

## Revisiones

### Tratamiento de la osteoporosis

*Treatment of osteoporosis*

Valeria Pastorino Casas; Carlos A. Díaz

Sección Osteopatías Médicas, Servicio de Endocrinología, Complejo Médico Churruca Visca Buenos Aires, Argentina

E-mail: endochurruca@hotmail.com

#### Resumen

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por compromiso de la fuerza ósea, baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura, que conduce a un incremento de la fragilidad ósea con un mayor riesgo de fracturas. Es una patología con elevada prevalencia y morbimortalidad. Dentro de la terapéutica actual se incluyen las medidas higiénico-dietéticas y el tratamiento farmacológico específico. Existen fármacos con acción antirresortiva (bifosfonatos, tratamiento hormonal de reemplazo, raloxifeno, calcitonina y denosumab), acción anabólica (teriparatida) y acción mixta (ranelato de estroncio). Es importante su conocimiento detallado para una correcta elección terapéutica.

**Palabras clave:** osteoporosis, tratamiento, fracturas, densidad mineral ósea.

#### Abstract

*Osteoporosis is a skeletal disorder characterized by bone strength alteration and microarchitecture deterioration that leads to an increase in bone fragility and higher risk of fractures. This disease has got high prevalence, morbidity and mortality. Therapeutic options include life style measures and specific pharmacological treatment. There are drugs with antiresorptive action, such as bisphosphonates, hormone replacement therapy, raloxifene, calcitonin, and denosumab. Other drugs, such as teriparatide, have anabolic action, and others, strontium ranelate, have got both. It is important to know and understand the different drugs in order to choose the correct treatment.*

**Key words:** osteoporosis, treatment, fractures, bone mineral density.

#### Introducción

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por compromiso de la fuerza ósea, baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura, con la consiguiente reducción en la resistencia ósea, incremento de la fragilidad ósea y aumento del riesgo de fracturas (1). Afecta a más de 200 millones de personas en el mundo y posee elevada morbimortalidad, ocasionando elevados gastos en los sistemas de salud (2).

Existen en la actualidad una amplia variedad de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis con diferentes mecanismos de acción, efectividad, efectos adversos y costos, lo que, en ocasiones, dificulta la toma de decisiones. Dentro de la terapéutica actual se incluyen la terapia farmacológica específica y las medidas higiénico-dietéticas tales como la realización de actividad física y un adecuado aporte de calcio y vitamina D a través de la dieta, exposición solar o suplementos dietarios. El tratamiento farmacológico de la osteoporosis tiene por objetivo primario reducir la incidencia de las fracturas osteoporóticas y secundariamente, actuar sobre la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de remodelado óseo. En cuanto a los fármacos específicos, se encuentran aquellos con acción antirresortiva, con acción anabólica y con acción mixta (TABLA I) que se detallarán a continuación.

#### Fármacos con acción antirresortiva

##### *Bifosfonatos*

Los bifosfonatos son análogos del pirofosfato, que en su estructura molecular poseen dos cadenas laterales (R1 y R2) unidas a un átomo de carbono. La

Fármacos con acción antirresortiva	Fármacos con acción anabólica	Fármacos con acción mixta
Bifosfonatos	Teriparatida	Ranelato de estroncio
Tratamiento hormonal de reemplazo		
Raloxifeno		
Calcitonina		
Denosumab		

**TABLA I.** Clasificación de los fármacos según su acción en el hueso.

R1 determina la afinidad de unión del compuesto, en tanto la R2 marca la potencia antirresortiva. Las modificaciones de esas cadenas determinan los distintos tipos de bifosfonatos (3).

Los bifosfonatos nitrogenados, que se utilizan actualmente, inhiben la farnesil-pirofosfatasa (enzima de la vía HMG-CoA reductasa). La inhibición de esta enzima interfiere con la prenilación de las proteínas que unen al GTP en el ribete en cepillo de los osteoclastos e interrumpe la unión de estos a la superficie ósea, lo que disminuye la resorción y produce apoptosis acelerada (3).

