

# Tratamiento de la osteoporosis: novedades

Luisa Plantalech

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de osteoporosis, enfermedad prevalente en mujeres menopáusicas, continúa creciendo con el progresivo envejecimiento de las poblaciones. El 30% a 40% de las mujeres y el 10% a 13% de los varones que viven más de cincuenta años sufrirá una fractura por fragilidad ósea. Este problema de salud pública requiere de políticas preventivas y tratamientos racionales.

La implementación de una correcta terapéutica en osteoporosis requiere tres consideraciones de importancia:

1. Diagnóstico del tipo de osteoporosis.
2. Biología ósea de la osteoporosis
3. Gravedad de la misma

### 1. DIAGNÓSTICO DEL TIPO DE OSTEOPOROSIS

Es muy común considerar que la osteoporosis de la mujer en menopausia es de tipo I, primaria, vinculada a factores hereditarios. Sin embargo, recientes estudios muestran que alrededor del 20% al 64% de las mujeres con densidad mineral ósea baja, presenta otra enfermedad oculta<sup>1,2</sup>. En un estudio retrospectivo de la población de consulta ambulatoria realizado por nuestro grupo, hemos observado que el 18% de nuestras pacientes presentaba osteoporosis secundaria<sup>3</sup>. Entre los diagnósticos más frecuentes, se detecta hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo subclínico, enfermedad celíaca silente, mieloma múltiple en los más añosos, tubulopatías renales perdedoras de calcio, y cirrosis biliar primaria. Tanto un buen interrogatorio y examen físico, como los estudios convencionales de osteoporosis pueden orientar los diagnósticos diferenciales. La detección de enfermedades ocultas requiere un alto nivel de sospecha y una sistemática de estudios complementarios.

Se destacan por su frecuencia e importancia la osteoporosis asociadas a drogas como corticoides, que merece un capítulo aparte, y la hipovitaminosis D, frecuente en los adultos mayores de 65 años, que induce osteoporosis por hiperparatiroidismo secundario.

La osteoporosis masculina no reconocida años atrás, también se considera un problema de salud pública. La mitad de los sujetos presenta causas secundarias de osteoporosis, vinculadas a otras enfermedades, estilos de vida, y medicamentos. El hipogonadismo, el exceso de alcohol y los corticoides son las causas de osteoporosis secundarias más frecuentes en los varones<sup>4</sup>.

La importancia del diagnóstico tiene como correlato el tratamiento apropiado: dieta libre de gluten en la celiaquía, testosterona en el varón con hipogonadismo, cirugía en la osteoporosis por hiperparatiroidismo primario, entre otras.

### 2. BIOLOGÍA ÓSEA EN OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es la consecuencia de un desbalance de la remodelación ósea. Este es un fenómeno fisiológico donde se remueve hueso "viejo" y se forma un tejido óseo vital para los requerimientos esqueléticos y del metabolismo mineral. La unidad de remodelación ósea consta de dos grupos celulares: los osteoblastos, células que sintetizan y mineralizan la matriz ósea y los osteoclastos que remueven el tejido óseo viejo. La depresión de los blastos o la hiperactivación de los clastos tienen como resultado baja masa ósea, disminución de la resistencia a las cargas físicas habituales y su consecuencia, las fracturas óseas por fragilidad (Fig. 1).

Este fenómeno de remodelación es acoplado durante el período de la adultez joven. En la menopausia inmediata se observa pérdida de masa ósea por activación de la osteoclastogénesis. En la vejez o en pacientes con corticoterapia crónica, la osteoporosis es debida a la deficiente actividad osteoformadora.

**Figura 1:** Unidad de remodelación ósea: señalados los osteoclastos (OC) y los osteoblastos (OB); el osteoide y el hueso maduro. Nótese que la remodelación se inicia con la resorción ósea.



Conocer la biología ósea que tiene el paciente es un paso importante para la elección terapéutica. La determinación de los marcadores bioquímicos de remodelación permite establecer si predomina la resorción o la deficiente construcción ósea. Cabe destacar que la osteoporosis con remodelado óseo normal es la más frecuente.

### 3. EL GRADO DE OSTEOPOROSIS

La cuantificación de la masa ósea por métodos de imágenes, como la densitometría ósea (DMO) por rayos X, fue un avance en el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud clasificó el *quantum* de pérdida ósea, según la DMO obtenida por DXA (*Absorsometría dual de rayos X*) (Tabla 1); establecida inicialmente para mujeres caucásicas menopáusicas, posteriormente fue convalidado también para varones mayores de 50 años<sup>5</sup>. La valoración cuantitativa de la masa ósea por DMO es de suma importancia en la toma de decisiones terapéuticas. Por cada 1 desvío estándar en menos se incrementa al doble el riesgo de fractura del raquis, cadera o muñeca<sup>6</sup>.

La remodelación ósea activa, establecida por los marcadores bioquímicos de formación y destrucción ósea, es un factor pronóstico de riesgo *per se* de padecer fracturas por fragilidad. En la práctica clínica, son frecuentes las fracturas por osteoporosis con DMO normal, asociadas a importante destrucción ósea debido a altas dosis de corticoides<sup>7-9</sup>.

Los factores de riesgo recabados en la historia clínica y el examen físico deben considerarse con igual jerarquía que la DMO y el alto remodelado óseo. Se destacan entre los más importantes: la edad, historia personal de fracturas por fragilidad en la adultez, fracturas por fragilidad en familiares de primer grado, bajo peso, tabaquismo, uso de corticoides durante tres meses o más, hipoestrogenismo prolongado en la premenopausia, menopausia precoz o quirúrgica, entre otros. Los nuevos algoritmos de predicción a diez años del riesgo absoluto de posibles fracturas incluyen estos datos de suma importancia<sup>10</sup>.

