

# Metabolismo óseo y osteoporosis

Dr. Jorge Cedeño,<sup>1</sup> Dr. David Martín,<sup>2</sup> Dr. Armando Pérez Monteverde,<sup>3</sup> Dr. Gregorio Riera.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Especialista en Endocrinología. Investigador Asociado al Centro de Investigaciones UNILIME Estado Carabobo.

<sup>2</sup>Especialista en Ginecología y Obstetricia Maternidad Concepción Palacios. Unidad de Menopausia y Osteoporosis Clínica Ávila. Presidente SOVEMO. <sup>3</sup>Médico Internista – Endocrinólogo Faculty of American College of Physician (FACP). Servicio de Endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad. Ex Presidente SOVEMO. <sup>4</sup>Especialista en Medicina Interna y Nefrología. Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Carabobo. Director del Centro de Investigaciones UNILIME, Estado Carabobo. Ex presidente de SOVEMO.

## CONTENIDO:

1. Definición
2. Fisiopatología
3. Epidemiología
4. Factores de riesgo clínicos
5. Evaluación diagnóstica
6. ¿A quién tratar?
7. Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica
8. ¿Cuándo llamar a un especialista en osteoporosis?

## 1. Definición

A La osteoporosis posmenopáusica es un trastorno metabólico óseo producido por la carencia de estrógenos, caracterizado por una masa ósea baja y una alteración de la fortaleza del hueso, que predispone a un aumento del riesgo de fractura.

La fortaleza, refleja densidad y calidad ósea; a su vez la calidad ósea incluye la arquitectura, la tasa de recambio, la acumulación del daño, las propiedades de la matriz y la mineralización.

## 2. Fisiopatología

El pico de masa ósea se alcanza entre los 25 y 30 años y está determinado por múltiples factores, siendo el principal, el factor genético. También son importantes los factores nutricionales, endocrinos y la actividad física. El balance en la remodelación ósea se mantiene hasta los 40 años, luego viene la fase de pérdida ósea donde la edad y la menopausia son factores determinantes (1).

El papel de los estrógenos es fundamental en la fisiopatología de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica, su deficiencia incrementa la resorción y disminuye la formación, lo cual resulta en un deterioro rápido de la masa ósea. Esta pérdida es inicialmente rápida (primeros 10 años de la menopausia) y se hace

más lenta con el transcurso de los años.

Un desequilibrio entre la resorción ósea mediada por osteoclastos y la formación ósea mediada por los osteoblastos, continúa siendo la clave para entender y tratar la osteoporosis posmenopáusia (2).

Los osteoblastos maduros (5 % - 20 %) tienen tres destinos posibles: formar células de revestimiento, sufrir proceso de apoptosis o como resultado de la expresión aleatoria de diferentes genes, para diferenciarse en osteocitos (3).

Los osteocitos constituyen más de 90 % de las células del hueso y son los encargados de detectar y responder a estímulos mecánicos y hormonales para coordinar la función de los osteoblastos y osteoclastos, lo que resulta en pérdida o ganancia de hueso. También están relacionados a la pérdida ósea provocada por glucocorticoides y a la homeostasis del fósforo. Un mecanismo por el cual los osteocitos activan la resorción ósea es sometiéndose a la apoptosis. Esta es inducida por inmovilización, fatiga por carga o deficiencia estrogénica provocando el reclutamiento de osteoclastos y la resorción ósea, por secreción directa o indirecta de RANKL. El estímulo mecánico (ejercicio), los estrógenos y bifosfonatos la inhiben (4).

Los osteocitos maduros secretan esclerostina, producto del gen SOST y es un potente inhibidor de formación de hueso, que antagoniza a varios miembros de la familia de proteínas morfogenéticas óseas y se une a LRP5/LRP6. También secretan osteoprotegerina (OPG), regulada por la vía *Wnt*/b-catenina, que compite con RANK-L/RANK en los preosteoclastos (1).

La esclerostina es expresada únicamente por los osteocitos en el hueso y es el primer mediador indiscutible entre los osteocitos y las células que intervienen en el recambio óseo. Es inhibida por los estímulos conocidos de formación ósea como son la carga mecánica y la paratohormona (5).

La vía RANK-L/RANK/OPG media la producción y actividad de las células en la línea de osteoclastos, pero sin embargo la línea de células osteoblásticas y la red de osteocitos en la profundidad del hueso han adquirido un papel preponderante en la fisiopatología

del recambio óseo. El sistema *Wnt* de señales controla la diferenciación de osteoblastos, el depósito de masa ósea y la pérdida de hueso. La esclerostina inhibe las señales del sistema *Wnt* y la formación ósea, pero después de varios eventos bioquímicos intracelulares que promueven la transcripción celular, aumenta el número y actividad de los osteoblastos, por ende, la formación ósea (6).

#### **Las evidencias fisiopatológicas incluyen: (1, 7)**

1. El estradiol activa la apoptosis o muerte celular programada de los osteoclastos, y estimula la producción del factor de crecimiento tisular beta (TGF) y OPG en osteoblastos.
2. La ooforectomía en animales de experimentación aumenta el factor de necrosis tumoral alfa activando el reclutamiento de los osteoclastos.
3. La deficiencia estrogénica, además estimula la resorción ósea mediante el incremento en la producción de citoquinas.
4. La vitamina D (hormona esteroidea) es importante para la mineralización, interviniendo en la homeostasis fósforo/calcio, a través del control de la absorción de calcio en el intestino y la reabsorción en el riñón o por acción directa sobre los osteoblastos. Está bajo control de moduladores endocrinos como la paratohormona (PTH) y los estrógenos
5. En la menopausia, la deficiencia de estrógenos disminuye la absorción intestinal de calcio y estimula su excreción urinaria, lo cual contribuye a la producción de hiperparatiroidismo secundario. De igual manera, la carencia de estrógenos disminuye la síntesis de 1-25 (OH) D3 por déficit en la síntesis de la 1alfa hidroxilasa renal.
6. Los parámetros de calidad ósea: microfracturas (daño acumulado), tasa de recambio, mineralización, propiedades de la matriz ósea y microarquitectura, son, de igual manera, determinantes en la resistencia ósea y, por tanto, de la aparición de fracturas.

### 3. Epidemiología

La osteoporosis ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una “Epidemia intolerable” y constituye una de las 10 enfermedades que más daño causa a la humanidad. Esta afección causa 70 % de las fracturas por trauma menor en mujeres mayores de 45 años. Así, 40 % de las mujeres mayores de 50 años sufrirán una fractura osteoporótica en algún momento de su vida. En 2010, se estimó que la cifra mundial de personas de 50 años y mayores que suponían alto riesgo de fractura por osteoporosis era de 158 millones y se estima que esta cifra se duplicará para 2040. América Latina será la región con el envejecimiento poblacional más rápido en el mundo, entre 2015 y 2030 (7, 8).

La fractura vertebral osteoporótica es la más común en la menopausia temprana y una de cada tres mujeres la sufrirá en algún momento de su vida. En el estudio multinacional EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*), la prevalencia de deformidades vertebrales fue de 13 % en mujeres entre 65 y 69 años de edad. Datos recientes de LAVOS (*Latin American Vertebral Osteoporosis Study*) mostraron valores desde 8,0 %, 8,3 % y 12,6 % en la década de 60-69 años en Brasil, Puerto Rico y México respectivamente; y hasta 26,8 %, 21,5 % y 37,9 % después de los 80 años en dichos países. Más de 50 % son asintomáticas y una fractura previa predice la aparición de una nueva fractura, así 1 de cada 5 tendrá un nuevo episodio en el año siguiente (7).

En referencia a Venezuela, el promedio de edad de la menopausia es 47,8 años. La prevalencia de osteoporosis y fracturas en el país no es del todo conocida. Se estima, por estudios limitados, que en mujeres mayores de 50 años cerca de 40 % presenta osteopenia y 25 % osteoporosis, solo 10 % de mujeres mayores de 70 años tienen masa ósea normal. En el mundo ocurrieron 1,7 millones de fracturas de fémur en 1990 y se esperan 6 millones en 2050. En Venezuela, en un estudio regional en Carabobo, en el año 1995, se estimaron 9,6 fracturas de fémur por día y se proyectaron 67 fracturas diarias para el año 2030. En estadísticas mundiales, mueren en el primer año 36 % de hombres y 21 % de mujeres.

