



Tratamiento de la osteoporosis. Revisión sistemática (*Osteoporosis treatment. Systematic review*).

José Ramón Vielma-Guevara ^{1,2}  

¹Hospital Clínico, Maracaibo, estado Zulia, Venezuela

²Universidad Nacional Experimental Sur del Lago "Jesús María Semprum" (UNESUR), Santa Bárbara de Zulia, estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 11 de Septiembre de 2022

Aceptado: 9 de Abril de 2023

Publicado online: 25 de Junio de 2023

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(23)12002-R

Resumen(español)

La osteoporosis es una enfermedad crónica, con amplia distribución mundial. Es considerada la enfermedad del siglo y afecta principalmente a las mujeres posmenopáusicas; aun cuando, los hombres también son afectados. El objetivo de la presente revisión sistemática cualitativa es destacar las principales características del tratamiento farmacológico y no farmacológico de la osteoporosis. Para lo cual se realizó una búsqueda de información documental en PubMed, Scielo y Google Scholar con el uso de palabras claves en inglés y español, sin restricciones de tiempo. Un total 55685 trabajos fueron encontrados y recurrimos a la guía PRISMA para la depuración de la información. Para el tratamiento, tradicionalmente el uso de bifosfonatos por vía oral o intravenosa ofrecen excelentes alternativas terapéuticas; sin embargo, algunos efectos secundarios, debidos a lo prolongado del mismo, han sido observados. Otras estrategias de tratamiento lo constituyen la teriparatida, el denosumab y el ranelato de estroncio. Es una condición quimioterapéuticamente tratable, donde el clínico busca ofrecer la mejor calidad de vida posible para el paciente, al prevenir la consecuencia más temible: las fracturas. El uso de biomarcadores de metabolismo óseo es idóneo para monitorear la eficacia del tratamiento. La osteoporosis, también constituye una excelente área de trabajo para los investigadores de todo el mundo, en materia de inmunopatogenia, factores genéticos asociados y más recientemente de epigenética

Palabrasclave(español)

Osteoporosis, tratamiento, bifosfonatos, ranelato de estroncio, teriparatida.

Abstract(english)

Osteoporosis is a chronic disease with a wide worldwide distribution. It is considered the disease of the century and mainly affects postmenopausal women; although, men are also affected. The objective of this qualitative systematic review is to highlight the main characteristics of pharmacological and non-pharmacological treatment of osteoporosis. For which a search of documentary information was carried out in PubMed, Scielo and Google Scholar with the use of keywords in English and Spanish, without time restrictions. A total of 55,685 works were found and the PRISMA guide was used to filter the information. For treatment, traditionally the use of oral or intravenous bisphosphonates offer excellent therapeutic alternatives; however, some side effects have been observed due to prolonged use. Other treatment strategies include

teriparatide, denosumab, and strontium ranelate. It is a condition treatable with chemotherapy, where the clinician seeks to offer the best possible quality of life to the patient, preventing the most fearsome consequence: fractures. The use of bone metabolism biomarkers is ideal for monitoring treatment efficacy. Osteoporosis is also an excellent area of work for researchers from all over the world, in terms of immunopathogenesis, associated genetic factors and, more recently, epigenetics.

Keywords(english)

Osteoporosis, treatment, bisphosphonates, strontium ranelate, teriparatide.

Introducción

La osteoporosis se define, por consenso internacional, como “una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la micro-arquitectura del tejido óseo, con un consecuente incremento en la fragilidad ósea” (1). Es uno de los problemas más frecuentes y se considera uno de los más importantes en salud pública a nivel mundial (2-7), siendo considerada como la enfermedad del siglo (8-9).

La enfermedad, de etiología multifactorial, es silente hasta que aparecen las fracturas, su complicación más importante, que puede incapacitar al paciente, afectando su calidad de vida. El diagnóstico se realiza a través de la densitometría ósea, aplicada principalmente en la columna vertebral y la cadera, la cual refleja la densidad mineral ósea (BMD, acrónimo del inglés). Una disminución en la BMD está asociada a la aparición de fracturas (9-12). Los criterios diagnósticos de esta enfermedad, según la organización mundial de la salud (WHO), consideran la evolución de los valores de la masa ósea con la edad, evaluados como BMD, la prevalencia e incidencia de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas de raza blanca (13). Así se definen cuatro categorías:

- Normal: cuando la BMD es superior a -1 desviación estándar (DE) en la escala T.
- Osteopenia: cuando la BMD se ubica entre -1 y -2,5 DE en la escala T.
- Osteoporosis: valores de BMD inferiores a -2,5 DE en la escala T.
- Osteoporosis grave o establecida: cuando al criterio de osteoporosis, se le añade la presencia de fracturas (13).

La medición de la BMD, puede expresarse en términos absolutos (medidos en g/cm³) o

relativos, como puntaje o escala T o puntaje o escala Z (T-Score o Z-Score, respectivamente). El puntaje T representa la BMD expresada como el número de desviaciones estándar (DE) por debajo de la media del valor de la BMD de un adulto joven, de 20-39 años (3).

El tratamiento de la osteoporosis tradicionalmente se ha realizado con el uso de los bifosfonatos. Éstos son fármacos inhibidores de la resorción ósea, cuya estructura química es relativamente simple, ya que están formados por dos moléculas de fosfato, unidas a un átomo de carbono. Son considerados análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos. La adición de un grupo amino a una de las cadenas, ha permitido la síntesis de bifosfonatos más potentes, que pueden utilizarse por vía oral en administración semanal o mensual (alendronato, risedronato e ibandronato) o por vía intravenosa (pamidronato, ibandronato y zoledronato). El uso prolongado de éstos ha generado efectos secundarios indeseables en algunos de los pacientes (14).

Si bien la densitometría ósea es la mejor elección con fines de diagnóstico de esta enfermedad, cuando lo que se necesita es monitorear la efectividad del tratamiento, se necesita recurrir a los biomarcadores de metabolismo óseo (3, 15). Éstas son sustancias químicas endógenas, producidas por osteoblastos y osteoclastos, que evidencian el proceso dinámico del recambio o remodelamiento óseo, es decir, no ofrece una vista estática de la BMD, como lo realiza la densitometría ósea; en su lugar, responden a cambios particulares que ocurren en un tejido tan cambiante como el óseo, en un momento determinado (3, 15). La tabla 1 presenta una propuesta novedosa para la clasificación de éstos biomarcadores.

El objetivo de la presente revisión es la de describir los aspectos más relevantes del

Tabla 1. Biomarcadores del metabolismo óseo

Específicos	Mineralización	Formación ósea	Resorción ósea	De estrés oxidativo	En estudio
TESTOSTERONA	Calcio total	Fosfatasa alcalina total	TRACP 5b	Hcy	Boro?
TIROPTROPINA	Calcio iónico	Fosfatasa alcalina ósea	ICTP	NO	Estroncio?
CORTISOL	Relación calcio/creatinina	Osteocalcina	CTX	SOD	Relación RANKL/OPG
	Calcio 24 horas	PINP	NTX	GPx	miRNAs
	Magnesio total	PICP	Sialoproteína	Folato	
	Fósforo		Catepsina K	TAP	
	Reabsorción tubular de fósforo		Hidrolisina	8-OHdG	
	PTH			AOPPs	
	Calcitriol				

Abreviaturas: PINP = Propéptido N-terminal del colágeno tipo I, PICP = Propéptido C-terminal del colágeno tipo I, TRACP 5b = Fosfatasa ácida resistente al tartrato, ICTP = Telopéptido del colágeno tipo I carboxilo terminal de la región α-1, CTX = Telopéptido del colágeno tipo I carboxilo terminal, NTX = Telopéptido del colágeno tipo I amino terminal, Hcy = Homocisteína, NO = Óxido nítrico, SOD = Dismutasa de superóxido, GPx = Peroxidasa de glutatión, TAP = Poder antioxidante total, 8-OHdG = 8 hidroxil, 2 deoxiguanosina, AOPPs = productos de la oxidación avanzada de proteínas, OPG = Osteoprotegerina, miRNAs = micro ARNs. Fuentes: Vielma y col., 2016 (3); Vielma y col., 2019 (15).