En condiciones ideales, se absorbe menos del 1% de la dosis administrada por vía oral y la presencia de alimentos, especialmente calcio, hierro, jugo de naranjas y café, pueden bloquear completamente la absorción del bifosfonato (4). Por lo tanto, estos fármacos deben ingerirse con un vaso de agua, 30 a 60 minutos antes del desayuno y el paciente no debe acostarse luego de su ingesta para evitar la esofagitis por reflujo gastroesofágico. La vida media circulante es corta. El 50% de la dosis absorbida se une con avidéz a la superficie ósea, especialmente en los sitios activos de remodelación. El resto se excreta rápidamente por los riñones (4).

En mujeres posmenopáusicas reducen significativamente la aparición de fracturas vertebrales; aún persisten algunas discrepancias relativas a sus efectos en la prevención de las fracturas no vertebrales (2).

El **alendronato** administrado en dosis de 10 mg diarios o 70 mg semanales, durante 3 años, redujo la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca en alrededor del 50% en pacientes con una fractura vertebral previa (5). También redujo en el 48% la incidencia de fracturas vertebrales en 4 años en pacientes sin fracturas vertebrales previas (6). La reducción del riesgo de fracturas no vertebrales en pacientes sin fractura previa se ha estimado en el 30% (7).

El **risedronato** se administra en dosis de 5 mg diarios, 35 mg semanales o 150 mg mensuales. Utilizado durante 3 años, redujo en el 49% la incidencia de fracturas vertebrales y en el 33% la de fracturas no vertebrales, en pacientes con una fractura vertebral previa (8). También disminuyó en el 40% el riesgo de fractura de cadera en mujeres de entre 70 y 79 años (9).

El **ibandronato** se administra en dosis de 2,5 mg diarios o 150 mg mensuales por vía oral o 3 mg trimestrales, en inyección intravenosa sin diluir. Redujo la incidencia de fracturas vertebrales en el 50% en 3 años (10). También disminuyó la incidencia de fracturas no vertebrales en el 69% en pacientes con *T-score* inferior a -3 en cuello femoral (10). La administración de 3 mg de ibandronato intravenoso cada 3 meses mostró mayor respuesta sobre la DMO y los marcadores del recambio óseo que la dosis oral diaria de 2,5 mg (11). La reducción en el

riesgo de fractura femoral no ha sido aún documentada con este fármaco.

El **ácido zoledrónico** es el más potente de los bifosfonatos. Se administra en dosis de 5 mg en infusión intravenosa, en no menos de quince minutos, una vez por año. Ha demostrado que luego de 3 años disminuye en el 70% la incidencia de fracturas vertebrales, en el 41% la de fracturas de cadera y en el 25% la de fracturas no vertebrales (12).

Uno de los efectos adversos más comunes observados con los bifosfonatos que se administran por vía oral es la intolerancia gastrointestinal (10%) (epigastralgia, gastritis, reflujo gastroesofágico, duodenitis), que lleva frecuentemente a la discontinuación del tratamiento (2). Por lo tanto, la vía oral debería evitarse en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barret o alteración en la motilidad esofágica.

El uso de bifosfonatos también puede producir hipocalcemia, por lo que antes de su administración es importante que los niveles de calcio y vitamina D sean adecuados (4). En menos del 1% puede producirse inflamación ocular (uveítis, iritis, conjuntivitis) (2).

Alrededor del 30% de los pacientes pueden presentar una reacción de fase aguda (fiebre, mialgia, leucopenia) entre las 24 y 72 horas posteriores a la primera administración de cualquier bifosfonato intravenoso. Generalmente este cuadro se resuelve en tres días y raramente se repite en las siguientes aplicaciones del fármaco (2,4).

Los bifosfonatos se eliminan por vía renal y pueden generar toxicidad a este nivel, motivo por el cual, se encuentran contraindicados en aquellos pacientes con un filtrado glomerular menor a 30-35 ml/minuto (2,13).

