

# Enfoque terapéutico actual de la osteoporosis

Current therapeutic approach to osteoporosis

 Alex Morales Carrasco, MD, MgSc<sup>1</sup> [tony2803@hotmail.es](mailto:tony2803@hotmail.es)  Franklin Silva Rodríguez, MD<sup>1</sup> [franklinpatriciosilva@gmail.com](mailto:franklinpatriciosilva@gmail.com)  Serguei Lara Paredes, MD<sup>1</sup> [n36r0\\_07@hotmail.com](mailto:n36r0_07@hotmail.com)  Cristina Martínez Herrera, MD<sup>1</sup> [cdenissemartinez94@gmail.com](mailto:cdenissemartinez94@gmail.com)  Esthefani Martínez Hurtado, MD<sup>1</sup> [stheffy25.em@gmail.com](mailto:stheffy25.em@gmail.com)  Nicole Granda Ortega, MD<sup>1</sup> [nicol\\_1289@hotmail.com](mailto:nicol_1289@hotmail.com)  Nadia Shiguango Shiguango, MD<sup>1</sup> [nenas050891@hotmail.com](mailto:nenas050891@hotmail.com)  Sergio Peñaloza Sánchez, MD<sup>1</sup> [sergio-007-001@hotmail.com](mailto:sergio-007-001@hotmail.com)

<sup>1</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Ecuador. Proyecto de investigación: "Epidemiología, control y prevención del síndrome metabólico en América Latina y el Caribe". Teléfono: 593 24068416

\*Autor de correspondencia: Alex Morales Carrasco, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Ecuador. Correo electrónico: [tony2803@hotmail.es](mailto:tony2803@hotmail.es)

Recibido: 06/10/2021

Aceptado: 09/15/2021

Publicado: 11/10/2021

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6434807>

## RESUMEN

La osteoporosis es un problema de salud pública a nivel mundial caracterizado por un incremento de la fragilidad ósea debido a alteraciones en el remodelado óseo. El abordaje terapéutico de estos pacientes dependerá del tiempo de la enfermedad, su etiología, la respuesta al tratamiento inicial y el estado clínico de sus huesos en parámetros como la densidad mineral y la resistencia ósea. El tratamiento de la osteoporosis se basa en tres objetivos fundamentales: la prevención de las fracturas mediante un aumento de la resistencia y densidad ósea, el alivio sintomático de las lesiones de la enfermedad, y el mantenimiento de las funciones físicas normales. Para ello, se recomienda seguir un plan de tratamiento farmacológico y no farmacológico adaptado a las necesidades del paciente. El manejo no farmacológico incluye el aporte nutricional adecuado de calcio y vitamina D, el cese del hábito tabáquico, la promoción de ejercicios de resistencia y técnicas para disminuir las caídas asociadas a fracturas, y la disminución del consumo de alcohol y cafeína. En contraposición, en el abordaje farmacológico de los pacientes con osteoporosis se utilizan medicamentos anti-resortivos como los bisfosfonatos, denosumab, calcitonina y los estrógenos; igualmente, fármacos anabólicos como la teriparatida, abaloparatida, y romosozumab. El objetivo del presente artículo es describir los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la osteoporosis, junto con las opciones terapéuticas actuales para el correcto abordaje de esta enfermedad.

Palabras clave: Osteoporosis, fisiología ósea, terapéutica, bisfosfonatos, estrógenos.

## ABSTRACT

Osteoporosis is a worldwide public health problem characterized by an increase in bone fragility due to alterations in bone remodeling. The therapeutic approach to these patients depends on the time with the disorder, its etiology, the initial treatment response, and the clinical state of the bones regarding parameters such as mineral density and bone resistance. The treatment of osteoporosis is based on three fundamental objectives: the prevention of fractures by augmenting bone resistance and density, the symptomatic relief of injuries cause by the disease, and the maintenance of its normal physical functions. To this end, treatment plans including pharmacological and non-pharmacological aspects are recommended adapted to patients' necessities. The non-pharmacological management includes the appropriate nutritional intake of calcium and vitamin D, smoking cessation, promotion of resistance exercises as well as techniques for preventing fall-related fractures, and the reduction of alcohol and caffeine consumption. In contrast, the pharmacological approach to patients with osteoporosis involves antiresorptive medication such as bisphosphonates, denosumab, calcitonin, and estrogens; and anabolic drugs such as teriparatide, abaloparatide, and romosozumab. The aim of this article is to describe the pathophysiological mechanisms implicated in the development of osteoporosis, along with the current treatment options for the correct management of this disorder.