**Tabla 1:** Clasificación del Comité de Expertos de la OMS de la baja masa ósea según el *T score* en mujeres caucásicas menopáusicas valuadas con densitometría por rayos X.

<b>T score</b>	<b>Clasificación</b>
Hasta -1	Normal
-1 a -2,5	Osteopenia
Inferior a -2,5	Osteoporosis
<-2,5 + fractura por fragilidad	Osteoporosis establecida
<b>T score</b>	<b>Clasificación</b>
Hasta -1	Normal
-1 a -2,5	Osteopenia
Inferior a -2,5	Osteoporosis
<-2,5 + fractura por fragilidad	Osteoporosis establecida

La combinación de baja masa ósea medida por DMO, alta remodelación ósea y los factores de riesgo antes señalados, determina la población de altísimo riesgo que deberá ser intervenida con tratamientos de primera línea. Cuadros más leves como la osteopenia permiten tratamientos menos agresivos, o medidas preventivas.

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO) y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM), elaboraron en 2004 un consenso conjunto para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis, detallando prolijamente las indicaciones terapéuticas<sup>11</sup>. Estas pautas, surgidas de cotejar la experiencia argentina con los informes internacionales, recomiendan tratamiento en las siguientes poblaciones:

1. Mujeres post-menopáusicas con una fractura osteoporótica previa.
2. Mujeres post-menopáusicas sin fractura previa, con uno o más factores de riesgo (además de la menopausia) con *T score* de DMO igual o menor a -2, establecido por DXA en una región esquelética axial (columna o cadera).
3. Mujeres post-menopáusicas sin fractura previa, sin factores de riesgo y que tengan un *T score* de DMO menor o igual a -2,5 por DXA, de una región esquelética axial.
4. Mujeres premenopáusicas con osteoporosis.
5. Varones con osteoporosis.
6. Pacientes que reciben corticoterapia crónica: se recomienda iniciar tratamiento con valores de *T score* -1,5.
7. En ancianos, algunos expertos recomiendan iniciar tratamiento con un *T score* < -1,5.

### OPCIONES TERAPÉUTICAS

De acuerdo a lo expuesto, debido a que muchos caminos conducen a la osteoporosis por distintas vías fisiopatológicas, no existe un único tratamiento. Las diferentes terapéuticas se clasifican según su mecanismo de acción en la remodelación ósea:

**Drogas anti catabólicas o anti resortivas:** son las más conocidas y de mayor utilidad en la práctica clínica, destinadas a frenar en forma directa o indirecta la actividad resortiva de los osteoclastos. Estas drogas disminuyen el remodelado óseo, lo que determina un incremento de la resistencia, preservan la microarquitectura e inducen un balance positivo en la unidad de remodelación, incrementado la formación y mineralización primaria y secundaria<sup>12</sup>. Se consideran como tales a:

- Bifosfonatos
- Calcitonina
- Estrógenos
- Raloxifeno
- Calcio y vitamina D

**Anabólicas u osteoformadoras:** son terapéuticas de reciente aprobación internacional y nacional. Estas drogas actúan en la progenie osteoblástica y en los osteoblastos maduros, promoviendo la formación de hueso “nuevo” y logrando resistencia ósea con la ganancia de masa ósea<sup>12</sup>. Se consideran como tales a:

- Teriparatide
- PTH (1-34)
- PTH 1-84
- Ranelato de estroncio ?\*

## DROGAS ANTICATABÓLICAS-ANTIRESORTIVAS

### BIFOSFONATOS

#### Bifosfonatos orales

Sin duda son las drogas más utilizadas en osteoporosis, consideradas de primera línea por el Consenso SAO-AAOMM 2004<sup>11</sup>. La escuela argentina fue pionera en el tratamiento de la osteoporosis con esta familia de drogas. Esta terapéutica tiene un efecto “anti-fractura” importante y reconocido.

Los bifosfonatos (BF) son homólogos sintéticos del pirofosfato y potentes inhibidores de la resorción ósea. En primera instancia, se adhieren a la fase mineral del hueso maduro y al ser éste removido por los osteoclastos, se incorporan a estas células por distintos mecanismos moleculares (formando análogos tóxicos de adenosina trifosfato (ATP), o alterando la vía del mevalonato); promueven de esta forma la muerte prematura y/o la apoptosis de los mismos e inhiben la osteoclastogénesis<sup>13,14</sup>.

El primer bifosfonato sintetizado para uso clínico fue el **etidronato**, cuya molécula es muy similar al pirofosfato y es considerado el patrón de referencia para comparar las potencias de BF de generaciones posteriores (Tabla 2).

Los distintos tipos de BF se pueden clasificar, según su permanencia en el tejido óseo (que depende de la afinidad a la hidroxapatita), en los de acción rápida y los de acción prolongada. Pertenecen a la primera categoría el pamidronato, el risedronato y el ibandronato y a la segunda, el alendronato y el zoledronato.

La experiencia clínica con BF la inició en nuestro país el

Dr. G. Fromm, consultor del Servicio de Endocrinología de nuestro hospital, al indicar **pamidronato** oral a pacientes con osteoporosis establecida demostrando, en 35 pacientes el franco incremento de la DMO lumbar (~6%), del trocánter (~5,3%) y en menor grado del cuello femoral (~2%), a los 18 meses de tratamiento. Su trabajo fue una de las primeras comunicaciones del tratamiento de la osteoporosis con BF de segunda generación. Posteriores evaluaciones con drogas más potentes arribaron a resultados densitométricos similares<sup>15</sup>.