La osteonecrosis de mandíbula es un efecto adverso muy raro. Es poco frecuente en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con bifosfonatos por vía oral o intravenosa; es más común en pacientes oncológicos que reciben frecuentes infusiones intravenosas de bifosfonatos potentes (13). La fisiopatogenia de este cuadro es aún desconocida pero se han identificado probables factores de riesgo locales (pobre higiene bucal, extracción dentaria, enfermedad periodontal, traumatismo local e implantes dentarios), sistémicos (cáncer, diabetes, tabaquismo, obesidad, malnutrición) y relacionados con drogas (corticoides, quimioterapia, uso de bifosfonatos intravenosos por tiempo prolongado) (14). Por lo tanto, se recomienda realizar un control odontológico previo al inicio del tratamiento con bifosfonatos, mantener una adecuada higiene bucal y limitar los procedimientos orales invasivos.

En los últimos años se ha reportado un aumento en la prevalencia de las fracturas atípicas femorales (subtrocanterías y diafisarias) o de pelvis y sacro en pa-

cientes tratados con bifosfonatos por tiempos prolongados (15). Estos fármacos se incorporan al hueso y permanecen por muchos años, con lo cual existe el riesgo de inducir de modo crónico un freno intenso del remodelado óseo ("hueso adinámico") que llevaría a fracturas atípicas y retardo en la consolidación (16). La acción beneficiosa de los bifosfonatos persiste aun después de haber sido suspendidos luego de 3 a 6 años de tratamiento continuo (17). Por lo tanto, se recomienda utilizar estas drogas por un período máximo de 5 años. Si el riesgo de fractura aún es alto se podría mantener el bifosfonato previamente usado hasta los 10 años, pero con un esquema de administración intermitente, o indicar otro tipo de fármacos (4,16).

#### *Terapia de reemplazo hormonal (TRH)*

En el estudio WHI (*Women's Health Initiative*) el tratamiento combinado de estrógenos equinos conjugados con acetato de medroxiprogesterona redujo las fracturas clínicas vertebrales en el 35% y las de cadera, en el 33% (18). El tratamiento con estrógenos solos (histerectomizadas) redujo las fracturas vertebrales clínicas en el 36% y las de cadera, en el 35% (19). Debido a los efectos adversos del uso de la TRH no se recomienda como tratamiento específico para la osteoporosis, incluso en aquellas mujeres con alto riesgo de fracturas.

#### *Raloxifeno*

Único modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM) aprobado para la prevención y el tratamiento de osteoporosis posmenopáusica. Redujo el riesgo de fracturas vertebrales en el 30% en pacientes con una fractura vertebral previa, y en el 55% en pacientes sin ese antecedente (20). En aquellos pacientes con severas fracturas vertebrales disminuyó en el 47% el riesgo de fracturas no vertebrales (21). Debido a sus reacciones adversas cardiovasculares, su utilización es infrecuente y podría ser tenido en cuenta en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y riesgo de cáncer de mama elevado (13).

#### *Calcitonina*

Inhibe la resorción ósea por acción directa sobre los osteoclastos. Sólo reduce el riesgo de fracturas vertebrales y posee efecto analgésico al aumentar las  $\beta$ -endorfinas, por lo que actualmente se la utiliza en el tratamiento de las fracturas vertebrales agudas (22). El uso prolongado de calcitonina puede determinar un fenómeno de escape, probablemente por el desarrollo de anticuerpos o *down-regulation* de sus receptores.

#### *Denosumab*

Este fármaco de reciente aparición para el tratamiento de la osteoporosis es un anticuerpo monoclonal

humano (IgG2) que se une con gran afinidad y especificidad al RANK-ligando, impidiendo su unión al receptor RANK en la superficie de los osteoclastos y en sus precursores. De esta forma, se inhibe la formación, función y supervivencia de estas células, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical (23).

Puede utilizarse en mujeres con osteoporosis que previamente hayan recibido o no otros tratamientos. Con una dosis de 60 mg subcutánea cada 6 meses durante tres años se observó una disminución de fracturas vertebrales en el 68%, de fracturas no vertebrales en el 20% y de fracturas de cadera en el 40% (24). El denosumab también mostró un aumento mayor en la DMO de cadera total y columna lumbar a los 12 meses de tratamiento con respecto al alendronato (25), ibandronato (26) y risedronato (27).

A diferencia de los bifosfonatos, no se incorpora a la matriz ósea, por lo tanto, la interrupción del denosumab se ha asociado con un aumento transitorio en el remodelado óseo y con una disminución de la DMO. Sin embargo, se observó que no hay un aumento del riesgo de fracturas después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses (28).