Keywords: Osteoporosis, bone physiology, therapeutics, bisphosphonates, estrogens.

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un desorden del metabolismo óseo que se caracteriza por una disminución en la resistencia, calidad y densidad de los huesos, lo que conlleva a una mayor predisposición a sufrir fracturas<sup>1</sup>. En Estados Unidos, esta enfermedad afecta a aproximadamente 10 millones de individuos mayores de 50 años de edad, de los cuales 1,5 millones sufren fracturas por fragilidad ósea al año<sup>2</sup>. Tomando en consideración el envejecimiento de la población, se estima que para el 2025 los costos relacionados con la osteoporosis alcancen cifras superiores a 25 billones de dólares por año<sup>3</sup>. Asimismo, las fracturas asociadas a esta patología afectan directamente la calidad de vida de los pacientes e, inclusive, pueden provocar la muerte<sup>4,5</sup>.

Bajo esta premisa, la osteoporosis es una enfermedad cuya etiología multifactorial engloba factores como la edad avanzada, déficit de estrógenos en pacientes postmenopáusicas, insuficiencia ovárica, uso prolongado de glucocorticoides, ciertas enfermedades crónicas inflamatorias como la artritis reumatoide (AR), deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo, bajos niveles de calcio, hábito tabáquico, entre otros<sup>6-8</sup>. En conjunto, los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad se basan, principalmente, en la alteración del equilibrio de los procesos de remodelado óseo en el que intervienen células como los osteoblastos y osteoclastos<sup>9</sup>. Recientemente, el rol que el sistema inmune y la inflamación sistémica pueden tener en el desarrollo de la enfermedad ha tomado relevancia<sup>10,11</sup>.

En vista de esta problemática, es necesario realizar un correcto diagnóstico clínico y etiológico de la enfermedad, con el fin de establecer un tratamiento adecuado<sup>12</sup>. Durante los últimos años, los avances y descubrimientos sobre el funcionamiento del tejido óseo y los mecanismos implicados en el desarrollo de la osteoporosis han permitido avanzar en el esclarecimiento de posibles herramientas terapéuticas eficaces para el abordaje de estos pacientes<sup>13</sup>. Entre los medicamentos actuales utilizados en esta enfermedad destacan los bisfosfonatos, denosumab, moduladores de receptores de estrógenos, teriparatida, abaloparatida y romosozumab<sup>14-16</sup>. El objetivo del presente artículo es describir los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la osteoporosis, junto con las opciones terapéuticas actuales para el correcto abordaje de esta enfermedad.

### Fisiopatología de la osteoporosis

En condiciones fisiológicas, el tejido óseo se mantiene en constante remodelado, mediante procesos de formación y resorción ósea, a cargo de células especializadas como los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos<sup>17</sup>. Particularmente, los osteoblastos son los encargados de la formación de hueso, mientras que los osteoclastos son las células implicadas de la resorción ósea<sup>18</sup>. Por su parte, los osteocitos poseen un perfil secretor que, al igual que el de algunas células del sistema inmune como las células dendríticas, linfocitos T y macrófagos, pueden regular la actividad de los osteoclastos y osteoblastos<sup>19,20</sup>. Dicho proceso de remodelado se basa en la comunicación entre estas células a través del receptor ac-

tivador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANK), su ligando RANKL y su receptor señuelo osteoprotegerina (OPG), así como por las señales externas de distintas hormonas, como los estrógenos y la parathormona (PTH), y citocinas proinflamatorias<sup>21-20</sup>.

Si bien el orden de iniciación del remodelado sigue siendo enigmático, se ha determinado que los osteoblastos pueden orquestar este complejo proceso<sup>23</sup>. Así pues, luego que los osteoblastos liberan RANKL, este se une a su receptor RANK en los osteoclastos, con el fin de promover su reclutamiento, diferenciación y activación<sup>24</sup>. Además, los osteoblastos son capaces de liberar la OPG, la cual bloquea la activación de RANK y, por ende, la resorción ósea<sup>25</sup>. En concordancia, las señales mediadas por la PTH y citocinas liberadas por células inmunes como la IL-1, IL-17 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF) pueden suscitar la osteoclastogénesis y la resorción ósea<sup>26</sup>.