Con el advenimiento del **alendronato**, el tratamiento de la osteoporosis con BF se difunde y tiene aplicación universal. Los estudios realizados comprobaron un incremento de la DMO lumbar, femoral y disminución de los marcadores de resorción ósea. Por primera vez se evaluó el efecto anti-fractura de la droga estudiada. Varias investigaciones realizadas en todo el mundo mostraron su eficacia, disminuyendo la incidencia de fracturas vertebrales tanto en mujeres con fracturas previas (pacientes graves), como en aquellas sin fractura (con baja DMO), en varones con osteoporosis y en pacientes con osteoporosis por corticoides. Es muy conocido el estudio FIT (Fracture Intervention Trial), en el que se evaluó la eficacia del tratamiento con alendronato en 2.027 mujeres con antecedentes de fracturas vertebrales. Se comprobó una disminución del 47% en la incidencia de fracturas vertebrales, 48% de fracturas no vertebrales y 51% de fracturas de cadera, comparado con placebo. Estas evaluaciones se realizaron con 10 mg diarios de alendronato y se convalidaron con 70 mg semanales. La opción terapéutica de una dosis semanal fue exitosa, pues permitió una mayor adherencia al tratamiento<sup>16-18</sup>.

El **risedronato** es otro BF aprobado por los organismos reguladores para el tratamiento de la osteoporosis menopáusica y corticoide. Es un bifosfonato nitrogenado, con una potencia 1.000 a 10.000 veces superior al etidronato, que promueve el incremento de la masa ósea lumbar y femoral, según pudo establecerse por DMO. Reduce el nivel de los marcadores de remodelación en un 40% a 60%. Se comprobó disminución de la incidencia de fracturas vertebrales (con el tratamiento de risedronato 5 mg/día) en 40% a 50%, en relación a placebo y 39% de reducción de fracturas no vertebrales en mujeres post menopáusicas con antecedentes de fracturas<sup>19-22</sup>. A diferencia del alendronato, su vida media en el hueso es menor y se la recomienda cuando se quiere actuar por períodos breves. Por su poca carga de fosfatos en la fórmula química, no tiene tantas complicaciones gastrointestinales, y se la indica en pacientes con trastornos leves del aparato digestivo superior. Como el alendronato, el risedronato de 35 mg (formulación semanal), se ha equiparado a la toma de 5 mg diarios.

Recientemente, se ha aprobado el **ibandronato** oral de toma única mensual para el tratamiento de la osteoporosis menopáusica. Se trata de un nuevo bifosfonato que, como los

**Tabla 2.** Potencia de los bifosfonatos según etidronato y grado de afinidad a la hidroxapatita

Bifosfonato	Potencia	Afinidad a la hidroxapatita
Etidronato	1	1,19
Alendronato	100 <1.000	2,94
Risedronato	1.000 < 10.000	2,19
Ibandronato	1.000 < 10.000	2,36
Zoledronato	> 10.000	3,47

\* Aún sin acuerdo sobre sus propiedades osteoformadoras.

anteriores, incrementa la DMO lumbar y femoral, y reduce los marcadores óseos de resorción y formación, de similar manera. En el estudio BONE se observó su eficacia anti-fractura en dosis diarias (2,5 mg) e intermitentes (20 mg) por un período de tres años. La reducción de fracturas vertebrales fue de 62% y de 50%, respectivamente, para las formas de administración mencionadas<sup>23</sup>. En una sub-población de mujeres con DMO de cuello femoral muy descendida, se verificó reducción de la incidencia de fracturas no vertebrales del 69%. El estudio MOBILE constató la igualdad (no inferioridad) en la mejoría de la DMO con tomas mensuales de 100 a 150 mg de ibandronato, comparadas con la toma diaria de 2,5 mg. Se ha comprobado que la toma mensual de ibandronato mejora la DMO en valores superiores a la toma diaria<sup>24</sup>. La toma mensual posibilita una mayor adherencia a estos tratamientos crónicos.

#### Bifosfonatos intravenosos

En nuestro medio se aplican pamidronato, ibandronato y zoledronato en forma intravenosa, con el objetivo de tratar la osteoporosis primaria tanto de la mujer como del varón. Es una segunda opción ante la intolerancia digestiva de los BF orales, o ante su mala absorción. Tienen indicación precisa en fracturas vertebrales, pues por su efecto anti-edema mejoran rápidamente el dolor.

Aunque no ha sido comprobado el efecto anti-fractura del **pamidronato** intravenoso, en trabajos controlados se ha observado que existe ganancia en la DMO y disminución de la remodelación ósea, homologándose a otros BF<sup>25</sup>. Su uso en la práctica clínica es común en muchos países, incluido el nuestro. Se administra en dosis de 30 mg a 60 mg, a pasar en 500 mL de solución de dextrosa, o solución fisiológica, en un período de 2 a 3 horas, cada tres meses. El uso de ibandronato a una dosis de 3 mg intravenoso cada 3 meses, comparado con 2,5 mg/día por vía oral mostró una reducción similar de los marcadores de remodelación y de ganancia en la DMO lumbar y femoral. Por extensión, se asume que tiene similar efecto anti-fractura, comparada con la droga oral. Ha sido aprobado recientemente para su uso en osteoporosis a las dosis y períodos señalados. Se lo debe indicar diluido en 100 mL de dextrosa, o solución fisiológica a pasar en 15 a 40 minutos<sup>26</sup>. El zoledronato, que es el BF de uso clínico más potente (10.000 veces superior al etidronato), tiene una importante adherencia a la hidroxiapatita, lo que le confiere persistencia prolongada en el hueso. Su uso está aprobado para hipercalcemias, metástasis óseas tumorales y enfermedad de Paget.