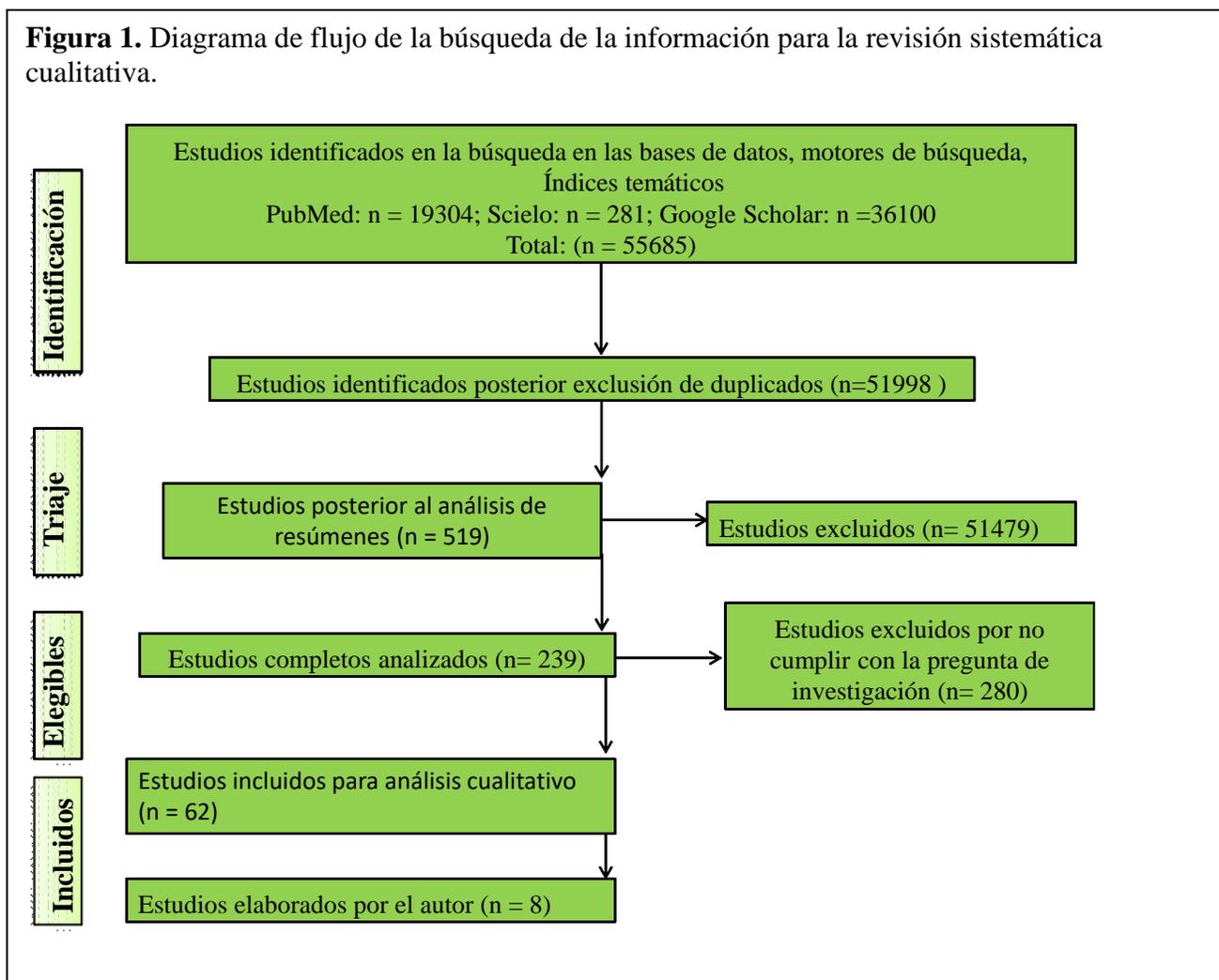
tratamiento farmacológico y no farmacológico de la enfermedad del siglo

Materiales y método

Para dar respuesta a la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los principales tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la osteoporosis? se realizó una búsqueda de información en las siguientes bases de datos, motores de búsqueda: PubMed, Scielo y Google Scholar con la combinación de las siguientes palabras claves en inglés y español, sin restricciones de tiempo: “osteoporosis treatment”, “osteoporosis biphosphonates”, “strontium ranelate”, “teriparatide fracture”, “osteoporosis social impact” en inglés para PubMed y Google Scholar y en español la frase “tratamiento de la osteoporosis” para Scielo, usando los operadores booleanos and, or, not. Un total de 55685 documentos fueron encontrados. En PubMed la información se distribuyó así: “osteoporosis treatment” 2086, “osteoporosis biphosphonates” 8798, “strontium ranelate” 870,

“teriparatide fracture” 1564 y “osteoporosis social impact” 5986 totalizando 19304 trabajos relacionados. En el caso de Google Scholar se obtuvieron 36100 resultados y finalmente 281 documentos para Scielo. En base a un esquema expositivo previo, se aplicó el método PRISMA, siguiendo la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA, por su acrónimo en inglés). El tamizaje de la información se muestra en la figura 1. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios clínicos en seres humanos se utilizó la escala de evidencia de Sackett. Los estudios que cumplieron con los siguientes criterios fueron seleccionados: a) ensayos clínicos comparativos con grupos de prueba, control y placebo, b) Estudios clínicos controlados con seguimiento a largo plazo sobre el efecto de los tratamientos con los fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, que incluyeran densitometría ósea o biomarcadores de metabolismo óseo, c) estudios de casos clínicos sobre efectos secundarios al tratamiento de pacientes con osteoporosis, d) guías internacionalmente aceptadas para el manejo de osteoporosis, e) trabajos del autor del

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de la información para la revisión sistemática cualitativa.



presente manuscrito. Solo fueron incluidos 70 trabajos para la redacción del manuscrito final.

¿Cuál es la diferencia entre fármaco, medicamento y droga?