Por su parte, la resorción ósea mediada por osteoclastos ocasiona la liberación de ciertos componentes de la matriz extracelular como el factor transformante de crecimiento TGF- $\beta$ 1, factor de crecimiento insulínico tipo 1 IGF-1 y minerales. Estos componentes contribuyen al reclutamiento y diferenciación de nuevos osteoblastos en la zona de remodelado<sup>27,28</sup>. En sumatoria, los osteoclastos pueden estimular la actividad y diferenciación de los progenitores de osteoblastos al producir factores de crecimiento como la proteína wingless-related integration site (Wnt) y la esfingosina<sup>29</sup>. De manera similar, los osteocitos cumplen un rol fundamental en el proceso de remodelado, pues se ha descrito que son capaces de guiar la comunicación entre los osteoclastos y osteoblastos mediante la producción de RANKL y la esclerotina, un inhibidor de vías de señalización osteoblastogénicas mediadas por Wnt<sup>30,31</sup>. Los procesos de regulación del remodelado óseo ocurren de manera sincrónica en diferentes partes del hueso.

Ahora bien, en la osteoporosis ocurre una disrupción de los procesos de regulación del remodelado óseo que conlleva a la disminución de la resistencia de los huesos e incremento de su fragilidad. La inflamación sistémica característica de enfermedades como la artritis reumatoide (AR) puede relacionarse con el desarrollo de osteoporosis en estos pacientes<sup>32-34</sup>. En la AR, las células del sistema inmune producen niveles elevados de TNF, IL-1, IL-6, IL-17 y RANKL, los cuales son factores proinflamatorios capaces de promover la actividad osteoclástica y la resorción ósea. Además, estos elementos pueden suprimir la osteoblastogénesis<sup>35,36</sup>.

A la par, se ha demostrado que la deficiencia de estrógenos posterior a la menopausia se relaciona con un desbalance de la actividad inmune que ocasiona un estado proinflamatorio sistémico e incremento en la actividad osteoclástica<sup>37-41</sup>. Otra de las hipótesis más aceptadas se basa en la actividad moduladora que poseen los estrógenos sobre el remodelado óseo, gracias a la expresión de sus receptores en los osteoblastos y osteoclastos<sup>42</sup>. De modo que, la deficiencia de estrógenos disminuye el número de osteoblastos e incrementa el de osteoclastos, conllevando a un desequilibrio del remodelado<sup>43</sup>. Adicionalmente, bajos niveles de estrógenos

se han relacionado con la regulación al alza de RANKL<sup>41</sup>. En estas pacientes también se observan alteraciones en los niveles de PTH<sup>44</sup>. Fisiológicamente, la PTH promueve la resorción ósea como mecanismo compensatorio ante bajas concentraciones séricas de calcio<sup>45</sup>. No obstante, en el hiperparatiroidismo, los pacientes exhiben una baja relación OPG/RANKL que favorece a la resorción ósea. Como resultado, los individuos con osteoporosis pueden exhibir alteraciones en las vías de señalización osteoblásticas dependientes de Wnt<sup>46-48</sup>.

Adicionalmente, existen otros factores etiológicos, como la deficiencia de vitamina D, la exposición a altos niveles de glucocorticoides, alteraciones genéticas y otros, que pueden conducir al desarrollo de la osteoporosis, primaria y secundaria, por mecanismos similares<sup>49-18-50</sup>. En síntesis, el proceso fisiopatológico de la osteoporosis se basa, principalmente, en la desregulación del remodelado óseo, caracterizado por un aumento de los procesos de resorción ósea que conlleva a la disminución de la densidad mineral trabecular<sup>51</sup>.

### Tratamiento de la osteoporosis

El abordaje terapéutico de la osteoporosis se basa en tres objetivos fundamentales: la prevención de las fracturas mediante un aumento de la resistencia y densidad ósea, el alivio sintomático de las lesiones de la enfermedad y el mantenimiento de las funciones físicas normales<sup>52</sup>. Para ello, se recomienda seguir un plan de tratamiento farmacológico y no farmacológico adaptado a las necesidades del paciente. El manejo no farmacológico incluye el aporte nutricional adecuado de calcio (1000-1200 mg/día) y vitamina D (600-800 IU/día)<sup>53</sup>, el cese del hábito tabáquico, la promoción de ejercicios de resistencia y técnicas para disminuir las caídas asociadas a fracturas, y la disminución del consumo de alcohol y cafeína<sup>54-56</sup>. En contraposición, en el abordaje farmacológico de los pacientes con osteoporosis se utilizan medicamentos anti-resorptivos como los bisfosfonatos, denosumab, calcitonina y los estrógenos; y fármacos anabólicos como la teriparatida, abaloparatida, y romosozumab.