Su aplicación en osteoporosis demostró que es capaz de incrementar la DMO y disminuir los marcadores de remodelación ósea<sup>27</sup>. La eficacia anti-fractura de 5 mg de zoledronato en una sola inyección anual está en estudio. En muchos centros de osteología, se utiliza esta droga por

su potencia y practicidad en pacientes sin respuestas a otras terapéuticas.

¿Cuánto tiempo se deben usar los bifosfonatos?

En dos estudios de extensión del tratamiento con alendronato a 10 años, controlados con 5 años de placebo, se comprobó la ganancia de DMO y supresión de la remodelación ósea con el tiempo. Se verificó igual porcentaje de disminución de fracturas vertebrales a los 10 años de tratamiento que a los 3 años, mostrando que la extensión del tratamiento mantiene el efecto anti-fractura. Sin embargo, el grupo de D. Black y colaboradores, observó con tratamiento extendido o placebo, igual incidencia de fracturas vertebrales morfológicas y no vertebrales<sup>14</sup>.

Se sugiere un período de descanso de BF a partir de los 5 años de tratamiento continuo. El objetivo es prevenir "huesos congelados", es decir huesos adinámicos en los que se frena tanto el proceso de resorción como de formación ósea.

#### Efectos adversos

Cuando se administran BF por vía oral, los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (esofagitis, gastritis, y úlceras en el tracto digestivo superior). Se ha publicado también la presencia de exacerbación de hepatitis crónica y enfermedad de Crohn, entre otras. Se aconseja evitar permanecer en decúbito dorsal luego de la ingesta, y beber abundante cantidad de agua (200 mL) con la toma del comprimido. Las formulaciones líquidas son de utilidad (alendronato líquido) en pacientes con intolerancia digestiva<sup>14</sup>.

Con la administración intravenosa, se observó un síndrome de fase aguda, de tipo "gripal" en un 10% a 30% de los pacientes tratados. Se caracteriza por fiebre, mialgias y linfopenia. La administración en forma rápida puede presentar complicaciones renales (caída del filtrado glomerular y tubulopatías). También se han observado uveítis, escleritis, epiescleritis y conjuntivitis en pacientes que recibieron pamidronato intravenoso<sup>14</sup>.

Las recientes comunicaciones de osteonecrosis de mandíbula han ocurrido, en su mayoría, en pacientes oncológicos que recibieron altas dosis de bifosfonatos potentes por vía intravenosa. El mecanismo fisiopatológico se adscribe a la hipovascularización que promueven los BF en altas dosis, asociados a infecciones locales y/o problemas odontológicos<sup>14</sup>.

Se han comunicado también "huesos congelados" en pacientes con períodos prolongados de BF (alendronato), fracturas de estrés, y fracturas de diáfisis femorales por huesos adinámicos en población predispuesta (uso crónico de corticoides, diabéticos, tratamiento prolongados con alendronato). Por lo expuesto, se aconseja discontinuar la administración de estas drogas en pacientes que presentan fracturas durante el tratamiento, especialmente con mar-

cadore de remodelación ósea muy inhibidos. En estudios prospectivos, deberá evaluarse el efecto anti-fractura a tiempo prolongado, según se administre el BF de manera continua o intermitente (Tabla 3). Si bien en los tratamientos con alendronato, o con zoledronato (BF de acción biológica prolongada), se aconsejan períodos de “vacaciones”, no está aún determinado por cuánto tiempo y de qué manera es más conveniente suspender la medicación<sup>14</sup>.

Los BF son un arma útil, de “relativo” bajo costo, que preservan la masa ósea al reducir la resorción, evitando la destrucción de las trabéculas y de esa forma conservando la microarquitectura ósea. Incrementan también la formación ósea en la unidad de remodelación previamente activada y su mineralización posterior. En nuestro medio, son los tratamientos más difundidos.

El Consenso SAO-AAOMM 2004 considera: *los bifosfonatos, especialmente el alendronato y el risedronato, son las drogas de primera línea en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis densitométrica, especialmente si tiene fracturas preexistentes. Son de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides y la osteoporosis del varón.*

#### CALCITONINA

La calcitonina, hormona fisiológicamente sintetizada por las células C de la tiroides, tienen beneficios farmacológicos de relevancia. Esta droga induce hipocalcemia en altas dosis, por inhibición directa de los osteoclastos. La administración puede realizarse por vía inyectable, nasal u oral.

El incremento de la DMO lumbar es del 2% en 2 años según las series, sin cambios en el hueso cortical. Su efecto anti-fractura, evaluado en el estudio PROOF, mostró una reducción de la incidencia de fracturas vertebrales del 36% a la dosis de 200 UI diarias por 2 años. En un análisis posterior, se observó disminución del 50% de la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres mayores de 75 años. Aunque el estudio no fue diseñado para evaluar el efecto preventivo de fracturas no vertebrales, al conside-

rar en forma conjunta los grupos de pacientes tratadas con de 100 y 200 UI/día se halló reducción del 69% de la incidencia de fracturas de cadera<sup>28,29</sup>.

