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density.
N Eng J Med 2014; 370: 412-420.
114. **McClung MR, Chines A, Brown JP, Diez-Perez A, Resch H, Caminis J et al.**
Results of 2 years of Romosozumab treatment followed by 1 year of denosumab or placebo in postmenopausal women with low mineral density.
ESCEO 2015; OC3.
115. **Galich AM.**
Revisión: Ranelato de Estroncio: tratamiento para osteoporosis.
Actual Osteol2011; 7: 19-34.
116. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2014/Dispo_1801-14.pdf
117. **Donneau AF and Reginster JY.**
Cardiovascular safety of strontium ranelate: real lifeassessment in clinical practice.
Osteoporos Int 2014; 25: 397-398.
118. **Cooper C, Fox KM, Borer JS.**
Ischemic cardiac event and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case-control study in the CPRD.
Osteoporos Int 2014; 25: 737-745.

119. **Abrahamsen B, Grove EL, Vestergaard P.**
Nationalwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate.
Osteoporos Int 2014; 25: 757-762.
120. **Leder BZ, O Dea LL, Zanchetta JR, Kumar P, Banks K, McKay K et al.**
Effects of Abaloparatide, a Human Parathyroid Hormone-Related Peptide Analog, on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis.
J Clin Endocrinol Metab 2015; 100:697-706.
121. **Makras P, Delaroudis S and Anastasilakis AD.**
Novel Therapies for osteoporosis.
Metabolism. 2015; 64: 1199-1214.
122. **Adler RA, Fuleihan GEH, Bauer DC, Camacho PM, Clarke Bart, Clines GA et al.**
Managing Osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a TaskForce of the American Society for Bone and Mineral Research.
J Bone Miner Res 2016; 31: 16-35.