En el caso de los bisfosfonatos, estos se adhieren a los sitios de unión de la hidroxiapatita con el tejido óseo con el fin de evitar la resorción ósea mediada por los osteoclastos<sup>57</sup>. Además, los bisfosfonatos pueden suprimir la activación y reclutamiento de los progenitores osteoclásticos, así como evitar la apoptosis de los osteocitos y osteoblastos<sup>58,59</sup>. Este grupo de drogas incluye al alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zolendrónico e ibandronato. Un metaanálisis realizado por Byun y col.<sup>60</sup> reportó que el uso de bisfosfonatos disminuyó el riesgo de fractura osteoporótica global (OR 0,62; P<0,001), de fractura vertebral (OR 0,55; P<0,001) y de fractura no vertebral (OR 0,73; P<0,001), observándose que el ácido zolendrónico fue el fármaco de este grupo que mostró la menor reducción del riesgo para las fracturas osteoporóticas en general (OR 0,61; P<0,001).

También, un estudio evidenció que el alendronato, una de las principales drogas del grupo, reduce el riesgo de fractura vertebral en un período de 10 años. Los autores demostraron que los bisfosfonatos pueden beneficiar considera-

blemente a las mujeres con baja densidad ósea<sup>61</sup>. Entre los efectos adversos relacionados con el tratamiento con estos fármacos resaltan las alteraciones gastrointestinales como la pirosis, erosión esofágica y úlceras esofágicas<sup>62</sup>, osteonecrosis mandibular<sup>63</sup> y fracturas atípicas del fémur por trauma leve<sup>64</sup>.

Por otra parte, el denosumab es un fármaco administrado por vía intravenosa cada 6 meses en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis que presenten riesgo elevado de fractura, o con fracaso o intolerancia a otros tratamientos de la enfermedad<sup>65</sup>. Este es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe al RANKL, conllevando a la supresión de la resorción ósea mediante el bloqueo de señales asociadas al funcionamiento de los osteoclastos<sup>66</sup>. Un metaanálisis demostró que, luego de 12 meses, los individuos sometidos al tratamiento con denosumab exhibieron mejoras significativas de la resistencia ósea en el radio distal, la tibia, la cadera, el cuello del fémur y la columna lumbar<sup>67</sup>; resultados que son similares a los observados en otros estudios<sup>68,69</sup>. Es importante monitorizar los niveles de calcio durante el tratamiento con denosumab, pues puede ocasionar hipocalcemia en pacientes con osteoporosis<sup>70</sup>.

Por otra parte, el raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos capaz de actuar como un agonista estrogénico en el hueso y, por ende, disminuir la resorción ósea e incrementar la densidad mineral esquelética<sup>71,72</sup>. Cabe mencionar que este fármaco es utilizado como herramienta terapéutica en pacientes con riesgo de fractura de la columna vertebral<sup>73</sup>. Un ensayo clínico aleatorizado por placebo en 7705 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis sometidas a 60 o 120 mg/día de raloxifeno, evidenció que el tratamiento con esta droga disminuyó significativamente el riesgo de fracturas de la columna vertebral<sup>74</sup>. Entre los efectos adversos más comunes del raloxifeno destacan el tromboembolismo pulmonar, los pólipos uterinos, los sofocones y los calambres musculares<sup>75,76</sup>.

En vista del impacto que el déficit de estrógenos tiene sobre la resorción ósea, la terapia de reemplazo de estrógenos es como una opción terapéutica para la prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas<sup>77</sup>. En este sentido, los estrógenos pueden aumentar la densidad mineral ósea mediante la supresión de la actividad inflamatoria osteoclástica, y promoviendo la apoptosis de los osteoclastos<sup>78</sup>. Si bien esta terapia reduce significativamente el riesgo de fracturas en mujeres menopáusicas, no se recomienda como tratamiento de primera línea para la osteoporosis debido a los efectos adversos cardiovasculares severos que puede causar<sup>79</sup>.