Es de destacar el efecto analgésico de la calcitonina, que es debido a la liberación de endorfinas, especialmente en la formulación nasal. Se recomienda su uso en pacientes con fracturas vertebrales agudas. Con este tratamiento en estudios controlados, se ha constatado disminución de los días de inmovilización y de la toma de analgésicos.

De acuerdo con el Consenso SAO-AAOMM 2004: *...se recomienda considerar a la calcitonina nasal como tratamiento de segunda línea en la osteoporosis post menopáusica. La calcitonina nasal no puede ser recomendada, aunque sí puede ser considerada en el tratamiento de la osteoporosis del varón y de la mujer pre-menopáusica, así como en la osteoporosis por corticoides...*

#### ESTRÓGENOS

En 1947, Albright señaló la importancia de la carencia de estrógenos en la osteoporosis involutiva de la mujer. Trabajos realizados en las décadas del '70, '80 y '90 han evidenciado que los estrógenos disminuyen la prevalencia de fracturas vertebrales y de cadera, y de otras no vertebrales. Se verificó que las mujeres sustituidas conservaban la talla, a diferencia de las no tratadas. Estudios poblacionales dan cuenta de que la estrógeno-terapia mantiene la masa ósea a través de los años y previene las fracturas de cadera<sup>30-32</sup>.

El estudio WHI (Intervención en Salud de la Mujer, por su sigla en inglés) en el que se evaluaron aproximadamente 16.000 mujeres, mostró que la disminución del riesgo de padecer fracturas vertebrales y de cadera es de 34% aproximadamente. Sin embargo, en esa misma investigación se observó un incremento de complicaciones no deseables, tales como trombosis de venas profundas, embolia de pulmón, accidentes cerebro vasculares, infarto de miocardio y cáncer de mama. Esto ha desalentado el uso de esta importante terapéutica en la prevención de fracturas óseas. Se destaca que en estos estudios, los estrógenos evaluados fueron los conjugados equinos<sup>33,34</sup>.

Habida cuenta de tan importantes evidencias, se han iniciado estudios con muy bajas dosis de estrógeno, con resultados promisorios. En estas investigaciones con distintos tipos de formulaciones farmacológicas (17 estradiol, o estrógenos equinos conjugados), se señala una reducción de la alta remodelación ósea, así como un incremento de la DMO. Estas intervenciones son alentadoras y ponen énfasis en la reducción de la remodelación ósea, especialmente en las mujeres ancianas<sup>35,36</sup>.

Junto con estas importantes evidencias, surgieron también restricciones del uso masivo de estrógenos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. El consenso AAOMM-SAO 2004 sugiere el uso de estrógeno-terapia como primera línea de tratamiento en las mujeres con sín-

**Tabla 3:** Bifosfonatos. Esquemas continuos o intermitentes según drogas. Vo, vía oral; iv, intravenoso.

Continuos	Intermitentes
Pamidronato vo (150 mg/día)	Etidronato cíclico
Alendronato vo (10 mg/día)	Alendronato vo (70 mg/semana)
Risedronato vo (5 mg/día)	Risedronato vo (35 mg/semana)
Ibandronato vo (2,5 mg/día)	Ibandronato vo (150 mg/ mes)
	Pamidronato iv (30-60-90mg/ trimestre)
	Ibandronato iv (3 mg/ trimestre)
	Zoledronato iv (4-5 mg/año)

tomas climatéricos, atrofia genitourinaria, menopausia precoz, temprana espontánea, o quirúrgica, e intolerancia a los bifosfonatos.

#### RALOXIFENO

Es una droga especialmente diseñada para actuar sobre el receptor de estrógeno y modularlo en forma selectiva, evitando las complicaciones más temidas de los estrógenos: el cáncer de mama y de endometrio. Si bien en el estudio controlado MOORE, el raloxifeno ha mostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales (reduce el riesgo en un 30% en pacientes con fracturas vertebrales previas y en un 55% en pacientes sin éstas), no ha evidenciado eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales. El incremento de la DMO de poca magnitud, no se correlaciona con el efecto anti-fractura. Se comprobó inhibición de los marcadores de resorción<sup>11</sup>.

#### CALCIO Y VITAMINA D

El buen aporte de calcio y vitamina D es de importancia en la salud ósea. La deficiencia de estos elementos favorece la resorción mediada por el hiperparatiroidismo secundario que desencadena. El aporte dietario de calcio mayor a 1.000 mg/día inhibe esta actividad en adultos mayores en un 10% a 20%. Es dosis dependiente e incrementa la DMO<sup>37</sup>. Con la edad, la absorción intestinal de calcio disminuye y se adscribe a la pérdida de receptores de vitamina D o a la resistencia de acción de éstos al calcitriol.

La hipovitaminosis D en ancianos constituye un problema mundial de salud pública. Se ha asociado a la pérdida ósea y las fracturas. La consecuencia de la deficiencia de vitamina D genera mala absorción de calcio, insuficiente formación de calcitriol, favoreciendo el hiperparatiroidismo secundario y el alto remodelado óseo<sup>38,39</sup>.

La carencia de calcio y vitamina D favorece las fracturas. La hipovitaminosis D también contribuye a la debilidad muscular y en consecuencia a las caídas<sup>40</sup>. Se recomienda en poblaciones con consumo importante de proteínas y sal una ingesta de calcio de 1.200 mg diarios (adultos mayores de 51 años)<sup>41</sup>.