Existen tres términos que suelen utilizarse de forma sinónima en farmacología, bien sea por costumbre, por extensión de los términos, o por el error de traducción a partir de la palabra “drug” hasta droga; sin embargo, existen diferencias entre fármaco, medicamento y droga. Un fármaco o principio activo es toda sustancia de composición química conocida, que es capaz de producir efectos o cambios en quien lo consume. Un **fármaco** debe ser dosificado y sus efectos (benéficos o perjudiciales) deben ser

perfectamente establecidos, porque ya se han probado en un número de personas lo suficientemente grande. Por **medicamento**, entendemos la combinación de uno o más fármacos con otras sustancias inactivas llamadas excipientes, que sirven para darle volumen a la presentación farmacéutica y que facilitan su producción, transporte, almacenamiento, dispensación y administración; y finalmente por **droga** se entiende toda la materia prima de origen biológico (producto natural, planta) que sirve para la elaboración de los fármacos. En este sentido, también entendemos por droga toda mezcla bruta de compuestos, de los cuales por lo menos uno posee actividad farmacológica, pero lo importante es que se desconoce tanto el tipo, como la composición de la mezcla, es decir, no conocemos

exactamente los compuestos que la integran, ni su concentración (3, 16-17). En español el término droga también se refiere a un conjunto de sustancias de abuso, que producen importantes efectos en el sistema nervioso central y producen placer. Entendiendo por placer la capacidad de producir un refuerzo conductual, que además induce tolerancia y dependencia física (17).

Características de un fármaco ideal

La búsqueda de un fármaco “ideal” con fines de tratamiento en la osteoporosis, debe cumplir con un conjunto de características particulares, que incluyen: producir una inhibición de tipo no competitivo, si su blanco de acción es una enzima. Estas enzimas por regla general, son limitantes de tasa metabólica en osteoclastos. La ruta del mevalonato, es afectada por el grupo de fármacos conocidos como bifosfonatos. Existe inhibición de sintetasa del farnesil pirofosfato por alendronato, por ejemplo (3, 18). Es decir, son fármacos blancos específicos. En osteoporosis, el aumento de la BMD, es un requisito indispensable de todo tratamiento, a fin de prevenir las fracturas. El fármaco ideal debe ser efectivo a bajas concentraciones (dosificación) y ofrecer mínimos efectos secundarios (ser bien tolerados). Por regla general el tratamiento de esta enfermedad crónica, implica varios años de administración de fármacos, con dosis estrictamente controladas por el clínico, a fin de verificar tanto la efectividad, como los posibles efectos tóxicos que han sido reportados en la literatura científica internacional. La vía de administración, debería ser la oral, preferentemente. Al ser una enfermedad tan compleja y multifactorial, lógicamente ningún fármaco cumple hasta ahora las características de “ideal” o “universal” para todos los pacientes con osteoporosis (19).

Estrategias terapéuticas en la osteoporosis

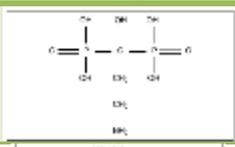
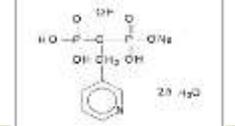
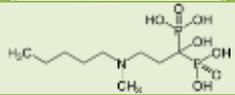
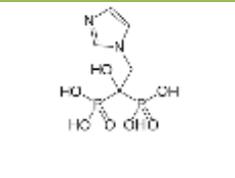
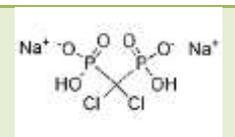
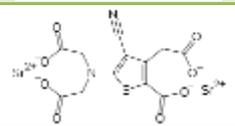
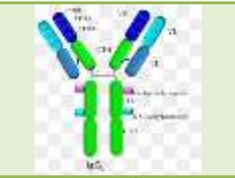
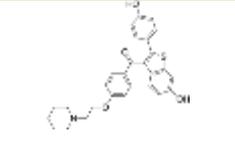
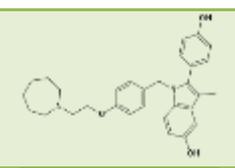
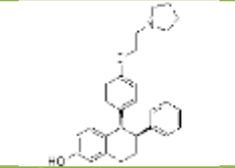
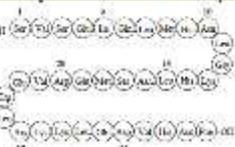
a) Tratamientos no farmacológicos.

Existen muchas estrategias para prevenir la osteoporosis y sus complicaciones, como la

suplementación con calcio (500-1000 mg diarios) y con vitamina D, la actividad física y las intervenciones multidisciplinarias, para disminuir el riesgo de las caídas. Estas premisas también representan la base para cada tratamiento farmacológico específico, ya que la deficiencia del calcio y la vitamina D son la causa más común de falta de respuesta a los tratamientos anti-osteoporóticos (20). La cantidad diaria de vitamina D oscila entre 1500 UI para los adultos sanos y 2300 UI para los ancianos con bajo consumo de calcio. Dado que la dieta mediterránea promedio proporciona alrededor de 300 UI por día, los sujetos con insuficiente exposición solar deben recibir 1200-2000 UI de vitamina D al día. En Italia, aproximadamente el 50% de los jóvenes clínicamente sanos presentan insuficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25 (OH) D entre 20-30 ng/mL) durante la temporada de invierno. La prevalencia de deficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25 (OH) D <20 ng/mL) aumenta con el avance de la edad, afectando prácticamente a todos los sujetos ancianos, no suplementados con calcio y la vitamina D (20).

b) Tratamiento farmacológico. Los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis y su composición química se muestran en la tabla 2 (21-33).

Tabla 2. Principales fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis

Nombre	Estructura química	Comentario	Referencias
Alendronato		El alendronato aumenta la BMD y reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales a los 3-4 años de su administración, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis definida, con una fractura vertebral existente o una puntuación T ≤ -2,5	21-22
Risedronato		En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, 3 años de tratamiento con 5 mg/día del risedronato, se redujo significativamente el riesgo de fracturas vertebrales (-41 a 49%) en dos estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo, a partir del primer año de terapia.	23-24
Ibandronato		El ibandronato aumentó significativamente la BMD espinal y femoral (+5,2 y +4,1%, respectivamente) en mujeres posmenopáusicas con baja BMD vertebral.	25
Zoledronato		El zoledronato es el bifosfonato más potente: el 60% es absorbido por el esqueleto después de una inyección intravenosa de 15 minutos. Una vez al año, la inyección intravenosa de zoledronato (5 mg) durante un período de 3 años, reduce significativamente el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis; además el zoledronato aumentó la BMD en todos los sitios esqueléticos.	21, 26-27
Clodronato de sodio		El clodronato oral es eficaz y comparable a otros bifosfonatos, en la reducción de todas las fracturas clínicas en mujeres de edad avanzada, mientras que parece ser menos eficaz en las fracturas de cadera.	28
Ranelato de estroncio		El ranelato de estroncio es un fármaco eficaz y seguro, siempre y cuando los pacientes estén debidamente seleccionados. Puede ayudar a algunos pacientes a lograr una BMD normal.	29
Denosumab		Denosumab ofrece un enfoque alternativo al tratamiento de la osteoporosis, al disminuir la resorción ósea y aumentar la BMD a través de la inhibición de RANKL. Denosumab se asoció con una reducción significativa en el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.	30
Raloxifeno		El raloxifeno (60 mg al día) está aprobado en los EE.UU. y Europa para la prevención y el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. En un ensayo clínico aleatorizado controlado de 3 años, con placebo en mujeres con un puntaje T ≤ -2,5 o masa ósea baja y fractura vertebral previa, el raloxifeno disminuyó el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en un 50 y un 30%, respectivamente.	21, 31
Bazedoxifeno		El bazedoxifeno (20 mg/día) está aprobado en Europa para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fracturas. En un ensayo clínico aleatorizado controlado de 3 años con placebo en este grupo de pacientes (con o sin fracturas vertebrales anteriores), el bazedoxifeno disminuyó el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en un 42%.	32
Lasofoxifeno		El lasofoxifeno (0,5 mg/día) está aprobado en Europa para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, con alto riesgo de fracturas. En un ensayo clínico aleatorizado controlado de 5 años con placebo, el lasofoxifeno disminuyó el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales por 42 y 24%, respectivamente, pero no las fracturas de cadera.	31
Teriparatida		La Teriparatida corresponde al fragmento N-terminal de los aminoácidos 1-34 de la PTH (20 µg/día por inyección subcutánea), es la única terapia anabólica aprobada para el manejo de la osteoporosis posmenopáusicas en pacientes con mayor riesgo de fractura. La duración del tratamiento está limitada a un máximo de 2 años.	33