De manera similar, la calcitonina ha sido propuesta como tratamiento para la osteoporosis en pacientes con más de 5 años desde la menopausia, o cuando otros medicamentos no puedan ser indicados<sup>13</sup>. Así pues, la calcitonina actúa sobre sus receptores ubicados en los osteoclastos, lo que ocasiona la inhibición de la actividad secretora de estas células y la supresión de la resorción ósea<sup>80</sup>. A pesar de que se ha demostrado que la calcitonina disminuye en un 33% el riesgo de fracturas vertebrales<sup>81</sup>, la FDA no recomienda su

uso debido a la posible relación de dicho tratamiento con la incidencia de cáncer<sup>82-84</sup>.

Por el contrario, los fármacos anabólicos como la teriparatida y la abaloparatida son análogos recombinantes de la PTH (aminoácidos 1-34) que, al administrarse de manera intermitente y no constantemente como ocurre en el hiperparatiroidismo, promueven la formación de hueso trabecular y aumentan el grosor cortical de los huesos<sup>85</sup>. Ambos tratamientos son recomendados en pacientes postmenopáusicas con alto riesgo de fractura o en pacientes con osteoporosis secundaria a exposición prolongada a glucocorticoides<sup>86</sup>. De esta forma, se ha demostrado que la abaloparatida disminuye significativamente el riesgo de fractura vertebral (86%) y no vertebral (43%)<sup>87</sup>, efectos similares a los observados en pacientes tratados con teriparatida durante un periodo de 18 meses<sup>88,89</sup>.

Otro fármaco de este grupo es el romosozumab, un anticuerpo específico contra la esclerotina. La supresión de la actividad de la esclerotina promueve la regulación al alza de las vías de señalización osteoblastogénicas mediadas por Wnt, lo que posteriormente generaría un incremento en la formación de hueso<sup>90</sup>. Cosman y col.<sup>91</sup> llevaron a cabo un ensayo clínico en 7180 mujeres postmenopáusicas, en el que se observó una reducción del 75% de riesgo de nuevas fracturas vertebrales en las pacientes bajo tratamiento con 210 mg/mes de romosozumab por un periodo de 12 meses. Esta droga parece poder incrementar la densidad mineral ósea de la columna lumbar, fémur y cadera. No obstante, efectos adversos cardiovasculares graves han sido observados en estos pacientes<sup>92</sup>.

## CONCLUSIONES

La osteoporosis es un problema de salud pública a nivel mundial caracterizado por un incremento de la fragilidad ósea debido a alteraciones en el remodelado óseo. El abordaje terapéutico de estos pacientes dependerá del tiempo de la enfermedad, su etiología, la respuesta al tratamiento inicial y el estado clínico de sus huesos en parámetros como la densidad mineral y la resistencia ósea. Es importante que el tratamiento de elección sea antirresortivo o anabólico, se acompañe de un abordaje no farmacológico que incluya cambios en el estilo de vida de los pacientes, ingesta de vitamina D y calcio, y otros. Finalmente, en la actualidad, existen drogas prometedoras como el romosozumab que ameritan mayor investigación para su aprobación como tratamiento oficial de la osteoporosis.

## REFERENCIAS

1. Armas LAG, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. septiembre de 2012;41(3):475-86.
2. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *British Medical Bulletin*. 13 de abril de 2020;133(1):105-17.