Un comité de expertos consideró en 2004 que los niveles óptimos de 250 H vitamina D para la prevención de fracturas óseas son superiores a 30 ng/mL. Para lograrlo, se debe aportar una dosis de 800-1.000 UI/día de colecalciferol<sup>42</sup>. Las dosis óptimas de vitamina D fueron establecidas para la vitamina D3, colecalciferol (vitamina D procedente de los animales). El ergocalciferol (vitamina D2 de origen vegetal) muy difundido en nuestro medio, es 3 veces menos potente que el colecalciferol. Por ello, la dosis recomendada de vitamina D2 es de 2.400 UI/día<sup>43</sup>.

Estudios epidemiológicos realizados en nuestro país muestran que la población de Buenos Aires mayor de 65 años consume alrededor de 500 mg a 600 mg/día de calcio. En

todo el país, el rango promedio fue de 477-589 mg/día, dependiendo de las distintas regiones analizadas, lo cual representa un aporte insuficiente<sup>44,45</sup>. En Argentina, se realizaron varios trabajos que muestran importante deficiencia de vitamina D en ancianos institucionalizados y ambulatorios de Buenos Aires y de todo el país. Las clases sociales más pobres presentan los valores más bajos. Los mayores institucionalizados constituyen la población de más alto riesgo de hipovitaminosis D<sup>43,45,46</sup>.

Dos importantes estudios poblacionales mostraron que calcio y colecalciferol no previenen las fracturas por osteoporosis: el estudio británico RECORD<sup>47</sup> y el subanálisis del estudio WHI<sup>48</sup>, realizado en EE.UU. Estos estudios se contradicen con los previos. Sin embargo, en el estudio RECORD se observa que solamente el 54,5% de la población estudiada mantiene la adherencia al tratamiento a los 24 meses, a pesar de una dosis adecuada de calcio (1.000 mg) y colecalciferol (800 UI/día). En una pequeña muestra de este trabajo, se observa que los niveles alcanzados de 250 HD son inferiores a 30 ng/mL (24,8 ng/mL), valores considerados insuficientes para la prevención de fracturas y que dan cuenta de la pobre adherencia al tratamiento.

En el trabajo WHI recientemente publicado, arriban a conclusiones similares. La intervención fue con 1.000 mg de calcio elemento y 400 UI/día. Por lo antes expuesto, la dosis de colecalciferol fue insuficiente, debido a que el diseño del trabajo se originó con mucha antelación a los dictados del comité de expertos. Al analizar con minuciosidad la población de mujeres con niveles de 250 HD superiores a 24 ng/mL, se observó que este grupo presentaba una disminución de la incidencia de fracturas de cadera de 39% (*odds ratio* 0,61). Por otra parte, la subpoblación con adecuada adherencia presentaban menor incidencia de este tipo de fracturas.

Desalentar el uso de vitamina D y calcio como prevención de fracturas por osteoporosis es desatinado, puesto que en estos trabajos no se contempló la adherencia a los tratamientos ni las dosis adecuadas para la prevención.

#### DROGAS ANABÓLICAS

##### TERIPARATIDE Y PTH 1-84

La PTH 1-34 (teriparatide) ofrece ventajas respecto a las drogas tradicionales. Es la única droga anabólica aprobada tanto por la administración nacional de medicamentos (ANMAT), como por la FDA (*Food and Drug Administration*, de EE.UU). La PTH forma nuevo hueso y activa las unidades remodelatorias, con un neto balance positivo de formación sobre la resorción ósea<sup>12</sup>.

Se conocen tres tipos de PTH producidas por distintas compañías farmacéuticas:

1. Teriparatide recombinante fragmento humano de PTH 1-34.

2. PTH (1-34) fragmento humano producido por síntesis bioquímica.
3. PTH 1-84, intacta, recombinante humana.

En 2001, Neer y colaboradores publicaron los resultados de un estudio multicéntrico internacional que incluyó 1.634 mujeres menopáusicas. Se comprobó un incremento de la DMO lumbar del 9,7% y del cuello femoral de aproximadamente 3%, igual que en el fémur total, con dosis de 20 µg/día. La disminución de la incidencia de fracturas vertebrales fue del 65%, mientras que de las fracturas no vertebrales fue del 40%.

Las complicaciones observadas, que mostraron ser dosis dependientes, fueron hipercalcemia transitoria, Calambres en miembros inferiores, artralgias, letargia, cansancio, mialgia, inflamación en el sitio de punción, cefaleas y náuseas. No se comprobó en este estudio que la PTH indujera neoplasias malignas óseas o extraóseas en mayor proporción que el grupo placebo, durante los 18 meses de investigación<sup>49</sup>.

Similares observaciones se relatan en el estudio multicéntrico de PTH 1-84, pero a diferencia de la PTH 1-34 recombinante humana, no se objetiva ganancia de la DMO en hueso cortical (evaluados con la DMO del cuello femoral y del cuerpo entero). Esta droga está aún en consideración por la FDA<sup>50</sup>.

¿Qué población se beneficia con este tratamiento? La población con osteoporosis grave que presenta fracturas y pacientes con DMO en rango de osteoporosis con *T score* inferiores a -3,0 sin fractura.

No se indicará en pacientes con antecedentes de cáncer de mama u otras neoplasias malignas en remisión (la acción biológica de la PTH está mediada por IGF1, y ciertos cánceres expresan el receptor compartido de PTH/PTHrP); en enfermedad de Paget; hueso irradiado; incremento no explicado de la fosfatasa alcalina ósea; en niños (por tener aún las epífisis abiertas); hiperparatiroidismo primario o secundario e hipercalcemias de otras causas.