no es suficiente para iniciar un tratamiento anti-osteoporótico. Una evaluación integral a cada paciente es necesaria para cuantificar el riesgo de fracturas a largo plazo (34). De hecho, los tratamientos farmacológicos están dirigidos a individuos que ya son osteoporóticos y por lo tanto bajo riesgo de fracturas o re-fracturas osteoporóticas. Es recomendable iniciar tratamiento en los siguientes casos: en primer lugar, a mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa. También se indica en mujeres posmenopáusicas sin fractura previa, con uno o más factores de riesgo (además de la menopausia), y que tengan un puntaje T de BMD menor o igual a -2,0 por densitometría ósea de una región esquelética axial (columna o cadera), mujeres posmenopáusicas sin fractura previa, sin factores de riesgo, y que tengan un puntaje T de BMD menor o igual a -2,5 por densitometría ósea de una región esquelética axial. El tratamiento está indicado a mujeres pre-menopáusicas y hombres con osteoporosis, pacientes que reciben terapia de corticoides a largo plazo, donde la administración de 5 mg diarios de prednisona (o algún otro equivalente) por más de 3 meses, amerita una densitometría ósea. Estos últimos pacientes deben recibir intervención terapéutica anti-osteoporótica a pesar de presentar valores más altos de BMD que aquéllos con osteoporosis posmenopáusica (el lineamiento que suele seguirse es el de iniciar tratamiento con valores de puntaje T \leq -1,0). Para finalizar se deben tratar a individuos mayores de 80 años (algunos expertos aconsejan iniciar tratamiento con puntaje Z < -1,5) (35).

En la literatura se describen diversos instrumentos para estimar el riesgo de fractura a los 10 años. Uno de los más populares es el "Derived fracture Risk Assessment" o "DeFRA", que incluye una serie de factores de riesgo, como antecedentes familiares de fractura de cadera, tabaquismo, uso de fármacos inmunosupresores, hipertiroidismo, abuso de alcohol, fractura vertebral o femoral previa, artritis reumatoide u otras enfermedades autoinmunes (36). Los individuos con alto riesgo de fracturas, como se indica por DeFRA u otros algoritmos similares, son candidatos para el tratamiento

independientemente de los valores de la BMD (20). La estrategia terapéutica a largo plazo debe planificarse y el tratamiento inicial debe seleccionarse de acuerdo con el riesgo de fractura específico del sitio individual y la necesidad de proporcionar la protección máxima cuando el riesgo de fractura es más alto (es decir, a una edad más avanzada) (21).

FRAX es un algoritmo aprobado por la WHO, para estimar la probabilidad de riesgo de fractura de cadera a 10 años y otras fracturas mayores en las personas con osteoporosis (37), debería ser la herramienta para identificar a los pacientes candidatos a la intervención farmacológica (38). FRAX ha sido validado en diferentes países (Italia está validando DeFRA, un algoritmo derivado de FRAX), pero no existe un nivel universalmente aceptado de riesgo de fractura para iniciar la terapia farmacológica en los pacientes con osteoporosis. Por lo tanto, los umbrales de intervención varían de un país a otro (36-37).

b.1) Bifosfonatos. Algunos se comportan como inhibidores de enzimas limitantes de tasa metabólica de la vía del mevalonato, como el caso de los aminobifosfonatos (alendronato) que inhiben a la sintetasa del farnesil pirofosfato, que altera el borde ondulado (borde, orla o ribete en cepillo) del osteoclasto, inhibiendo su actividad resorptiva, produciendo finalmente su apoptosis (3,18). El uso de bifosfonatos es seguro cuando se administran inmediatamente después de una fractura o de su tratamiento quirúrgico correspondiente. Las alteraciones que se producen sobre todo en la fase de remodelamiento del hueso, no alteran la estructura y la resistencia mecánica final del callo de fractura (3,18). Únicamente en un trabajo se establece que la consolidación de las fracturas de radio distal puede prolongarse en el tiempo, con el uso de éstos fármacos (39). Para el uso de zoledronato es conveniente seguir la recomendación de administrarlo al menos dos semanas después de la fractura, para conseguir una reparación de mejor calidad (18). Los bifosfonatos orales, especialmente el alendronato, risedronato, ibandronato, son la primera línea de tratamiento en las mujeres posmenopáusicas con

osteoporosis (densitométrica), especialmente si tienen fracturas pre-existentes (35, 40). Los dos primeros fármacos, lo son también para el tratamiento en la osteoporosis inducida por corticoides y la osteoporosis en el hombre (35, 40). El uso de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres pre-menopáusicas, cuando no se han identificado las causas secundarias, no pueden recomendarse, aunque pueden ser considerados. Estos bifosfonatos deben administrarse con conocimiento de la función renal. No hay consenso sobre su administración en mujeres en edad reproductiva (35).

En Venezuela el grupo de Nieto y col., 2013 (41) evaluaron la eficacia del ácido zoledrónico en 100 mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años con osteoporosis primaria, administrando 5 mg del fármaco por vía intravenosa al año y controladas con densitometría ósea a doble fotón en la ciudad de Mérida. Un año después se evidenció un incremento de la BMD de $3,8 \pm 3,2\%$ en la cadera y de $4,0 \pm 2,9\%$ en columna vertebral lumbar, por lo cual concluyen que ésta dosis anual de ácido zoledrónico es segura y efectiva, al incrementar la BMD en 66% de las pacientes posmenopáusicas con osteoporosis, de manera especial en las que tienen un índice de masa corporal elevado y por consiguiente se pueden minimizar los riesgos de fracturas y la mortalidad asociada a la enfermedad y a sus complicaciones.

Nieto-Andueza en el año 2007 (42) sostiene que en la terapia de la osteoporosis posmenopáusica se hace necesario que el paciente tome en cuenta la necesidad de la adherencia al tratamiento indicado por su clínico tratante. En el caso particular de los bifosfonatos se ha evidenciado que después de un año el paciente deja de consumir la medicación, sea diaria o semanal; es por esta razón que una dosis mensual pudiera incrementar la fidelidad terapéutica. En este sentido, el ibandronato, administrado en una sola dosis de 150 mg al mes, evidencia eficacia y tolerabilidad comprobada en estudios multicéntricos del tipo A1, porque incrementa la BMD (tanto en cadera como en columna), produce descenso significativo desde la

línea base de los biomarcadores del recambio óseo, al disminuir la cadena α del telopéptido C-terminal en suero y orina, y al reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales.