3. Dempster DW. Osteoporosis and the burden of osteoporosis-related fractures. *Am J Manag Care*. 2011;17 Suppl 6:S164-169.
4. Teng GG, Curtis JR, Saag KG. Mortality and osteoporotic fractures: is the link causal, and is it modifiable? *Clin Exp Rheumatol*. octubre de 2008;26(5 Suppl 51):S125-137.
5. Madureira M, Ciconelli R, Pereira R, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Rheumatology Division, Bone Laboratory Metabolism, São Paulo/SP, Brazil. Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. *Clinics*. 6 de noviembre de 2012;67(11):1315-20.
6. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints*. junio de 2018;6(2):122-7.
7. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. febrero de 2006;194(2 Suppl):S3-11.
8. Pouresmaeli F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Yong Meng G. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *TCRM*. noviembre de 2018;14:2029-49.
9. Iñiguez-Ariza NM, Clarke BL. Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas*. octubre de 2015;82(2):245-55.
10. Ginaldi L, Di Benedetto M, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immun Ageing*. 2005;2(1):14.
11. Iseme RA, Mcevoy M, Kelly B, Agnew L, Walker FR, Attia J. Is osteoporosis an autoimmune mediated disorder? *Bone Reports*. diciembre de 2017;7:121-31.
12. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis: Definition and Clinical Presentation. *Spine*. diciembre de 1997;22(24 Supplement):12S-16S.
13. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T*. febrero de 2018;43(2):92-104.
14. Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis Prevention, Screening, and Treatment: A Review. *Journal of Women's Health*. julio de 2014;23(7):563-72.
15. Bandeira L, Lewiecki EM, Bilezikian JP. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. febrero de 2017;17(2):255-63.
16. Merlotti D, Falchetti A, Chiodini I, Gennari L. Efficacy and safety of abaloparatide for the treatment of post-menopausal osteoporosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 3 de mayo de 2019;20(7):805-11.
17. Lappe JM. Pathophysiology of osteoporosis and fracture. *Nurs Clin North Am*. septiembre de 2001;36(3):393-400, vii.
18. Rosen CJ. Pathophysiology of osteoporosis. *Clin Lab Med*. septiembre de 2000;20(3):455-68.
19. Bellido T. Osteocyte-Driven Bone Remodeling. *Calcif Tissue Int*. enero de 2014;94(1):25-34.
20. Charles JF, Nakamura MC. Bone and the Innate Immune System. *Curr Osteoporos Rep*. marzo de 2014;12(1):1-8.
21. Plotkin LI, Bruzzaniti A. Molecular signaling in bone cells: Regulation of cell differentiation and survival. En: *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* [Internet]. Elsevier; 2019 [citado 5 de agosto de 2021]. p. 237-81. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876162319300124>
22. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skel-

- eton. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. noviembre de 2012;23(11):576-81.
23. Suda T, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of Osteoclast Differentiation. *Endocrine Reviews*. febrero de 1992;13(1):66-80.
  24. Downey PA, Siegel MI. Bone Biology and the Clinical Implications for Osteoporosis. *Physical Therapy*. 1 de enero de 2006;86(1):77-91.
  25. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. mayo de 2008;473(2):139-46.
  26. Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology*. mayo de 2016;31(3):233-45.
  27. Licini C, Vitale-Brovarone C, Mattioli-Belmonte M. Collagen and non-collagenous proteins molecular crosstalk in the pathophysiology of osteoporosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. octubre de 2019;49:59-69.
  28. Zhen G, Cao X. Targeting TGF signaling in subchondral bone and articular cartilage homeostasis. *Trends in Pharmacological Sciences*. mayo de 2014;35(5):227-36.
  29. Pederson L, Ruan M, Westendorf JJ, Khosla S, Oursler MJ. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 30 de diciembre de 2008;105(52):20764-9.
  30. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The Osteocyte: An Endocrine Cell ... and More. *Endocrine Reviews*. 1 de octubre de 2013;34(5):658-90.
  31. Chen H, Senda T, Kubo K. The osteocyte plays multiple roles in bone remodeling and mineral homeostasis. *Med Mol Morphol*. junio de 2015;48(2):61-8.
  32. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 8 de diciembre de 2011;365(23):2205-19.
  33. Haugeberg G, Helgetveit KB, Førre Ø, Garen T, Sommerseth H, Prøven A. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskelet Disord*. diciembre de 2014;15(1):289.
  34. Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. mayo de 2014;73(5):854-60.
  35. Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. julio de 2019;21(7):34.
  36. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *Journal of Experimental Medicine*. 27 de noviembre de 2006;203(12):2673-82.
  37. Cline Smith A, Axelbaum A, Shashkova E, Chakraborty M, Sanford J, Panesar P, et al. Ovariectomy Activates Chronic Low Grade Inflammation Mediated by Memory T Cells, Which Promotes Osteoporosis in Mice. *J Bone Miner Res*. junio de 2020;35(6):1174-87.
  38. Jilka R, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams D, Abrams J, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science*. 3 de julio de 1992;257(5066):88-91.
  39. Pacifici R, Brown C, Puscheck E, Friedrich E, Slatopolsky E, Maggio D, et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 15 de junio de 1991;88(12):5134-8.
  40. Zhao R, Wang X, Feng F. Upregulated Cellular Expression of IL-17 by CD4+ T-Cells in Osteoporotic Postmenopausal Women. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(2):113-8.
  41. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*. 15 de abril de 2003;111(8):1221-30.
  42. Oursler MJ, Landers JP, Riggs BL, Spelsberg TC. Oestrogen Effects on Osteoblasts and Osteoclasts. *Annals of Medicine*. enero de 1993;25(4):361-71.
  43. Clarke BL, Khosla S. Physiology of Bone Loss. *Radiologic Clinics of North America*. mayo de 2010;48(3):483-95.
  44. Lundgren E, Hagström EG, Lundin J, Winnerbäck K, Roos J, Ljunghall S, et al. Primary Hyperparathyroidism Revisited in Menopausal Women with Serum Calcium in the Upper Normal Range at Population-based Screening 8 Years Ago. *World Journal of Surgery*. 1 de agosto de 2002;26(8):931-6.
  45. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. diciembre de 2018;47(4):743-58.
  46. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A. Osteoprotegerin, RANKL, and Bone Turnover in Primary Hyperparathyroidism: The Effect of Parathyroidectomy and Treatment with Alendronate. *Horm Metab Res*. 25 de julio de 2013;45(10):759-64.
  47. Viapiana O, Fracassi E, Troplini S, Idolazzi L, Rossini M, Adami S, et al. Sclerostin and DKK1 in Primary Hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int*. abril de 2013;92(4):324-9.
  48. Kaji H, Imanishi Y, Sugimoto T, Seino S. Comparisons of Serum Sclerostin Levels among Patients with Postmenopausal Osteoporosis, Primary Hyperparathyroidism and Osteomalacia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 10 de junio de 2011;119(7):440-4.
  49. Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: Pathophysiology & diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. diciembre de 2014;28(6):911-35.
  50. Geusens PP, van den Bergh JP. Osteoporosis and osteoarthritis: shared mechanisms and epidemiology. *Current Opinion in Rheumatology*. marzo de 2016;28(2):97-103.
  51. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Modulating Bone Resorption and Bone Formation in Opposite Directions in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs*. julio de 2015;75(10):1049-58.
  52. Sozen T, Ozisik L, Calik Basaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 1 de marzo de 2017;4(1):46-56.
  53. Ross AC, Taylor C, Yaktine A, Del Valle H. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011 [citado 5 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.nap.edu/catalog/13050>
  54. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH Consensus Statement*. 27 de marzo de 2000;17(1):1-45.
  55. Das S, Crockett JC. Osteoporosis – a current view of pharmacological prevention and treatment. *DDDT*. mayo de 2013;7:435-48.
  56. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Ran-