En cuanto al tiempo de tratamiento, los estudios fueron realizados a 18 meses y 2 años<sup>51</sup>. Se administra en forma diaria por vía subcutánea y es una droga de alto costo económico en nuestro medio.

#### RANELATO DE ESTRONCIO

Este fármaco aún no puede ser bien clasificado. Autores de relevancia como Riggs y Parfitt insisten en clasificarla como droga anti catabólica con efecto osteoformador adicional<sup>12</sup>. Para otros, la droga puede clasificarse como osteoformadora<sup>52</sup>. Según las investigaciones que se detallan a continuación, el ranelato de estroncio inhibe la resorción e incrementa la formación ósea<sup>53,54</sup>.

#### ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS

1. En cultivos de osteoblastos y osteoclastos de calota de rata y ratón se comprueba que el ranelato de estroncio

promueve el incremento de la progenie osteoblástica, la actividad de los osteoblastos y el incremento de la síntesis de colágeno, y por lo tanto la formación ósea activa. Por otra parte, se ha constatado inhibición de la maduración de los osteoclastos y de su actividad, la apoptosis de los mismos, e inhibición del reclutamiento de los pre-osteoclastos.

2. En modelos animales de osteoporosis (ratas con hipoesrogenismo y experimentos con animales inmovilizados), se comprobó que el ranelato de estroncio disminuye la resorción y mantiene la formación del hueso.
3. Tanto *in vitro* como *in vivo*, no se comprobó defectos en la mineralización.
4. El desacoplamiento entre formación y resorción ósea resulta en ganancia ósea, mejora la geometría y la microarquitectura de los huesos, con aumento de las propiedades biomecánicas.

#### ESTUDIOS CLÍNICOS

Se han realizado ensayos controlados, destinados a evaluar el efecto anti-fractura tanto vertebral como no vertebral (especialmente dirigido a la fractura de cadera). Se observó un incremento de la DMO en todos los sitios analizados: lumbar (14,1%), cuello femoral (8,3%), fémur proximal total (9,8%). Ajustado por concentración de estroncio en el hueso, la ganancia neta de la DMO lumbar fue del 8,3%. Se verificó un incremento sostenido de la fosfatasa alcalina ósea y una disminución del *C-telopéptido cross link* (marcador de resorción). No se comprobó osteomalacia en biopsias óseas con análisis histomorfométrico<sup>55</sup>.

El efecto anti-fractura vertebral observado en la población con osteoporosis y fractura vertebral previa, se caracterizó por la reducción del riesgo del 41% a los tres años. En la población sin historia de fracturas, la reducción del riesgo fue de 45% a los tres años. En cuanto al efecto anti-fractura no vertebral, se halló una reducción del riesgo global del 16%. Se observaron efectos adversos tales como diarrea, náuseas, cefalea, dermatitis y eczema, en bajas proporciones<sup>56,57</sup>.

Se trata de una droga promisoría que deberá considerarse como una opción terapéutica. Su uso ha sido aprobado por el ANMAT, pero en nuestro país aún no se cuenta con experiencia clínica.

Por todo lo expuesto, se puede avizorar que ninguna droga cumple el 100% de los requisitos para el tratamiento de la osteoporosis. Todas ellas reducen la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (Tabla 4) en distinto grado. Sin embargo, pocas tienen una importante disminución de las fracturas no vertebrales, excepto cuando se analiza en la población más añosa, en la que se comprueba importante efecto anti-fracturas no vertebrales en la mayoría de los estudios.

Teniendo en cuenta la experiencia internacional, el efecto anti-fractura y el consenso SAO-AAOMM 2004, podemos jerarquizar los tratamientos según se observa en la Tabla 5.

### CONCLUSIONES

Disponemos de múltiples recursos para tratar la osteoporosis. Distintos caminos fisiopatológicos promueven la disminución de la masa ósea y en consecuencia es de importancia seleccionar la terapéutica adecuada según el grado de la pérdida ósea y su mecanismo.

La osteoporosis primaria grave obliga a un tratamiento de primera línea. Seleccionaremos bifosfonatos como primera elección. Si nuestro paciente dispone de recursos o el cuadro es preocupante (fracturas a repetición y fracaso de otros tratamientos), se aconseja teriparatide (especialmente en aquellos con remodelado óseo inhibido). La selección de estrógenos queda limitada a mujeres con importantes síntomas debido al climaterio asociado a osteoporosis, o aquellas con menopausia precoz o quirúrgica. La propuesta de

ranelato de estroncio debe considerarse ante el fracaso de otros tratamientos o como terapéutica inicial en pacientes con osteoporosis vertebral. Aún no hay experiencia en Argentina.

Se propondrá el uso de BF por vía intravenosa como segunda línea de tratamiento (intolerancia a las BF orales) y en pacientes con fracturas vertebrales clínicas, por su beneficio en la mejoría del dolor. Las mismas indicaciones valen para la calcitonina, de suma utilidad en fracturas vertebrales agudas. El raloxifeno es otra opción de importancia en pacientes con osteoporosis vertebral sin antecedentes de fracturas previas.

Todo paciente en tratamiento por osteoporosis deberá recibir un adecuado aporte de calcio como suplemento alimentario o farmacológico y de vitamina D, mediante una adecuada exposición al sol, fármacos y dieta con alimentos fortificados. El uso exclusivo de calcio y vitamina D se reserva a pacientes con osteopenia y a quienes presenten una baja ingesta de calcio e hipovitaminosis D, de muy frecuente observación en nuestro país.

**Tabla 4:** Disminución de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales según los distintos estudios controlados, aleatorios, a doble ciego con drogas para el tratamiento de la osteoporosis.