Aun cuando los bifosfonatos orales se indican principalmente en la osteoporosis, también son útiles en osteopenia, enfermedad de Paget y la osteogénesis imperfecta en la infancia; constituyendo éstos sus usos más conocidos (43-44). No obstante, una interesante línea de investigación presenta a éstos compuestos como potentes y promisorios agentes antiparasitarios frente a *Toxoplasma gondii* y *Trypanosoma cruzi* (45-48).

Algunos efectos adversos también se han asociado al uso del zoledronato consistentes en uveítis anterior aguda en algunos de los pacientes. Han sido descritos diferentes efectos adversos y complicaciones asociadas al uso de los bifosfonatos: erosiones, ulceraciones crónicas en la mucosa oral, úlceras gástricas, esofagitis, estenosis esofágica, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento y cefaleas (49-50). Bocanegra-Pérez et al., 2009 (51) reportaron tres casos clínicos de osteonecrosis submaxilar secundaria al uso de bifosfonatos por vía oral, la edad de las tres pacientes varió entre 69 y 82 años; dos habían sido diagnosticadas con osteoporosis y una con artritis reumatoide; no eran fumadoras; las tres pacientes tenían diabetes mellitus no dependiente de insulina y coincidían en la ingesta de anti-diabéticos orales, calcio, vitamina D y anti-agregantes plaquetarios. El caso número 1 tenía tratamiento con corticoides y presentó afectación bimaxilar. La pauta de tratamiento con alendronato fue de 70 miligramos a la semana, excepto en el caso número 3, que previamente (durante 137 meses), se le administró 10 miligramos diarios, para pasar posteriormente a 70 miligramos semanal, durante otros 39 meses. Estos autores señalan que debido al gran número de pacientes recibiendo bifosfonatos por vía oral para el tratamiento de osteoporosis u osteopenia, es probable que la mayoría de los clínicos puedan encontrar algún paciente con osteonecrosis maxilar, siendo importante determinar con exactitud la incidencia de ésta en la población y

conocer el riesgo asociado con el uso a largo plazo (mayor de 3 años) de los bifosfonatos orales.

En la revisión de Woo y col., publicada en el año 2006 (52) sobre 368 casos de osteonecrosis maxilar (publicados entre 1966 y 2006), un 94% estaban siendo tratados con bifosfonatos por vía intravenosa. De ellos, 18 estaban relacionados con el alendronato por vía oral y en 13 de estos casos se trataba de pacientes con osteoporosis, sin implicaciones oncológicas. En el 65% de los casos la osteonecrosis sólo se presentó en la mandíbula, el 26% sólo en el maxilar y el 9% en ambos. Un tercio de estas lesiones eran dolorosas en el momento del diagnóstico y 60% de los casos ocurrían en mujeres. La mayoría de las lesiones se localizaban en la zona posterior de la mandíbula, en la vertiente lingual. Sesenta por ciento de los casos se desencadenó después de una extracción dental o, en general, alguna cirugía dento-alveolar, mientras que el resto de los casos apareció de forma espontánea, a menudo en pacientes portadores de prótesis dental.

A pesar de estos efectos adversos, actualmente no hay evidencia que estar recibiendo tratamiento con alendronato interfiera en la consolidación ósea tras sufrir una fractura de perfil osteoporótico, aunque podría retrasar la formación de callo maduro. Tampoco hay evidencia de que iniciar el tratamiento precoz con alendronato tras sufrir una fractura influya en la consolidación de las fracturas de cadera y radio distal tratadas quirúrgicamente, por lo que su uso parece seguro en pacientes con fracturas por fragilidad recientes (3, 18).

b.2) Ranelato de estroncio. El tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con ranelato de estroncio conduce a la reducción sostenida del riesgo de fracturas vertebrales. A ésta conclusión arriba el grupo de Meunier et al., en el año 2004 (53) luego de evaluar la eficacia del ranelato de estroncio en la prevención de fracturas vertebrales en un estudio clínico de fase 3, para el cual fueron asignadas al azar 1649 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BMD baja) y por lo menos una fractura vertebral para recibir 2 g de ranelato de estroncio oral o placebo por día, durante tres años. Adicionalmente las pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D en ambos

grupos, antes y durante el estudio. Las radiografías vertebrales se obtuvieron anualmente, y se realizaron mediciones de la densidad mineral ósea cada seis meses. Las nuevas fracturas vertebrales se produjeron en menos pacientes en el grupo de ranelato de estroncio que en el grupo placebo, con una reducción del riesgo de 49% en el primer año de tratamiento y 41% durante el período de estudio de tres años (riesgo relativo = 0,59; 95% de IC = 0,48-0,73). El ranelato de estroncio aumentó la densidad mineral ósea al mes número 36 por 14,4% en la columna lumbar y 8,3 por ciento en el cuello femoral (p <0,001 para ambas comparaciones). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la incidencia de eventos adversos graves.

b.3) Teriparatida. La PTHrh1-34 o teriparatida (los primeros 34 aminoácidos de la PTH humana obtenidos por técnicas del DNA recombinante) ha demostrado ser eficaz en la prevención de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis severa. La PTH1-34 a la dosis de 20 µg por día reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 65%, y el de las fracturas por fragilidad no vertebrales en un 53% en pacientes con osteoporosis, luego de un promedio de 18 meses de tratamiento (54-55). Este tratamiento no debería exceder los 2 años de duración. Durante su transcurso, la ingesta de calcio debe mantenerse en alrededor de 1500 mg/día, con suplementos adecuados de la vitamina D. Hay que monitorear la calcemia al mes del tratamiento, y la calciuria dentro de los 3 primeros meses. Leves elevaciones en la concentración sérica o urinaria de calcio pueden manejarse con una moderada reducción de la ingesta oral de este elemento. El uso combinado con bifosfonatos no tiene efectos aditivos, ni sinérgicos con respecto a la acción anabólica de la monoterapia con teriparatida, aunque podría considerarse su indicación para evitar la rápida caída de la BMD, al suspender el tratamiento con esta hormona (56-58).

La teriparatida es un fármaco anabólico que se puede utilizar sin ningún problema en el momento inicial de la fractura en aquellos casos que el clínico considere oportunos. No afecta negativamente al desarrollo del callo de fractura,

sino que mejora la formación del mismo. No obstante, actualmente no existe recomendación para su uso con la intención de estimular la consolidación de las fracturas (18, 59).

b.4) Moduladores selectivos para los receptores de estrógenos. El acrónimo derivado del inglés es SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators), por su acción de tipo estrógeno en algunos tejidos y anti-estrógeno en otros. El primero que se administró fue el tamoxifeno, como auxiliar en el tratamiento del cáncer de mama, pero adicionalmente mostró efecto anti-resortivo óseo. Sin embargo, tiene el inconveniente de producir hiperplasia de endometrio y trombosis venosa periférica (60). Después se usó el raloxifeno, que tiene mayor efecto sobre el hueso (anti-resortivo) y en el tejido mamario (anti-estrógeno), pero mínimo sobre el endometrio y el aparato cardiovascular, por lo cual se aceptó en el tratamiento de la osteoporosis porque reduce la ocurrencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. Tiene el inconveniente de acentuar los síntomas climatéricos (bochornos, disomnia, disforia y dispareunía). El raloxifeno se administra diariamente por vía oral y se puede usar a largo plazo (61). El raloxifeno es el único SERM disponible en el mercado y su uso está indicado en el tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica y en la prevención del cáncer de mama (62).

