



ACTUALIZACIONES / Reviews

## GUÍAS ARGENTINAS PARA EL DIAGNÓSTICO, LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS 2015\*

León Schurman,<sup>1</sup> Ana M. Galich,<sup>2</sup> Claudio González,<sup>3</sup> Diana González,<sup>4</sup> Osvaldo D. Messina,<sup>5</sup> Claudia Sedlinsky,<sup>1,6</sup> Claudia R. Uña,<sup>5</sup> Ariel Sánchez.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Universidad Nacional de La Plata. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires. <sup>3</sup>Departamento de Farmacología (II Cátedra), Universidad de Buenos Aires. <sup>4</sup>Mautalén Salud e Investigación, Buenos Aires. <sup>5</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Argerich, Buenos Aires. <sup>6</sup>Unidad Asistencial César Milstein, Buenos Aires. <sup>7</sup>Centro de Endocrinología, Rosario, Argentina.

### Resumen

La osteoporosis es una enfermedad en constante crecimiento y que afecta a más de 200 millones de personas a nivel mundial. Nuestras recomendaciones son guías para el diagnóstico, la prevención y tratamiento, pero no normas para las decisiones clínicas en casos individuales. El médico debe adaptarlas a situaciones en la práctica clínica cotidiana, incorporando factores personales que trascienden los límites de estas guías y hacen al saber y al arte de la práctica médica. Como todo conocimiento científico, deben ser actualizadas periódicamente a medida que se adquieran nuevas, mejores y más efectivas herramientas diagnósticas y terapéuticas.

**Palabras clave:** osteoporosis, guías, prevención, diagnóstico, tratamiento.

### Abstract

#### **ARGENTINE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS, 2015**

*Osteoporosis is an evolving disease which affects over 200 million people worldwide. Our recommendations are guidelines for its diagnosis, prevention and treatment, but they do not constitute standards for clinical decisions in individual cases. The physician must adapt them to individual special situations, incorporating personal factors that transcend the limits of these guidelines and are dependent on the knowledge and art of the practice of Medicine. These guidelines should be reviewed and updated periodically as new, better and more effective diagnostic and therapeutic tools become available.*

**Key words:** osteoporosis, guidelines, prevention, diagnosis, treatment.

\* E-mail: [asanvir@gmail.com](mailto:asanvir@gmail.com)

\*Artículo publicado en *Medicina (B Aires)* 2017; 77:46-60. Se reproduce en *Actualizaciones en Osteología* por cortesía de la publicación original.

Con el objeto de revisar y ampliar las Guías elaboradas en el año 2012<sup>1</sup> la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y la Sociedad Argentina de Osteoporosis han incorporado a las mismas los últimos adelantos en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Todos los aspectos del cuidado de la osteoporosis y de sus complicaciones fueron revisados y descriptos con sus niveles de evidencia, expresando asimismo una serie de recomendaciones. Las recomendaciones fueron clasificadas según las Guías de Prácticas Clínicas para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis en Canadá, 2002.<sup>2</sup>

## Diagnóstico

### Radiografía

Es útil para detectar fracturas vertebrales, debiendo ser indicada con este objetivo; el hallazgo de por lo menos una deformidad vertebral es un indicador de osteoporosis (descartadas previamente otras causas posibles de fractura) y debe considerarse un factor de riesgo para nuevas fracturas<sup>3</sup> (Grado A). Clínicamente puede sospecharse la existencia de fractura vertebral cuando exista una pérdida documentada de 3 cm en la estatura o de 4-6 cm desde la talla recordada en la juventud, por lo que en estas situaciones puede estar justificada la realización de una radiografía de columna.

La presencia de fracturas vertebrales permite realizar el diagnóstico de osteoporosis (siempre que se descarten otras causas) y es un factor de riesgo para nuevas fracturas<sup>4</sup> (Grado A). La radiografía también es útil para descartar espondiloartrosis y calcificaciones vasculares, entre otros factores que pueden afectar la medición de la DMO a nivel lumbar.

Se deben solicitar radiografías de columna dorsal y lumbar en perfil con foco en D7 y L3 o morfometría vertebral por absorciometría dual de rayos X (DXA) si la evidencia clínica, tal como disminución de 3 cm o más en la ta-

lla, aumento de la cifosis dorsal, antecedente de dolor dorsal o lumbar luego de traumatismo de baja energía, es sugestiva de fractura vertebral (Grado D).

La Posición Oficial de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) del año 2013 recomienda realizar imágenes de columna lateral con radiografía estándar o con VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) cuando el T-score es  $< -1.0$  en presencia de uno de los siguientes factores<sup>5</sup>:

- Mujeres de 70 o más años de edad y hombres de 80 o más años
- Pérdida de talla histórica  $> 4$  cm
- Fractura vertebral previa reportada pero no documentada
- Tratamiento con glucocorticoides con dosis  $\geq 5$  mg de prednisona o equivalente por día por  $\geq 3$  meses. (Grado D)

La radiografía debe ser examinada por un observador entrenado, a fin de diferenciarlas deformidades vertebrales mínimas debidas a fracturas de aquellas causadas por otras etiologías, e informadas siguiendo un método de clasificación conocido, como el semicuantitativo de Genant.<sup>6</sup>

### Densitometría mineral ósea

En la actualidad se siguen utilizando los criterios de la clasificación de la OMS de 1994. La misma se basa en comparar los valores de DMO del paciente adulto con los valores de la media del adulto joven del mismo sexo y raza.<sup>7</sup> A continuación se detalla la nomenclatura aceptada internacionalmente para DXA (absorciometría dual de rayos X):

### Nomenclatura

- DXA (en lugar de DEXA)
- T-score (en lugar de T score, t-score, o t score)
- Z-score (en lugar de Z score, z-score, o z score)

En la clasificación se considera el T-score, que es el número de desvíos estándar por arriba o por debajo de la media de DMO nor-



mal de la población adulta joven del mismo sexo, estudiada por DXA central (Tabla 1).

**Tabla 1.** Clasificación de los valores de densidad mineral ósea, según el Comité de Expertos de la OMS.<sup>7</sup>

---

Normal hasta - 1.0.
Osteopenia: < - 1.0 hasta - 2.5
Osteoporosis: < - 2.5
Osteoporosis grave: < - 2.5 más la presencia de fractura

---

En la Tabla 2 se detallan las indicaciones y criterios para solicitar DMO consensuados en el Informe de la ISCD en 2007.<sup>8</sup>

**Tabla 2.** Indicaciones para la solicitud de una densitometría ósea

---

Mujeres de edad igual o mayor a 65 años
Mujeres postmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo para fractura
Mujeres en la transición menopáusica con factores clínicos de riesgo para fractura como bajo peso, fractura previa o uso de medicación de alto riesgo
Hombres de edad igual o mayor a 70 años
Hombres menores de 70 años con factores de riesgo para fractura
Adultos con antecedentes de fractura por fragilidad
Adultos con enfermedades y condiciones asociadas a baja masa ósea o a pérdida ósea
En cualquier persona tratada o en la que se considere la posibilidad de tratamiento farmacológico, para monitorear la eficacia del tratamiento
En cualquier persona no tratada si la evidencia de pérdida ósea va a determinar un tratamiento
Las mujeres que interrumpen un tratamiento con estrógenos.

---

### DXA central para diagnóstico

Como se comentó la OMS plantea como estándar de referencia para el diagnóstico de osteoporosis un T-score menor a -2.5.<sup>7</sup> El estándar de referencia para calcular ese T-score es la mujer blanca entre 20 y 29 años de la base de datos NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*). Si bien en la Argentina hay datos de referencia nacionales para las marcas más difundidas de equipos densitométricos (Lunar, Hologic y Norland), se

usa con frecuencia la base de referencia de población caucásica estadounidense.

El diagnóstico de osteoporosis puede realizarse en mujeres posmenopáusicas y hombres de edad mayor o igual a 50 años si el T-score es menor a -2.5 en raquis lumbar, fémur total o cuello femoral. En algunas circunstancias puede utilizarse el radio 33%.