Durante el período de hospitalización por fracturas, 8 % de hombres y 3 % de mujeres mueren por cualquier causa (7).

Estudios realizados en el Estado Mérida revelan una mortalidad por fracturas de cadera mayor en mujeres que en hombres, la mortalidad fue de 46,7 % durante el primer año y de 36,1 % durante los primeros 5 años. Igualmente se reportó una mortalidad de 100 % en aquellos pacientes que no fueron intervenidos. Un estudio realizado en el Estado Carabobo reveló una mortalidad en el año 1995 de 17 % en los primeros 4 meses (7).

Al año de la fractura de cadera, 40 % de los pacientes son incapaces de caminar por si solos, 60 % necesitan ayuda para actividades esenciales y 80 % es incapaz de realizar por lo menos una actividad de su vida diaria. Es necesaria la ejecución de nuevos estudios epidemiológicos en el país para conocer mayores detalles sobre la incidencia y/o prevalencia de la osteoporosis posmenopáusica, así como de sus consecuencias (7).

### 4. Factores de riesgo clínicos

La aproximación al paciente con osteoporosis es mediante la evaluación de los factores de riesgo y la medición de la densidad ósea. La osteoporosis primaria es la más frecuente, pero es importante descartar otras patologías y condiciones médicas asociadas con osteoporosis, estas incluyen patologías endocrinas, hematológicas, reumatológicas, gastrointestinales, entre otras. El diagnóstico es principalmente densitométrico, pero puede establecerse al ocurrir fracturas en sitio típico (muñeca, columna, cadera) con un trauma mínimo.

Los factores de riesgo más importantes de osteoporosis que deben ser considerados en las posmenopáusicas son (7):

- Edad avanzada.
- Historia personal o familiar de osteoporosis y/o fractura a edad mayor de 50 años.
- Baja masa ósea actual.

- Mujer blanca o asiática.
- Peso menor de 57,7 kg. Índice de masa corporal (IMC) < 21 kg/m<sup>2</sup>.
- Hábitos psicobiológicos: cigarrillo y alcohol (> 2 tragos/día).
- Insuficiencia ovárica primaria, menopausia temprana natural o quirúrgica.
- Historia de periodos de amenorrea.
- Anorexia nerviosa o trastornos de la alimentación.
- Ingesta baja de calcio de por vida.
- Deficiencia de vitamina D.
- Tratamiento con glucocorticoides, quimioterapia, anticonvulsivantes, anticoagulantes, exceso de hormona tiroidea, análogos GnRH, inhibidores de la aromatasa.
- Inactividad física.
- Ciertas enfermedades crónicas como artritis reumatoide.

### **FRAX (*Fracture risk assesment tool*)**

La herramienta FRAX® se ha desarrollado para evaluar el riesgo de fracturas de los pacientes. Se basa en modelos individuales que combinan e integran factores clínicos de riesgo con la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral (9).

Los algoritmos FRAX® dan la probabilidad de fractura de cadera y de una fractura osteoporótica mayor (fractura clínica de columna vertebral, muñeca, cadera u hombro) a 10 años. Se ha estimado el riesgo para la población latinoamericana, incluyendo una cohorte venezolana, que es un tercio de lo reportado en otros países (10, 11),

Con la aplicación FRAX® ha ocurrido un cambio paradigmático en términos de la selección de pacientes que deben recibir tratamiento farmacológico contra la osteoporosis. Con este cambio, las decisiones se basarían en el riesgo absoluto de fractura más que en la evaluación de la DMO sola, es decir el umbral

de intervención sería determinado por la voluntad de pagar del prestador del sistema de salud (economía de la salud). En Estados Unidos, el umbral de intervención para fractura de cadera es de 3 % y de fractura osteoporótica mayor de 20 %. En Venezuela, el umbral de intervención es de 0,7 % para fractura de cadera a los 40 años y de 22,0 % de fractura osteoporótica mayor a los 90 años (10,12).

Dentro de las limitaciones de esta herramienta están: a) Disponer de conexión a internet, b) No aplica en mujeres premenopáusicas, c) Excluyen algunos factores de riesgo, como el riesgo de caídas, d) Excluye pacientes que están en tratamiento, e) No hay un gradiente de los riesgos, f) No hace diferencia con fracturas múltiples ni con las subsiguientes, g) No incluye valores de DMO en columna, h) El término osteoporosis secundaria es muy genérico, i) No se dispone de estudios de fármaco-economía regional o venezolano (13, 14).

El nivel de riesgo de fractura al cual debe darse tratamiento (es decir, el umbral de intervención) será determinado por la capacidad y disposición de sufragar los costos por la paciente o bien por el dispensador de salud.

FRAX® es una herramienta muy útil, ayuda en la educación del médico y la población para conocer los factores de riesgo clínico, pero no debe reemplazar el juicio clínico en el manejo de esta patología.

## **5. Evaluación diagnóstica**

### **5.1. Anamnesis y examen físico completo**

La anamnesis usualmente aporta más información que el examen físico y resulta el instrumento más poderoso con el que cuenta el médico para elegir a quien estudiar. El objetivo de la evaluación es determinar la extensión y la severidad de la enfermedad, la intensidad del recambio óseo y estimar el pronóstico en relación con el riesgo de fractura con el fin de iniciar una estrategia terapéutica (7).

## 5.2. Laboratorio

Debe incluirse dentro de los exámenes de rutina, la determinación de calcio sérico y urinario (relación calcio/creatinina en orina de dos horas), fósforo sérico y urinario, fosfatasa alcalina y creatinina. Otros análisis específicos se solicitarán en caso de sospecha de osteoporosis secundaria (7).

## 5.3. Densimetría ósea

Constituye el estándar de oro para el diagnóstico de osteoporosis.

La densimetría ósea es un procedimiento no invasivo de evaluación cuantitativa de la masa ósea. Actualmente se realiza con técnicas de absorciometría de rayos X de doble energía o DXA, que constituye el método de elección para el diagnóstico y evaluación del riesgo de fractura osteoporótica. La implementación de nuevos programas ampliamente validados como el TBS (*Trabecular Bone Score*) han permitido la evaluación del volumen trabecular añadiendo un factor independiente de estimación del riesgo de fractura. (15)

Indicaciones (16, 17):

- Diagnóstico de osteoporosis en mujeres peri y posmenopáusicas y de baja masa ósea en mujeres premenopáusicas. En países desarrollados, con sistemas de salud de cobertura total o casi total de gastos, el estudio está indicado en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años de acuerdo con los análisis de costo/beneficio.

- Mujeres con hallazgos radiológicos que sugieran baja densidad ósea u osteoporosis
- Presencia de factores de riesgo para osteoporosis y/o fracturas
- Mujeres con hiperparatiroidismo primario y cualquier otro problema metabólico óseo
- Mujeres que inician o en las que se contemple el uso de tratamiento prolongado con corticoesteroides o de fármacos con conocido efecto deletéreo sobre el hueso
- Pacientes con bajo índice de masa corporal <20 kg/m<sup>2</sup>
- Seguimiento del tratamiento para osteoporosis

En la tabla 1 se presentan los criterios diagnósticos densimétricos para osteoporosis en la mujer posmenopáusica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Observaciones en relación a densidad mineral ósea (DMO) y fracturas en la práctica clínica diaria (7):

- Pacientes La disminución de la DMO predice el incremento del riesgo de fracturas a bajo impacto por osteoporosis
- Debe tomarse en cuenta la existencia de otros factores además de la DMO que influyen sobre la resistencia ósea y en la aparición de fracturas, estos factores constituyen en su conjunto la calidad

Tabla 1

Pautas del grupo de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de osteoporosis en mujeres

Categoría diagnóstica	DMO comparado a la media de mujeres jóvenes
Normal	Hasta < 1 DS debajo del promedio
Osteopenia o baja masa ósea	Entre - 1 DS y -2,5 DS del promedio
Osteoporosis	-2,5 DS o más bajo del promedio
Osteoporosis severa o establecida	-2,5 DS o más bajo <b>con presencia de fracturas</b>

ósea. Esto explica la ocurrencia de fracturas en mujeres con DMO normal o discretamente disminuida