Presenta como ventaja que no requiere ajustes de dosis en pacientes con alteración renal. Los efectos adversos más frecuentes son la hipocalcemia, las infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (celulitis) y el *rash* cutáneo. Más raramente produce osteonecrosis de mandíbula y fractura femoral atípica (24). La vigilancia sobre denosumab está orientada también a otras áreas como infecciones, cáncer, inmunidad, dados sus efectos pleiotrópicos por interferir la vía de señalización RANK/RANK ligando/osteoprotegerina que regula numerosos procesos biológicos (29).

#### **Fármaco con acción anabólica**

##### *Teriparatida*

La teriparatida está constituida por los primeros 34 aminoácidos de la molécula de PTH humana, obtenidos por técnica de ADN recombinante. Esta hormona tiene efecto anabólico en el hueso cuando es administrada exógenamente en forma intermitente (30). La aplicación de 20  $\mu$ g/día de forma subcutánea por 21 meses redujo la incidencia de fracturas vertebrales en el 65% y la de fracturas no vertebrales en el 53%, pero no pudo demostrarse la disminución de la incidencia de las fracturas de cadera (31).

En Europa y los EE.UU. está aprobada para su uso por un máximo de 2 años, mientras que en la Argentina puede indicarse hasta los 18 meses (2). Debido a su costo elevado, se restringe su uso al tratamiento de los pacientes con más de una fractura por fragilidad y DMO

con *T-score* inferior a -3,5, presencia de múltiples aplastamientos vertebrales, así como también en aquellos pacientes con nuevas fracturas luego de dos años o más bajo tratamiento con bifosfonato (30). Cuando se interrumpe el tratamiento con teriparatida, la pérdida ósea puede ser rápida, por lo que usualmente se continúa con un agente antirresortivo, generalmente un bifosfonato, para mantener o aumentar aún más la DMO (13,32).

Los efectos adversos observados con este fármaco fueron: mareos (9%), náuseas (8%), cefalea (8%), calambres (3%), hipercalcemia (11%) (en algunos casos con hipercalcemia) e hiperuricemia (3%) (31). La teriparatida se encuentra contraindicada en pacientes con riesgo aumentado de osteosarcoma (enfermedad de Paget, antecedente de radioterapia ósea, adolescentes con epífisis no cerrada), presencia de metástasis óseas, hiperparatiroidismo, hipercalcemia, aumento inexplicable de la fosfatasa alcalina ósea y en aquellos pacientes con historia de cáncer en los últimos 5 años. Esto último se debe a que existen receptores de PTH y del péptido relacionados con la PTH en diversos tejidos epiteliales y endoteliales, así como también en algunos tumores sólidos como los de mama y riñón, y existiría la posibilidad teórica de que la PTH indujera la aparición de cánceres no óseos (30). El uso de este fármaco también debería evitarse en pacientes con antecedente de litiasis renal y/o gota (30).

### **Fármaco con acción mixta (antirresortiva y anabólica)**

#### *Ranelato de estroncio*

El ranelato de estroncio es una sal formada por dos moléculas de estroncio estable y una de ácido ranélico. El ácido ranélico es un transportador, mientras que el estroncio es el componente activo con gran afinidad por el hueso. Actúa aumentando la formación y disminuyendo la resorción, de esta manera establece un desacople del remodelado a favor de la formación (33). In vitro, actúa como agonista del receptor sensor de calcio (CaSR) de los osteoblastos promoviendo su replicación y diferenciación y reduce la expresión de RANK-ligando y aumenta la osteoprotegerina, con lo cual disminuye la osteoclastogénesis y la actividad de los osteoclastos (34). El ranelato de estroncio aumenta significativamente los marcadores de formación ósea y disminuye los de resorción a los 3 meses de iniciado el tratamiento (35).

A corto plazo, el estroncio se adsorbe sobre los cristales de hidroxapatita en el hueso de reciente formación y, a largo plazo, se intercambia con el calcio y permanece unido al esqueleto. La acumulación de estroncio en el tejido óseo es progresiva hasta alcanzar un máximo al tercer año de tratamiento (36). A los 3 meses de suspender la droga, se producen modificaciones en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo que

sugieren que este fármaco es eliminado rápidamente del hueso (33).