**Nota:** Otras regiones de interés en la cadera, incluyendo el área de Ward y el trocánter, no deberían usarse para diagnóstico.<sup>8</sup> La aplicación de estas recomendaciones puede variar de acuerdo a requerimientos locales.

### Sitios esqueléticos a medir

- Medir en todos los pacientes la cadera y la columna anteroposterior.<sup>8,9</sup>
- Medir antebrazo en las siguientes circunstancias: imposibilidad de medir o interpretar la columna y/o cadera; hiperparatiroidismo; pacientes muy obesos que sobrepasen el límite de peso para la camilla del equipo (Grado C).

### Columna

- Usar L1-L4 para la medición de la DMO.
- Usar todas las vértebras evaluables y excluir solamente las afectadas por artefactos o cambios estructurales locales. Si no se pueden utilizar cuatro vértebras, usar tres o dos.
- No utilizar la clasificación diagnóstica densitométrica en base a una sola vértebra lumbar.
- Si solo una vértebra es evaluable el diagnóstico debería basarse en otra área válida.
- Las vértebras anatómicamente anormales podrían excluirse del análisis si son claramente anormales y no evaluables con la resolución del sistema; o hay más de 1.0 T-score de diferencia entre la vértebra en cuestión y las adyacentes.
- Cuando se excluyen vértebras, la DMO de las restantes se utiliza para calcular el T-score.
- La columna lateral no debería usarse para diagnóstico (Grado C).

### **Cadera**

- Utilizar el cuello femoral o el fémur proximal total (el que sea menor).
- La DMO puede medirse en cualquier cadera.
- Los datos para determinar si el T-score promedio de la cadera bilateral puede usarse para diagnóstico son insuficientes.
- Se puede usar la DMO promedio de la cadera (cuello femoral + trocánter /2) para monitorear el efecto del tratamiento, pero es preferible el valor de la cadera total.<sup>5</sup> (Grado C).

### **Cadera uni o bilateral**

Numerosos estudios han demostrado diferencias pequeñas pero significativas en las densidades minerales óseas de ambos fémures proximales en sujetos individuales. En algunos casos las diferencias pueden llegar a 1/2 y hasta 1 desvío estándar, lo que haría cambiar la categoría diagnóstica e influiría en la decisión terapéutica (Grado C). Se recomienda incluir ambos fémures proximales en la evaluación inicial (Grado D). Tanto para el seguimiento como para el diagnóstico, se debe usar el fémur con menor valor.<sup>10</sup> Se recomienda la medición de ambas caderas en sujetos con escoliosis.

### **Antebrazo**

- Usar el radio 33% del antebrazo no dominante para diagnóstico. No se recomienda el uso de otras regiones de interés del antebrazo (Grado C).

### **Informe de la DMO en mujeres posmenopáusicas y hombres de edad mayor o igual a 50 años**

- Se prefieren los T-scores.
- Es aplicable la clasificación densitométrica de la OMS.

### **Contenido del informe de la DMO en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años**

- Se prefieren los Z-scores, no los T-scores. Esto es particularmente importante en los

niños. Un Z-score menor o igual a -2.0 se define como “por debajo del rango esperado para la edad” y un Z-score > a -2.0 como “dentro del rango esperado para la edad”. No puede diagnosticarse osteoporosis en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años solamente en base a la DMO.<sup>8</sup> Se debe informar “baja masa ósea para la edad y el sexo” en estos casos.

### **DXA central para seguimiento**

Esta comisión revisora recomienda la realización de densitometría para la evaluación de la eficacia terapéutica y la identificación de los pacientes no respondedores (Grado A). El intervalo del seguimiento debe establecerse sobre la base del estado del paciente y teniendo en cuenta que el cambio esperado iguale o exceda al cambio mínimo significativo que el sistema de medición sea capaz de detectar. Con el objetivo de adaptarse a cualquier tipo de escenario clínico se sugiere que el intervalo sea variable:

- 1) En pacientes sin tratamiento: más de 2 años
- 2) En el primer control en pacientes sometidos a tratamiento para osteoporosis al primer año; en controles sucesivos, intervalo de 2 años
- 3) En circunstancias excepcionales (por ejemplo, tratamiento con corticoides, trasplante): 6-12 meses (Grado D)

Los sectores del esqueleto periférico no son apropiados para el seguimiento ni para el diagnóstico.<sup>8</sup> Cada centro de densitometría debería determinar su error de precisión y calcular el cambio mínimo significativo.

### **Datos clínicos importantes**

1. Medir talla anualmente y evaluar la presencia de fracturas vertebrales (Grado A)
2. Evaluar la historia de caídas en el año previo. Si las hubo, se debe realizar evaluación multifactorial del riesgo incluyendo la capacidad para levantarse de la silla sin usar los brazos<sup>11</sup> (Grado A)



### Laboratorio

#### Estudios iniciales

Hemograma completo

Calcio corregido (por albúmina o por proteínas séricas totales)

Fosfatemia

Creatininemia

Calciuria

Hepatograma

Creatinina urinaria

Fosfatasa alcalina sérica

Proteinograma electroforético (en pacientes con fracturas vertebrales)

25-hidroxivitamina D; medir basal y luego de 3 meses de adecuada suplementación. (Grado D)

Anticuerpos anti gliadina, anti endomisio y anti transglutaminasa en caso de sospecha de enfermedad celíaca

Otras determinaciones bioquímicas suelen ser necesarias para confirmar o descartar causas de osteoporosis secundaria (por ejemplo, cortisol sérico, TSH sérica, PTH sérica, etc.).

El aumento de los marcadores de remodelamiento óseo ha sido asociado con duplicación del riesgo de fracturas; esto es independiente de la DMO. Sin embargo, la utilidad de su medición para estimar el riesgo individual de fractura no es clara (Tabla 3). Los marcadores no deben ser considerados para diagnóstico de osteoporosis de acuerdo con la evidencia actual, pero sí para evaluar el recambio óseo en un paciente con osteoporosis; son útiles junto a los factores de riesgo

para detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de fractura (Grado B) y fundamentalmente para evaluar precozmente la respuesta al tratamiento instituido<sup>3</sup> (Grado B). Es importante tener en cuenta los valores de referencia de los mismos, su variación con la edad, y el ritmo circadiano.

Un tema controvertido es el cambio que debe experimentar un marcador tras instaurar un tratamiento; éste debería ser superior al valor de la diferencia crítica del marcador utilizado y se ha sugerido que debería considerarse buena respuesta al tratamiento si alcanza los valores de la población sana de mujeres premenopáusicas.<sup>3</sup> Se recomienda efectuar los controles bioquímicos siempre en el mismo laboratorio.

En conclusión, la determinación sistemática de los marcadores óseos no está recomendada en pacientes con osteoporosis, aunque puede ser de utilidad en la evaluación del riesgo de fractura y de la respuesta terapéutica (Grado B). Se recomienda realizar estudios adicionales para descartar causas secundarias de osteoporosis en base a la evaluación clínica, (Grado D), y también medir 25-hidroxivitamina D (25OHD) en personas que van a recibir tratamiento farmacológico para osteoporosis, en personas con fracturas recurrentes o con pérdida ósea a pesar del tratamiento, en aquellos con condiciones que afecten la absorción o acción de la vitamina D y sistemáticamente en los mayores de 65 años (Grado D).