- dall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* octubre de 2014;25(10):2359-81.
57. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clinic Proceedings.* septiembre de 2008;83(9):1032-45.
  58. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman DG, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 3 de diciembre de 2009;10(10):1478-87.
  59. Plotkin LI, Lezcano V, Thostenson J, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T. Connexin 43 Is Required for the Anti-Apoptotic Effect of Bisphosphonates on Osteocytes and Osteoblasts In Vivo. *Journal of Bone and Mineral Research.* noviembre de 2008;23(11):1712-21.
  60. Byun J-H, Jang S, Lee S, Park S, Yoon HK, Yoon B-H, et al. The Efficacy of Bisphosphonates for Prevention of Osteoporotic Fracture: An Update Meta-analysis. *J Bone Metab.* 2017;24(1):37-49.
  61. Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. *Osteoporos Int.* abril de 2019;30(4):705-20.
  62. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2016. *Endocrine Practice.* septiembre de 2016;22(Suppl 4):1-42.
  63. Khan A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Canadian Family Physician.* 2008;54(7):1019-21.
  64. Saita Y, Ishijima M, Kaneko K. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use: current evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* julio de 2015;6(4):185-93.
  65. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging.* febrero de 2018;35(2):163-73.
  66. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *International Journal of Clinical Practice.* diciembre de 2012;66(12):1139-46.
  67. Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *smedj.* julio de 2019;60(7):364-78.
  68. Wu J, Zhang Q, Yan G, Jin X. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* diciembre de 2018;13(1):194.
  69. Beaudoin C, Jean S, Bessette L, Ste-Marie L-G, Moore L, Brown JP. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* septiembre de 2016;27(9):2835-44.
  70. Tsvetov G, Amitai O, Shochat T, Shimon I, Akirov A, Diker-Cohen T. Denosumab-induced hypocalcemia in patients with osteoporosis: can you know who will get low? *Osteoporos Int.* abril de 2020;31(4):655-65.
  71. Rey JRC, Cervino EV, Rentero ML, Crespo EC, Álvaro AO, Casillas M. Raloxifene: Mechanism of Action, Effects on Bone Tissue, and Applicability in Clinical Traumatology Practice. *TOORTHJ.* 20 de febrero de 2009;3(1):14-21.
  72. Taranta A, Brama M, Teti A, De luca V, Scandurra R, Spera G, et al. The selective estrogen receptor modulator raloxifene regulates osteoclast and osteoblast activity in vitro. *Bone.* febrero de 2002;30(2):368-76.
  73. Messalli E, Scaffa C. Long-term safety and efficacy of raloxifene in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: an update. *IJWH.* 2010;1:11-20.
  74. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of Raloxifene on Vertebral Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Four-Year Results from a Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* agosto de 2002;87(8):3609-17.
  75. Martino S, Disch D, Dowsett SA, Keech CA, Mershon JL. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. *Current Medical Research and Opinion.* septiembre de 2005;21(9):1441-52.
  76. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L, Sarkar S, Ciaccia A, et al. Safety and Adverse Effects Associated With Raloxifene: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation: Obstetrics & Gynecology. octubre de 2004;104(4):837-44.
  77. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clinical Therapeutics.* agosto de 2015;37(8):1837-50.
  78. Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle.* 15 de mayo de 2008;7(10):1348-52.
  79. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, LaCroix A, Kooperberg C, Stefanick M, 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: The Journal of the American Medical Association.* 17 de julio de 2002;288(3):321-33.
  80. Muñoz-Torres M, Alonso G, Mezquita Raya P. Calcitonin Therapy in Osteoporosis. *Treatments in Endocrinology.* 2004;3(2):117-32.
  81. Body J-J. Calcitonin for the long-term prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone.* mayo de 2002;30(5 Suppl):75S-79S.
  82. Komm BS, Morgenstern D, Yamamoto L, Jenkins SN. The safety and tolerability profile of therapies for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2 de noviembre de 2015;8(6):769-84.
  83. Sun L-M, Lin M-C, Muo C-H, Liang J-A, Kao C-H. Calcitonin Nasal Spray and Increased Cancer Risk: A Population-Based Nested Case-Control Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* noviembre de 2014;99(11):4259-64.
  84. Center for Drug Evaluation and Research. Questions and Answers: Changes to the Indicated Population for Miacalcin (calcitonin-salmon) [Internet]. FDA. FDA; 2018 [citado 5 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/questions-and-answers-changes-indicated-population-miacalcin-calcitonin-salmon>
  85. Eastell R, Walsh J. Anabolic treatment for osteoporosis: teriparatide. *ccmbm.* 2017;14(2):173-8.
  86. Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, Kersch-Schindl K, Pietschmann P. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI Journal.* 2020;19:1017-37.
  87. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 16 de agosto de 2016;316(7):722-33.