El estudio MORE (Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation) fue un ensayo clínico multicéntrico, ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó 7705 mujeres entre 31 y 80 años en posmenopausia (por lo menos por dos años) y con diagnóstico de osteoporosis, con o sin fractura vertebral previa. En este estudio se encontró un aumento en la BMD de 2,6% en columna y 2,1% en cuello femoral a los 3 años, comparado con el grupo que recibió solo el placebo ($p < 0,001$). Adicionalmente, se encontró una reducción en el riesgo de fractura de columna en pacientes con fractura vertebral pre-existente (reducción del 50%) y en pacientes sin antecedente de fractura vertebral (reducción del 30%), pero este efecto no se demostró para fracturas no vertebrales (63).

b.5) Calcitonina. La calcitonina sintética obtenida a partir del salmón es un recurso para el tratamiento de la osteoporosis; pero debido a su efecto moderado en la resorción ósea y a que no es seguro que ayude a evitar las fracturas, en la actualidad se prescribe poco. Recientemente se ha propuesto su administración por vía nasal o intramuscular para aliviar el dolor, pero los resultados no son los esperados. Los bifosfonatos han reducido el uso de la calcitonina y el calcitriol (64-65).

b.6) Terapia de reemplazo hormonal. La terapia hormonal de reemplazo debe considerarse la primera línea de tratamiento en la osteoporosis posmenopáusica en las pacientes que tienen las siguientes indicaciones: síndrome climatérico, atrofia genitourinaria, menopausia precoz o temprana, espontánea o quirúrgica e intolerancia digestiva a los bifosfonatos (35). La tibolona es un corticosteroide sintético formado a partir de la progestina. Tiene efectos específicos según el tejido donde actúe; se metaboliza y puede originar tres compuestos diferentes con actividad estrogénica, androgénica o progestacional (66). Es ampliamente eficaz en el tratamiento de los síntomas climatéricos, pero tiene mínimo efecto sobre la mama y el endometrio, lo cual le confiere cierto grado de inocuidad. Además del efecto benéfico anti-resortivo óseo, puede normalizar las concentraciones de las lipoproteínas circulantes, sin ocasionar episodios tromboembólicos venosos de manera importante. Es bien tolerado y se administra en forma de tabletas para uso diario durante la posmenopausia temprana (65, 67).

b.7) Denosumab. Como se mencionó anteriormente se trata de un anticuerpo monoclonal de humano que al unirse al ligando de RANK (RANKL) impide la activación osteoclástica. Podría decirse que replica la acción biológica de la osteoprotectorina, la cual forma parte del complejo RANKL/OPG/RANK. El balance entre RANKL/OPG es crítico en lo relativo a la capacidad de resorción ósea. Si esta relación aumenta ello se traduce en un estímulo de la actividad osteoclástica y por tanto en un descenso de la mineralización ósea. Por el contrario, el descenso de este cociente (por disminución del RANK o aumento de la OPG) se traduce en una menor actividad osteoclástica. Este

es el mecanismo que explica la eficacia de denosumab como medicación anti-resortiva en el tratamiento de la osteoporosis (18). A nivel experimental parece que denosumab consigue un callo óseo más grande y resistente que el que se alcanza a través del proceso fisiológico. En humanos, aunque con un solo estudio clínico, parece que la formación del callo no se altera. Estos resultados sugieren que el tratamiento con denosumab puede ser utilizado en pacientes con fracturas por fragilidad recientes, sin que se vea alterado el proceso de consolidación (18).

El estudio al que hace referencia el grupo de Etxebarria-Foronda et al., 2016 (18) es un sub-análisis del ensayo clínico FREEDOM (denosumab 3902 sujetos, vs placebo, 3906 controles). Fue analizada la evolución del proceso de consolidación de las fracturas que ocurrieron en ambos grupos durante el periodo de observación considerando pseudo-artrosis si no se había alcanzado un callo de fractura a los seis meses. En un periodo de observación de 36 meses se objetivaron 851 fracturas no vertebrales (386 grupo denosumab vs 465 grupo placebo) de las que requirieron cirugía 199 (79 denosumab vs 120 grupo placebo). En siete casos se consideró una situación clínica de retardo de consolidación (2 denosumab vs 5 grupo placebo) y una pseudo-artrosis de húmero en el grupo placebo sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos. Hay que destacar que los enfermos en retardo de consolidación en grupo denosumab sufrieron la fractura a las siete semanas (fractura de metatarso, tratamiento quirúrgico) y a las 16 semanas (fractura de antebrazo, tratamiento quirúrgico) y que quizá en este periodo había existido ya un consumo de anticuerpos circulantes. Lo que resulta claro es que, si bien no se pudo establecer que en humanos exista un efecto beneficioso de la administración de denosumab, sí se afirma que no existe un efecto negativo (68).

Conclusiones

El tratamiento de la enfermedad del siglo en base a bifosfonatos (dos moléculas de fosfato, unidas a un átomo de carbono), análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos (3), por

vía oral ha dado buenos resultados; sin embargo, efectos tóxicos derivados de lo prolongado de su uso han sido observados (erosiones, ulceraciones crónicas en la mucosa oral, úlceras gástricas, esofagitis, estenosis esofágica, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento y cefaleas). La adición de un grupo amino a una de las cadenas de la estructura base, ha permitido la síntesis de bifosfonatos más potentes, que pueden utilizarse por vía oral en administración semanal o mensual (alendronato, risedronato e ibandronato) o por vía intravenosa (pamidronato, ibandronato y zoledronato).

Una alternativa es el uso del ranelato de estroncio. Este fármaco se adsorbe sobre la superficie del hueso y aumenta la fuerza ósea, al ser incorporado en una forma dependiente de la dosis al tejido, para cambiar la estructura cristalina sin afectar su mineralización. Éste compuesto incrementa los biomarcadores de formación ósea, y reduce concomitantemente los niveles de los biomarcadores de resorción ósea y aumenta la BMD de forma progresiva y dependiente de la dosis, en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, durante el tratamiento a largo plazo (4 años). El ranelato de estroncio disminuyó la incidencia de fracturas vertebrales en un 33% y también disminuye la incidencia de las fracturas no-vertebrales en un 15% y aún más (31%) en las mujeres de edad avanzada. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el Comité de Medicamentos de productos para uso humano (CHMP) han recomendado el uso del fármaco sólo para el tratamiento de la osteoporosis grave en hombres y mujeres posmenopáusicas con un riesgo elevado de fracturas (9).

En Venezuela el grupo de González y col., en 2002 (69) determinaron la BMD y los niveles de osteocalcina y N-telopéptidos (biomarcador de resorción ósea) en 20 mujeres posmenopáusicas sin tratamiento de reemplazo hormonal y un mínimo de dos años de menopausia establecida. Los N-telopéptidos fueron determinados por microELISA con un valor promedio de 42,075 + 10,527 nM ECO/nM de creatinina en muestras de orinas parciales, los cuales se encuentran dentro de los valores de referencia para esta técnica de 5-65 nM ECO/nM de creatinina. Con respecto a las

mediciones de osteocalcina, este grupo utilizó el RIA para su cuantificación y obtuvieron un valor promedio de 13,03 + 1,162 ng/mL, es decir, con ligera elevación para los valores de referencia de 2-12 ng/mL. Estos autores concluyen que **el verdadero valor de la aplicación de estos biomarcadores está en la evaluación de respuestas a terapias anti-resortivas** y en la evaluación de la actividad de la enfermedad (osteoporosis) y las tasas de pérdida ósea, ya que la sola medición de la masa ósea no es indicativa de si se está perdiendo hueso en la actualidad o si este se perdió en el pasado (69).