### Evaluación del riesgo de fractura a 10 años

El FRAX™ es un algoritmo (calculador), diseñado para cuantificar el riesgo de fractura en los próximos diez años aplicable en poblaciones de distintos países, de ambos sexos, sin distinción de razas. A partir de un metaanálisis y del análisis de datos primarios de nueve cohortes estudiados prospectivamente, incorporaron los siguientes factores en el calculador FRAX®: sexo, edad, peso y

**Tabla 3.** Marcadores de formación y resorción óseas

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
Osteocalcina	Piridinolina
Fosfatasa alcalina ósea	Desoxipiridinolina
Propéptidos carboxilo o aminoterminal del procolágeno tipo I	Telopéptidos carboxilo o aminoterminal del colágeno tipo I (CTX sérico o urinario, NTX urinario)



talla (para el cálculo del IMC), antecedentes personales de fractura, fractura en padres, uso de corticoides, tabaquismo, alcoholismo, otras causas de osteoporosis secundaria y DMO de cuello femoral (opcional) expresado en T-score o Z-score con referencia a la población femenina de la encuesta NHANES III, aplicable también a los hombres. Seleccionando la opción que incorpora la DMO, el algoritmo deja de tener en cuenta el IMC y las otras causas de osteoporosis porque ya no contribuyen en la predicción del riesgo de fractura. Está ajustado para varios países, entre ellos la Argentina<sup>12</sup> (Grado D). Proporciona dos valores de riesgo: para fracturas osteoporóticas mayores y para fractura de cadera por separado, siendo utilizado en algunos países para estratificar el riesgo de los pacientes y en base a ello pedir o no la DMO; y que según las guías NOF (*National Osteoporosis Foundation* de los Estados Unidos) lo utilizan para determinar la necesidad de un tratamiento en aquellas mujeres posmenopáusicas u hombres mayores de 50 años con valores de osteopenia en DMO, cuando el riesgo de fractura osteoporótica mayor es  $\geq 20\%$  y el de cadera  $\geq 3\%$ .

### **TBS (Trabecular Bone Score)**

El TBS es un índice de textura en escala de grises que evalúa la microarquitectura ósea a partir de imágenes densitométricas obtenidas por DXA en columna lumbar. Se efectúa a través de un software integrado al densitómetro, que permitiría estimar riesgo de fractura. El TBS puede ser aplicado sobre una densitometría de columna lumbar de reciente adquisición o previamente adquirida.<sup>13,14</sup>

Los valores altos de TBS reflejan una microarquitectura densa, que hay buena conectividad y que están disminuidos los espacios intertrabeculares, mientras que valores de TBS bajos implican una arquitectura ósea de mala calidad, baja conectividad y amplios espacios intertrabeculares.<sup>15</sup> El TBS permite predecir fracturas independientemente de la

DMO. (Grado C). Los pacientes en el tercio más bajo de TBS presentan un riesgo de fractura más alto, independientemente del valor de DMO. La combinación de DMO y TBS mejora la valoración del riesgo de fractura sobre todo en aquellos pacientes con T-score en rango de osteopenia. También se ha demostrado que el TBS es un predictor significativo de fracturas independiente del cálculo de riesgo de fractura estimado por FRAX (Grado B).

El TBS se asocia con el riesgo de fractura por osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus de tipo 2<sup>16,17</sup> (Grado C). El TBS no debe ser usado como única herramienta para determinar recomendaciones de tratamiento en la práctica clínica (Grado C).

### **Medidas generales de prevención de osteoporosis y fracturas**

La prevención debe iniciarse con un estilo de vida adecuado desde la adolescencia y mantenido durante la adultez. Todas las recomendaciones enunciadas son útiles en ese período y se basan en revertir los factores de riesgo que sean modificables, no tanto para la osteoporosis sino fundamentalmente para disminuir el riesgo de fracturas en edades más avanzadas. Se puede actuar sobre los hábitos de vida, de los cuales los más importantes se enumeran a continuación:

#### **Ingesta de calcio**

Se sugiere una dieta con un contenido adecuado de calcio. A partir de los 50 años la misma debe contener aproximadamente 1200 mg de calcio por día. Esto se aporta sobre todo con productos lácteos, preferiblemente los que están fortificados con calcio, ya que contienen 40-100% más de calcio que los productos no fortificados. En caso de intolerancia a los productos lácteos se pueden utilizar las leches deslactosadas, o se pueden dar suplementos farmacéuticos de calcio, que deben ser indicados por el médico para evaluar la dosis, la duración del tratamiento y el tipo de sal de calcio a utilizar<sup>18</sup> (Grado D).



### Otros nutrientes

Es importante asegurar un buen aporte proteico (1 gramo de proteínas/kg/día) y de otros nutrientes (vitaminas y minerales) (Grado B).

Los pacientes con fractura de cadera que reciben suplementos proteicos presentan una hospitalización más breve y una mejor recuperación funcional.<sup>19</sup>

### Actividad física

El ejercicio, a través de la actividad muscular, tiene una fuerte relación con el riesgo de fractura. Constituye el estímulo mecánico para la óptima adaptación de masa, arquitectura y estructura esquelética, para sus requerimientos biomecánicos, y además reduce el riesgo de caídas que pueden conducir a la fractura –aproximadamente el 5% de las caídas–. No importa qué actividad se haga, el abandono del sedentarismo es el punto más importante. La gimnasia aeróbica, como la caminata, es una propuesta con gran aceptación en la población de edad avanzada. Deben aconsejarse distancias no menores a 20 cuadras por día, comenzando por trechos cortos, con incrementos de acuerdo a las condiciones físicas.

Los ejercicios activos utilizando carga y contra resistencia (30 minutos por día) aumentan modestamente la DMO axial (1-3% por año) y son de particular importancia en las primeras dos décadas de la vida. Este efecto no fue hallado en otros sitios esqueléticos, con excepción de un estudio clínico (Grado B).

### Exposición al sol/vitamina D

La vitamina D se forma en la piel por exposición a los rayos ultravioletas, se encuentra en muy pocos alimentos y su función es favorecer la absorción de calcio en el intestino. Para alcanzar buenos niveles de vitamina D la exposición solar en época estival debe ser corta, entre 15 y 20 minutos, y siempre fuera de los horarios de máxima radiación solar; en otoño e invierno las exposiciones deben ser

en horas de mediodía. Esta exposición debe repetirse 2 o 3 veces por semana. Las pantallas y protectores solares disminuyen o bloquean la síntesis de vitamina D. En algunos casos es aconsejable una suplementación con vitamina D, sobre todo en las personas mayores de 65 años que permanecen dentro de su casa la mayor parte del tiempo o en residentes de hogares para la tercera edad o a personas con enfermedades cutáneas<sup>20-22</sup> (Grado B).

La medición de los niveles séricos de 25OHD es el mejor indicador de suficiencia de vitamina D<sup>23</sup> (Grado B). Su monitoreo en pacientes con osteoporosis debe realizarse a los tres meses de una adecuada suplementación (800-2000 UI/día). (Grado B). Se considera como nivel sérico “óptimo” de 25OHD al mayor de 30 ng/ml.<sup>24</sup> Los suplementos con vitamina D y calcio aumentan la DMO en mujeres.<sup>25-27</sup> Dosis de 800 UI/día de vitamina D en combinación con 1000 mg diarios de calcio reducen el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales en pacientes de edad avanzada<sup>22</sup> (Grado B).

Además de los efectos esqueléticos de la vitamina D, varios estudios han demostrado su acción protectora sobre la fuerza muscular, el equilibrio y el riesgo de caída.<sup>23,28,29</sup> También se ha señalado el aumento de la supervivencia en los pacientes suplementados con vitamina D.<sup>30</sup> Cuando se administran los suplementos en forma diaria, las vitaminas D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> tienen una potencia equivalente.<sup>31</sup> Si dicha administración es intermitente (mensual, bimestral o trimestral), como la vitamina D<sub>3</sub> tiene mayor vida media que la vitamina D<sub>2</sub> se recomienda su elección<sup>32</sup> (Grado B).

### Prevención de caídas

Las caídas aumentan el riesgo de fracturas y son la causa precipitante de la mayoría de las fracturas en adultos añosos.<sup>33</sup> Suelen asociarse a causas modificables o corregibles, como las que a continuación se detallan:

a) Sedantes, hipotensores, hipoglucemiantes que puedan enlentecer los reflejos o afectar la coordinación neuromuscular.

b) Trastornos de la visión.

c) Obstáculos en la casa como alfombras, cables sueltos, falta de agarraderas en los baños y de pasamanos en las escaleras, mala iluminación, etc.

d) Animales domésticos.

Un efectivo régimen de tratamiento de la osteoporosis debe incluir un programa de prevención de caídas (Grado B).