88. Chen JF, Yang KH, Zhang ZL, Chang HC, Chen Y, Sowa H, et al. A systematic review on the use of daily subcutaneous administration of teriparatide for treatment of patients with osteoporosis at high risk for fracture in Asia. *Osteoporos Int.* enero de 2015;26(1):11-28.
89. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 10 de mayo de 2001;344(19):1434-41.
90. Kerschman-Schindl K. Romosozumab: a novel bone anabolic treatment option for osteoporosis? *Wien Med Wochenschr.* abril de 2020;170(5-6):124-31.
91. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 20 de octubre de 2016;375(16):1532-43.
92. Kaveh S, Hosseinfard H, Ghadimi N, Vojdani M, Aryankhesal A. Efficacy and safety of Romosozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* noviembre de 2020;39(11):3261-76.



[www.revhipertension.com](http://www.revhipertension.com)  
[www.revdiabetes.com](http://www.revdiabetes.com)  
[www.revsindrome.com](http://www.revsindrome.com)  
[www.revistaavft.com](http://www.revistaavft.com)

**Indices y Bases de Datos:**

- AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:
- OPEN JOURNAL SYSTEMS
  - REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)
  - SCOPUS de Excerpta Medica
  - GOOGLE SCHOLAR
  - Scielo
  - BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)
  - LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)
  - Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)
  - LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)
  - LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)
  - PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)
  - REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)
  - SABER - UCV
  - EBSCO Publishing
  - PROQUEST