La dosis de ranelato de estroncio es de 2 g administrados una vez por día en una suspensión oral. La biodisponibilidad es del 25% y disminuye el 60-70% si conjuntamente se ingieren lácteos u otros alimentos, por lo cual se recomienda tomarlo 2 horas luego de la cena (33). El 50% de la droga se elimina por vía renal, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con *clearance* de creatinina menor a 30 ml/minuto.

Este fármaco ha demostrado disminuir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en el 41% (35), no vertebrales en el 16% (37) y de cadera en el 36% (en mujeres mayores de 74 años con *T-score* inferior a -3) (37) luego de 3 años de tratamiento. También fue efectivo para aumentar la DMO de raquis lumbar (12,7%), cuello femoral (7,2%) y fémur total (8,6%) en pacientes con osteoporosis menopáusica (35,37). El incremento de la DMO es menos marcado en los pacientes que previamente recibieron bifosfonatos, por lo que sería conveniente un período libre de bifosfonatos de aproximadamente 6 meses antes de iniciar el ranelato de estroncio (38). Es importante tener en cuenta que el estroncio es un catión divalente físicamente similar al calcio, pero con un mayor número atómico, lo que produce una mayor absorción de los rayos X y genera una sobreestimación de la DMO durante el tratamiento.

Los efectos adversos más comunes hallados con ranelato de estroncio con respecto al placebo fueron: náuseas (7,1% vs. 4,6%), diarreas (7% vs. 5%), incontinencia fecal (1,0% vs. 0,2%), dermatitis (2,3% vs. 2,0%), eccema (1,8% vs. 1,4%), cefaleas (3,3% vs. 2,7%), trastornos de conciencia (2,6% vs. 2,1%), pérdida de memoria (2,5% vs. 2,0%), convulsiones (0,4% vs. 0,1%), aumento transitorio de CPK (1,4% vs. 0,6%) y tromboembolismo venoso (2,7% vs. 1,9%) (35,37). En una reciente evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), se encontró un aumento del riesgo de infarto de miocardio con ranelato de estroncio en comparación con placebo (1,7% vs. 1,1%), con un riesgo relativo de 1,6 (intervalo de confianza 95%, 1,07 a 2,38) (39). Posteriormente se realizaron varios estudios observacionales, uno en el Reino Unido (40) y otros en Dinamarca (41,42), en los cuales no se ha encontrado un aumento del riesgo de infarto de miocardio con el uso de ranelato de estroncio.

Debido a los probables efectos adversos a nivel cardiovascular, este fármaco se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada e inmovilización temporaria o permanente (43).

## Conclusiones

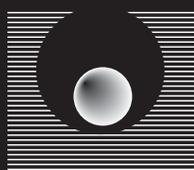
La osteoporosis es un trastorno prevalente con elevada morbimortalidad. Actualmente existen numerosos fármacos para su tratamiento. Es muy importante el adecuado conocimiento de los mecanismos de acción, efectividad, sus efectos adversos y costos, para una correcta elección terapéutica por parte del profesional interviniente. En los últimos años se ha realizado una amplia investigación sobre la fisiopatología de la osteoporosis que ha permitido descubrir nuevos blancos terapéuticos. Se encuentran en desarrollo numerosos fármacos en distintas etapas de investigación que podrán ser utilizados para el tratamiento de la osteoporosis en un futuro cercano.

## Referencias

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*. 2001; 285(6):785-95.
2. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri AL, Sánchez A, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013; 73(1):55-74.
3. Favus MJ. Bisphosphonates for Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2027-35.
4. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1555-1565.
5. 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):1535-1541.
6. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280(24):2077-2082.
7. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S, et al. Prevention of non-vertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA*. 1997;277(14):1159-1164.
8. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandl 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. *Osteoporosis Int*. 2000; 11(1):83-91.
9. 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;344(5):333-340.
10. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, Skag A, Stakkestad JA, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004; 15(10):792-8.
11. Recker RR, Ste-Marie LG, Langdahl B, Czerwinski E, Bonvoisin B, and Masanaukaite D, et al. Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. *Bone*. 2010;46(3):660-5.
12. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22.
13. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. 2013.
14. Gupta S, Gupta H, Mandhyan D, Srivastava S. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. *Natl J Maxillofac Surg*. 2013;4(2):151-158.
15. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):1-23.
16. Sanchez A. Bifosfonatos: ¿Por cuánto tiempo? *Actualiz Osteología*. 2006;2(2):86-88.
17. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296(24):2927-38.
18. 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.
19. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21(6):817-28.
20. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker

- RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. 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(7):637-45.
21. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003;33(4):522-32.
  22. 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.
  23. Capozzi A, Lello S, Pontecorvi A. The inhibition of RANK-ligand in the management of postmenopausal osteoporosis and related fractures: the role of denosumab. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Mar 5 [Epub ahead of print].
  24. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-765.
  25. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*. 2009;24(1):153-161.
  26. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnicks SL, Binkley N, Palacios S, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol*. 2013;121(6):1291-1299.
  27. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone*. 2014;58:48-54.
  28. Brown JP, Roux C, Törring O, Ho PR, Beck Jensen JE, Gilchrist N, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res*. 2013;28(4):746-52.
  29. Lewiecki EM. Safety and tolerability of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drug Health Patient Saf*. 2011;3:79-91.
  30. Hodsmann AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocrine Rev*. 2005;26(5):688-703.
  31. 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.
  32. Salica D, Buceta A, Palacios S, Sánchez A, Ragi Eis S, Zeghibi Cochenski Borba V, et al. Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. *Rev Arg Osteol*. 2010;9(1):4-44.
  33. Galich AM. Ranelato de Estroncio: Tratamiento para osteoporosis. *Actual Osteol*. 2011;7(1):19-34.
  34. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int*. 2001;69(3):121-129.
  35. 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.
  36. Blake GM, Fogelman I. Long-term effect of Strontium Ranelate treatment on BMD. *J Bone Miner Res*. 2005;20(11):1901-4.
  37. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2816-22.
  38. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonates therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *J Bone Miner Res*. 2010;25(3):455-62.
  39. European Medicines Agency. Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). 26 April 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/04/news\\_detail\\_001774.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001774.jsp&mid=WC0b01ac058001d126) (acceso 28 de abril de 2014).
  40. Cooper C, Fox KM, Borer JS. Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case-control study in the CPRD. *Osteoporos Int*. 2014;25(2):737-45.
  41. Abrahamsen B, Grove EL, Vestergaard P. Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated

- with strontium ranelate. *Osteoporos Int.* 2014; 25(2):757-62.
42. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar 20 [Epub ahead of print].
43. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available but with further restrictions. 21 February 2014. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/02/newn\\_detail\\_002031.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/02/newn_detail_002031.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (acceso 28 de abril de 2014).



SAEGRE

## “JORNADA DE ACTUALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA”

12 DE SEPTIEMBRE DE 2014. 9:30 A 17:30 HS.

SALÓN DE ACTOS DE OSDE, RODRÍGUEZ 362, 1° PISO  
BAHÍA BLANCA, PCIA. DE BUENOS AIRES

**9:30:** ACREDITACIÓN

**10:00 A 11:00:** ENDOCRINOPATÍAS Y REPRODUCCIÓN. Dra. Irene Dall'Agnoletta.

**11:15 A 12:15:** DESEO REPRODUCTIVO EN LA DECLINACIÓN DE LA FERTILIDAD.

Dra. Irene Dall'Agnoletta.

LUNCH

**14:00 A 15:00:** SOP SIN DESEO DE FERTILIDAD. Dra. Valeria Servetti.

**15:00 A 15:30:** COFFE BREAK

**15:30 A 16:30:** CONSECUENCIAS DEL SOP. PREVENCIÓN METABÓLICA Y ONCOLÓGICA.

Dra. Valeria Servetti.

**16:45 A 17:30:** “APORTES DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL EMBARAZO” (PRESENTACIÓN A CARGO DE PROFESIONALES LOCALES DE SAEGRE SUR)

**ACTIVIDAD GRATUITA NO ARANCELADA**