La medicación que reciben habitualmente debe ser evaluada todos los años para identificar aquéllas que pudieran resultar perjudiciales en la prevención de caídas<sup>34-36</sup> (Grado B). Se recomienda realizar ejercicios bajo supervisión, por lo menos 2 veces por semana<sup>37</sup> (Grado D).

### **Recomendaciones del Comité de Expertos para el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas**

#### **Consideraciones generales**

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis tiene por objetivo primario reducir la incidencia de las fracturas osteoporóticas. Si bien se han identificado numerosos factores de riesgo además de la osteoporosis –y de la DMO–, como el sexo, la edad, antecedentes personales de fracturas (vertebrales y no vertebrales) y antecedentes de fractura de cadera en familiares cercanos, la acción de estos agentes está dirigida a la osteoporosis mejorando la masa y también la estructura ósea.<sup>38,39</sup> Los lineamientos de estilo de vida, ingesta adecuada de calcio, niveles aceptables de vitamina D y actividad física aplicables a la población en general constituyen una recomendación estándar paralelamente a la eventual intervención farmacológica para la prevención de fracturas óseas en pacientes con alto riesgo de sufrirlas.

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para descartar cau-

sas secundarias de osteoporosis. Utilizando el calculador FRAX ya mencionado, en su versión ajustada para nuestro país, es posible estimar el riesgo combinado de fracturas osteoporóticas (cadera, vertebral clínica, húmero y muñeca) a 10 años. Si éste es 20% o más para fracturas osteoporóticas mayores, y/o 3% o más para fractura de cadera, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico.

#### **Esquema de tratamiento inicial recomendado por esta Comisión de Expertos**

1. No se debe iniciar tratamiento sin que el paciente tenga niveles adecuados de vitamina D (valores de 25OHD >30 ng/ml) (Grado B).

2. Se debe recomendar una ingesta de calcio superior a 1 g diario por vía alimentaria o a través de suplementos farmacológicos (Grado D).

3. El tratamiento inicial es siempre con una sola droga que se administra en general por vía oral, salvo casos excepcionales en que se puede utilizar la vía parenteral (Grado A).

4. Agentes de inicio: los bifosfonatos por vía oral de administración semanal deben ser ingeridos con un vaso de agua media hora antes del desayuno y los de administración mensual una hora antes del desayuno, no debiendo el paciente acostarse luego de su ingesta. Si de antemano se conoce que el paciente no tiene buena tolerancia digestiva o no cumple correctamente con los tratamientos orales, se puede indicar la vía endovenosa (Grado A). En pacientes con osteoporosis grave y fracturas el fármaco de primera elección puede ser la teriparatida.

5. El seguimiento de los pacientes debe hacerse evaluando los parámetros bioquímicos de recambio óseo con intervalo de 3 a 6 meses, la ocurrencia de fracturas clínicas y radiológicas con examen radiológico anual de columna dorsal y lumbar en perfil y la DMO con intervalos no menores a 1 año para asegurar que los eventuales cambios densitométricos superen el mínimo cambio significativo (Grado B).





6. Si no hay mejoría (definida como normalización de los parámetros bioquímicos, ausencia de fracturas e incremento de la DMO), el médico generalista deberá derivar el enfermo al especialista.

### **Pacientes que reciben corticoides**

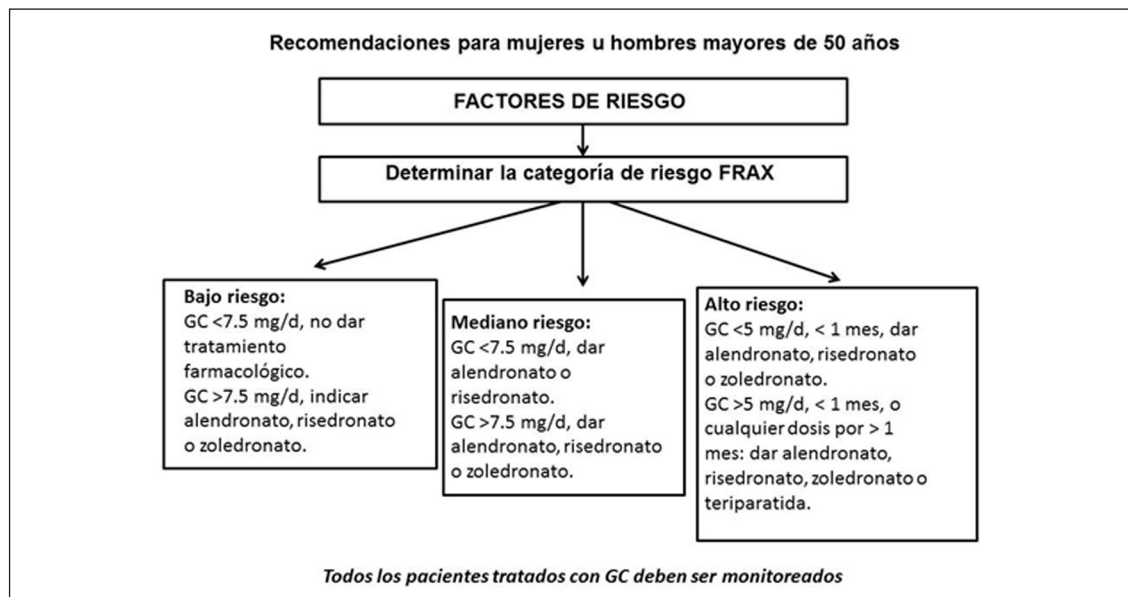
Los corticoides son la causa más importante de osteoporosis y fracturas osteoporóticas iatrogénicas.<sup>40-43</sup> Es útil medir la talla del paciente y obtener una radiografía del raquis al comienzo del tratamiento para documentar fracturas vertebrales, el tipo de fractura más frecuente en estos pacientes (Grado B).

La medición de la DMO tiene poca sensibilidad para identificar a los pacientes en riesgo, aunque el seguimiento de sus cambios es útil para determinar la efectividad del tratamiento instituido para contrarrestar los efectos adversos de los corticoides. También sirve para monitorear el impacto óseo de la corticoterapia, si se optó por una conducta expectante.

En este último caso se recomienda repetir la DMO a los 6 meses de iniciado el uso de los corticoides, y considerar tratamiento en caso de registrarse un descenso mayor al cambio mínimo significativo.

De las consideraciones que anteceden se recomienda iniciar tratamiento a quienes se prevé un tratamiento con corticoides por más de 3 meses a dosis mayores de 7.5 mg de prednisona diarios o equivalente.<sup>48</sup> Todos los pacientes deben recibir suplementación de calcio (1200 mg/día) y vitamina D (800-1200 UI/día).

Los bifosfonatos son el tratamiento de primera línea para prevenir las fracturas osteoporóticas por corticoides.<sup>114</sup> El alendronato y el risedronato reducen el RR en un 40%.<sup>44,45</sup> Una alternativa a los bifosfonatos la constituye la teriparatida, que en un ensayo aleatorizado comparativo con alendronato redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 90%.<sup>46</sup> La Figura 1 resume estas recomendaciones.



**Figura 1.** El algoritmo resume las opciones terapéuticas para mujeres u hombres mayores de 50 años con osteoporosis, según su nivel de riesgo futuro de fracturas.

Las drogas aprobadas en la Argentina para su uso en el tratamiento de la osteoporosis figuran en el Apéndice, donde se

explican sus efectos beneficiosos y también sus principales efectos colaterales (Tablas 4 y 5).

**Tabla 4.** Clasificación de los fármacos aprobados por las autoridades regulatorias nacionales para la prevención de fracturas osteoporóticas, según sus efectos sobre el remodelado óseo.

Anticatabólicos (reducen el remodelado): bifosfonatos, tratamiento hormonal de reemplazo (THR), raloxifeno, calcitonina, denosumab.

Anabólicos (aumentan el remodelamiento pero con un saldo positivo a favor de la formación): teriparatida.

De acción mixta (desacoplan el proceso de remodelación reduciendo la resorción y aumentando la formación): ranelato de estroncio.