- El tratamiento induce una marcada disminución del riesgo de fracturas que no puede ser explicado únicamente por incrementos en la DMO
- La reducción del riesgo de fractura es evidente antes de que se produzcan cambios significativos en la DMO
- Las variaciones observadas en la DMO de las diferentes regiones del esqueleto se explican en las diferencias en la respuesta del tejido óseo a los diferentes factores que producen esta enfermedad.
- Los cambios a nivel de hueso trabecular (vertebras, región trocantérea y cuello de fémur) son más significativos en la osteoporosis posmenopáusicas

Aspectos prácticos en la interpretación de la densimetría ósea por DXA (7,16):

- Un adecuado estudio densimétrico debe incluir proyecciones de columna PA y fémur proximal, en aquellos casos donde no sea posible realizar alguno o ambos estudios debe realizarse, en la medida de lo posible, densimetría de antebrazo no dominante
- La densimetría de antebrazo no dominante también está indicada en las siguientes situaciones:
  - o con obesidad mórbida
  - o presencia de material de síntesis o elementos de fijación a nivel de columna lumbar
  - o escoliosis o cambios degenerativos severos
  - o en quienes no sea posible la interpretación de al menos dos vértebras lumbares
  - o presencia de cambios degenerativos, prótesis

de cadera o elementos de osteosíntesis o fijación

- Los cambios morfológicos en la columna vertebral, la presencia de osteofitos y la calcificación de la aorta abdominal pueden modificar la DMO y dar lugar a una inadecuada interpretación del estudio especialmente en mujeres mayores de 65 años
- Una inadecuada rotación del fémur puede aumentar o disminuir la DMO
- Existe correlación mayor entre una DMO baja en fémur y el riesgo de fracturas en dicha área (riesgo sitio específico)
- El riesgo de fracturas en un sitio determinado es más específico cuando se evalúa la DMO de esa región de interés.
- El diagnóstico de osteoporosis debe sustentarse en la DMO más baja obtenida en las regiones de interés (ROI) validadas. En la columna lumbar el diagnóstico debe basarse en el análisis del mayor número de cuerpos vertebrales posibles, siendo cuatro el ideal (L1 a L4) o al menos dos vértebras contiguas o no. Nunca debe establecerse el diagnóstico con base en los valores de DMO obtenidos de un solo cuerpo vertebral. En el fémur proximal, el diagnóstico debe hacerse con base en la DMO más baja bien sea de cuello femoral o cadera total. En el antebrazo la ROI validada para diagnóstico es la correspondiente al tercio medio o 33 % del radio del miembro no dominante.
- Debe hacerse una primera densimetría, que servirá como base para posteriores comparaciones y un año más tarde para apreciar la velocidad de los cambios en la DMO. Los estudios de seguimiento de la historia natural de la osteoporosis o de valoración de los efectos del tratamiento habitualmente deben realizarse cada 2 o 3 años. Intervalos menores de tiempo se recomiendan en pacientes bajo tratamiento con glucocorticoides u otros fármacos de conocido efecto desmineralizante o en aquellas con osteoporosis por hiperparatiroidismo, en quienes se aprecian cambios más rápidos de la DMO y

en quienes presenten disminución brusca del peso corporal o de la estatura.

- Para una adecuada interpretación de los cambios entre dos densimetrías sucesivas se debe conocer el Cambio Mínimo Significativo (CMS) que es la magnitud del cambio en la DMO que corresponde a cambios biológicos reales. El CMS se calcula sobre la base de la precisión del equipo y del técnico de cada Unidad de Densimetría, la cual no debe superar 1,9 % para columna lumbar, 1,8 % para cadera total y 2,5 % para cuello femoral. El cambio detectado para considerarse significativo debe superar el CMS de cada ROI en particular (columna lumbar CMS de 5,3 %, cadera total CMS de 1,8 %, cuello femoral CMS de 6,9 %).
- En las pacientes posmenopáusicas y en transición menopáusica, el diagnóstico se basa en el T-Score obtenido en cuello femoral, cadera total o columna lumbar PA. La población de referencia, independientemente de la raza, es la de la base de datos del estudio NHANES III para mujeres caucásicas en cuello femoral y cadera total. Para el T-Score de columna lumbar la base de datos será la propia de cada fabricante.
- El Z-Score debe calcularse con la base de datos de cada raza en particular

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

Es un método analítico no invasivo, basado en las imágenes de columna lumbar obtenidas por DXA, que permite medir la textura del hueso estimando la microarquitectura ósea; se correlaciona positivamente con el número y conectividad de las trabéculas y negativamente con el espacio entre ellas. Un alto valor de TBS permite inferir que la microarquitectura ósea es adecuada y un valor bajo indica deterioro de la microarquitectura. El TBS se asocia a fracturas vertebrales, fracturas de cadera y fracturas osteoporóticas mayores en mujeres posmenopáusicas. El TBS se utiliza en asociación a la herramienta FRAX y a la DMO para ajustar la probabilidad de fractura en mujeres con osteoporosis y de fractura osteoporótica mayor en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 (18, 19).

### **Predicción de riesgo de fractura con DMO y factores clínicos de riesgo**

Kanis y col. (20) publicaron, en agosto de 2007, un artículo sobre riesgo de fracturas en sujetos mayores de 50 años, con información de 9 grandes estudios epidemiológicos, validaron los resultados con otros 11 estudios y agregaron factores de riesgo a modelos solo de densidad mineral ósea (7).

Los hallazgos fueron:

- Los modelos de predicción de fracturas de fémur fueron sustancialmente mejores que los modelos de otras fracturas osteoporóticas, ya fuese con DMO sola, con factores de riesgo solo o ambos.
- La DMO fue un fuerte predictor de fractura de fémur especialmente en aquellos menores de 70 a 75 años
- La DMO y factores de riesgo clínico combinados fueron mejores predictores de fractura de fémur en gente más joven (50 a 60 años) que en mayores de 80 años.
- Para predecir otras fracturas osteoporóticas (no de fémur) los factores de riesgo clínicos fueron de más utilidad que la DMO, pero incluso los mejores modelos para estas fracturas no fueron muy significativos

### **Métodos periféricos de medición de densidad ósea.**

Los métodos periféricos incluyen el ultrasonido cuantitativo (QUS), pQCT, pDXA. De estas técnicas, el único método validado para el diagnóstico de osteoporosis es la pDXA de radio 33 %. El QUS de calcáneo y la DXA de falange media del tercer dedo de la mano no dominante, han sido utilizados ampliamente en pesquisas poblacionales de osteoporosis. El QUS no mide densidad, solo la estima, pero tiene utilidad en la estimación del riesgo de fractura. No son recomendables para estudios de seguimiento (7).

### **5.4. Imagenología**

Los estudios incluyen radiología simple, tomografía cuantitativa computarizada, resonancia magnética

nuclear, gammagrafía y el ultrasonido. Nuevas técnicas imagenológicas, como el  $\mu$ -TAC tridimensional podrán ser utilizadas en un futuro (19).

#### 5.4.1 Radiología simple

La mayoría de las fracturas vertebrales son asintomáticas, lo que conduce a un subdiagnóstico y a un tratamiento insuficiente y es una complicación de la osteoporosis que aumenta la probabilidad de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales.

La radiología simple se considera la mejor forma de identificar y confirmar la presencia de fracturas vertebrales en la práctica clínica. Las más afectadas son T8, T11, L3 y L4. El método de evaluación estándar, que se basa en el análisis morfológico del cuerpo vertebral, es la clasificación visual semicuantitativa de las fracturas vertebrales por el método de Genant. Las fracturas pueden ser en cuña, bicóncavas o por aplastamiento; cada vértebra recibe un grado de severidad basado en el grado aparente visual de pérdida de la altura: Grado 0 normal, Grado 1 o leve (reducción de la altura vertebral en 20 % - 25 %), grado 2 o moderada (26 % - 40 %) y grado 3 (mayor a 40 %). También se reconoce la morfometría vertebral como un método cuantitativo para el diagnóstico de fracturas (21-23).

Toda paciente con dolor de espalda de aparición brusca, pérdida de estatura de  $>2$  cm en un año o histórica de  $>4$  cm, cifosis, signo de Tannenbaum, se le debe indicar realizar una radiografía lateral de columna dorso-lumbar centrada en T8.

#### 5.4.2 Tomografía cuantitativa computarizada (QCT) y periférica (pQCT)

El T-score calculado de las proyecciones en 2D de QCT de cuello de fémur y de cadera total son equivalentes al T-score derivado de DXA para el diagnóstico de osteoporosis, para lo cual se siguen los mismos criterios de la OMS (16, 24 - 26).

La DMO determinada por QCT de columna permite predecir fracturas vertebrales al igual que las mediciones de DMO de columna AP por DXA

en mujeres posmenopáusicas, pero no así para la predicción de fracturas de cadera. La determinación de DMO trabecular de cuello total por QCT tiene similar capacidad para predecir fracturas de cadera que la determinada por DXA; por otra parte, la técnica de pQCT de radio ultradistal predice fracturas de cadera, pero no fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas (27, 28).

Tanto QCT trabecular a nivel de columna lumbar y de fémur proximal pueden ser utilizadas para el seguimiento de los cambios de DMO debidos a la edad y al tratamiento, no obstante, pDXA no es de utilidad para estudios de seguimiento de los efectos sobre el hueso de los tratamientos médicos disponibles (27-28).

#### 5.5. Marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea (7).

Marcadores de formación ósea

- Fosfatasa alcalina ósea (isoenzima ósea de la FA) en suero
- Propéptidos de extensión del colágeno tipo 1: Propéptido aminoterminal del colágeno tipo 1 (P1NP) en suero

Marcadores de resorción ósea:

- Telopéptidos de enlaces cruzados del colágeno tipo 1: C-terminal (CTX) en suero y N-terminal (NTX) en orina

P1NP y CTx séricos son los dos marcadores establecidos como estándares por la *International Osteoporosis Foundation* y la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* desde 2011. El uso de los marcadores óseos en la actualidad, cumple dos objetivos: predecir sujetos con mayor riesgo de pérdida ósea/fractura y demostrar la efectividad terapéutica. Los valores medios de marcadores se encuentran entre 20 % a 100 % más elevados en osteoporosis en relación a valores de referencia, obtenidos en mujeres premenopáusicas. De ellas, entre 40 % y 60 % presentan valores de marcadores óseos 2 o más DE



por encima de los valores de referencia y se clasifican como perdedoras rápidas de masa ósea. Además, se ha determinado que el incremento de los marcadores se correlaciona con la incidencia de fractura de cadera, independientemente de los valores de DMO. En relación al riesgo de fractura, el aumento de PINP incrementa el RR en 1,23 y el CTX sérico en un 1,18 para mujeres y hombres sin ajustar la DMO. Para fractura de cadera, la asociación entre CTX sérico y el riesgo de fractura fue de 1,23 (29, 30).

Mujeres con altos niveles de marcadores pretratamiento, tienen mayores aumentos de DMO con terapia antiresortiva, por lo cual es interesante considerar que aquellos pacientes con aumento del recambio óseo tendrán mayores beneficios de la terapia anticatabólica, y pacientes con recambio bajo deberían ser tratados con anabolizantes (7).

El control del tratamiento con marcadores muestra eficacia terapéutica al cabo de tres a seis meses y, adicionalmente, predice el efecto de disminución del riesgo de fractura. De igual forma, mientras mayor sea la reducción de marcadores de resorción, mayor será el aumento de la masa ósea durante el tratamiento con antirresortivos como bifosfonatos, estrógenos, serms y tibolona. Esa reducción del marcador permite predecir la reducción del riesgo de fracturas. La respuesta supresora de marcadores luego de 3 a 6 meses favorece la adherencia y persistencia al tratamiento (7, 31, 32).

En la tabla 2 se presentan los valores de referencia de marcadores óseos de formación y resorción en Venezuela (31).

### 5.6. Histomorfometría ósea

Consiste en la medición de los componentes del tejido óseo. Se emplea en el diagnóstico e investigación de la fisiopatología de la enfermedad ósea y en los efectos tisulares de las terapias. El análisis de la biopsia se hace con marcaje con tetraciclinas.

### 5.7. Ampliación del diagnóstico clínico

En el año 2014, la *National Bone Health Alliance* (NBHA) fijó los criterios para la ampliación del diagnóstico clínico de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años más allá del T-score; estos criterios incluyen la presencia de fractura clínica a bajo impacto de vértebras, húmero proximal, y fractura de pelvis en pacientes con osteopenia. Igualmente se considera el diagnóstico de osteoporosis en pacientes con fracturas morfométricas o incidentales si la misma es consecuencia de baja densidad mineral ósea o por trauma de bajo impacto, así como pacientes quienes experimenten una fractura de antebrazo distal a bajo impacto en ciertas circunstancias y con osteopenia a nivel de cadera o columna vertebral. La NBHA considera el diagnóstico de osteoporosis en aquellas pacientes que presenten, al aplicar la herramienta

Tabla 2  
Valores de referencia de Marcadores Óseos de Formación y Resorción en Venezuela\*

Marcador	(Promedio ± DE)
Marcadores de resorción ósea	C-telopéptido sérico B Cross-Laps (CTx) N-telopéptido urinario. (NTx)
	0,281 ± 0,134 ng/ml 40 ± 15 nMolBCE/mMolCreat
Marcadores de formación ósea	Isoenzima Osea de la Fosfatasa Alcalina. (Ostase) Propéptido Amino Terminal del Procolágeno I. (PINP)
	36,4 ± 14 UI/l 30,5 ± 14 ng/ml

\* Todos los valores de referencia han sido obtenidos de grupo control en mujeres premenopáusicas con Densidad Mineral Osea normal. UNILIME, Universidad de Carabobo-IVSS, Valencia, Venezuela .

FRAX, un riesgo de fractura de cadera mayor o igual a 3 % o de fractura osteoporótica mayor superior o igual a 20 % (33).

## 6. ¿A quien tratar? (7)

- Debe recibir tratamiento toda mujer que muestre un score T < -2,5 o -1,5 que presente un factor de riesgo.
- Debe ser objetivo del tratamiento prevenir la primera fractura porque el riesgo de nuevas fracturas es sumamente elevado.
- Mujeres que hayan tenido fracturas vertebrales o de cadera deben ser consideradas para tratamiento de manera agresiva, aun si las pruebas de densimetría no se encuentran disponibles. De igual manera, mujeres con fracturas no vertebrales anteriores también poseen un incremento del riesgo y deben ser tratadas, aunque sólo presenten osteopenia.

La dieta, el ejercicio, y otros cambios de estilo de vida son fundamentales, pero no suficientes. La mayoría de las mujeres con riesgo ameritan un tratamiento farmacológico más potente.

## 7. Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusia

Las alternativas terapéuticas en osteoporosis incluyen (7, 12):

- Terapia hormonal.
- Tibolona
- SERMs: raloxifeno, bazedoxifeno.
- TSEC: EEC/bazedoxifeno.
- Calcio y vitamina D.
- Calcitriol y alfacalcidol.

- Bisfosfonatos.
- Hormona Paratiroidea (PTH) 1-34 recombinante humana (teriparatide, abaloparatide) y total (1-84).
- Anticuerpos monoclonales: denosumab
- Terapias combinadas y secuenciales.
- Duración y descanso del tratamiento.

### Terapia hormonal:

La terapia hormonal no está indicada como primera línea para la prevención o para el tratamiento de la osteoporosis. A las dosis estándares de EEC y AMP administrados por vía oral, disminuye la incidencia de todas las fracturas, incluyendo vertebrales y de cadera, en mujeres con o sin riesgo elevado de fractura.

En el grupo de edad de 50 a 60 años o dentro de los 10 años después de la menopausia, los beneficios de la terapia hormonal de la menopausia (THM) sobrepasan probablemente cualquier riesgo y puede ser considerada como terapia de primera línea en la prevención de osteoporosis en mujeres sin contraindicación, que necesiten tratamiento hormonal por síntomas vasomotores, y es la única terapia disponible con eficacia comprobada para la reducción de fracturas en pacientes con osteopenia (34, 35).

Un metanálisis de 22 estudios mostró reducción de 27 % de fracturas no vertebrales RR 0,73 (IC: 0,56-0,94), resultados similares a los obtenidos en el WHI (*Women's Health Initiative*). Su efecto protector sobre la DMO disminuye de manera impredecible después de suspender el tratamiento, aunque su efector protector puede permanecer un tiempo después (35-37).

En mujeres premenopáusicas con oligomenorrea o amenorrea, que no tengan contraindicación y deseen planificación familiar, la administración de anticonceptivos orales a bajas dosis, es un tratamiento que puede restaurar el recambio óseo y la DMO normal comprometida por una disminución prematura en la producción de estrógenos (39).

**Tibolona:**

La tibolona a dosis de 1,25 mg, es adecuada y está asociada con la reducción del riesgo de fractura vertebral en mujeres adultas mayores con osteoporosis. En pacientes con fractura vertebral previa, hay una reducción del riesgo absoluto mayor a 20,8/1000 mujeres año versus un 4,6/1000 mujeres año entre aquellas sin antecedente de fractura previa.

En el estudio LIFT, la tibolona redujo la incidencia de fractura vertebral en 45 % y de fracturas no vertebrales en 26 %. En el estudio LIBERATE se encontró incremento de la DMO en 3,2 % en columna lumbar y en 2,9 % en la cadera. Ambos estudios fueron suspendidos por el comité de seguridad (39, 40).

Cuando se compara la tibolona y la THM convencional en la prevención de la pérdida ósea en la postmenopausia, solo un estudio (metodológicamente correcto), la THM obtuvo un incremento mayor de la DMO en columna lumbar comparado con tibolona (41, 42).

**Raloxifeno:**

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrógenicos (SERM), tiene acciones estrogénicas sobre hueso, lípidos y endotelio y parece mejorar la capacidad cognoscitiva. Entre las acciones antiestrogénicas, reduce la proliferación endometrial, la densidad mamaria, aumenta los síntomas vasomotores y en estudios controlados reduce el riesgo de cáncer mamario estrógeno dependiente (estudio STAR). El raloxifeno aumenta discretamente la masa ósea entre 1 % y 5 % en columna vertebral en tres años y entre 1 % y 2 % a nivel de fémur, reduce el riesgo de fractura vertebral alrededor de 40 % en cuatro años de uso, pero el efecto sobre fracturas no vertebrales aún no es concluyente. Su indicación actual es la prevención de fracturas vertebrales (7).

**Bazedoxifeno:**

El bazedoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM), con actividad anti-

estrogénica a nivel de endometrio y mama de mayor extensión que otros SERMs y actividad favorable sobre el tejido óseo. En un estudio a dos años, en 1583 mujeres con DMO normal o baja, bazedoxifeno, en dosis de 10, 20 y 40 mg, mostró ser efectivo en prevenir la pérdida ósea y reducir el recambio óseo. En estudios a 3 años en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis, bazedoxifeno, en dosis de 20 y 40 mg, redujo significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en 37 % y 42 %, respectivamente, en comparación a placebo. El efecto sobre la incidencia de fracturas no vertebrales no mostro diferencias significativas. En estudios a 5 años, el bazedoxifeno redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en 35 % para la dosis de 20 mg y 40 % para la dosis de 40 mg diarios. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales también se redujo a los 4 años de tratamiento. En pacientes con alto riesgo de fractura se asoció a 37 % de reducción de fracturas no vertebrales con la dosis de 20 mg. En datos combinados la reducción de riesgo de fractura no vertebral a 5 años alcanzó 34 %. En cuanto a los efectos sobre la DMO, el bazedoxifeno (20 mg) aumenta la masa ósea 2,95 % en columna vertebral en siete años y a 3 años entre 1 % y 2 % a nivel de fémur. Este medicamento no está disponible en Venezuela, solo en Europa y Japón (43, 44).

Los SERMs pueden ser un tratamiento apropiado en aquellas mujeres con alto riesgo de fractura, donde se espera estén bajo un tratamiento prolongado y que no toleran, no desean o están contraindicados los bifosfonatos.

**TSECs (*Tissue-selective Estrogen Complexes*):**

Es la combinación de un estrógeno con un SERM con efectos positivos sobre las oleadas de calor, sobre vagina, tejido óseo, libido y niveles de energía, sin efectos sobre útero o mama. En la actualidad se cuenta con la combinación de estrógenos conjugados (EC), en dosis de 0,45 mg, con bazedoxifeno (BZA), en dosis de 20 mg, para uso diario en mujeres posmenopáusicas con útero. Los estudios que se han llevado a cabo con esta combinación han demostrado disminución del recambio y la pérdida ósea: después de un año de tratamiento se observó incremento significativo de la DMO de 2,3 % a nivel de columna lumbar, 1,4 % a nivel de cadera

total y 1,1 % a nivel de cuello femoral. A los dos años, el incremento anual de la DMO se estimó en 1,01 % a nivel de columna lumbar. En población latinoamericana, el aumento en la DMO fue de 1,2 % en columna lumbar y de 1,1 % en cadera total. El efecto sobre la reducción de fracturas aún no ha sido determinado. En prevención de osteoporosis, incrementa significativamente la DMO a nivel de columna y cadera a los 24 meses de tratamiento y reduce los niveles de marcadores óseos en mujeres con más de 5 años de menopausia y en aquellas con menopausia entre 1 y 5 años. Aprobado en Estados Unidos (USA) y en Europa y no disponible en Venezuela (45-49).

### **Calcio y vitamina D:**

Todo tratamiento debe combinarse con un suplemento nutricional de calcio elemental a las dosis adecuadas. Los requerimientos diarios de calcio son entre 1000 a 1300 mg/día (1200 mg a partir de los 50 años y 1300 mg en embarazadas según el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos y el Instituto Nacional de Nutrición (7, 50).

Este requerimiento debe administrarse en dosis fraccionadas durante el día. Las diferentes sales de calcio deben suministrarse de acuerdo a la tolerancia del paciente. En 76 507 mujeres posmenopáusicas, se analizó el impacto de la ingesta de calcio y vitamina D sobre la DMO y el riesgo de fractura a 1 año. El calcio adecuado, con o sin vitamina D, redujo el riesgo de osteoporosis, pero no el de fracturas (Estudio NORA) (7).

La vitamina D juega un papel importante en la absorción del calcio y en la mineralización normal del hueso nuevo. La dosis recomendada es de 800 a 1000 UI de Vitamina D<sub>3</sub> o Colecalciferol, (*International Osteoporosis Foundation*) (51). Estudios recientes (52) han encontrado que el suplemento de vitamina D a dosis de 600 a 800 UI/D con suplementos de calcio disminuye la tasa de reducción de masa ósea, fracturas de cadera y no vertebrales especialmente en hombres y mujeres ancianas. El estudio WHI mostró un aumento discreto pero significativo de 1 % en la masa ósea con 1000 mg de calcio diario y 400 UI de vitamina D (7). Datos recientes del estudio de Framingham (2017) muestran que la ingesta de leche, yogurt y queso en

sujetos que recibían soporte de Vitamina D, evitaron la pérdida de masa ósea (53).

El déficit de vitamina D es significativo en grupos poblacionales venezolanos, Ramos y col. (54), mostraron que 43 % de mujeres con osteoporosis posmenopáusica presentaban niveles por debajo de 30 ng/ml y 6 % por debajo de 10 ng/ml. El mismo grupo ha reportado déficit en sujetos mayores de 60 años viviendo en la comunidad o en ancianatos. El uso de vitamina D debe ser controlado con mediciones de calcio sérico y urinario por el riesgo de posible hipercalcemia y/o hipercalciuria, sin embargo, la dosis usual de 800 a 1000 UI/día conlleva muy poco riesgo de estas complicaciones.

Por otra parte, se ha observado un efecto beneficioso de la vitamina D y análogos activos sobre la fuerza muscular, reduciendo el riesgo de caídas en mujeres de edad avanzada con la consiguiente reducción de fracturas (55).

### **Calcitriol y alfacalcidol:**

Calcitriol y alfacalcidol han sido eficientes en prevenir fracturas en pacientes deficitarias de vitamina D, así como en sujetos por encima de 65 años en los cuales se demuestre déficit de la misma, por la medición en sangre de 25 (OH) D<sub>3</sub>. Su uso debe ser monitorizado regularmente por el riesgo de hipercalciuria y eventual hipercalcemia, por lo que se recomienda la participación de un especialista en caso de sospecha y tratamiento de insuficiencia de dicha vitamina (7).

### **Bifosfonatos:**

Los bifosfonatos son potentes agentes antirresortivos. Reducen la tasa de pérdida ósea preservando la microarquitectura del hueso, aumentan el volumen de la matriz ósea y el grado de mineralización a un nivel semejante al observado en la mujer premenopáusica sana mediante la prolongación del lapso de mineralización secundaria (7).

### **Alendronato y risedronato**

El alendronato (ALN) y el risedronato (RIS) son los bifosfonatos más estudiados. La evidencia en estudios

controlados es inequívoca en relación con la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de fémur. Su efecto supresor de los marcadores de resorción ósea es de 50 % - 70 % y la mejoría de la masa ósea en columna, fémur y antebrazo son bastante similares, aunque se han realizado estudios comparativos *head to head* entre ambos bifosfonatos que parecen favorecer al ALN sobre el RIS en cuanto a su efecto antirresortivo y de incremento de la masa ósea (7).

El ALN aumenta la masa ósea en 3 años de 8 % - 10 % en columna y en 4 % a 6 % en cuello femoral, con una reducción del riesgo de fractura vertebral en 47 %, de fractura de fémur en 51 % y fractura de radio en 48 %. La efectividad del ALN se mantiene en estudios controlados a diez años hasta después de tres años de haber suspendido su uso, con preservación de la masa ósea y con supresión moderada de los marcadores, pero sin reducción adicional del riesgo de fracturas (7).

El RIS, a dosis de 5 mg diarios por 3 años, reduce significativamente el riesgo de fractura vertebral en osteoporosis establecida. En mujeres con al menos una fractura vertebral, la reducción relativa de nuevas fracturas vertebrales fue de 41 % y de fracturas no vertebrales de 39 % y en aquellas con al menos dos fracturas vertebrales, el riesgo de nuevas fracturas se redujo en 49 %. La eficacia anti fractura se mantuvo por al menos cinco años. En cuanto a fracturas de cadera, el RIS, a dosis entre 2,5 y 5 mg diarios por 3 años, redujo el riesgo de fractura en 40 % en pacientes con osteoporosis, siendo este efecto mayor en aquellas pacientes que ya tenían una fractura vertebral (56).

El RIS tiene efectividad semejante al ALN con un mecanismo de acción similar, con aumento de la densidad mineral ósea en columna y fémur.

Un estudio observacional comparativo entre RIS y ALN en un número grande de mujeres mayores de 65 años, mostró una reducción mayor y significativa del riesgo de fracturas no vertebrales en las que recibieron RIS vs. las que recibieron ALN, en un año de seguimiento. En otro estudio similar a 2 años, sugiere que ambos reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (56-58).

Los efectos adversos más frecuentes incluyen

esofagitis y trastornos del tracto digestivo superior que pueden evitarse siguiendo estrictamente las técnicas recomendadas de administración oral.

### **Ibandronato**

El ibandronato (IBN) es otro aminobisfosfonato potente que ha demostrado su efectividad y buena tolerancia.

En 2004, fue publicado el estudio BONE, controlado, multicéntrico, aleatorio y doble ciego en 2946 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. El objetivo final primario fue la reducción de fracturas vertebrales nuevas a 3 años. La administración diaria e intermitente por vía oral, redujo significativamente el riesgo de fractura vertebral en 62 % y 50 %, respectivamente, con significativos aumentos de masa ósea y supresión del recambio. No hubo reducción de fracturas no vertebrales sino en un subanálisis en mujeres con osteoporosis severa. Posteriormente el estudio controlado MOBILE, comparó diferentes dosis de la droga, y se demostró más efectividad en la dosis mensual de 150 mg que con la dosis diaria de 2,5 mg en cuanto a la supresión de marcadores bioquímicos y en mejoría de masa ósea hasta 2 años de seguimiento (7).

El estudio DIVA comparó la administración intravenosa de 2 mg cada 2 meses con 3 mg cada 3 meses y se demostró su efectividad en marcadores y DMO; previamente se había demostrado su efectividad en la reducción de fracturas vertebrales (7).

La dosis actual recomendada es de 150 mg mensuales en una sola toma en ayunas, y se deben tener las mismas precauciones que con todos los bisfosfonatos. El IBN es preferido por un gran número de pacientes debido a la toma mensual de la droga.

### **Ácido zoledrónico**

El ácido zoledrónico (AZ) es un aminobifosfonato de tercera generación para uso parenteral con alta afinidad por el tejido óseo. El promedio de excreción urinaria del AZ es de 50 % lo que permite inferir una captación ósea de 50 % de la dosis administrada. El uso de una infusión anual endovenosa de 5 mg de AZ redujo el riesgo de fracturas vertebrales

morfométricas en 70 % durante un periodo de tres años y redujo el riesgo de fractura de cadera en 41 %; las fracturas no vertebrales se redujeron en 25 %, las fracturas clínicas vertebrales en 77 % y todas las fracturas clínicas se redujeron en 33 %. En cuanto a la DMO, se apreció un incremento significativo de 5,06 %, a nivel de cadera total de 6,02 % y en columna vertebral lumbar de 6,71 % a los 12 meses de tratamiento (7).

En el estudio HORIZON, el uso de AZ dentro de los 90 días posteriores a la reparación de una fractura de cadera, redujo el riesgo de una nueva fractura clínica en 35 % y el riesgo de muerte en 28 %, luego de 1,9 años de seguimiento. La extensión del HORIZON PFT a 6 años, en el cual el grupo de pacientes que había recibido AZ por tres años fue dividido en un grupo que continuó el AZ por tres años adicionales y otro que recibió placebo por el mismo periodo, mostró menos fracturas morfométricas vertebrales en el grupo que continuó el tratamiento con AZ; sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a otras fracturas (59).

Efectos adversos de los bifosfonatos:

#### Osteonecrosis de mandíbula

La lesión ha sido reportada en pacientes con cáncer metastásico a hueso (cáncer de mama, mieloma múltiple y cáncer de próstata) tratados con AZ y pamidronato, indicados como coadyuvantes a la quimioterapia, en inyecciones mensuales y repetidas durante largos periodos, así como en diabéticas mal controladas (7). La evidencia parece indicar que se trata de un problema más bien vascular e inmunológico, unido a infección posterior a la extracción de piezas o trabajos odontológicos complejos. Se han descrito algunos casos aislados en pacientes osteoporóticas tratadas con ALN, RIS e IBN sin demostrarse causa/efecto. En todo caso, se recomienda estar alerta ante la posibilidad de tal efecto adverso en pacientes de alto riesgo y referir a un odontólogo experimentado o un cirujano maxilofacial (60, 61).

Fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos.

En la última década se ha reportado la aparición

de una serie de fracturas consideradas atípicas por su localización y apariencia radiológica, que se manifiestan en pacientes tratados de forma crónica con bifosfonatos, que han generado discusión sobre la conveniencia o no de mantener el tratamiento continuado con estos fármacos durante un largo tiempo. Estas fracturas comparten una serie de características clínicas comunes, no cumplen el clásico perfil de la fractura por fragilidad osteoporótica. La prolongada inhibición del remodelado óseo podría ser el sustento fisiopatológico para su explicación, aunque todavía no está claramente establecida esta relación causal (62-64).

#### **Hormona Paratiroidea (PTH): teriparatide, abaloparatide (PTH recombinante 1-34) y PTH completa (1-84):**

La hormona paratiroidea (PTH), en sus fracciones 1-34 aminoácidos y completa 1-84, son biológicamente activas sobre el esqueleto y aumentan la formación ósea. El efecto anabolizante de la PTH ocurre los primeros meses de tratamiento, etapa que se ha denominado ventana anabólica, para después instalarse una etapa de resorción ósea demostrada con la medición de marcadores de formación y resorción ósea (7).

Los efectos adversos observados han sido la elevación discreta del calcio sérico posterior a la inyección y un discreto aumento de náuseas y calambres en miembros inferiores comparado con placebo (7).

Su indicación está reservada para pacientes con osteoporosis severa (con fractura) y osteoporosis con alto riesgo de fracturas y en pacientes con osteoporosis por glucocorticoides (7).

#### **Teriparatide (PTH recombinante 1-34):**

La hormona paratiroidea en su fracción 1-34 aminoácidos es biológicamente activa sobre el esqueleto aumentando la formación ósea, estimulando la formación y proliferación de osteoblastos y reduce la apoptosis osteoblástica por estímulo del sistema Wnt y, debido al acoplamiento de las fases del remodelado óseo, estimula también la resorción ósea en forma secundaria. Estudios controlados demuestran su efectividad en la formación ósea, aumentando la masa ósea en columna,

inyectada por vía subcutánea diariamente. Igualmente aumenta la masa ósea en cuello femoral en 5 % en 18 meses (7).

Estudios controlados sobre el riesgo de fracturas demostraron, en 18 meses, una reducción en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en 65 % en relación a placebo y 53 % de reducción de fracturas no vertebrales. Igualmente se demostró una disminución del dolor y una reducción en la pérdida de estatura asociada a fractura en relación a placebo (7).

El teriparatide (PTH recombinante humano 1-34) ha sido comercializado en Venezuela y está disponible para su inyección diaria subcutánea con aplicador (*pen*) desechable, contiene un cartucho con dosis diaria de 20 microgramos para un total de 28 días. El tiempo total de tratamiento es de 18 a 24 meses (7).

#### **Abaloparatide (65)**

Es un péptido, también 1-34 de la molécula de PTH, pero con la inclusión de residuos en los fragmentos 22-34, lo cual cambia la afinidad como activador del receptor de PTH tipo I, condicionando el efecto anabólico con menor efecto catabólico que el teriparatide. Se administra por inyección subcutánea diaria durante 18-24 meses, al igual que teriparatide. El estudio ACTIVE, durante 18 meses, mostró una reducción de 86 % de nuevas fracturas vertebrales y 43 % de fracturas no vertebrales. Estos hallazgos se han mantenido en la extensión del estudio en el ACTIVEExtend a 24 meses, donde los pacientes recibieron alendronato por 6 meses luego de los 18 meses con abaloparatide, obteniéndose 87 % y 52 % de disminución del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Además, se logró una disminución de 58 % de fracturas osteoporóticas mayores y 45 % en fracturas clínicas. Finalmente, en la reunión anual de la ASBMR 2017 se presentaron datos de la prolongación por 2 años con el uso de alendronato del *ACTIVEExtend Trial*, corroborándose no solo el efecto de disminución de fracturas vertebrales, no vertebrales, osteoporóticas mayores y clínicas, sino también en fracturas de cadera. El abaloparatide no es comercializado en la actualidad en Venezuela. Está disponible en el mercado norteamericano desde abril de 2017.

#### **Anticuerpos monoclonales: denosumab:**

Es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, lo que impide que la interacción del RANKL/RANK se produzca y provoca la reducción del número y función de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea. El medicamento se administra por vía subcutánea cada 6 meses. En el estudio FREEDOM (2010), denosumab demostró disminución del riesgo de fracturas vertebrales en 68 %, de cadera en 40 % y no vertebrales en 20 %. Recientemente, datos presentados en la reunión anual de ASBMR 2017, reportaron efectos sostenidos de la disminución de los diferentes tipos de fractura hasta por 10 años de uso continuo de denosumab, evitando así la necesidad de drug holiday, el cual debe emplearse si se mantienen bifosfonatos por más de 3 a 5 años. Los efectos secundarios más frecuentemente reportados fueron reacciones locales: eczema y celulitis. El denosumab no se ha comercializado en Venezuela, a pesar de estar disponible en el mercado desde al año 2010 (66, 67).

#### **Tratamiento combinado y secuencial:**

La asociación de terapia hormonal con bisfosfonatos ha sido utilizada en la práctica clínica, con observación de un efecto aditivo en cuanto a la densidad mineral ósea, sin embargo, no hay estudios que demuestren una mayor disminución del riesgo de fracturas que el obtenido solo con bisfosfonatos (7). De esta forma, la asociación de medicamentos antirresortivos no ha demostrado ser más beneficiosa que el empleo de cada droga por separado en el tratamiento de la osteoporosis (7).

El teriparatide ha sido aplicado en combinación con estrógenos, con un mayor efecto de formación ósea, sin embargo, no existen estudios de fracturas con esta combinación. La combinación de teriparatide con bisfosfonatos no es recomendable porque estudios recientes demuestran que los bisfosfonatos reducen el efecto de formación ósea observado con teriparatide (7).

#### **Duración y descanso del tratamiento:**

Varias interrogantes surgen al iniciar y hacer el seguimiento del tratamiento de la paciente con osteoporosis en relación al tiempo de duración, tiempo

de receso o descanso del tratamiento y momento para reiniciar el mismo. El fundamento para considerar un periodo de descanso o receso en el tratamiento deriva de la posibilidad de no obtener beneficios adicionales con la prolongación de su uso y el riesgo de incremento de efectos adversos asociados a la duración del mismo (68).

Recientemente la *European Menopause and Andropause Society* (EMAS) (69) fijó posición al respecto. La EMAS considera que en ausencia de fracturas antes o durante el tratamiento y para aquellas pacientes con un T-score a nivel de cuello de fémur  $\geq -2,5$ , edad  $< 70$  años y ausencia de enfermedades o tratamientos asociados con osteoporosis o con aumento del riesgo de fractura, puede considerarse el inicio de un periodo de descanso del tratamiento; por otra parte, recomienda la discontinuación de los bifosfonatos en todas las pacientes que tienen más de cinco años de tratamiento con ALN o más de 3 años con AZ y no dan ninguna recomendación en relación a IBN. En cuanto al denosumab, consideran que la evidencia es limitada y recomiendan precaución por la posibilidad de un efecto rebote. Recomiendan considerar el reinicio del tratamiento luego de 1 a 3 años de descanso dependiendo de la existencia de factores de riesgo, nuevas fracturas y el resultado de la DMO. Para el reinicio de tratamiento puede considerarse cualquier tratamiento tales como denosumab, teriparatide, SERMs y terapia hormonal (69).

La *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), el *Endocrine College* y la *American Society of Bone and Mineral Research*, concuerdan en que pacientes con alto riesgo inicial o que permanezcan en alto riesgo, reciban tratamiento oral por 10 años o por 6 años en caso de pacientes tratadas con AZ. En pacientes de bajo riesgo, recomiendan considerar un receso del tratamiento con bifosfonatos orales a los 5 años de tratamiento o bien a los 3 años, si se trata de AZ (17, 74).

### 8. ¿Cuándo llamar a un especialista en osteoporosis? (7)

1. Paciente con osteoporosis de severidad no

esperada o que tenga características inusuales al momento del diagnóstico:

- a. Que tenga una densidad mineral ósea muy baja (score T  $< -3,0$  o score Z  $< -2,0$ ).
  - b. Que tenga osteoporosis a pesar de ser joven (premenopáusicas).
  - c. Que tenga fracturas a pesar de densidad mineral ósea normal, o no se dispone de equipo de densitometría ósea para diagnóstico y manejo adecuado.
2. Paciente con sospecha o condición subyacente de osteoporosis (por ejemplo: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercalciuria, síndrome de Cushing, hipogonadismo, mala absorción intestinal).
  3. Candidata a tratamiento con teriparatide.
  4. Intolerancia a terapias aprobadas.
  5. Falta de respuesta al tratamiento.
    - a. Pacientes que reciban estrógenos y continúen con densidad mineral ósea baja.
    - b. Pacientes que reciben otros tratamientos y a pesar de ello tengan aparente disminución de densidad mineral ósea en estudios seriados.
    - c. Pacientes que presenten fracturas a pesar del tratamiento

### REFERENCIAS

1. Lafita J. Fisiología y Fisiopatología ósea. *Anales Sist San Navarra*. 2003; 26 (Supl.3): 7-15
2. Almeida M, Laurent MR, Dubois, V, Claessens F, O'Brien ChA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2017; 97(1): 135–187
3. T Bellido. Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int*. 2014; 94 (1): 25-34.
4. Dallas SL, Bonewald LF. Osteocytes emerging from



- obscurity. *Bone Key Osteovision*. 2007; 4 (12): 337-341.
5. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone*. 2017; 96: 29–37.
  6. Yavropoulou MP, Yovos JG. The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation. *Hormones* 2007; 6 (4): 279-294.
  7. Cedeño J, Pérez A, Riera G, Tamayo MF. Metabolismo óseo. En: Angelino M, Bajares M, Pizzi R, editoras. *Consenso Venezolano de Menopausia 2008*. Caracas; 2008. p.40-51.
  8. Zanchetta J editor. *The Latin America Regional Audit* [En línea]. Buenos Aires: International Osteoporosis Foundation; 2012. [Consultado abril 2018]. Disponible en: [https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional%20Audits/2012-Latin\\_America\\_Audit\\_0\\_0.pdf](https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional%20Audits/2012-Latin_America_Audit_0_0.pdf)
  9. Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield. [En línea]. Sheffield: Fracture risk assessment tool; 2008. [Consultado enero 2018] Disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>
  10. Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, Sanchez A, Messina O, Jaller JJ, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos Int*. 2018; 29 (3): 707-715.
  11. Clark P. Nueva herramienta para estimar el riesgo de fracturas. FRAX En: Riera G, Nieto E, editores. *Guía práctica de osteoporosis Sovemo 1ª ed*. Caracas: Editorial Cortesía Laboratorios Roche. 2009. p 8-1/8-10
  12. Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, Schousboe JT, Bauer DC, Black DM, et al. Goal-directed treatment for osteoporosis: A progress report from the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2017; 32 (1): 3-10
  13. Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral [En línea]. Lisboa: Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. *Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento*; 2009. [Consultado abril 2018]. Disponible en: [http://www.schomm.cl/files/Consenso\\_OP\\_SIBOMM\\_2009.pdf](http://www.schomm.cl/files/Consenso_OP_SIBOMM_2009.pdf)
  14. Silverman SL, Calderon AD. The Utility and Limitations of FRAX: A US Perspective. *Curr Osteoporos Rep*. 2010; 8 (4):192–197.
  15. Glüer, C. 30 years of DXA technology innovations. *Bone*. 2017; 104 : 7-12.
  16. International Society for Clinical Densitometry [En línea]. Middletown: 2015 ISCD Official Positions of the ISCD – Adult; 2015. [Consultado abril 2018]. Disponible en: [www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/](http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/)
  17. Camacho P, Petak S, Binkley N, Clarke B, Harris S, Hurley D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis* – 2016. *Endocr Pract*. 2016; 22 (Suppl 4): 1-42.
  18. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46 (1): 153-180.
  19. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014; 29 (3): 518–530.
  20. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007; 18 (8): 1033-1046.
  21. Panda A, Das ChJ, Baruah U. Imaging of vertebral fractures. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18 (3): 295–303.
  22. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993; 8 (9): 1137–1148.
  23. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1996; 11 (7): 984–996.
  24. Link TM. Radiology of Osteoporosis. *Can Assoc Radiol J*. 2016; 67 (1): 28-40
  25. Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol*. 2009; 71 (3): 415-424
  26. Link TM, Heilmeyer U. Bone Quality-Beyond Bone Mineral Density. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2016; 20 (3): 269-278.
  27. Kazakia GJ, Majumdar S. New imaging technologies in the diagnosis of osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006; 7 (1-2): 67-74.
  28. Oei L, Koromani F, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EH. Quantitative imaging methods in osteoporosis. *Quant Imaging Med Surg*. 2016; 6 (6): 680-698.
  29. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. *Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. *Osteoporos Int*. 2014; 25 (10): 2359–2381.
  30. Johansson H, Odén A, Kanis JA, McCloskey EV, Morris HA, Cooper C, et al. IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. A Meta-Analysis of Reference Markers of Bone Turnover for Prediction of Fracture. *Calcif Tissue Int*. 2014; 94 (5): 560-567.
  31. Ramos Maike J, Riera-Espinoza G. Marcadores del

- remodelado óseo. Por qué, Para qué y cómo interpretarlos en la actualidad? En: Riera G, Nieto E, editores. Guía práctica de osteoporosis Sovemo. 1ª ed. Caracas: Editorial Cortesía Laboratorios Roche, 2009. p 7-15
32. Riera-Espinoza G, Mendoza S, Cordero Y, González Y, Ramos J. Supresión temprana a los 3 meses del propéptido amino terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) durante el tratamiento con risedronato 150 mg/mensuales en osteoporosis posmenopáusicas. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2014; 74 (1): 40-46.
  33. Siris E, Adler R, Bilezikian J, Bologneses M, Dawson-Hughes B, Favus M, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014; 25 (5): 1439-1443. doi:10.1007/s00198-014-2655-z
  34. Reginster JY, Neuprez A, Dardenne N, Beaudart C, Emonts P, Bruyere O. Efficacy and safety of currently marketed anti-osteoporosis medications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28 (6): 809-834.
  35. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19 (2): 109-50
  36. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of non-vertebral fractures: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2001; 285 (22): 2891-2897
  37. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol* 2004; 103 (3): 440-446.
  38. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny.* 2014; 13 (4): 213-220.
  39. Dimitrakakis C1, Tsigginou A, Keramopoulos D, Antsaklis A. What have we really learned from 'LIBERATE' trial? *Maturitas.* 2010; 66 (1): 99-100.
  40. Cummings S, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 2008; 359 (7): 697-708.
  41. Ettinger B. Tibolone for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 2007; 57 (1): 35-38.
  42. Reginster JY. [Postmenopausal hormonal treatment: conventional hormone replacement therapy or tibolone? Effects on bone]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2002; 31 (6): 541-549.
  43. Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, Levine AB, Goemaere S, Brown JP, et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause.* 2015; 22 (8): 806-813.
  44. Reginster JY, Ferrari S, Hadji P. Current challenges in the treatment of osteoporosis: an opportunity for bazedoxifene. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30 (6): 1165-1176.
  45. Palacios S, Arias L, Lavenberg J, Pan K, Mirkin S, Komm BS Evaluation of efficacy and safety of conjugated estrogens/bazedoxifene in a Latin American population. *Climacteric.* 2016; 19 (3): 261-267.
  46. Pazhekattu R, Lau AN, Adachi JD. The Tissue-Selective Estrogen Complex: A Review of Current Evidence. *Rheumatol Ther.* 2015; 2 (1): 47-58.
  47. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2009; 92 (3): 1045-1052.
  48. Lello S, Capozzi A, Scambia G. The Tissue-Selective Estrogen Complex (Bazedoxifene/Conjugated Estrogens) for the Treatment of Menopause. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017: 5064725.
  49. Gallagher J, Palacios S, Ryan K, Yu C, Pan K, Kendler D. et al. Effect of conjugated estrogens/bazedoxifene on postmenopausal bone loss: pooled analysis of two randomized trials. *Menopause.* 2016; 23 (10): 1083-1091.
  50. Palacios C. Lo nuevo en los requerimientos de calcio, propuesta para Venezuela. *An Venez Nutr.* 2007; 20 (2): 99-107.
  51. International Osteoporosis Foundation. [En línea]. Nyon: Vitamin D. [Consultado abril 2018]. Disponible en: <https://www.iofbonehealth.org/osteoporosis-musculoskeletal-disorders/osteoporosis/prevention/vitamin-d>
  52. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 14; (4): CD000227.
  53. Sahni S, Mangano KM, Kiel DP, Tucker KL, Hannan MT. Dairy Intake Is Protective against Bone Loss in Older Vitamin D Supplement Users: The Framingham Study. *J Nutr.* 2017; 147 (4): 645-652.
  54. Ramos J, Riera-Espinoza G. Valores de 25-hidroxyvitamin D (25-OH D3) en mujeres venezolanas premenopáusicas con densidad ósea normal. *Próximo* 2006.
  55. Bruyère O, Cavalier E, Reginster JY. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017; 20 (6): 498-503.
  56. Harris ST, Watts NB, Genant HK, Mckeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in

- women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282 (14): 1344-1352.
57. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*. 2001; 344 (5): 333-340.
  58. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int*. 2007; 18 (1): 25-34.
  59. Lindsay R, Watts NB, Lange JL, Delmas PD, Silverman SL. Effectiveness of risedronate and alendronate on nonvertebral fractures: an observational study through 2 years of therapy. *Osteoporos Int*. 2013; 24 (8): 2345-2352.
  60. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015; 30 (5): 934-944.
  61. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30 (1): 3-23.
  62. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position Paper: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72 (10): 1938-1956.
  63. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014; 29 (1): 1-23.
  64. Adler RA. Management of endocrine disease: Atypical femoral fractures: risks and benefits of long-term treatment of osteoporosis with anti-resorptive therapy. *Eur J Endocrinol*. 2018; 178 (3): R81–R87.
  65. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316 (7): 722-33.
  66. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJF, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 2015; 26 (12): 2773–2783.
  67. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5 (7): 513-523.
  68. Brown J, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung A, Davison K, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. Expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician*. 2014; 60 (4): 324-333.
  69. Anagnostis P, Paschou S, Mintziori G, Ceausu I, Depyrere H, Lambrinou I, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis. EMAS position statement. *Maturitas*. 2017; 101: 23-30.
  70. Adler R, Fuleihan G, Bauer D, Camacho P, Clarke G, Compston J, et al. 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 (1): 16-35.