Droga	Fracturas vertebrales (%)	Fracturas no vertebrales (%)	Fracturas de cadera (%)
Alendronato	47	48	51
Risedronato	40-50	39	30-40
Ibandronato	50	S/cambios y 69*	-
Estrógenos	34	-	34
Raloxifeno	30-55**	S/cambios	-
Calcitonina	36-59***	-	68•
Teriparatide	65	54	-
Estroncio	45	16	36••

\*\* Raloxifeno: Porcentaje de 55% en mujeres sin fracturas vertebrales previas.

\*\*\* Calcitonina: Porcentaje de 59% corresponde a la subpoblación de mujeres mayores de 75 años.

• Calcitonina: El estudio no fue designado para evaluar fractura de cadera.

El porcentaje surge del pool entre los grupos de 100 UI/200 UI por día.

•• Ranelato de estroncio: El porcentaje se estableció en la subpoblación de mujeres mayores de 74 años.

**Tabla 5:** Clasificación de las drogas según su eficacia e indicaciones

Droga	Jerarquía	Indicaciones
Alendronato	Primera línea	Osteoporosis
Risedronato	Primera línea	Osteoporosis
Ibandronato	Primera línea	Osteoporosis vertebral
Teriparatide	Primera línea	Osteoporosis
Ranelato de Estroncio	Primera línea	Osteoporosis vertebral
Calcitonina	Segunda línea	Osteoporosis vertebral
Estrógenos	Segunda línea	Osteoporosis + síntomas

## REFERENCIAS

1. Deuschmann HA, Weger M, Weger W, Kotanko P, Deuschmann MJ, Skrabal F. Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density. *J Intern Med* 2002;252(5):389-97.
2. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4431-7.
3. Guelman R, Plantalech L. Osteoporosis secundarias en una población de pacientes evaluadas por osteopenia/osteoporosis, 2001. *Diagnóstico en Osteología* 2001;2(5):12-8.
4. Orwoll E, Klein R. Osteoporosis in men. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press, 2001.
5. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4(6):368-81.
6. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312(7041):1254-9.
7. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359(9322):2018-26.
8. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;18(6):1051-6.
9. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996 Mar;11(3):337-49.
10. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12(12):989-95.
11. Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. Consenso SAO-AAOMM, 2004. Disponible en: URL: <http://www.aommm.org.ar>.
12. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20(2):177-84.
13. Russell RG. Ibandronate: pharmacology and preclinical studies. *Bone* 2006;38(4 Suppl 1):S7-12.
14. Black D, Cliff R. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. En: Favus MJ, editor, et al. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. Cap. 50.
15. Fromm GA, Vega E, Plantalech L, Galich AM, Mautalen CA. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involuntional osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991;1(3):129-33.
16. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535-41.
17. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(5):292-9.
18. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343(9):604-10.
19. 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. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282(14):1344-52.
20. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. 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(1):83-91.
21. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):333-40.
22. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2309-18.
23. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241-9.
24. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20(8):1315-22.
25. Peretz A, Body JJ, Dumon JC, Rozenberg S, Hotimski A, Praet JP, et al. Cyclical pamidronate infusions in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 1996;25(1):69-75.
26. Bolognese M, Reid DM, Langdahl B, Hughes C, Ward P, Masanaukaite D, et al. Efficacy of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 1 year finding for DIVA. *J Bone Miner Res* 2005; 20(suppl 1): s96. [abstract].
27. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346(9):653-61.
28. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109(4):267-76.
29. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305(6853):556-61.
30. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980;2(8205):1151-4.
31. Munk-Jensen N, Pors Nielsen S, Obel EB, Bonne Eriksen P. Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and progestogen: a double blind placebo controlled study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6630):1150-2.
32. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122(1):9-16.
33. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290(13):1729-38.
34. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
35. Prestwood KM, Kenny AM, Unson C, Kulldorff M. The effect of low dose micronized 17 $\beta$ -estradiol on bone turnover, sex hormone

- levels, and side effects in older women: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4462-9.
36. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002;287(20):2668-76.
37. Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P, van Ginkel FC, Khoe E, Leeuwenkamp OR, et al. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(3):533-40.
38. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982;36(5 Suppl):1014-31.
39. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998;8 Suppl 2:S3-6.
40. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80(3):752-8.
41. Dietary Reference Intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington DC: National Academic Press, 1997.
42. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16(7):713-6.
43. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5387-91.
44. Plantalech L, Oliveri B, Salerni H, Pozzo MJ, et al. Hipovitaminosis D en adultos mayores habitantes de Buenos Aires. *Actualizaciones en Osteología* 2005;1:47-54.
45. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(2):337-42.
46. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazzo E, Balzaretto M, Oyamburu J, Bonetto A, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1997;57(1):29-35.
47. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9471):1621-8.
48. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354(7):669-83. Errata en: *N Engl J Med* 2006;354(10):1102.
49. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41.
50. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bolognese MA, Fox J, Metcalfe AJ, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5212-20.
51. Cosman F. PTH treatment for osteoporosis. En: Favus MJ, editor, et al. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. Cap. 52.
52. Marie PJ. Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18 Suppl 1:S11-5.
53. Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone* 2006;38(2 Suppl 1):S10-4.
54. Ammann P. Strontium ranelate: a physiological approach for an improved bone quality. *Bone* 2006;38(2 Suppl 1):15-8.
55. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350(5):459-68.
56. Adami S. Protelos: nonvertebral and hip antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2006;38(2 Suppl 1):23-7.
57. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21(7):1113-20.