**Tabla 5.** Terapéutica de la osteoporosis. Síntesis de efectos sobre DMO y reducción de tasa de fracturas: medicamentos aprobados en la Argentina (en números se señala el porcentaje aproximado de reducción de fracturas).

Droga	THR	RLX	CT	ALN	RIS	IBN	ZOL	Sr	TPTD	Dmab
DMO columna	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
DMO femoral	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Marcadores óseos	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↑↓	↑	↓↓↓
Fracturas vertebrales	33	50	36	47	41	50	70	65	65	66
Fracturas femorales	27	↔	↔	50	40-60	↔	41	36*	↔	40
Fracturas no vertebrales	↔	47**	↔	48	27	60***	25	16	53	20

THR: terapia hormonal de reemplazo. RLX: raloxifeno. CT: calcitonina. ALN: alendronato. RIS: risedronato.

IBN: ibandronato. TPTD: teriparatida. Dmab: denosumab.

↑↑ incremento. ↓↓ disminución. ↔ sin variación significativa.

(\*) En mayores de 74 años y con T-score en cuello femoral < -3.0; estudio TROPOS.

(\*\*) En casos con graves fracturas vertebrales prevalentes; estudio MORE.

(\*\*\*) En pacientes con T-score en cuello femoral < -3.0; estudio BONE.

## APÉNDICE

### Efecto antifracturario de los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis (Tabla 4)

#### Bifosfonatos

Recientemente un grupo de trabajo de la Sociedad Americana de Metabolismo Mineral y Óseo (ASBMR) ha realizado una revisión sobre el manejo de la osteoporosis en pacientes tratados durante largos años con bifosfonatos. Las recomendaciones se basaron en la evaluación de los estudios FLEX (*Fracture Intervention Trial Long-term Extension*) con alendronato y HORIZON-extension con zoledrónico.<sup>47</sup> Sugieren, luego de 5 años de tratamiento con bifosfonatos v.o. o 3 años con e.v., reevaluar el riesgo de los pacientes. En las mujeres de alto riesgo, por ejemplo con edad avanzada,

bajo T-score en cadera, alto riesgo clínico de fractura, o fracturas osteoporóticas mayores o fracturas bajo tratamiento, se deberá continuar hasta 10 años (bifosfonatos v.o.) o 6 años (e.v.), con evaluación periódica (Grado C).

Para los casos de bajo riesgo, es decir aquellos que luego de 5 años de alendronato o 3 de zoledrónico tengan T-score en cadera superior a -2.5, se deberá considerar la discontinuación de la droga y retomarla luego de 2-3 años. Se recomiendan vacaciones más cortas para risedronato por su vida media biológica menor. La ASBMR recomienda mantener las vacaciones mientras la DMO se mantenga estable y reiniciar el tratamiento si el T-score es inferior a -2.5 o aparecen nuevos factores de riesgo. Algunos expertos consideran que podría retomarse el tratamiento si los marcadores exceden la mitad inferior del rango premenopáusico (Grado C).



En resumen, si luego de 5 años de bifosfonatos orales o 3 de zoledrónico el riesgo es bajo, suspender la medicación por 2-3 años. Menor tiempo para risedronato. Retomar la terapéutica luego de este período o antes si hay cambios desfavorables en densitometría y/o marcadores. Si el riesgo es alto (añosos, bajo T-score, riesgo clínico alto, aparición de nuevas enfermedades o tratamientos con efectos óseos adversos) continuar el tratamiento (Grado C).

### **Terapia hormonal de reemplazo**

El tratamiento combinado de estrógenos (E) + progesterona (E conjugados + acetato de medroxiprogesterona) reduce las fracturas clínicas vertebrales en 35% y las de cadera un 33%. El tratamiento con E solos (en mujeres histerectomizadas) reduce las fracturas vertebrales clínicas en 36% y las de cadera en 35%.<sup>48,49</sup>

### **Teriparatida**

#### *Indicaciones de la TPTD*

Indicación como primer fármaco:

Hombres o mujeres con alto riesgo de fracturas osteoporóticas, incluyendo antecedentes de fracturas vertebrales clínicas o radiológicas, otras fracturas por fragilidad asociadas a valores densitométricos dentro de rango de osteoporosis, o muy baja DMO (T-score < -3) sin antecedentes de fracturas en particular en pacientes mayores de 65 años (Grado B). También podría utilizarse en aquellos que hayan recibido agentes antirresortivos con una respuesta subóptima (fracturas por fragilidad o pérdida ósea importante durante el tratamiento), o aquellos sin mejoría de la osteoporosis a pesar del tratamiento (Grado B).

### **Ranelato de estroncio**

El ranelato de estroncio debe ingerirse diluido en medio vaso de agua, alejado 2 horas de las comidas; puede ser tomado antes de acostarse por la noche (Grado A). Disminuye

las fracturas vertebrales (41%), no vertebrales (16%) y de cadera (36%) luego de 3 años de tratamiento.<sup>50,51</sup> Una extensión y combinación de los ensayos de investigación clínica primarios a 5 años evidenció que el efecto antifractorario se mantuvo durante ese lapso.<sup>52</sup>

En un grupo de enfermos correspondiente al brazo de tratamiento activo que continuó con la medicación por tres años más (8 años en total) en un diseño de estudio abierto, la incidencia de fracturas fue similar a lo observado en ese grupo durante el ensayo de investigación clínica original.<sup>53</sup>

### **Moduladores selectivos del receptor estrogénico**

El raloxifeno es efectivo en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Administrado a la dosis de 60 mg por día durante 3 años reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 30% en pacientes con una fractura vertebral previa, y en un 55% en pacientes sin ese antecedente.<sup>54</sup> La eficacia del raloxifeno en la prevención de fracturas no vertebrales se ha demostrado en análisis *post hoc*, para pacientes con fracturas vertebrales prevalentes severas, con disminución del 47% en el riesgo relativo.<sup>55</sup>

### **Calcitonina**

Una dosis de 200 U/día por vía nasal demostró ser eficaz para reducir en un 33% el riesgo de fracturas vertebrales, no observándose dicho efecto en otro tipo de fracturas.<sup>56</sup> No fueron efectivas dosis menores o mayores.

### **Denosumab o inhibidor del RANK ligando**

El denosumab (Dmab) es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado, que inhibe al ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL), uniéndose al mismo con muy alta afinidad y especificidad.<sup>57</sup> El estudio pivotal de Dmab (fase III) es el FREEDOM, que incluyó 7808 mujeres postmenopáusicas saludables, con osteoporosis (DMO T-sco-

re < -2,5 en columna lumbar o cadera total), e incluyó como punto final las fracturas.<sup>58</sup> Recibieron Dmab 60 mg cada 6 meses vía s.c. y se compararon con un grupo testigo. A los 3 años de tratamiento, se objetivó un descenso del 68% en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, 40% para fractura de cadera y 20% para fractura no vertebral;<sup>58,59</sup> lográndose un incremento de 9,2% en la DMO lumbar y de 6% en cadera total.<sup>58</sup>

La extensión del estudio FREEDOM incluyó 4500 mujeres en tratamiento con Dmab seguidas a 10 años. Aquellas que ya habían recibido Dmab durante los 3 años del estudio inicial, continuaron ganando DMO durante los años 4º y 5º del tratamiento,<sup>60</sup> manteniéndose la misma incidencia anual de fracturas que en los 3 primeros años. Aquellas participantes que continuaron por 6 años, lograron un aumento de la DMO del 13.3% en columna lumbar y 6.1% en cadera total.<sup>61</sup> La reducción de los marcadores de recambio óseo se mantuvo a largo plazo. No se desarrollaron anticuerpos neutralizantes ni resistencia al tratamiento.

Recientemente, Miller y col. compararon en un estudio aleatorizado, doble ciego a 12 meses, la eficacia y seguridad del Dmab contra ácido zoledrónico en 643 mujeres postmenopáusicas tratadas previamente con bifosfonatos. Se objetivó un incremento en la DMO lumbar mayor con Dmab (3.2 vs. 1.1%,  $p < 0.0001$ ); lo mismo se vio en otros sitios esqueléticos. Hubo un mayor descenso del CTX sérico con Dmab (-78% vs. -68% al mes; -50% vs. -4% al año). Los eventos adversos fueron similares. No hubo casos de osteonecrosis de mandíbula, hipocalcemia ni retardo en la consolidación de fracturas. Hubo 3 eventos de fractura femoral atípica (2 en el grupo Dmab y 1 en el grupo zoledrónico).<sup>62</sup> Un estudio en mujeres postmenopáusicas comparó alendronato/Dmab vs. placebo a nivel del hueso cortical, utilizando HR-pQCT. El Dmab logró reducir el remodelado óseo en forma más rápida y completa, disminuyendo la porosidad cortical hasta 2 veces más que el alendronato.<sup>63</sup>

### **Efecto de los agentes farmacológicos utilizados para la prevención de fracturas óseas sobre la DMO y los marcadores de remodelación ósea**

Todos aumentan la DMO en un 2-5% y 4-10% (promedio) en la cadera y en el raquis, respectivamente, durante el tiempo estudiado (3 a 5 años) pero con una gran variabilidad individual. El monitoreo de la DMO durante el tratamiento puede orientar cualitativamente sobre la respuesta y adherencia al tratamiento, pero debido a evidencias de que existen diferencias de la relación de la DMO y el riesgo de fractura para los distintos fármacos y que la relación entre la reducción del riesgo de fractura y los cambios de la DMO no es lineal –excepto para el ranelato de estroncio–, el monitoreo de la DMO no siempre refleja el cambio de riesgo de fractura durante el tratamiento.<sup>64-66</sup>

Los marcadores de remodelación ósea se mueven en consonancia con la clasificación que le corresponde a la medicación utilizada. Todos descienden con los antirresortivos, todos aumentan con teriparatida, mientras que el ranelato de estroncio promueve un divorcio entre los marcadores de resorción (telopéptidos séricos, *crosslaps* N-terminales urinarios) que descienden y los de formación (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, propéptidos del colágeno), que aumentan.

La magnitud de la respuesta de los marcadores en la dirección esperada según el tratamiento dentro de los 3-6 meses tiene cierto valor predictivo del aumento de la DMO en grandes poblaciones, pero debido a la gran variabilidad biológica y analítica de los marcadores los cambios deben ser grandes para que superen el cambio mínimo significativo y tengan significación clínica.

### **Tratamientos combinados**

Se trata de la asociación de un fármaco osteoformador (como la teriparatida) con un antirresortivo (como un bifosfonato o el Dmab). Los tratamientos combinados pueden



ser simultáneos o sucesivos. Hace mucho tiempo que se conoce que luego de 24 meses de TPTD se debe indicar un bifosfonato para la conservación de la ganancia en la densidad mineral obtenida con el osteoformador, y que si el bifosfonato no se indica, esa ganancia y el beneficio obtenido en ese período se pierde progresivamente luego de 24 a 36 meses en promedio (éste es un ejemplo de tratamiento combinado sucesivo).<sup>67,68</sup>

Recientemente se publicaron resultados del estudio DATA<sup>69</sup> y su extensión<sup>70</sup> utilizando en forma simultánea Dmab y TPTD y de otro estudio donde se indicaron ácido zoledrónico y TPTD;<sup>71</sup> en ambos la asociación demostró un aumento mayor en la DMO axial y de fémur que con cada agente en forma individual.<sup>69-71</sup> En un estudio posterior se publicaron los resultados obtenidos cuando se prosiguió el tratamiento con Dmab en los pacientes que originalmente habían recibido TPTD y viceversa, demostrando que el primer grupo conservaba y aumentaba la DMO mientras que aquéllos que originalmente habían recibido Dmab y luego TPTD disminuyeron la DMO durante los primeros 12 meses de teriparatida.<sup>72</sup> En todos estos estudios se brindan solo los valores de DMO, pero no hay datos de efecto antifracturario hasta el momento.

### **Seguridad: efectos adversos de los fármacos utilizados en la prevención de fracturas y tratamiento de la osteoporosis**

#### **Terapia Hormonal de Reemplazo**

*Cáncer de mama:* si bien los datos de la literatura son contradictorios, las evidencias de los más recientes estudios de cohorte y metaanálisis de cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no indican un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos (E) por 5 años.<sup>73,74</sup> El riesgo es más elevado en mujeres tratadas con una combinación de E + progesterona (P) variando el RR entre 1.24 y 1.8 según los estudios.<sup>75-78</sup>

*Accidente cerebrovascular:* la THR aumenta el riesgo de ACV isquémico (RR: 1.31) estimándose un riesgo atribuible de 4.5 casos adicionales por 1000 mujeres tratadas en 5 años.<sup>79-81</sup>

*Tromboembolismo venoso:* el estudio WHI encuentra un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso de un 32% para E solo y algo mayor para el tratamiento combinado de E+P. El uso de E transdérmicos no aumenta este riesgo.<sup>82</sup>

En vista de estos potenciales efectos adversos se recomienda administrar THR en el período posmenopáusico temprano, por no más de 5 años, a mujeres sin factores de riesgo de cáncer de mama ni antecedentes tromboembólicos y que manifiesten síntomas menopáusicos relacionados al déficit de estrógenos.

#### **Raloxifeno**

Aumento del riesgo de ACV fatal (RR: 1.49) y tromboembolismo (RR: 1.44).<sup>83</sup>

#### **Bifosfonatos**

*Intolerancia gastrointestinal:* referida como epigastralgia, gastritis, reflujo esofágico, esofagitis y duodenitis (10-20%). Es una de las principales causas de interrupción del tratamiento.

*Inflamación ocular:* inflamación ocular inespecífica tal como uveítis, iritis y conjuntivitis, siendo su incidencia del orden del 0.046-1%.<sup>84</sup> Se debe evitar (o administrar los bifosfonatos con cautela) en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedades oculares inflamatorias o uveítis.

*Reacción de fase aguda:* se produce 24-72 horas después de la primera administración de cualquier bifosfonato intravenoso.<sup>85</sup> Alrededor de 20-40% de los pacientes que reciben un bifosfonato vía i.v. por primera vez experimentan una reacción de fase aguda que se manifiesta como un síndrome pseudogripal caracterizado por mialgias, febrículas y artralgia, el cual es autolimitado. Comúnmente se



resuelve dentro de los tres días posteriores a la administración del bifosfonato, disminuyendo en las aplicaciones sucesivas. La administración de paracetamol v.o. (500 mg cada 6 horas) desde antes de la inyección y durante 48 horas posteriores previene o atenúa los síntomas de esta reacción.

Deterioro de la función renal: se recomienda evitar el uso crónico de bifosfonatos de administración oral con un filtrado glomerular < 30 ml/minuto debido a la falta de datos sobre seguridad clínica en pacientes en estadio 4-5 de enfermedad renal crónica, definida por una tasa de depuración de creatinina < 30 ml/minuto. Para la administración de un bifosfonato por vía i.v. se debe determinar o estimar el *clearance* de creatinina antes de la aplicación (también debería ser superior a 30 ml/min), asegurar una adecuada hidratación y un tiempo de inyección o infusión apropiado<sup>85-86</sup> (Grado B).

### **Osteonecrosis de maxilar (ONM)**

Se define como ONM a un área de hueso alveolar expuesto de la región maxilofacial que no cicatriza en 6-8 semanas luego del tratamiento con bifosfonatos o Dmab y sin antecedente de terapia radiante en la región mencionada.<sup>87</sup> Puede haber una etapa previa donde no se ve hueso necrótico al examen clínico, pero hay dolor mandibular sordo, a veces irradiado a los senos paranasales; el examen radiológico permite descubrir áreas de osteólisis no atribuibles a enfermedad periodontal. Es un evento infrecuente que suele seguir a una extracción dental o a una intervención odontológica. Se la ha relacionado con el uso crónico de medicamentos antirresortivos. Es más frecuente en enfermos oncológicos que reciben dosis altas de esos medicamentos, y el riesgo aumenta cuando hay antecedentes de radiación a cabeza y cuello, corticoterapia y/o quimioterapia. También es más frecuente cuanto mayor ha sido el tiempo de exposición a las drogas mencionadas. La obesidad, el tabaquismo y la diabetes parecen ser condiciones predisponentes.<sup>88</sup>

Conviene recordar las cifras estadísticas con respecto a la ONM, y las recomendaciones oficiales de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, publicadas en 2014:<sup>89</sup> la ONM es una lesión poco frecuente, que tiene una incidencia anual de 0.02-0.04% en pacientes que reciben antirresortivos como medicación para la osteoporosis. En la población general también ocurre la ONM, no asociada a esos medicamentos. En los grupos testigo de los estudios pivotaes de bifosfonatos y Dmab la incidencia de ONM fue de 0.01-0.02%.

Prevención: A) Todo paciente que esté por iniciar tratamiento para osteoporosis con bifosfonatos debe realizar previamente un control odontológico (Grado C). B) El paciente debe ser instruido para una adecuada higiene bucal (Grado C). C) Los procedimientos invasivos en la cavidad bucal deben estar limitados a aquellos casos en donde los procedimientos conservadores no son apropiados o efectivos para restablecer la salud bucal. D) En caso de sospecha de ONM debe ser derivado al odontólogo para realizar la evaluación y tratamiento correspondientes (Grado B). E) Es controvertido si se debería suspender la administración del bifosfonato durante el tratamiento de la ONM, debido a la vida media prolongada que tiene esta medicación en el hueso<sup>86</sup> (Grado D).

Si un paciente en tratamiento con antirresortivos necesita la aplicación de implantes dentales, y el tiempo de exposición a dichas drogas es inferior a 4 años, no se debe tomar ninguna precaución especial, aunque el enfermo debe ser informado de un riesgo mayor que el habitual de tener un aflojamiento del implante en los meses siguientes a la operación. Si el tiempo de exposición es mayor a 4 años, o el paciente ha recibido concomitantemente corticoides o quimioterapia, de acuerdo con el médico tratante se aconsejará la suspensión del bifosfonato por 2 meses antes del implante, y la no reanudación del tratamiento hasta que la cicatrización oral se haya



completado\* (Grado D). En los tratados con Dmab, hay que considerar que la permanencia en el organismo de esta droga es de 5-6 meses, y podría esperarse ese lapso antes de proceder al implante.

### Fracturas atípicas

En los últimos años se observó un incremento de la prevalencia de las fracturas atípicas femorales (subtrocantéricas y diafisarias), o de pelvis y sacro, en pacientes tratados por tiempo prolongado con bifosfonatos.<sup>90</sup> Éstas son precedidas por dolor puntual en la zona ósea afectada meses o semanas previas a la fractura, siendo usualmente simples u oblicuas, bilaterales y de lenta consolidación. Se caracterizan por engrosamiento de la cortical y un trazo de fractura en pico, observándose en la mayoría de los casos fractura por estrés del lado contralateral, a la misma altura. Comorbilidades como artritis reumatoidea y diabetes mellitus y comedicaciones como corticoides, inhibidores de la bomba de protones, administración simultánea de dos antirresortivos y el uso prolongado de bifosfonatos han surgido como posibles factores predisponentes para el desarrollo de fracturas atípicas. Se sugiere: 1) interrumpir la administración de bifosfonatos; 2) pesquisar la presencia de fracturas por estrés contralateral a través de métodos por imagen como resonancia magnética o centellograma óseo; 3) tratamiento ortopédico adecuado; y 4) reiniciar tratamiento para osteoporosis con un agente anabólico<sup>91</sup> (Grado D).

### Calcitonina

Puede producir rinitis, sequedad nasal, edema nasal, congestión nasal, náuseas, vómitos, mareos, y rubor facial acompañado de sensación de calor.

### Ranelato de estroncio

En uno de los más importantes ECA (SOTI) hubo una mayor frecuencia de náuseas y diarrea en el grupo tratado (6.1%) que en el placebo (3.6%) durante los primeros tres meses. Se comunicaron casos aislados de síndrome de hipersensibilidad con erupción cutánea, eosinofilia y síntomas sistémicos, anomalías en el hepatograma y deterioro de la función renal ocurridos dentro de la 8 primeras semanas de iniciado el tratamiento.<sup>92-93</sup> La frecuencia de esta complicación es baja (1 cada 70000 usuarios).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), mediante su Comité de Farmacovigilancia para el Seguimiento de Riesgos (PRAC), detectó un incremento de eventos adversos cardíacos en 7500 tratados con ranelato de estroncio (RSr) e incluidos en los estudios aleatorizados que demostraron la efectividad de la droga para la reducción de fracturas. El riesgo relativo para infarto de miocardio fue 1.6 (IC 95% 1.07-2.6). Ello determinó la modificación de las recomendaciones para el uso. El RSr no debería indicarse en sujetos con antecedentes de insuficiencia arterial coronaria o periférica, o de insuficiencia cardíaca, o de accidente cerebrovascular, o con hipertensión arterial mal controlada.<sup>94</sup> Estas recomendaciones han sido también adoptadas por la ANMAT (Grado B).

### Teriparatida

Los efectos adversos son mareos, calambres en piernas, rubor en el sitio de inyección, cefalea, náuseas, artralgias, mialgias, letargia y debilidad.<sup>95</sup> Si bien en los ensayos clínicos fue frecuente la hipercalcemia transitoria inmediatamente luego de la aplicación, fue sostenida en el tiempo solo en un 3%.<sup>95</sup> En estos casos se debería bajar el aporte de calcio, y de persistir deberá interrumpirse el uso de TPTD.<sup>136</sup>

Estudios en roedores demostraron que la administración de TPTD a altas dosis se asoció a sarcoma osteogénico, siendo este efec-

\* Los autores de estas Guías hacen notar que no hay evidencia publicada sobre la efectividad de este enfoque.

to dependiente de la dosis y la duración del tratamiento.<sup>95,96</sup> Sin embargo, en la vigilancia postventa en más de 3 millones de prescripciones, no se detectaron casos de osteosarcoma. No se recomienda administrar TPTD en pacientes con antecedentes de exposición a radiación, enfermedad de Paget ósea, elevación de fosfatasa alcalina de causa desconocida, adultos con epífisis aún abiertas o niños, ya que en estos casos estaría aumentada la posibilidad de desarrollar un osteosarcoma.<sup>95</sup> Es particularmente importante, antes de iniciar tratamiento descartar la presencia de hiperparatiroidismo primario o secundario, tumores malignos óseos primarios o metastásicos y mieloma múltiple.<sup>95</sup>

### **Denosumab**

El estudio FREEDOM es el que aportó datos más consistentes acerca de la seguridad de este fármaco.<sup>97</sup> La incidencia de eventos adversos totales, así como de eventos severos, y la frecuencia de infecciones, malignidad y enfermedad cardiovascular fue similar entre Dmab y placebo.<sup>97</sup> No se describieron reacciones en el sitio de inyección ni síntomas postaplicación. La mortalidad entre ambos grupos no registró diferencias.<sup>97</sup> La erupción cutánea fue más común en el tratamiento con Dmab (3%) que con placebo (1%). Los casos de celulitis que requirieron hospitalización (no relacionados con el sitio de la inyección), ocurrieron en 12 pacientes del grupo Dmab y en un paciente del grupo placebo. La incidencia

de celulitis no se incrementó con la terapia a largo plazo ni en los pacientes que hicieron el paso de placebo a Dmab. La insuficiencia renal no es contraindicación, ni se requieren ajustes de dosis, ya que el fármaco se elimina a través del sistema retículo endotelial.

Debe asegurarse siempre un adecuado aporte de calcio y vitamina D, independientemente de si los enfermos están en hemodiálisis, ya que en ambos casos tienen una tendencia a presentar mayor riesgo de hipocalcemia<sup>99</sup> (GradoB).

Recientemente, un grupo suizo ha publicado una casuística de 3 pacientes con una o varias fracturas vertebrales espontáneas severas luego de suspender el tratamiento con Dmab. Este reporte nos lleva a pensar que podría ser aconsejable continuar con un bifosfonato o con raloxifeno, para evitar el efecto rebote de la discontinuación del Dmab; sin embargo, aún no hay datos disponibles que avalen esta hipótesis. Por otra parte habría que replantearse cuál es la duración ideal del tratamiento con Dmab.<sup>100</sup>

La responsabilidad del médico tratante y de quienes en forma subrogante regulan su actividad profesional en los diferentes ámbitos, es exclusivamente de quien(es) esté(n) implicado(s) en su aplicación y no de los profesionales y sociedades científicas que consensuaron y redactaron estas Guías.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### **Bibliografía**

1. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A, González C, Diehl M, Rey P, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la Osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 2013; 73:55-7.
2. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can MedAss J* 2002; 167:S1-34.
3. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, et al. (Comité de Redacción en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías). Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del



- varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008; 208:1-24.
4. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Murski DA, Krege JH. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and bone mineral density. *Osteoporos Int* 2007; 18:761-70.
  5. Schousboe JT, Shepard JA, Bilizikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society of Clinical Densitometry Position Development Conference of Bone Densitometry. *J Clin Densitom* 2013; 16:455-66.
  6. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-48.
  7. WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO, 1994, p 26.
  8. Lewiecki EM, Baim S, Binkley N, et al. Report of the International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult Position Development Conference and Official Positions. *Southern Med J* 2008; 101: 735-9.
  9. Sedlinsky C, Medina L, Schurman L. Discordance within bone mineral density values in lumbar spine and femoral neck: is it valid to analyse a single area in order to make therapeutic decisions? (Abstract). *Osteoporos Int* 2004; 15(Suppl 1):526.
  10. Mansur JL, Cianciosi MC, Martella A. The difference of bone mineral density between both hips influences the WHO classification. *J Bone Miner Res* 2003; 18: S316.
  11. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al., for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada: Summary. *Can Med Ass J* 2010; 182:1864-73.
  12. FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool. En: [http:// www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm](http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm); consultado el 30/04/16.
  13. Pothuau L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008; 42:775-87.
  14. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuau L, Winzenriet R, Krieg MA. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom* 2011; 14:301-12.
  15. Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular Bone Score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014; 29:518-30.
  16. Hans D, Goertzen A, Krieg MA, Leslie W. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts hip, clinical spine and all osteoporotic fractures independently of BMD in 22,234 women aged 50 and older: the Manitoba Prospective Study. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2762-9.
  17. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vlayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score helps classifying women at risk of fracture: a prospective analysis within the Ofely Study. *Osteoporos Int* 2011; 22(S1):S362.
  18. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53-8.
  19. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:801-9.
  20. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2003; 1219-22.
  21. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supple-

- mentation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2257-64.
22. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1999-2006.
  23. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135:317-22.
  24. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:204-10.
  25. Jackson RD, LaCroix AZ, Grass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83.
  26. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Positive association between 25-hydroxy vitamin D and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116:634-9.
  27. Cooper L, Clifton-Bligh PB, Nery ML, et al. Vitamin D supplementation and bone mineral density in early postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1324-9.
  28. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Stähelin HB, et al. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006; 17:656-63.
  29. Pfeifer M, Bergerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1113-8.
  30. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167:1730-7.
  31. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D<sub>2</sub> is as effective as vitamin D<sub>3</sub> in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:677-81.
  32. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D<sub>2</sub> is much less effective than vitamin D<sub>3</sub> in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387-91.
  33. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, et al. Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail elderly. *Osteoporos Int* 2007; 18:603-10.
  34. Nishtala PS, Hilmer SN, Mc Lachlan AJ, et al. Impact of residential medication management reviews on drug burden index in aged care homes: a retrospective analysis. *Drugs Aging* 2009; 26:677-86.
  35. Nishtala PS, McLachlan AJ, Bell JS, Chen TF. Psychotropic prescribing in long term care facilities: impact of medication reviews and educational interventions. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:621-32.
  36. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008; 25:1021-31.
  37. Rapp K, Lamb SE, Buchele G, et al. Prevention of falling in nursing homes: subgroup analyses of a randomized fall prevention trial. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1092-7.
  38. Klotzbuecher C, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:721-39.
  39. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73.
  40. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18:1319-28.
  41. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39:253-9.
  42. Hansen KH, Wilson HA, Zapalowski C, Fink HA, Minisola S, Adler RA. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1089-996.





43. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. En: Rosen C, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 7th ed. Washington, DC: ASBMR; 2008, pp 267-72.
44. Adler RA, Curtis JR, Saag K, Weinstein RS. Glucocorticoid induced osteoporosis. En: Marcus R, Feldman D, Nelsen DA, Rosen CJ, eds. Osteoporosis, 3rd ed. San Diego: Elsevier-Academic Press; 2008, pp. 1135-66.
45. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-11.
46. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2028-39.
47. Adler RA, Fuleihan GEH, Bauer DC, 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 Res* 2016; 31:16-35.
48. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progesterin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 290:1729-38.
49. Jackson RD, Wactawski-Wende J, La Croix AZ, et al. Effects on conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy. Results from the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21:817-28.
50. Meunier P, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
51. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816-22.
52. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1687-95.
53. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45:1059-64.
54. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282:637-45.
55. Delmas PD, Genant HK, Crans GC, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33:522-32.
56. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis. A dose response study. *BMJ* 1992; 305:556-61.
57. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012; 66:1139-46.
58. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal woman with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
59. Cosman F, Lindsay R, LeBoff MS, Jan de Beur S, Tanner B. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation 2014; version 1: 37-8.
60. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2011; 27:694-701.
61. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:394-402.

62. Miller P, Pannacciulli N, Brown J, et al. A randomized double-blind study of denosumab compared with zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonate [Abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(suppl 10).
63. Zebaze RM, Libanati C, Austin M, et al. Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. *Bone* 2014; 59:173-9.
64. Boonen S, Haentjens P, Vandenput L, Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. *J Med* 2004; 255:1-12.
65. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004; 7:255-61.
66. Bruyère O, Roux C, Detilleux J, et al. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3076-81.
67. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon D, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide (human parathyroid hormone 1-34). *Osteoporos Int* 2004; 15:992-7.
68. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone 1-84 for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:555-65.
69. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomized trial. *Lancet* 2013; 382:50-6.
70. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, Lee H, Neer RM. 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; 99:1694-700.
71. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide (rhPTH 1-34) in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26:503-11.
72. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SA. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomized controlled trial. *Lancet* 2015; 386:1147-55.
73. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295:1647-57.
74. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005; 11:545-60.
75. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-53.
76. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55:103-15.
77. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1207-16.
78. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 65-73.
79. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:2673-84.



80. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113:2425-34.
81. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297:1465-77.
82. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3071-8
83. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355:125-37.
84. Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:220-4.
85. Pazianas M, Abrahamsen BO. Safety of bisphosphonate. *Bone* 2011; 49:103-10.
86. Recker RR, Lewiecki M, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Amer J Med* 2009; 122:S22-S32.
87. Shane E, Goldring S, Christakos S, et al. Osteonecrosis of the jaw: more research needed. *J Bone Min Res* 2006; 21: 1503-5.
88. Reid I, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009; 38:5-9.
89. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:1938-56.
90. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Min Res* 2010; 25:1-28.
91. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonate. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1897-9.
92. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate, and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the Alert. *Osteoporos Int* 2008; 10:1811-2.
93. Cole Z, Denisson E, Cooper C. Update on the treatment of post-menopausal osteoporosis. *Br Med Bull* 2008; 86:129-34.
94. Reginster JY, Brandi ML, Cannata-Andía J, et al. The position of strontium ranelate in today's management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2015; 26:1667-71.
95. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.
96. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide (1-34) are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004; 32:426-38.
97. Lewiecki EM. Safety and tolerability of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drug Health Patient Saf* 2011; 3:79-91.
98. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41:178-86.
99. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Srivali N, Kittanamongkolchai W, Bischof EF. Life threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. *Am J Emerg Med* 2013; 31:756.e1-2.
100. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2015; 27:1923-5.