Nuevos biomarcadores de metabolismo óseo particularmente los miARNs (tabla 1), podrían tener un valor diagnóstico o de monitoreo de la terapéutica de los pacientes con

osteoporosis. Los biomarcadores habituales son útiles con el propósito de evaluar la efectividad terapéutica de los bifosfonatos y otros fármacos útiles (3, 15); al respecto es criterio del clínico seleccionar que biomarcadores se deben cuantificar, generalmente puede solicitarse uno de formación y otro de resorción ósea. En materia de investigación la inmunopatogenia, la genética de la osteoporosis y más recientemente la epigenética, ocupan la atención actual de los científicos de todo el mundo en materia de investigación en la osteoporosis (70).

Conflicto de interés

Ninguno por declarar.

Referencias

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993; 94:646-50. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Mora M, Vielma JR, Arévalo E, Alarcón-Corredor OM. Boro en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. [Trabajo especial de grado]. Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. 2000, p31. [\[Google\]](#)
3. Vielma JR, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV, Delgado Y, Picón-Borregales D, Chirinos RC. Boro y osteoporosis, tratamiento y biomarcadores de metabolismo óseo. 1 era Ed. Editorial Académica Española, ISBN-10: 3841757901, ISBN-13 : 978-3841757906. 2016, 188 p. [\[Google\]](#)
4. Vielma JR, Mora-Mora M, Alarcón-Corredor OM, Hernández G, Linares L, Urdaneta-Romero H, et al. Estudio comparativo de la excreción urinaria de boro, calcio, magnesio y fósforo en mujeres posmenopáusicas con y sin osteoporosis. *Invest Clin* 2012; 53: 3-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Thulker J, Singh S, Sharma S, Thulker T. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *J Midlife Health* 2016; 7: 108-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30: 3–44. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Kruger MC, Wolber FM. Osteoporosis: Modern Paradigms for Last Century's Bones. *Nutrients* 2016; 8: E376. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Vielma JR, Picón-Borregales D, Vergara MA, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV. El boro, un elemento benéfico que ayuda a prevenir la osteoporosis en el humano: una revisión de literatura. *Avan Biomed* 2017; 6: 216-26. [\[Google Scholar\]](#)
9. Picón-Borregales D, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV, Vielma JR. Relación del estroncio con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. Una revisión de la literatura. *Avan Biomed* 2017; 6: 133-43. [\[Google Scholar\]](#)
10. Chao AS, Chen FP, Lin YC, Huang TS, Fan CM, Yu YW. Application of the World Health Organization fracture risk assessment tool to predict need for dual-energy x-ray absorptiometry scanning in postmenopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 722-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Bhattacharya A, Watts NB, Dwivedi A, Shukla R, Mani A, Diab D. Combined measures of dynamic bone quality and postural balance—a fracture risk assessment approach in osteoporosis. *J Clin Densitom* 2016; 19: 154-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. El Maghraoui A, Sadni S, Jbili N, Rezqi A, Mounach A, Ghazlani I. The discriminative ability of FRAX, the WHO algorithm, to identify women with prevalent asymptomatic vertebral fractures: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 365. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. WHO. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003; 921:1-164. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Arbolea L, Alperi M, Alonso S. Efectos Adversos de los Bisfosfonatos. *Reumatol Clin* 2011; 7: 189-197. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Vielma JR, Picón-Borregales D, Lara N, Gutiérrez-Peña L. Biomarcadores de metabolismo óseo y su utilidad en la osteoporosis. *Acta Bioclínica* 2019; 9: 155-187 [\[Google Scholar\]](#)
16. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 18va Edición. Editorial Médica Panamericana. México DF, México. 2009. ISBN 84-7903-722-9. [\[Google Scholar\]](#)

17. Mendoza Patiño N. Farmacología Médica. Editorial Médica Panamericana. México DF, México. 2008. EAN: 9789687988443. [\[Google\]](#)
18. Etxebarria Foronda I, Caeiro Rey JR, Larrainzar Garijo R, Vaquero-Cervino E, Roca-Ruiz L, Mesa-Ramos M, Merino -Pérez J, Carpintero-Benítez P, Fernández-Cebrián A, Hernaiz-Alzamora A.. Tratamiento farmacológico para la osteoporosis y su influencia en el proceso de consolidación de las fracturas. *Rev S And Traum y Ort* 2016; 33: 21-38. [\[Google Scholar\]](#)
19. Vielma JR, Urdaneta-Romero H, Villarreal JC, Paz Peinado LA, Gutiérrez LV, Mora M, Chacín-Bonilla L. Neurocysticercosis: Clinical Aspects, Immunopathology, Diagnosis, Treatment and Vaccine Development. *Epidemiol* 2014; 4: 156. [\[Google Scholar\]](#)
20. Bernabei R, Martone AM, Ortolani E, Landi F, Marzetti E. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11: 201-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Vescini F, Attanasio R, Balestrieri A, Bandeira F, Bonadonna S, Camozzi V, Cassibba S, Cesareo R, Chiodini I, Francucci CM, Gianotti L, Grimaldi F, Guglielmi R, Madeo B, Marcocci C, Palermo A, Scillitani A, Vignali E, Rochira V, Zini M. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39: 807-34. doi: 10.1007/s40618-016-0434-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:4118-24. doi: 10.1210/jcem.85.11.6953 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999; 282: 1344-52. doi: 10.10/jama.282.14.1344.. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000; 11: 83-91. doi: 10.1007/s001980050010. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 1241-9. doi: 10.1359/JBMR.040325. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Weiss HM, Pfaar U, Schweitzer A, Wiegand H, Skerjanec A, Schran H. Biodistribution and plasma protein binding of zoledronic acid. *Drug Metab Dispos*. 2008; 36: 2043-9. doi: 10.1124/dmd.108.021071 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. McCloskey EV, Beneton M, Charlesworth D, Kayan K, deTakats D, Dey A, Orgee J, Ashford R, Forster M, Cliffe J, Kersh L, Brazier J, Nichol J, Aropuu S, Jalava T, Kanis JA. Clodronate reduces the incidence of fractures in community-dwelling elderly women unselected for osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:135-41. doi: 10.1359/jbmr.061008 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Sánchez JA. Normalization of bone mineral density after five years of treatment with strontium ranelate. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015; 12: 251-2. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.3.251 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Ishtiaq S, Fogelman I, Hampson G. Treatment of postmenopausal osteoporosis: beyond bisphosphonates. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 13-29. DOI: 10.1007/s40618-014-0152-z. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 1923-34. doi: 10.1359/jbmr.080710. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Silva BC, Costa AG, Cusano NE, Kousteni S, Bilezikian JP. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. *J Endocrinol Invest* 2011; 34 (10): 801-810. DOI: 10.3275/7925. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24: 23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías

- para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007. *Revista Argentina de Osteología* 2007; 6: 27-42. [\[Google Scholar\]](#)
36. Adami S, Bianchi G, Brandi ML, Di Munno O, Frediani B, Gatti D, Giannini S, Girasole G, Minisola G, Minisola S, Nuti R, Pedrazzoni M, Rossini M, Varenna M. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28: 561-70 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 37. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-397. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 38. Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX: A US perspective. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 192-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 39. Molvik H, Khan W. Bisphosphonates and their influence on fracture healing: a systematic review. *Osteoporos Int* 2015; 26: 1251-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 40. Black D, Cliff R. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. In: Favus MJ et al. (editors). *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism.* Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research. ISBN: 978-1-119-26656-3. [\[Google Scholar\]](#)
 41. Nieto EJ, Salinas JR, Torres AR. Manejo terapéutico con ácido zoledrónico de la osteoporosis primaria en mujeres posmenopáusicas. Mérida, Venezuela. *Rev Metab Óseo y Min* 2013; 11: 64-8. [\[Google Scholar\]](#)
 42. Nieto Andueza E. Nueva dosificación de un bifosfonato para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. *REEMO* 2007; 16: 58-61. [\[Google Scholar\]](#)
 43. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336: 558-66. DOI: 10.1056/NEJM199702203360807. PMID: 9023094 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 44. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, Hill SC, Gerber LH, Marini JC. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 977-986. DOI: 10.1359/JBMR.050109. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 45. Recher M, Barboza AP, Li ZH, Galizzi M, Ferrer-Casal M, Szajnman SH, Docampo R, Moreno SN, Rodriguez JB. Design, synthesis and biological evaluation of sulfur-containing 1,1-bisphosphonic acids as antiparasitic agents. *Eur J Med Chem.* 2013 Feb;60:431-40.. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.12.015. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 46. Rodríguez-Poveda CA, González-Pacanoska D, Szajnman SH, Rodríguez JB. 2-alkylaminoethyl-1,1-bisphosphonic acids are potent inhibitors of the enzymatic activity of *Trypanosoma cruzi* squalene synthase. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (8): 4483-6. DOI: 10.1128/AAC.00796-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 47. Demoro B, Caruso F, Rossi M, Benítez D, González M, Cerecetto H, Galizzi M, Malayil L, Docampo R, Faccio R, Mombrú AW, Gambino D, Otero L. Bisphosphonate metal complexes as selective inhibitors of *Trypanosoma cruzi* farnesyl diphosphate synthase. *Dalton Trans* 2012; 41: 6468-76. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 48. Szajnman SH, Rosso VS, Malayil L, Smith A, Moreno SN, Docampo R, Rodriguez JB. 1-(Fluoroalkylidene)-1,1-bisphosphonic acids are potent and selective inhibitors of the enzymatic activity of *Toxoplasma gondii* farnesyl pyrophosphate synthase. *Org Biomol Chem* 2012; 10: 1424-33. DOI: 10.1039/c1ob06602a. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 49. González Moles MA, Bagán Sebastián JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 514-518. DOI: 10.1034/j.1600-0714.2000.291006.x. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 50. Ponte Fernández N, Estefanía Fresco R, Aguirre Urizar JM. Bisphosphonates and Oral Pathology I. General and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E396-E400. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 51. Bocanegra Pérez S, Vicente Barrero M, Sosa Henríquez M, Gebaguer Blanco A, Knezevic M, Castellano Navarro JM. Osteonecrosis maxilar secundaria al uso de bisfosfonatos por vía oral. Exposición de tres casos clínicos relacionados con alendronato. *Rev Med Chil* 2009; 137: 275-9. DOI: 10.4067/S0034-98872009000200014 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 52. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761. DOI: 10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00009 [\[Google Scholar\]](#)
 53. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68. DOI: 10.1056/NEJMoa022436. PMID: 14749454 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 54. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 344: 1434-41. DOI: 10.1056/NEJM200105103441904. PMID: 11346808 [\[PubMed\]](#)
 55. Gallagher JC, Rosen CJ, Chen P, Misurski DA, Marcus R. Response rate to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2006; 39: 1268-75. DOI: 10.1016/j.bone.2006.06.007. PMID: 16884968 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 56. Hodsmann AB, Papaioannou A, Cranney A. Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *Can Med Ass J* 2006; 175: 48-51. DOI: 10.1503/cmaj.060624. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 57. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216-1226. DOI: 10.1056/NEJMoa035725. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 58. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ; PaTH Study Investigators.. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;

- 353: 555-65. DOI: 10.1056/NEJMoa050336. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Etxebarria-Foronda I, Caeiro-Rey JR, Larrainzar-Garijo R, Vaquero-Cervino E, Roca-Ruiz L, Mesa-Ramos M, Merino Pérez J, Carpintero-Benitez P, Fernández Cebrían A, Gil-Garay E. Guía SECOT-GEIOS en osteoporosis y fractura por fragilidad.. An update. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2015; 59: 373-93. DOI: 10.1016/j.recot.2015.05.007. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators. Mechanisms of action and application to clinical practice. *N Eng J Med* 2003; 348: 618-629. DOI: 10.1056/NEJMra022219. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M, Raisz LG. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (6): 2197-2202. DOI: 10.1210/jcem.85.6.6654. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
62. Fernández Ávila DG, Mora C, Reyes Sanmiguel E, Londoño JD, Moreno PS, Valle Oñate R. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis postmenopáusica. *Rev Colomb Reumatol* 2010; 17: 96-110. [\[Google Scholar\]](#)
63. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-45. DOI: 10.1001/jama.282.7.637. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
64. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D.. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109 : 267-76. DOI: 10.1016/s0002-9343(00)00490-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
65. Zárate A, Basurto L, Hernández M, Saucedo R. Conducta terapéutica actual para la osteoporosis en la mujer y el hombre. *Med Int Mex* 2007; 23: 210-6. [\[Google Scholar\]](#)
66. Swagle JM, Kelly MW. Tibolone: a unique version of hormone replacement therapy. *Ann Pharmacother* 2004; 38 (5): 874-81. DOI: 10.1345/aph.1D462. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
67. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23. DOI: 10.1210/jcem.87.1.8141. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
68. Adami S, Libanati C, Boonen S, Cummings SR, Ho PR, Wang A, Siris E, Lane J; FREEDOM Fracture-Healing Writing Group; Adachi JD, Bhandari M, de Gregorio L, Gilchrist N, Lyritis G, Möller G, Palacios S, Pavelka K, Heinrich R, Roux C, Uebelhart D. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94: 2113-2119. DOI: 10.2106/JBJS.K.00774. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
69. Hidalgo A, Ronceros G, Cerrillo G, Ruiz A, Garmendia F, Villegas J, et al. Características del metabolismo óseo en mujeres con osteoporosis posmenopáusica de un hospital de Lima. *An Fac med* 2019; 80: 283-7. DOI: <https://10.15381/anales.803.16845>. [\[Google Scholar\]](#)
70. Vielma JR, Picón D, Gutiérrez LV, Lara ND. Pathophysiology of osteoporosis: genes, oxidative stress and immunopathogeny. A qualitative systematic review. *Avan Biomed*. 2018; 7: 100-111. [\[Google Scholar\]](#)

Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/7C2sTj2H/>

Como citar este artículo: Vielma-Guevara JR. Tratamiento de la osteoporosis. Revisión sistemática. *Avan Biomed* 2023; 12: 6-20.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons