Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y DIÁLISIS · LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ID ERD-058

Osteoporosis en la Enfermedad Renal Crónica. Tratamiento

Jordi Bover[1], Laia Gifre[2], Rosana Gelpi-Remiro[3], Elisabet Massó[1], María Jesús Lloret Cora[4]

[1] Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Barcelona
[2] Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Barcelona
[3] Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España.
[4] Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona

Actualizado el **25 de octubre de 2024**

Palabras clave: Abaloparatida, Bifosfonatos, Denosumab, Estrógenos, Raloxifeno, Teriparatida, Vitamina D

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Jordi Bover, Laia Gifre, Rosana Gelpi-Remiro, Elisabet Massó, María Jesús Lloret Cora. Osteoporosis en la Enfermedad Renal Crónica. Tratamiento. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2024 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/osteoporosis-en-la-enfermedad-renal-cronica-tratamiento/

CONTENIDO

Introducción 1
Medidas generales no farmacológicas 3
Suplementación con calcio y vitamina D 4
Fármacos antirresortivos para el tratamiento de la OP 6
Bisfosfonatos 6
Denosumab 10
Fármacos anabólicos (osteoformadores) para el tratamiento de la OP 12
Conclusión 15
Referencias bibliográficas 17

Introducción

La osteoporosis (OP) y la enfermedad renal crónica (ERC) aumentan con el envejecimiento de la población, condicionando un aumento exponencial de la incidencia de fracturas por fragilidad y sus consecuencias [1] [2] [3] [4]. De hecho, pendientes de la publicación de las últimas controversias KDIGO sobre las alteraciones del metabolismo óseo-mineral (CKD-MBD por su acrónimo inglés), se impone en este sentido el nuevo término "OP asociada a la ERC" [5]. Hemos descrito que la ERC y el complejo CKD-MBD están también asociados a un envejecimiento acelerado [6] y múltiples estudios apoyan la hipótesis de que la ERC produce también un envejecimiento prematuro del esqueleto, aumentando la incidencia de fracturas ya en estadios tempranos (ERC estadio 2) y con un riesgo relativo mayor a edades más jóvenes [7] [8] [9].

Por otra parte, en la primera parte de esta revisión [1] se muestra que, especialmente en estadios tempranos de ERC y sin presentar anormalidades bioquímicas significativas asociadas a CKD-MBD, el riesgo de fractura de estos pacientes podría estar más condicionado por la OP "primaria" (postmenopáusica y senil) que asociada a la propia "osteodistrofia renal" (ODR) [10] [11] . De hecho, en los últimos años, a pesar de las evidentes mejorías en el tratamiento del hiperparatiroidismo y/o la hiperfosfatemia, la incidencia de fracturas por fragilidad no parece haber disminuido [12]. Aunque existen datos que muestran que corregir dichas alteraciones puede disminuir el riesgo de fractura [13] [14] los estudios no son suficientes, por lo que es necesario valorar la presencia de factores de riesgo de OP clásicos que presentan los pacientes con ERC. Por todo ello, consideramos que el nefrólogo debe valorar el riesgo de fractura de forma proactiva, tal y como se recomienda en las guías de práctica clínica para la población general [1] [2].

Si bien las guías clínicas abordan este tema [15] [16] (Tabla 1), los nefrólogos no valoran sistemáticamente el diagnóstico y el tratamiento de la OP en pacientes con ERC. Una posible explicación es el condicionamiento terapéutico a la práctica de una biopsia ósea en pacientes con filtrado glomerular (FG) < 30 ml/min/1,73m2 [15] esencialmente indicada para descartar la presencia de una enfermedad ósea adinámica (EOA) u osteomalacia. Sin embargo, las nuevas guías KDIGO 2017 (implementadas por las KDOQI americanas) anteponen la medición de la densidad mineral ósea (DMO) (guía 3.2.1) a la práctica de biopsia ósea (guía 3.2.2) [17] [18] (Tabla 1) y afirman que la incapacidad de biopsiar no debería impedir el uso de terapias antiresortivas, al menos en algunos pacientes [17] [18] con el fin de evitar una actitud nihilista ante un problema importante [1] [2] [4]. En este sentido, distintos grupos de trabajo nacionales y europeos se han afirmado recientemente en esta línea más pragmática a través de distintos consensos y en las propia actualización 2021 de las guías españolas de metabolismo mineral en la ERC [19] [20] [21] [22].

En esta segunda parte, y en espera de estudios prospectivos más amplios específicos en la ERC, revisaremos la evidencia existente sobre los tratamientos destinados a incrementar la DMO y prevenir el riesgo de fracturas, así como el riesgo/beneficio asociado al uso de dichos fármacos en la población con ERC. Asimismo, constatamos la publicación reciente de diversos algoritmos orientativos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis tanto en la población general como para pacientes con ERC [19] [20] [23].

Tabla 1: Comparación de Guías KDIGO-CKD-MBD sobre densidad mineral ósea (DMO y Osteoporosis (OP) en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC)

KDIGO 2009	KDIGO 2017	Razonamiento	Reflexiones
En pacientes con ERC estadios 1–2 con OP y/o alto riesgo de fractura, por criterios de la Organización Mundial de la Salud, recomendamos manejo como el de la población general (evidencia 1A). En pacientes con ERC estadio 3 con PTH en el rango normal y OP y/o alto riesgo de fractura, por criterios de la Organización Mundial de la Salud, sugerimos tratamiento como el de la población general (evidencia 2B)	En pacientes con ERC estadios 1–2 con OP y/o alto riesgo de fractura, por criterios de la Organización Mundial de la Salud, recomendamos manejo como el de la población general (guía 4.3.1, evidencia 1A). En pacientes con ERC estadio 3a-3b con PTH en el rango normal y OP y/o alto riesgo de fractura, por criterios de la Organización Mundial de la Salud, sugerimos tratamiento como el de la población general (guía 4.3.2, evidencia 2B)	Sin cambios	
En pacientes con ERC estadios 3-5D, con evidencia de CKD-MBD, sugerimos que NO se practique de modo rutinario la medición de la DMO porque la DMO NO predice el riesgo de fractura como en la población general y la DMO NO predice el tipo de osteodistrofia renal (guía 3.2.2, evidencia 2B)	En pacientes con ERC estadios 3a-5D con evidencia de CKD-MBD o factores de riesgo para OP, debería medirse la DMO para evaluar el riesgo de fractura si los resultados pudieran afectar las decisiones terapéuticas (guía 3.2.1, evidencia 2B)	Múltiples estudios prospectivos nuevos han documentado que una DMO baja por DEXA predice fracturas incidentes en pacientes con ERC estadios 3a-5D. Datos recientes identifican los cambios en DMO con el tratamiento antiosteoporótico como marcador surrogado de fracturas por fragilidad (a mayores cambios en DMO con el tratamiento, mayor reducción del riesgo de fracturas). Vuelve a plantearse la estrategia treat-to-target (T2T) en OP con el objetivo de evitar fracturas por fragilidad.	El orden de estas recomendaciones (DMO vs biopsia ósea) ha cambiado puesto que el resultado de la medición de la DMO por DEXA podría tener impacto sobre la decisión de hacer una biopsia ósea.
En pacientes con ERC estadios 3-5D, sería razonable hacer una biopsia ósea en varias circunstancias, incluyendo pero no limitándose a: fracturas inexplicables, dolor óseo persistente, hipercalcemia-hipofosfatemia inexplicadas, posible toxicidad por aluminio y antes de terapia con bisfosfonatos en pacientes con CKD-MBD (guía 3.2.1, nivel de evidencia no graduado).	En pacientes con ERC estadios 3a-5D, es razonable hacer una biopsia ósea si el conocimiento del tipo de osteodistrofia renal pudiera afectar las decisiones terapéuticas (guía 3.2.2 nivel de evidencia no graduado)	La motivación primaria de esta revisión fue la experiencia creciente sobre los fármacos para la OP en pacientes con ERC, DMO disminuida y alto riesgo de fractura. La incapacidad de hacer una biopsia ósea podría no justificar el retardar o descartar retener la terapia antiresortiva en pacientes con un alto riesgo de fracturas._Se comenta que hasta ahora los estudios en pacientes con ERC no han mostrado definitivamente que los bisfosfonatos causen EOA y que las preocupaciones en pacientes con ERC son más teóricas que basadas en la evidencia. Este hecho es particularmente relevante por el envejecimiento de la población general, en los que las fracturas por fragilidad, la reducción del FG y la disminución de la DMO son todas altamente prevalentes	
En pacientes con ERC estadio 3 con anormalidades bioquímicas de CKD-MBD y DMO disminuida y/o fracturas por fragilidad, sugerimos que las opciones de tratamiento deberían tener en cuenta la magnitud y reversibilidad de las alteraciones bioquímicas y la progresión de la ERC, considerando una biopsia ósea (guía 4.3.3, evidencia 2D)	En pacientes con ERC estadio 3a-5D con anormalidades bioquímicas de CKD-MBD y DMO diminuida y/o fracturas por fragilidad, sugerimos que las opciones de tratamiento deberían tener en cuenta la magnitud y reversibilidad de las alteraciones bioquímicas y la progresión de la ERC, considerando una biopsia ósea (guía 4.3.3, evidencia 2D)	Las recomendaciones previas de biopsia ósea antes del tratamiento con terapias antiresortivas u otros tratamientos para la OP se extiende de la ERC estadio 3 a la ERC estadios 3a-5D solamente si el conocimiento del tipo de osteodistrofia renal pudiera afectar decisiones terapéuticas. La utilización de criterios clínico-analíticos se están posicionando como predictores, pero no sustituyen el valor de la biopsia ósea si existe capacidad logística para realizarla e interpretarla.	
En pacientes con ERC estadio 4-5D con anormalidades bioquímicas de CKD-MBD y DMO disminuida y/o fracturas por fragilidad, sugerimos investigación adicional con una biopsia ósea antes del tratamiento con agentes antiresortivos (guía 4.3.4, evidencia 2C)		Idem	

Medidas generales no farmacológicas

El objetivo final en el tratamiento de la OP es la prevención de las fracturas y sus consecuencias [24]. En 2017, se publicó un consenso español con diferentes especialistas en el que se consideraron objetivos adecuados (“treat to target”) la ausencia de nuevas fracturas, la reducción del riesgo de fractura (FRAX®) y el aumento de la DMO (T>-2,5 para columna y T>-2,5/-2,0 para cuello femoral) [25]. Para ello se consideran importantes (Tabla 2) los cambios en el estilo de vida como hábitos dietéticos saludables, incrementar la actividad física y el ejercicio (yoga, taichí, baile...), disminuir el alcohol y abstinencia tabáquica [26] [27].También es imprescindible tomar medidas para prevenir caídas, fundamentalmente en pacientes de edad avanzada, deterioro cognitivo y funcional, caídas previas, hipotensión ortostática o consumo de psicotropos (incluyendo antihistamínicos y opiáceos) [24] [26] [27] [28]. Osteoporosis y sarcopenia (osteosarcopenia) es una asociación bien documentada en pacientes frágiles [29]. Otras acciones importantes son corregir déficits visuales y auditivos, así como adecuar el entorno físico [26] [29] [30] [31]. Aproximadamente el [30% de los >65 años sufren una caída al año, y el 40% entre aquellos >80 años; de estas caídas un 5% ocasionará una fractura [27]. Todas estas acciones deberían ser también implementadas en pacientes con ERC [6].

Tabla 2 - Medidas generales no farmacológicas en el tratamiento de pacientes con osteoporosis

Dieta adecuada
Aumento de la actividad física general (potenciación muscular, ejercicios isométricos)
Ejercicio relacionado con mantenimiento de equilibrio (yoga, taichí, baile...) Disminuir (o evitar) la ingesta de alcohol
Abstinencia ta.báquica
Prevención de caídas:
Evitar episodios de hipotensión e hipotensión ortostática
Evitar consumo de psicótropos (incluyendo antihistamínicos y opiáceos) Corregir déficits visuales y auditivos
Medidas de seguridad en el hogar [retirar muebles bajos, alfombras, cables de teléfono/lámparas; dejar luz encendida por la noche (si requiere WC); calzado adecuado (en casa y en el exterior)

Suplementación con calcio y vitamina D

Las guías clínicas destinadas a la población general recomiendan la suplementación de calcio y vitamina D como complemento al tratamiento en pacientes con OP [30]. La baja ingesta de calcio por dieta puede predisponer a largo plazo a desarrollar una OP, aunque los suplementos de calcio con vitamina D se asocian con reducción de fracturas, por si solo es insuficiente para evitar la pérdida de DMO relacionada con la edad o la menopausia [31] [32] [33] [34]. Además, hay datos controvertidos que sugieren que los suplementos aislados de calcio (sin vitamina D) podrían incluso aumentar el riesgo de fractura de cadera [34]. Otras asociaciones negativas descritas de su uso indiscriminado son el incremento del riesgo de nefrolitiasis, arritmias y riesgo cardiovascular, aunque estos resultados son poco concluyentes o contradictorios [1] [6] [26] [31] [33] [35] [36]. El consumo de un aporte excesivo de calcio exógeno en adultos puede ser especialmente perjudicial en pacientes con ERC (o ERC "oculta") [17] [37] [38] especialmente en presencia de hipercalcemia, hipoparatiroidismo relativo (PTH normal o baja en ERC), EOA, pacientes tratados con warfarina y/o con calcificaciones cardiovasculares [15] [17]. Por ello, un enfoque razonable es alentar preferiblemente como primera medida un consumo apropiado de calcio en la dieta [39] [40] [41], exposición solar diaria prudente y no utilizar rutinariamente la suplementación farmacológica [17] [26] [30] [37] [38] [40], ni los captores cálcicos [13]. La ingesta de calcio recomendada para la población general estaría en torno a los 1000-1200 mg/día [40] (Tabla 3), en función del paciente y de la edad, pero deben tenerse también en cuenta las recomendaciones o limitaciones dietéticas establecidas para el manejo del metabolismo mineral en función del estadio de ERC [12] [17] [37] [38].

La sobrecarga de fosfato (con efectos directos e indirectos sobre la fragilidad ósea) [4] [42] también debería evitarse en pacientes con ERC, sobre todo el fósforo procedente de alimentos procesados, fácilmente absorbible [17]. El uso de captores de fósforo basados en calcio se ha asociado a un aumento de la progresión de calcificaciones vasculares [17] [43] aunque su restricción no ha demostrado definitivamente un aumento de supervivencia [44]. Sin embargo, trabajos recientes prospectivos como COSMOS [45] [46], metanálisis [47] [48] y las nuevas guías KDIGO 2017 [17], enfatizan la necesidad de restringirlos.

La deficiencia de vitamina D es muy frecuente en pacientes con ERC, pero el uso de la vitamina D nativa (i.e. colecalciferol) en ERC tampoco está claramente establecido [17] [49] [50] [51]. Las guías españolas actuales recomiendan la suplementación de vitamina D nativa si los niveles de calcidiol (25-OH vitamina D) son inferiores a 20-30 ng/ml [16] [52] [53]. Las dosis recomendadas para la población general están en torno a las 600-800 UI/día [40] (Tabla 3) y de unas 1.000 UI/día para pacientes con OP, aunque debe individualizarse en funcion de los valores del paciente. La suplementación con vitamina D nativa, incluso en pacientes en diálisis, mejoraría la mineralización ósea aunque con un efecto limitado en la reducción de la PTH [4] [34] [54].

Estos suplementos, en especial el calcifediol (o calcidiol), frecuentemente utilizado en España, se deben administrar a dosis bajas con monitorización frecuente de calcio y fósforo, puesto que no es infrecuente una administración errónea por parte del paciente. Es importante remarcar también que la vitamina D nativa en posología diaria y en pacientes con déficit de vitamina D podría contribuir modestamente a aumentar la fuerza muscular y a disminuir el riesgo de caídas [40] [53] [55] [56] [57]. Sin embargo, se ha publicado recientemente un meta-análisis en el que no se observa menor riesgo de fractura con el uso de calcio, vitamina D o ambos en 51.145 individuos de la población general >50 años no institucionalizados [58]. Los resultados de este estudio no son aplicables a pacientes con OP, otras enfermedades metabólicas o los que toman medicaciones protectoras del hueso como ha sido destacado por la American Society for Bone and Mineral Research.

De este modo, múltiples estudios demuestran que la probabilidad de respuesta inadecuada a otros fármacos para la OP es mayor en pacientes con niveles de calcidiol menores de 20-30 ng/ml [59] [60] y que la corrección del déficit de vitamina D también es necesaria para prevenir casos, no infrecuentes, de osteomalacia [61] (p.ej. en pacientes con niveles bajos de calcio, calcidiol y/o fósforo, frecuentemente con fosfatasa alcalina desproporcionadamente elevada, con dolor óseo importante o múltiples fracturas) [4] [61] [62].

Por último, y junto a la restricción de fósforo, el uso de metabolitos activos de la vitamina D (p.ej. calcitriol, paricalcitol) ha sido uno de los pilares clásicos del tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y/o la ODR de alto recambio; no obstante, existe todavía debate sobre su uso apropiado en pacientes con ERC [17] [18] [49] [50]. Los derivados de la vitamina D son los únicos fármacos indicados específicamente para el control del hiperparatiroidismo secundario antes del inicio de diálisis [63] [64] se han asociado a un aumento de supervivencia [65] [66] y se sugiere usarlos de modo juicioso para evitar hipercalcemia, hiperfosfatemia o una excesiva supresión de la PTH [16] [67] [6] [3].

El uso de colecalciferol, ergocalciferol, calcifediol, alfacalcidol y/o calcitriol podría ser efectivo (aunque no plenamente demostrado), junto a bisfosfonatos, en pacientes con exposición prolongada a corticoides [26] [69].

Tabla 3. Ingesta alimentaria de referencia para calcio y vitamina D en adultos (según edad y sexo) para la población

Grupo (según edad y sexo)	Calcio - Cantidad diaria recomendada (mg/día) Cubre necesidades >97% población	Calcio - Límite superior (mg/día)	Vitamina D - Cantidad diaria recomendada (UI/día) Cubre necesidades >97% población	Vitamina D - Límite superior (UI/día)
19-30 años (V + M)	1.000	2.500	600	4.000
31-50 años (V + M)	1.000	2.500	600	4.000
51-70 años (V)	1.000	2.000	600	4.000
51-70 años (M)	1.200	2.000	600	4.000
71+ años (V + M)	1.200	2.000	800	4.000

M: mujeres; UI: unidades internacionales; V: varones.

* El límite superior indica el nivel por encima del cual hay riesgo de eventos adversos. No supone un objetivo de tratamiento, pues no hay evidencia de un beneficio mayor a niveles superiores a la cantidad recomendada diaria. En pacientes con ERC, el límite superior de calcio sugerido para la población general sobrepasa en mucho la capacidad de tampón del paciente con disminución del filtrado glomerular, por lo que se deberían evitar estas cantidades máximas con las que se produciría acumulación indeseable de calcio. Por lo tanto, deberemos tener también cuenta las recomendaciones o limitaciones dietéticas establecidas para el manejo del metabolismo mineral en función del estadio de ERC. Fuente: Institute of Medicine (IOM). Adaptado de Ross et al.

Fármacos antirresortivos para el tratamiento de la OP

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son análogos estructurales del pirofosfato inorgánico, regulador de remodelación ósea [70] (Tabla 4).Se diferencian entre ellos por el radical 1 y radical 2, proporcionándoles diferente afinidad para la hidroxiapatita y distinta potencia antiresortiva. En relación a su alta afinidad a los cristales de hidroxiapatita, su retención esquelética podría ser de hasta 10 años [70] [71]. La potencia antirresortiva viene determinada, en parte, por la capacidad de inhibir la actividad de los osteoclastos e inducir su apoptosis [66] [72].

Los bisfosfonatos son fármacos de primera elección en el tratamiento actual de todos los tipos de OP, sustentado en los años de experiencia clínica, múltiples indicaciones en diferentes tipos de alteraciones óseas metabólicas y su bajo coste [73] [74] [75] [76]. La dificultad de absorción en las presentaciones orales (alendronato, risedronato) y el riesgo de esofagitis condicionan que su toma se realice en ayunas, con agua, en posición erguida y requieran esperar 30 minutos antes de una nueva ingesta. En las guías KDIGO 2009 (Tabla 1), se sugería que los pacientes con ERC estadios 1 y 2 con OP y/o alto riesgo de fractura, estadio 3 y PTH en el rango normal, siguieran el mismo tratamiento indicado en la población general [15]. De hecho, los pacientes con ERC estadios 1-3 suelen tener pocas anormalidades identificables del metabolismo mineral, compartiendo los mismos factores de riesgo que la población general [77]. Por otra parte, en pacientes con ERC estadio 3 con anormalidades bioquímicas propias de CKD-MBD y disminución de la DMO y/o fracturas por fragilidad, se sugerían otros factores para la elección del tratamiento [15] (Tabla 1). Finalmente, en ERC estadios 4-5D se sugería investigación adicional con una biopsia ósea antes de terapia con agentes antiresortivos [15].

Hoy sabemos que con el deterioro de la función renal, la prevalencia de OP asociada a la ERC aumenta [78] y, especialmente en estadios 4-5D, otros factores casi universales (ODR, acidosis metabólica, hipovitaminosis D, exceso de FGF23, hiperparatiroidismo, resistencia esquelética a la PTH...), complican el diagnóstico de OP basado en DMO. A pesar de que la biopsia

ósea sea el único método que permite excluir otras alteraciones en presencia de ERC avanzada, existe un creciente consenso en que basar los tratamientos para OP en la necesidad de una biopsia ósea podría limitar inadmisiblemente el tratamiento en pacientes que presentan un riesgo muy elevado de fractura [19] [20] [21]. Los bisfosfonatos parecen prevenir la pérdida de DMO en la ERC [79] [80] [81] pero no han probado su efectividad en la reducción del riesgo de fracturas en este grupo de paciente por lo que se aconseja un uso individualizado [2] [19] [20] [21] [77] [82]. La firma de un consentimiento informado podría ser necesario cuando se considera su uso fuera de las recomendaciones de ficha técnica [19] [20] [21].

Si bien es cierto que en un reciente trabajo de consenso se plantea el uso de FRAX® + DMO como potencial objetivo terapéutico, se recomienda evaluar el riesgo de fractura a los 3-5 años de bisfosfonato oral o parenteral y plantear la posibilidad de realizar ”vacaciones terapéuticas” o interrupción temporal del tratamiento [26]. Sin embargo, los pacientes que presentan fracturas por fragilidad previas o incidentales durante el tratamiento, DMO en cadera inferior a -2.5 DE, edad superior a 75 años u otras comorbilidades o factores de riesgo que predispongan a fracturas (como por ejemplo fármacos osteopenizantes o caídas de repetición) se recomienda continuar con el fármaco antiosteoporótico (mismo fármaco o cambiar de tratamiento si se considerase respuesta inadecuada) [26] [83] [84]. Disponemos de estudios de seguridad y eficacia a largo plazo con bisfosfonatos, con alendronato (estudio FIT y FLEX a 10 años), risedronato (estudio VERT yVERT-NA a 7 años) o zoledronato (estudio HORIZON a 6 años) [26] [21] [84][85] [86] [87] [88] [89] [90] [91]. Además, los pacientes con una DMO en cadera inferior a -2.5 DE o con fracturas vertebrales prevalentes serían los pacientes con mayor beneficio en completar bisfosfonatos a largo plazo, con una reducción de fracturas vertebrales [84] [85] [92].

El objetivo de la interrupción temporal del tratamiento (o “vacaciones terapéuticas”) tiene el objetivo de aprovechar el efecto residual del fármaco (retención esquelética) y minimizar el riesgo de presentar efectos secundarios asociados al tratamiento a largo plazo, como son la osteonecrosis de mandíbula (ONM) y las fracturas atípicas de fémur (subtrocantéreas-diafisarias). En lo que refiere a la ONM, hay varios factores que predisponen a su desarrollo como son de una predisposición individual, la presencia de diabetes mellitus, el uso de bisfosfonatos por vía endovenosa (i.e. zoledronato), el tratamiento con glucocorticoides y otras comorbilidades como la presencia de una neoplasia o una inmunodeficiencia; así como también problemas buco-dentales como pobre higiene bucal, enfermedad periodontal (o periodontitis), uso de dentadura y la historia de procedimientos dentales, especialmente si éstos son múltiples [70] [83] [93] [94]. El riesgo de ONM se estima entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes-año con bisfosfonatos [26] [27] [93] [95] [96] [97]. En relación a las fracturas atípicas de fémur, estas se asocian al uso de fármacos antirresortivos a largo plazo, aunque también se han descrito en población general sin fármacos antiosteoporóticos. Los factores de riesgo de desarrollar una fractura atípica de fémur son el tratamiento concomitante con glucocorticoides, la raza asiática, un bajo índice de masa corporal y la propia geometría del fémur [84] [98] [99]. Sin embargo, éstas fracturas tienen una predisposición individual genética a su desarrollo [26] [95] [100]. Es importante señalar que es necesario tratar 40 mujeres con ácido alendrónico durante 10 años para evitar 25 fracturas de cadera; mientras que por el contrario, es necesario

tratar 885 mujeres con alendronato durante 10 años para causar 1 fractura atípica de fémur. Por ello, el beneficio del tratamiento con bisfosfonatos es claramente superior al riesgo de producir una fractura atípica de fémur [26] [27].

Finalmente, la inhibición de la actividad osteoclástica inducida por bisfosfonatos ha generado la duda respecto a la posibilidad de generar un "hueso adinámico" por excesiva supresión del remodelado óseo y, por tanto, menor capacidad para la reparación de microfracturas y mayor fragilidad esquelética [70] [101] [102]. Es conocida la afinidad del bisfosfonato al hueso y su retención esquelética [103]. De todos modos, en perros tratados con altas dosis de bisfosfonatos se ha observado un incremento de microfracturas [104] y un estudio reciente mostró menos porosidad pero más microfracturas en los huesos fracturados de pacientes tratados con bisfosfonatos comparados con pacientes con fractura no tratados o controles sanos [105]. Sin embargo, biopsias de cresta ilíaca realizadas tras 5-10 años de tratamiento no parecen mostrar sobresupresión del remodelado óseo [106] [107] [108] o, en otros trabajos, no se ha observado aumento de microfracturas [109] [110]. En este sentido, datos de un estudio con alendronato en mujeres postmenopáusicas sugieren que incluso una prolongada reducción del recambio óseo es improbable que se asocie a efectos adversos sobre las propiedades del hueso [111]. Asimismo, es motivo actual de debate si la disminución de recambio óseo per se o la enfermedad que lo causa (i.e. diabetes, inflamación crónica, estrés oxidativo, malnutrición) serían las responsables del incremento del riesgo de fractura apreciado en estos pacientes [19] [112] dado que la reducción del recambio óseo secundario a paratiroidectomía o terapias farmacológicas (calcimiméticos, antirresortivos) no se asocia a mortalidad prematura ni calcificación vascular acelerada en los pacientes con ERC [112]. Independientemente del riesgo moderado de progresión de la ERC valorada por criterios discutibles (cambio de estadio) en pacientes con ERC G3b-5, el tratamiento con bisfosfonatos se asoció a mejoría de la supervivencia al menos en una de las cohortes analizadas [113]. Por todo ello, la duración óptima de la terapia con bisfosfonatos debiera ser individualizada en función de los factores de riesgo del paciente y, aunque el riesgo parece bajo incluso en tratamientos hasta 10 años [83] [108] queda pendiente valorar el riesgo/beneficio del uso prolongado en pacientes con bajo riesgo de fracturas o pacientes con ERC avanzada [6] [114].

En cuanto a los bisfosfonatos en la ERC, es bien conocida la contraindicación de los bisfosfonatos endovenosos con aclaramientos de creatinina por debajo de 30 ml/min y que éstos pueden producir diversos tipos de daño renal [115] [116]. Sin embargo, en un análisis post-hoc de los ensayos clínicos con alendronato y risedronato oral que incluyeron pacientes con disminución del FG (ERC estadios 3-4), durante un máximo de 3 años, no hubo diferencias en la aparición de efectos renales adversos [79] [80]. En una cohorte binacional se ha descrito un discreto incremento de riesgo de progresión de la ERC con el uso de bisfosfonatos [117]. Los bifosfonatos quedan retenidos en el hueso por su afinidad con la hidroxiapatita [103], estos podrían tener mayor acúmulo en el hueso del paciente renal [118] [119] (Tabla 4). En las guías KDIGO 2009 sugerían la práctica previa de una biopsia ósea antes de iniciar bifosfonatos en pacientes con ERC estadios 4-5 (Tabla 1) [15] basándose en un estudio transversal con 13 pacientes con ERC estadios 2-4 a los que se les practicó una biopsia ósea tras un período variable de tratamiento con bisfosfonatos (4→60 meses), siendo todos ellos diagnosticados de enfermedad ósea dinámica [120].

En el contexto del trasplante renal, Coco et al, mostraron que 6/6 pacientes tratados con pamidronato e.v. (con una frecuencia de administración muy superior a la habitual) presentaron EOA vs 3/8 en los controles, si bien las alteraciones óseas pretrasplante se desconocían [120]. Adicionalmente, sólo 14/72 pacientes fueron biopsiados, por lo que es difícil extrapolar estos datos. Actualmente la prevalencia de EOA está en aumento [67] [118] [121] e incluso podría preceder a la enfermedad de alto recambio durante la evolución de la ERC [122] [123].

Por ello, en pacientes con ERC y OP, previo a la indicación de bisfosfonatos debería valorarse la presencia de factores de riesgo de enfermedad ósea dinámica como son la diabetes, la sobrecarga de calcio, la malnutrición, la inflamación, el hipoparatiroidismo relativo (niveles de PTH bajos o relativamente bajos) o el propio envejecimiento si está asociado a estos factores [67] [118] [124]. De hecho, de acuerdo con las fichas técnicas y dada su exclusión de los estudios pivotales, el tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con ERC con aclaramientos de creatinina < 30-35 ml/min estaría contraindicado y, tal como se ha comentado, en caso de usos fuera de ficha técnica se debería solicitar un consentimiento informado formal del paciente [19] [20] [22] [125]
Sin embargo, tras la publicación de las guías KDIGO 2009 [15] se ha demostrado que la DMO sí predice el riesgo de fractura en pacientes con ERC [126] [127] [128] [129]. Otros análisis post-hoc de grandes ensayos aleatorizados (alendronato, risedronato) centrados en el tratamiento de la OP postmenopáusica han descrito que estos fármacos tienen una eficacia comparable en pacientes (especialmente mujeres) con ERC (la mayoría en estadios 3-4), mejorando la DMO y reduciendo el riesgo de fracturas [79] [80]. Por ello, al menos en ausencia de anormalidades significativas en el metabolismo óseo mineral, el uso de bisfosfonatos y otros fármacos aprobados para el tratamiento de OP podrían ser apropiados en pacientes con niveles de creatinina “normales” y un FG disminuido [2] [17] [18] [79] [80]. De este modo, en la actualización de las KDIGO 2017 [17] (Tabla 1), la necesidad de una biopsia ósea previa no es obligada en pacientes con ERC avanzada. De hecho, se considera que no se ha demostrado de modo fehaciente que los bisfosfonatos causen EOA y que la experiencia acumulada con fármacos antiresortivos permitirían considerar su uso aún sin biopsia [17], aunque sin descartarla si existe la posibilidad logística [130] . Como se ha comentado con anterioridad, es motivo actual de debate si es la disminución de recambio óseo per se o la enfermedad que lo causa el responsable del incremento del riesgo de fractura apreciado [19] [112].

Así, la “dificultad” de practicar o interpretar histomorfométricamente una biopsia no justificaría el nihilismo terapéutico en pacientes con un alto riesgo de fractura [17] [130]. Más allá de las guías, debemos reconocer que otros análisis resaltan que no se han mostrado efectos beneficiosos consistentes más allá de la DMO y que no existe evidencia absoluta sobre la disminución del riesgo de fractura o la calcificación vascular [82]. Sin embargo, en paralelo también se está posicionando la DMO “alcanzada” con el tratamiento antiosteoporótico, como un marcador subrogado de fracturas [131]. En relación a la importancia de la relación hueso-vaso [132] [133] [134], se ha postulado con algunos fármacos efectos incluso potencialmente beneficiosos [135]. Así, a nivel experimental y clínico (en pequeños estudios en pacientes en diálisis) se ha descrito que algunos bisfosfonatos podrían disminuir la progresión de las calcificaciones vasculares o ser efectivos en pacientes con calcifilaxis [136] [137]. Es por ello que hoy se considera que para cualquier fármaco orientado a la disminución de la progresión

de la calcificación vascular en pacientes con ERC, se debería incluir valoración de su potencial efecto sobre el hueso, y viceversa [138] . Asimismo, las distintas afinidades por el hueso o características farmacocinéticas/farmacodinámicas de distintos bisfosfonatos (i.e. risedronato) podrían favorecer su uso en pacientes con ERC [139] [140] independientemente de la posibilidad de reducción de dosis o intervalos de dosificación.

Tabla 4. Comparación de Agents Antirresortivos y anabólicos para el tratamiento de la Osteoporosis en pacientes deon ERC

AGENTES ANTIRRESORTIVOS	Caracteristicas generales	Potenciales ventajas
Bisfosfonatos	Estructura P-C-P, similar al P-O-P del pirofosfato nativo (análogo del pirofosfato inorgánico) Se acumula en hueso independientemente de la función renal, pero aumenta su depósito (debido a la prolongación de su vida media) cuando se reduce el aclaramiento renal Al permanecer unidos al hueso tienen efecto residual tras su retirada (ventaja e inconveniente). Riesgo potencial de EOA y toxicidad sistémica No recomendado en mujeres fértiles, sexualmente activas, sin control anticonceptivo efectivo Potencial absorción intestinal disminuida (baja biodisponibilidad) e interacciones medicamentosas (captores de fósforo, calcio, entre otras)	Barato y fácilmente disponible en todo el mundo Aumento de la DMO y disminución de fracturas en pacientes con ERC antes de diálisis en análisis post-hoc, pero con alto riesgo de sesgo Potencial atenuación de la progresión de la calcificación vascular (beneficios descritos en calcifilaxis)
Denosumab	Anticuerpo monoclonal inhibidor del eje OPG/RANK/RANKL por bloqueo de RANKL	No aclaramiento renal
	Precio más elevado	Gran aumento de DMO tras cortos períodos de tratamiento
	Riesgo potencial de EOA	Aumento de la DMO y disminución de fracturas en pacientes con ERC antes de diálisis en análisis post-hoc, pero con alto riesgo de sesgo
	Hipocalcemia e hiperparatiroidismo de rebote ; necesidad de monitorización en ERC avanzada	Menores efectos secundarios renales y raramente asociado a fracturas atípicas
	No recomendado en mujeres fértiles, sexualmente activas, sin control anticonceptivo efectivo	Vida media más corta que los bisfosfonatos y efectos reversibles, pero requeriría terapia indefinida (o terapia secuencial, cambiando a un SERM (mujeres) o bisfosfonatos orales a menor dosis
	Datos inadecuados sobre infecciones en pacientes inmunodeprimidos (i.e. infecciones del tracto urinario, cutáneas) aunque no se ha descrito mayor incidencia de infecciones oportunistas	
	Inyección subcutánea cada 6 meses	
ANABOLICOS (osteoformadores)		
Teriparatide	Secuencia 1-34 N-terminal de la PTH humana recombinante Riesgo de hipercalcemia Caro y de uso limitado en el tiempo (2 años). Inyección subcutánea diaria	No aclaramiento renal Aumento de la masa y recambio óseo, no riesgo de EOA, de hecho es indicación potencial para la EOA Aumento de la DMO y disminución de fracturas en pacientes con ERC antes de diálisis en análisis post-hoc, pero con alto riesgo de sesgo
Abaloparatida	Análogo del péptido relacionado con la PTH (PTHrp 1-34). Subcutáneo diario durante 12 meses. Indicación en OP postmenopáusica	
Romosozumab	Anticuerpo monoclonal contra la esclerostina	No aclaramiento renal
	Aun en estudios en fase III en la población general	Efecto dual
	Potenciales efectos indeseables cardiovasculares poco conocidos	Gran aumento de DMO tras cortos períodos de tratamiento
	Subcutáneo mensual durante 12 meses.	Aumento de la masa y recambio óseo, no riesgo de EOA, de hecho podría ser indicación potencial para la EOA
	Indicación en OP postmenopáusica. para población española.	
	Precio elevado.	

Denosumab

Denosumab (DMab) es un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL) y como consecuencia inhibe la osteoclastogénesis [141] [142] (Tabla 4). DMab ha demostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en la población general [143] [144] [145]. DMab no depende de la función renal para su metabolismo o excreción (el aclaramiento se produce a través del sistema retículo endotelial) y no parece alterar la función renal, por lo que no se necesita ajustar dosis en pacientes con ERC ni tiene restricciones de uso en pacientes con disminución del FG [26] [145]. Al tratarse de un anticuerpo monoclonal, es un fármaco reversible (la molécula se inactiva) y en caso de no administrar un bisfosfonato se produce una marcada pérdida de masa ósea que puede ir acompañada de fracturas vertebrales múltiples (especialmente en individuos con DMab de larga duración, sin bisfosfonatos previo y con fracturas vertebrales previas [146] [26], por lo que es importante conocer su naturaleza y mecanismo de acción.

En análisis post-hoc de mujeres osteoporóticas con ERC estadio 3 (n=2.817) y 4 (n=73) se ha descrito que, tras 36 meses de seguimiento, DMab también incrementa la DMO y reduce el riesgo de fractura vs placebo, independientemente de la función renal y sin efecto sobre la creatinina o la incidencia de efectos adversos [147] (Tabla 4). No obstante, el DMab puede inducir hipocalcemia, especialmente en pacientes con ERC y pacientes en hemodiálisis con alto recambio óseo subyacente [148] [149] [150] [151]. Este efecto potencial es importante y ocasionalmente grave [152] [153] especialmente en el primer mes del tratamiento, debiéndose prestar especial atención en aquellos pacientes de riesgo (mayor a mayor grado de ERC) que estén recibiendo concomitantemente cinacalcet [151] (posiblemente también con etelcalceti-

da). De considerarse indicado DMAb por la presencia de un elevado riesgo de fractura, deberá informarse al paciente de la sintomatología de hipocalcemia, monitorizar el calcio sérico (idealmente total e iónico) de modo más frecuente y realizarse una reposición más intensa, temporal, de calcio y vitamina D (nativa y/o calcitriol) y/o aumentar transitoriamente el calcio en el baño de diálisis en un intento de "alimentar el hueso hambriento" [147] [148] [154]. La progresión de calcificación aórtica y eventos cardiovasculares, con excepciones puntuales, no ha mostrado diferencias entre DMab y placebo [155] [156]. Como se ha comentado, en pacientes en hemodiálisis, el DMab se propone como un tratamiento relativamente seguro desde el punto de vista de la hipocalcemia [al menos con el habitual baño de 3 mEq/L (1.5 mmol/L) [151] ya que cada sesión procuraría un cierto balance positivo de calcio. Aun así, pacientes y prescriptores deberían estar alerta a la posibilidad de hipocalcemia [154]. Además, a pesar de la administración concomitante de vitamina D, DMab puede producir un aumento (reversible) de PTH intacta que puede llegar a valores superiores a 1000 pg/ml [151].

Varios estudios han mostrado efectos beneficiosos de DMab en pacientes en diálisis. En un estudio piloto prospectivo en 12 pacientes, todos ellos con PTH>1000 pg/mL, DMO con una escala T-score inferior a -1.0 DE y dolor óseo,no candidatos a cirugía, Chen et al [157] describieron los efectos de DMab, calcitriol, captores de fósforo y un baño de calcio ajustado según los datos bioquímicos. La DMO aumentó en cuello femoral y columna lumbar tras 6 meses y se redujo el dolor. En el primer mes, la mayoría de los pacientes experimentaron un aumento de la PTH intacta que rápidamente descendió al final del estudio tras aumentar la dosis de calcitriol (1702±182 a 519±127 pg/mL) [157]. En otro estudio más prolongado, retrospectivo, con 12 pacientes osteoporóticos en hemodiálisis que recibieron DMab, se observó también una mejoría de parámetros de metabolismo óseo y de la masa ósea tras 24 meses de seguimiento, aunque esta sólo fue medida por ultrasonidos de falanges.

Es importante señalar de nuevo la reversibilidad del fármaco ya que tras la interrupción del mismo se produce una marcada y rápida pérdida de masa ósea, que en algunos pacientes puede acompañarse de fracturas vertebrales múltiples incidentales [146]. Por ello, en caso de suspender el tratamiento con DMab es importante iniciar un bisfosfonato para realizar un sellado de masa ósea y minimizar el efecto rebote [158] [26] [30]. Los pacientes con fracturas vertebrales previas (especialmente si más de 4), aquellos que no habían recibido bisfosfonatos previamente, con muy baja masa ósea inicial y con duración del DMab superior a 2-3 años son los de mayor riesgo de presentar fracturas vertebrales múltiples, entre otros factores menos conocidos como la gran ganancia de masa ósea en cadera durante el tratamiento y, por supuesto, la rápida pérdida al suspenderlo [158]. Por ello, debería valorarse de forma individual la necesidad de la retirada del fármaco y asegurar el cambio a bisfosfonato de acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales [159] [158] . Además, es necesario recordar que los bisfosfonatos estarían potencialmente contraindicados por ficha técnica en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 30-35 ml/min, dificultando la retirada de DMab en pacientes con ERC.

En resumen, a la luz del conocimiento actual, parece que agentes antiresortivos como bisfosfonatos o DMab podrían usarse al menos en pacientes con fracturas por fragilidad y/o elevado riesgo de fractura [2] [160] en distintos estadios de ERC (especialmente ERC 1-3) de un modo

similar al de la población general y sin necesidad de practicar una biopsia ósea si tras la evaluación individualizada del paciente se considera poco probable la presencia de una EOA. Los bisfosfonatos, podrían estar indicados en dichos pacientes especialmente si se observan índices de alto recambio [77] (PTH y fosfatasas alcalinas significativamente elevadas), probablemente espaciando las dosis y/o limitando la duración del tratamiento [77] [161]. DMab podría estar especialmente indicado en pacientes con muy alto riesgo de fractura y extenderse a estadios de ERC más avanzados (i.e. ERC estadio 4 o incluso 5), con especial control de la calcemia. Ensayos clínicos (i.e. con DMab o alendronato en ERC avanzada y diálisis [157] [162] [163] podrían proporcionar información relevante en los próximos años; hasta entonces una opción válida es adoptar algoritmos diagnóstico-terapéuticos basados en el riesgo de fractura y no quedar a la espera de una evidencia absoluta [4] [19] [26] [158] [164].

Fármacos anabólicos (osteoformadores) para el tratamiento de la OP

Teriparatida

Teriparatida (Tabla 4) (PTH 1-34 recombinante humana) está aprobada como terapia osteoformadora (anabólica) para la OP postmenopáusica, OP corticoidea, OP del varón, con elevado riesgo de fractura y, de acuerdo con guías, pacientes con muy alto riesgo de fractura: dos o más fracturas vertebrales; una fractura vertebral o de fémur con DMO < -3.0 DE o muy baja DMO < -3.5 DE) [26] [31] [165]. Actúa incrementando la formación ósea, por la exposición de forma intermitente a la PTH, particularmente en el hueso trabecular, con un menor incremento de la resorción ósea, condicionando un balance positivo de hueso. Tras completar los 24 meses de tratamiento, en caso de no iniciar otro fármaco antiosteoporótico (bisfosfonato o DMab), se produce una pérdida más lenta y atenuada de masa ósea [25] [166]. Sin embargo, aparte de sus contraindicaciones (alergia o intolerancia, hipercalcemia no filiada, radioterapia, neoplasia o metástasis o factores de riesgo de sarcoma como la enfermedad de Paget o edad infantil), también presenta limitaciones como el elevado coste económico y la limitación temporal vigente de que no puede administrarse por periodos superiores a 24 meses (Tabla 4). Esta limitación temporal, con condiciones, es posible que sea relegada en Europa tal y como hizo ya la Food and Drug Administration (FDA) americana retirando la “black box” por la falta de evidencia en humanos sobre el riesgo de osteosarcoma [167] [168].

Comparado con placebo, teriparatida mostró un incremento significativo de la DMO en columna lumbar y cuello femoral y no hubo evidencia de que este incremento de la DMO se modificara por la enfermedad renal [169]. Aunque por ficha técnica su uso es restringido en ERC moderada y contraindicado en ERC severa, un análisis post-hoc reciente mujeres japonesas con OP, ERC estadios 4-5 y alto riesgo de fractura (82% tenían una fractura previa), observándose que teriparatida subcutáneo 20 µg/día durante 24 meses [170].También ha sido descrito que el uso de 56,5 µg de teriparatida, administrado una vez a la semana, aumentó la DMO lumbar en pacientes japoneses en hemodiálisis con hipoparatiroidismo y DMO baja, aunque 10/22 pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento por efectos secundarios [171]. Es importante reseñar la descripción de un incremento del recambio óseo en pacientes con enfermedad ósea adinámica confirmada por biopsia ósea [67] [172] [173] . Recientemente ha sido descrito que el uso de 56,5 µg de teriparatide, administrado una vez a la semana, aumen-

tó la DMO lumbar en pacientes japoneses en hemodiálisis con hipoparatiroidismo y DMO baja, aunque 10/22 pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento por efectos secundarios [171]. Finalmente, es importante incidir en que teriparatida (también abaloparatida) está especialmente contraindicado, entre otros, en pacientes con neoplasias o metástasis, con antecedentes de radioterapia previa o con elevaciones inexplicadas de fosfatasa alcalina (i.e. Paget).

Independientemente de teriparatida, no podemos olvidar que, en pacientes en diálisis con PTH disminuida (< 2 veces el límite alto de la normalidad y, especialmente, si tienen antecedentes de fractura), existe la posibilidad de disminuir el calcio en el líquido de diálisis para aumentar la PTH endógena y mejorar el remodelado óseo [4] [67]. Por último, destacar que un ensayo clínico en marcha en pacientes con OP en diálisis asigna al brazo de bajo recambio óseo una combinación teriparatide-cinacalcet (NCT02440581), quizá para estimular la producción endógena de PTH por la hipocalcemia inducida por cinacalcet.

Abaloparatida

Es un fármaco osteoformador indicado en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. Se trata de un análogo sintético del péptido relacionado con la PTH (PTHrp) 1-34 de reciente comercialización en España. Su pauta es de 80 µg diarios, por vía subcutánea, durante 18 meses y produce un aumento de la osteoformación y una menor activación de la resorción ósea. El estudio ACTIVE ha mostrado mejoría importante en la DMO en columna y cadera, junto con una reducción de fracturas vertebrales, mayores osteoporóticas y fracturas no vertebrales [174] . Por ficha técnica, se indica la realización de un electrocardiograma previo al inicio del tratamiento con abaloparatida por la mayor prevalencia de taquicardia tras la administración comparada con placebo (abaloparatida 1,6 % vs. 0,4 % placebo).

De acuerdo con la ficha técnica, abaloparatida no se debe utilizar en pacientes con ERC grave. De hecho, no se han realizado estudios en pacientes en hemodiálisis. En pacientes con ERC leve a moderada no es necesario ajustar la dosis. En un subanálisis del estudio ACTIVE (estudio pivotal fase III) en el que se analiza la evolución de la DMO en función del aclaramiento de creatinina (>90 mL/min, entre 60 y 90, o <60 mL/min), no se observaron diferencias en eficacia ni en seguridad [175]. Señalar que en este estudio se excluyeron aquellas pacientes con creatinina >2.0 mg/dL o creatinina entre 1.5-2.0 mg/dL y aclaramiento de creatinina<37 mL/min [175]

Romosozumab

Romosozumab (RMab) (Tabla 4) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la esclerostina, inhibidor de la vía Wnt responsable de la formación de hueso. La esclerostina producida por los osteocitos se une a las proteínas LRP 4-5-6, receptores de los ligandos de la vía del Wnt. RMab estimula así la formación e inhibe la resorción ósea, efecto dual, a diferencia de otros fármacos osteoformadores que incrementan la resorción ósea [176] [177]. Estudios clínicos han mostrado mejoría importante en la DMO en columna y cadera [178] [179] [180]. En el estudio ARCH con mujeres postmenopáusicas con muy alto riesgo de fractura se mostró que el tratamiento secuencial con RMab mensual durante 12 meses seguido de alendronato durante 12 meses se asoció con mayor incremento de DMO y menor incidencia de fracturas que las pacientes tratadas solo con alendronato durante 24 meses [180]. Sin embargo, en este estudio

se adjudicaron un mayor número de algunos eventos cardiovasculares al grupo de RMAb durante el primer año de tratamiento (2,5% vs 1,9%, respectivamente), aunque no hubo diferencias cuando RMab se comparó con placebo [178] [179] [180]. Por este motivo su administración está contraindicada en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (ficha técnica del producto https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191411/FT_1191411.pdf). El papel de este fármaco en pacientes con ERC aún es insuficiente para aconsejar su uso [181], aunque existen experiencias preliminares de su uso incluso en pacientes en hemodiálisis con muy alto riesgo de fractura sin aparente incremento de eventos cardiovasculares [181]. No está aclarada aun la posibilidad de que pueda aumentar la progresión de calcificaciones vasculares [182] [183]. Aunque RMab no requiere ajuste de dosis en pacientes con ERC, se sugiere que en las pacientes con insuficiencia renal grave o que se someten a diálisis debe monitorizarse la concentración sérica de calcio (ficha técnica del producto https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191411/FT_1191411.pdf) con prudencias similares a las mencionadas previamente con DMab.

Otros tratamientos

Estrógenos y raloxifeno

El hipoestrogenismo es una causa bien conocida de OP y tanto la terapia estrogénica adecuada como el uso de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (“SERMs” por su acrónimo inglés) han mostrado mejorar la OP postmenopáusica [31]. La menopausia precoz (o hipogonadismo prematuro) es más frecuente en mujeres con ERC [184] por lo que estas pacientes representan una población especial de alto riesgo.

Raloxifeno es un SERM con menor riesgo carcinogénico comparado con la terapia estrogénica clásica (incluso descrito como protector de cáncer de mama) y es una alternativa en la OP postmenopáusica con riesgo moderado de fracturas [185] [186] [187]. Ha demostrado mejorar la DMO y disminuir el riesgo de fracturas vertebrales pero no las de cadera [185] [188]. En un análisis post-hoc en mujeres con aclaramiento de creatinina >20 ml/min, se observó el mismo efecto sobre fracturas vertebrales. Otros estudios con pocos pacientes han descrito que raloxifeno incrementa la DMO y reduce la pérdida de masa ósea en columna, cadera y radio y reduce el riesgo de fractura vertebral en pacientes con ERC [187] [189] (Tabla 4).

Es importante considerar que raloxifeno podría jugar un papel interesante en terapias secuenciales de la mujer con OP [34] [35]. Sus efectos secundarios más frecuentes son sofocos y calambres y la trombosis venosa es su efecto adverso más importante; por ello no se debería utilizar en pacientes con sintomatología climatérica o riesgo de tromboembolismo. No se dispone de experiencia con bazedoxifeno en pacientes con ERC.

Cinacalcet y paratiroidectomía

Además del efecto beneficioso de cinacalcet sobre la ODR [190] un análisis secundario preespecificado del estudio EVOLVE evaluó la aparición de fracturas clínicas en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario [13]. Tras varios ajustes estadísticos, el riesgo relativo de fractura fue discretamente menor con cinacalcet [0,83 (IC 95%, 0,72-0,98)] y, usando

otro análisis también pre-especificado ("lag-censoring analysis"), el riesgo relativo de fractura con cinacalcet fue de 0,72 (0,58-0,90) [13]. Cinacalcet no es efectivo en el tratamiento de la disminución de la DMO en hiperparatiroidismo primario.

Si cinacalcet representaría la posibilidad teórica de "paratiroidectomía química", se ha descrito que la paratiroidectomía quirúrgica sí disminuye el recambio óseo, mejora la DMO y reduce el riesgo de fractura en pacientes en diálisis [4] [191] [192], pero en estos estudios existen numerosos sesgos por indicación y la intervención no está exenta de riesgos [193].

Calcilíticos

No existen todavía en el mercado agentes inhibidores del receptor-sensor de calcio (a diferencia de agonistas como cinacalcet) [194]. Estos fármacos podrían suponer en el futuro un modo indirecto de aumentar la producción endógena de PTH en pacientes con EOA.

Otros

La hiponatremia y la acidosis metabólica se asocian a OP, por lo que sería recomendable evitarlas. La hiponatremia se ha asociado principalmente a fracturas de cadera, de forma indirecta por favorecer alteraciones neurológicas que pueden favorecer caídas y por un mecanismo directo al movilizar de modo compensador las reservas de sodio del hueso en respuesta a la hiponatremia, estimulándose la osteoclastogénesis [195] . Es de recordar que, entre otros efectos, la acidosis metabólica crónica promueve la activación de los osteoclastos, promoviendo así la reabsorción ósea [196]. Por otra parte, distintos estudios experimentales y datos clínicos preliminares han mostrado efectos controvertidos y variables en el hueso tras inhibición del sistema renina angiotensina o con el uso de otros fármacos de interés nefrológico como betabloqueantes, diuréticos, estatinas, antidiabéticos orales, inmunosupresores u omeprazol [197] [198].

Conclusión

Si bien el efecto de diferentes fármacos antiosteoporóticos en la población general no se puede equiparar en términos de eficacia a los pacientes con ERC, la evidencia actual y las nuevas recomendaciones de práctica clínica abogan a una mayor proactividad en el diagnóstico y tratamiento de la OP en estos pacientes. Mientras que en ERC estadios 1-3, sin alteraciones bioquímicas evidentes (que serían siempre el primer objetivo terapéutico en cualquier estadio), se recomienda aplicar las recomendaciones de las guías de práctica clínica para la población general, en estadios más avanzados podrían utilizarse estos fármacos de forma individualizada y consensuada con los pacientes, siendo especialmente importante recordar que el principal factor de riesgo de fractura es el antecedente de una fractura por fragilidad previa [20] [23] [26] [11] [10].

A todos los pacientes se les recomienda un aporte adecuado de calcio por la dieta y la corrección, según los niveles de calcidiol, con vitamina D (i.e. colecalciferol, calcifediol). Los agentes antiresortivos (bisfosfonatos o DMab) podrían usarse de modo seguro y efectivo sin la exigencia de tener que hacer una biopsia ósea previa. Los antiresortivos también podrían usarse en estadios más avanzados en pacientes seleccionados (Tabla 5), siendo de especial relevancia

en aquellos individuos con riesgo elevado de fracturas y/o en pacientes con fracturas clínicas o morfométricas previas (que indican fragilidad ósea). Entre los agentes antiresortivos, al no eliminarse por vía renal, DMab sería una alternativa a considerar en presencia de ERC avanzada y su utilización obliga (al igual que con RMab) a un control adecuado de la calcemia y replección con vitamina D ("alimentar el hueso hambriento", especialmente al inicio del tratamiento), siguiendo directrices recientemente publicadas [154]

En pacientes con muy elevado riesgo de fractura (≥ 2 fracturas vertebrales, una fractura vertebral o de cadera más una DMO T < -3,0 DE ó DMO T < -3,5 DE), podría estar especialmente indicado el uso de un fármaco osteoformador como la teriparatida o la abaloparatida (Tabla 5) siempre con valoración adecuada del riesgo/beneficio, especialmente en pacientes paratiroidectomizados o si se sospecha enfermedad ósea adinámica (para lo que resulta útil analizar no solo la PTH sino los biomarcadores óseos como la fosfatasa alcalina) [4] [19] [22] [199] [200] [201]

A pesar de la actitud proactiva sugerida actualmente en el diagnóstico y tratamiento de la OP en pacientes con ERC, debemos reconocer la necesidad indudable de disponer de ensayos clínicos con inclusión de pacientes con ERC (con y sin CKD-MBD) y/o registros con el fin de actualizar el manejo de estos tratamientos en esta población tan específica y frecuente, dado que la mayoría de estudios realizados hasta ahora no han sido consistentes, tienen sesgos importantes y un bajo grado de evidencia por su carácter post-hoc [82] [119] [160] [202][203].

Tabla 5. Indicaciones de tratamiento con bifosfonatos en la población general en distintas guías, posiblemente aplicables a pacientes con ERC sin alteraciones significativas del metabolismo mineral y con bajo riesgo de enfermedad ósea adinámica

(a) Pacientes con antecedentes de fractura de cadera o vertebral;
(b) Pacientes que presentan una DMO (T-score ≤-2,5 DE) –indicada por cualquier motivo- en cadera o columna;
(c) DMO en rango de osteopenia (T-score entre -1,0 y -2,5 SD, especialmente si ≤-2,0) y al menos dos factores asociados a elevado riesgo de fractura (Tabla 1-parte I). 2,118
(d) Pacientes con osteopenia y una probabilidad a 10 años de fractura de cadera ≥ 3% o una probabilidad a 10 años de fractura osteoporótica mayor ≥ 7,5%-20% (según países y basado en FRAX®).2,12,37,118
(e) Se consideran pacientes con muy alto riesgo de fractura aquellos con ≥ 2 fracturas vertebrales, una fractura vertebral o de cadera más una DMO T < -3,0 DE o DMO T < -3,5 DE.

Referencias bibliográficas

1. Bover J, Ureña-Torres P, Torregrosa J-V, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, Górriz JL et al. Osteoporosis, densidad mineral ósea y complejo CKD-MBD (I): Consideraciones diagnósticas. Nefrologia 2018;38(5):476-490

2. Bover J, Bailone L, López-Báez V, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. J Nephrol. 2017;30(5):677-687

3. West SL, Patel P, Jamal SA. How to predict and treat increased fracture risk in chronic kidney disease. J Intern Med. 2015;278(1):19-28.

4. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. Kidney Int. 2017;92(6):1343-1355.

5. https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-personalizing-ckd-mbd-care/

6. Covic A, Vervloet M, Massy ZA, et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. Lancet Diabetes Endocrinol. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6(4):319-331.

7. Desbiens LC, Goupil R, Madore F, Mac-Way F. Incidence of fractures in middle-aged individuals with early chronic kidney disease: a population-based analysis of CARTaGENE. Nephrol Dial Transplant. 2020 Oct 1;35(10):1712-1721

8. Khairallah P, Nickolas TL. The young, the uremic and the broken. Nephrol Dial Transplant. 2020 Oct 1;35(10):1649-1651

9. Vilaca T, Salam S, Schini M, Harnan S, Sutton A, Poku E, Allen IE, Cummings SR, Eastell R. Risks of Hip and Nonvertebral Fractures in Patients With CKD G3a-G5D: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2020 Oct;76(4):521-532

10. Aguilar A, Gifre L, Ureña-Torres P, Carrillo-López N, Rodriguez-García M, Massó E, da Silva I, López-Báez V, Sánchez-Bayá M, Prior-Español Á, Urrutia M, Paul J, Bustos MC, Vila A, Garnica-León I, Navarro-González JF, Mateo L, Bover J. Pathophysiology of bone disease in chronic kidney disease: from basics to renal osteodystrophy and osteoporosis. Front Physiol. 2023 Jun 5;14:1177829

11. Lloret MJ, Fusaro M, Jørgensen HS, Haarhaus M, Gifre L, Alfieri CM, Massó E, D'Marco L, Evenepoel P, Bover J. Evaluating Osteoporosis in Chronic Kidney Disease: Both Bone Quantity and Quality Matter. J Clin Med. 2024 Feb 9;13(4):1010

12. Moe SM, Nickolas TL. Fractures in Patients with CKD: Time for Action. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(11):1929-1931.

13. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. J Am Soc Nephrol. 2015;26(6):1466-1475.

14. Barrera-Baena P, Rodríguez-García M, Rodríguez-Rubio E, González-Llorente L, Ortiz A, Zoccali C, Locatelli F, Floege J, Cohen-Solal M, Ferreira MA, Ketteler M, London GM, Gorriz-Teruel JL, Sánchez-Álvarez E, Hevia-Suárez MÁ, Fernández-Gómez JM, Martín-Carro B, Gómez-Alonso C, Alonso-Montes C, Cannata-Andia JB, Fernández-Martín JL; of COSMOS. Serum phosphate is associated with increased risk of bone fragility fractures in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2023 Sep 2;39(4):618–26

15. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009;76(113):S1–130.

16. Torregrosa J-VJ-V, Bover J, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). Nefrologia. 2011;31 Suppl 1:3-32.

17. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 2017; Kidney International Suppl 7 (1): 1-59; 2017.

18. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Am J Kidney Dis. 2017;70(6):737-751.

19. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, Prieto-Alhambra D, Torres PU, Cannata-Andia J; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. Nephrol Dial Transplant. 2021 Jan 1;36(1):42-59

20. Casado E, Bover J, Gómez-Alonso C, Navarro-González JF. Osteoporosis in chronic kidney disease: A essential challenge. Med Clin (Barc). 2022 Jan 7;158(1):27-34. English, Spanish.

21. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, Prieto-Alhambra D, Torres PU, Cannata-Andia J; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup; an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA; and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. Diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages 4 to 5D: a call for a shift from nihilism to pragmatism. Osteoporos Int. 2021 Dec;32(12):2397-2405

22. Torregrosa JV, Bover J, Rodríguez Portillo M, González Parra E, Dolores Arenas M, Caravaca F, González Casaus ML, Martín-Malo A, Navarro-González JF, Lorenzo V, Molina P, Rodríguez M, Cannata Andia J. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for the management of mineral and bone metabolism disorders in patients with chronic kidney disease: 2021 (SEN-MM). Nefrologia (Engl Ed). 2023 Jun;43 Suppl 1:1-36

23. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, Fiter Aresté J, Gifre L, Gómez Vaquero C, Candelas Rodríguez G, Francisco Hernández FM, Guañabens Gay N. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. Reumatol Clin (Engl Ed). 2019 Jul-Aug;15(4):188-210. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.09.004. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30470636.

24. Komarov FI, Bkarev IN, Smolianitskii AI. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001;285(6):785-795.

25. Nogués X, Nolla JM, Casado E, et al. Spanish consensus on treat to target for osteoporosis. Osteoporosis International. 2018;29(2):489-499

26. Riancho JA et al. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis: 2022 update. Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism research (SEIOMM). Rev OSteoporos MEtab Miner 2022; 14 (1): 5-12

27. Calvo Bastida CJ. Guía práctica del manejo de la osteoporosis y de la prevención de la fractura por fragilidad en atención primaria. 2012. http://www.semg.es/images/stories/recursos/2015/documentos/osteoporosis_guia.pdf. Ultimo acceso Febrero 28, 2018.

28. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. Kidney Int. 2014;86(4):810-818.

29. Hassan EB, Duque G. Osteosarcopenia: A new geriatric syndrome. Aust Fam Physician. 2017;46(11):849-853.

30. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-2381.

31. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2096-7.

32. Bauer DC. Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. N Engl J Med. 2013 Oct 17;369(16):1537-43.

33. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture?: systematic review. BMJ. 2015;351:h4580

34. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2007;86(6):1780-1790.

35. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: Reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ. 2011;342(7804):d2040.

36. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: A collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Miner Res. 2015;30(1):165-175.

37. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. Kidney Int. 2013;83(5):959-966.

38. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. Kidney Int. 2012;81(11):1116-1122.

39. Cesini J, Cheriet S, Breuil V, Lafage-Proust M-H. Osteoporosis: chronic kidney disease in rheumatology practice. Joint Bone Spine. 2012;79 Suppl 2:S104-9.

40. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):53-58.

41. Rigueira García AI. Recomendaciones sobre suplementos de vitamina d y calcio para las personas adultas en españa. Rev Esp Salud Publica. 2012;86(5):461-482.

42. González-Parra E, Bover J, Herrero J, Sánchez E, Molina P, Martin-Malo A, Rubio MAB, Lloret S, Navarro J, Arenas MD. Control of phosphorus and prevention of fractures in the kidney patient. Nefrologia (Engl Ed). 2021 Jan-Feb;41(1):7-14

43. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, for the Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int. 2002;62(1):245-252.

44. Suki WN. Effects of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders on Mortality in Hemodialysis Patients: Results of a Randomized Clinical Trial. J Ren Nutr. 2008;18(1):91-98.

45. Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL, Locatelli F, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. Kidney Int. 2013;84(5):998-1008.

46. Cannata-Andía JB, Naves-Díaz M. Phosphorus and survival: key questions that need answers. J Am Soc Nephrol. 2009;20(2):234-236.

47. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2013;382(9900):1268-1277.

48. Sekercioglu N, Thabane L, Díaz Martínez JP, et al. Comparative effectiveness of phosphate binders in patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2017; 12(3):e0171028.

49. Agarwal R, Georgianos PI. Con?: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(5):706-13.

50. Goldsmith DJA. Pro: Should we correct Vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of Vitamin D or just treat them with active Vitamin D forms? Nephrol Dial Transplant. 2016;31(5):698-705.

51. Cozzolino M, Ketteler M. Evaluating extended-release calcifediol as a treatment option for chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Expert Opin Pharmacother. 2019 Dec;20(17):2081-2093

52. Prados-Garrido MD, Bover J, González-Álvarez MT, et al. 2010 – Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD). Dial y Traspl. 2011;32(3):108-118.

53. Molina P, Górriz JL, Molina MD, et al. What is the optimal level of vitamin D in non-dialysis chronic kidney disease population? World J Nephrol. 2016;5(5):471-481.

54. Bover J, Gunnarsson J, Csomor P, Kaiser E, Cianciolo G, Lauppe R. Impact of nutritional vitamin D supplementation on parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis chronic kidney disease: a meta-analysis. Clin Kidney J. 2021 Feb 5;14(10):2177-2186

55. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. N Engl J Med. 2012;367(1):40-49.

56. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, et al. The effects of vitamin d on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):4336-4345.

57. Molina P, Carrero JJ, Bover J, Chauveau P, Mazzaferro S, Torres PU; European Renal Nutrition (ERN) and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Working Groups of the European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017 Oct;8(5):686-701

58. Zhao J-G, Zeng X-T, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults. JAMA. 2017;318(24):2466.

59. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. J Bone Miner Res. 2012;27(4):817-824. 6

60. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. Bone. 2012;51(1):54-58.

61. Mac-Way F, Azzouz L, Noel C, Lafage-Proust M-H. Osteomalacia induced by vitamin D deficiency in hemodialysis patients: the crucial role of vitamin D correction. J Bone Miner Metab. 2014;32(2):215-219.

62. Bover J, Ureña P, Aguilar A, et al. Alkaline Phosphatases in the Complex Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders. Calcif Tissue Int. 2018; 103, 111-124

63. Bover J, Cozzolino M. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: new insights into vitamin D receptor activation. Kidney Int Suppl. 2011;1(4):122-129.

64. Bover J, Urena P, Ruiz-Garcia C, et al. Clinical and Practical Use of Calcimimetics in Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(1):161-174.

65. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2008;168(4):397-403.

66. Naves-Díaz M, Álvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. Kidney Int. 2008;74(8):1070-1078.

67. Bover J, Ureña P, Brandenburg V, et al. Adynamic Bone Disease: From Bone to Vessels in Chronic Kidney Disease. Semin Nephrol. 2014;34(6):626-640.

68. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. Vitamin D Therapy and Cardiac Structure and Function in Patients With Chronic Kidney Disease. JAMA. 2012;307(7):674.

69. Fujii N, Hamano T, Mikami S, et al. Risedronate, an effective treatment for glucocorticoid-induced bone loss in CKD patients with or without concomitant active vitamin D (PRIUS-CKD). Nephrol Dial Transplant. 2007;22(6):1601-1607.

70. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. Mayo Clin Proc. 2008;83(9):1032-1045.

71. Kasting GB, Francis MD. Retention of etidronate in human, dog, and rat. J Bone Miner Res. 1992;7(5):513-522.

72. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservation of osteoblast and osteocyte viability. Bone. 2011;49(1):50-55.

73. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet. 1996;348(9041):1535-1541.

74. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. JAMA 1999;282(14):1344-1352.

75. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. N Engl J Med. 2001;344(5):333-340.

76. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004;19(8):1241-1249.

77. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(1):221-233.

78. Lindberg JS, Moe SM. Osteoporosis in end-state renal disease. Semin Nephrol. 1999;19(2):115-122.

79. Jamal S a, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. J Bone Miner Res. 2007;22(4):503-508.

80. Miller PD, Roux C, Boonen S, et al. Safety and Efficacy of Risedronate in Patients With Age-Related Reduced Renal Function as Estimated by the Cockcroft and Gault Method: A Pooled Analysis of Nine Clinical Trials. J Bone Miner Res 2005;20(12).

81. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. In: Cochrane Database Syst Rev; 2007 Jul 18; (3):CD005015.

82. Wilson LM, Rebholz CM, Jirru E, et al. Benefits and harms of osteoporosis medications in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;166(9):649-658.

83. Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013;5(3):107-111.

84. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greenspan SL, McKinney R Jr, Pignolo RJ, Sellmeyer DE. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2016 Jan;31(1):16-35

85. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis–where do we go from here? N Engl J Med. 2012 May 31;366(22):2048-51

86. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006 Dec 27;296(24):2927-38

87. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzycky ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2012 Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494. Erratum in: J Bone Miner Res. 2012 Dec;27(12):2612

88. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2004 Dec;75(6):462-8

89. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, Grauer A. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. Osteoporos Int. 2008 Mar;19(3):365-72

90. Gaudio A, Privitera F, Pulvirenti I, Canzonieri E, Rapisarda R, Fiore CE. The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (sclerostin and Dickkopf-1) and carotid intima-media thickness in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. Diab Vasc Dis Res. 2014 Jan;11(1):48-52

91. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, Rodriguez-Moreno J, Sawicki A. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Nov;96(11):3367-73

92. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, Wallace RB, Hochberg MC, Feldstein AC, Lombardi A, Black DM; FLEX Research Group. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. J Bone Miner Res. 2010 May;25(5):976-82

93. Ayers C, Kansagara D, Lazur B et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: A living systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. Ann Int Med 2023; 176 (2):182-195.

94. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2007;22(10):1479-1491.

95. Kharwadkar N, Mayne B, Lawrence JE, Khanduja V. Bisphosphonates and atypical subtrochanteric fractures of the femur. Bone Jt Res. 2017;6(3):144-153.

96. Lee SH, Chang SS, Lee M, Chan RC, Lee CC. Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2014 Mar;25(3):1131-9

98. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster D, Einhorn TA, Genant HK, Geusens P, Klaushofer K, Koval K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Ng A, Nieves J, O'Keefe R, Papapoulos S, Sen HT, van der Meulen MC, Weinstein RS, Whyte M; American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2010 Nov;25(11):2267-94

99. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster DW, Ebeling PR, Einhorn TA, Genant HK, Geusens P, Klaushofer K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Ng A, Nieves J, O'Keefe R, Papapoulos S, Howe TS, van der Meulen MC, Weinstein RS, Whyte MP. 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 Jan;29(1):1-23

100. Saita Y, Ishijima M, Kaneko K. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use: current evidence and clinical implications. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6(4):185-193.

101. Odvina C V, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1294-1301.

102. Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. N Engl J Med. 2006;355(19):2048-2050.

103. Papapoulos SE. Bone diseases: bisphosphonates in osteoporosis–beyond 5 years. Nat Rev Rheumatol. 2013 May;9(5):263-4

104. Burr DB, Miller L, Grynpas M, et al. Tissue mineralization is increased following 1-year treatment with high doses of bisphosphonates in dogs. Bone. 2003;33(6):960-969.

105. Shaocheng Ma, En Lin Goh, Andi Jin et al. Long-term effects of bisphosphonate therapy?: perforations , microcracks and mechanical properties. Sci Reports 2017; 7: 43399

106. Black DM, Schwartz A V, Ensrud KE, 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):2927-2938.

107. Dennis M. Black, Ph.D., Michael P. Kelly, M.D., Harry K. Genant, M.D., Lisa Palermo, M.A., Richard Eastell MD, Christina Bucci-Rechtweg, M.D., Jane Cauley, Ph.D., Ping Chung Leung, M.D., Steven Boonen, M.D. PD, Arthur Santora, M.D., Anne de Papp, M.D., and Douglas C. Bauer, M.D. for the FIT, Committees and HPFTS. Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur. N Engl J Med. 2010;309:1761-1771.

108. Bone HG, G. BH, David H, et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. N Engl J Med. 2004;350(12):1189-1199.

109. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, et al. Microcrack Frequency and Bone Remodeling in Postmenopausal Osteoporotic Women on Long-Term Bisphosphonates: A Bone Biopsy Study. J Bone Miner Res. 2007;22(10):1502-1509.

110. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. Bone. 2000;27(5):687-694.

111. Hassler N, Gamsjaeger S, Hofstetter B, Brozek W, Klaushofer K, Paschalis EP. Effects of long-term alendronate treatment on postmenopausal osteoporosis bone material properties. Osteoporos Int. 2015 Jan;26(1):339-52

112. Haarhaus M, Evenepoel P; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup; Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). Differentiating the causes of adynamic bone in advanced chronic kidney disease informs osteoporosis treatment. Kidney Int. 2021 Sep;100(3):546-558

113. Haarhaus M, Aaltonen L, Cejka D, Cozzolino M, de Jong RT, D'Haese P, Evenepoel P, Lafage-Proust MH, Mazzaferro S, McCloskey E, Salam S, Skou Jørgensen H, Vervloet M. Management of fracture risk in CKD-traditional and novel approaches. Clin Kidney J. 2022 Oct 22;16(3):456-472

114. Whitaker M, Guo J, Ph D, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for Osteoporosis – Where Do We Go. N Engl J Med. 2012. May 31;366(22):2048-51.

115. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). Kidney Int. 2003;64(1):281-289.

116. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2002;94(19):1458-1468.

117. Robinson DE, Ali MS, Pallares N, Tebé C, Elhussein L, Abrahamsen B, Arden NK, Ben-Shlomo Y, Caskey FJ, Cooper C, Dedman D, Delmestri A, Judge A, Pérez-Sáez MJ, Pascual J, Nogues X, Diez-Perez A, Strauss VY, Javaid MK, Prieto-Alhambra D. Safety of Oral Bisphosphonates in Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease: A Binational Cohort Analysis. J Bone Miner Res. 2021 May;36(5):820-832

118. Amerling R, Harbord NB, Pullman J, Feinfeld DA. Bisphosphonate use in chronic kidney disease: Association with adynamic bone disease in a bone histology series. Blood Purif. 2010;29(3):293-299.

119. Jamal SA, Moyse RMA, Goldenstein PT, Jamal SA, Moyses RM. Fractures in chronic kidney disease: pursuing the best screening and management. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015;24(4):317-323.

120. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: A prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. J Am Soc Nephrol. 2003;14(10):2669-2676.

121. Cannata-Andía JB, Rodriguez García M, Gómez Alonso C. Osteoporosis and adynamic bone in chronic kidney disease. J Nephrol. 2013;26(1):73-80.

122. Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. Kidney Int. 2016;89(2):289-302.

123. Carrillo-López N, Panizo S, Alonso-Montes C, et al. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease. Kidney Int. 2016;90(1):77-89.

124. Evenepoel P, Bover J, Ureña Torres P. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. Kidney Int. 2016;90(6):1184-1190.

125. Haarhaus M, Aaltonen L, Cejka D, Cozzolino M, de Jong RT, D'Haese P, Evenepoel P, Lafage-Proust MH, Mazzaferro S, McCloskey E, Salam S, Skou Jørgensen H, Vervloet M. Management of fracture risk in CKD-traditional and novel approaches. Clin Kidney J. 2022 Oct 22;16(3):456-472

126. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients-a single-center cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(1):345-351.

127. Naylor KL, Garg AX, Zou G, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(4):646-653.

128. West SL, Lok CE, Langsetmo L, et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. J Bone Miner Res. 2015;30(5):913-919.

129. Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(7):1130-1136.

131. Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, Wu LA, de Papp AE, Grauer A, Marin F, Cauley JA, Bauer DC, Black DM; FNIH Bone Quality Project. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. J Bone Miner Res. 2019 Apr;34(4):632-642

132. Cannata-Andia JB, Roman-Garcia P, Hruska K. The connections between vascular calcification and bone health. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(11):3429-3436.

133. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. Osteoporos Int. 2008;19(8):1161-1166.

134. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, et al. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(1):239-246.

135. Elmariah S, Delaney JAC, O'Brien KD, et al. Bisphosphonate use and prevalence of valvular and vascular calcification in women: MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol. 2010;56(21):1752-1759.

136. Ariyoshi T, Eishi K, Sakamoto I, Matsukuma S, Odate T. Effect of etidronic acid on arterial calcification in dialysis patients. Clin Drug Investig. 2006;26(4):215-222.

137. Torregrosa J V., Durán CE, Barros X, et al. Tratamiento eficaz de la arteriolopatía urémica calcificante con bifosfonatos. Nefrologia. 2012;32(3):329-334.

138. Bushinsky DA, Raggi P, Bover J, Ketteler M, Bellasi A, Rodriguez M, Sinha S, Garg R, Perelló J, Gold A, Chertow GM; CaLIPSO Investigators*; CaLIPSO Study Group and Clinipace GmbH, Intrinsic Imaging, LLC. Effects of Myo-inositol Hexaphosphate (SNF472) on Bone Mineral Density in Patients Receiving Hemodialysis: An Analysis of the Randomized, Placebo-Controlled CaLIPSO Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 May 8;16(5):736-745

139. Shigematsu T, Muraoka R, Sugimoto T, Nishizawa Y. Risedronate therapy in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease with osteoporosis: post-hoc analysis of data from the risedronate phase III clinical trials. BMC Nephrol. 2017 Feb 15;18(1):66

140. McClung MR, Ebetino FH. History of risedronate. Bone. 2020 Aug;137:115407

141. 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. 2016;27(9):2835-

142. Miller PD. Denosumab: Anti-RANKL antibody. Curr Osteoporos Rep. 2009;7(1):18-22.

143. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. Osteoporos Int. 2015;26(12):2773-2783.

144. Leder BZ, Tsai JN, Neer RM, Uihlein A V., Wallace PM, Burnett-Bowie SAM. Response to Therapy With Teriparatide, Denosumab, or Both in Postmenopausal Women in the DATA (Denosumab and Teriparatide Administration) Study Randomized Controlled Trial. Journal Clin Densitom 2016 Jul-Sep;19(3):346-51

145. Jamal SA, Ljunggren Ö, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. J Bone Miner Res. 2011;26(8):1829-1835.

146. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr;96(4):972-80

147. Farinola N, Kanjanapan Y. Denosumab-induced hypocalcaemia in high bone turnover states of malignancy and secondary hyperparathyroidism from renal failure. Intern Med J. 2013;43(11):1243-1246.

148. Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF. Hypocalcemia Post Denosumab in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 4-5. Am J Nephrol. 2015;41(2):129-137.

149. Lambe G, Malvathu R, Thomas HM, Graves A. Hypocalcaemic tetany occurring post a single denosumab dose in a patient with stage 4 chronic kidney disease, followed by calcium- and calcitriol-induced hypercalcaemia. Nephrology. 2015;20(8):583-584.

150. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. J BMR A Single-Dose Study of Denosumab in Patients With Various Degrees of Renal Impairment. 2012;27(7):1471-1479.

151. Festuccia FR, Jafari MT, Moioli A, et al. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic hemodialysed patients. J Nephrol. 2017;30(2):271-279.

152. Monge Rafael P, Martin de Francisco AL, Fernández-Fresnedo G. Denosumab y enfermedad renal crónica avanzada: hipocalcemia severa con riesgo vital. Nefrologia. 2018;38(1):97-98.

153. Hiramatsu R, Ubara Y, Sawa N, et al. Denosumab for low bone mass in hemodialysis patients: A noncontrolled trial. Am J Kidney Dis. 2015;66(1):175-177.

154. Lloret MJ, Jørgensen HS, Evenepoel P. Denosumab-induced hypocalcemia in patients treated with dialysis: an avoidable complication? Clin Kidney J. 2024 Mar 13;17(3):sfae048

155. Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C, et al. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. J Bone Miner Res. 2014;29(2):450-457.

156. Ueki K, Yamada S, Tsuchimoto A, et al. Rapid progression of vascular and soft tissue calcification while being managed for severe and persistent hypocalcemia induced by denosumab treatment in a patient with multiple myeloma and chronic kidney disease. Intern Med. 2015;54(20):2637-2642.

157. Chen CL, Chen NC, Hsu CY, et al. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(7):2426-2432.

158. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, Abrahamsen B, McCloskey E, Hofbauer LC, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Pepe J, Palermo A, Langdahl B. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Oct 26: dgaa756

159. Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon: A Narrative Review. J Clin Med. 2021 Jan 4;10(1):152

160. Kazama JJ. Chronic kidney disease and fragility fracture. Clin Exp Nephrol. 2017;21(S1):46-52.

161. Miller PD. Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management. Am J Kidney Dis. 2014;64(2):290-304.

163. Renal Osteodystrophy: An Individual Management Approach. NCT02440581

164. Salam SN, Eastell R, Khwaja A. Fragility fractures and osteoporosis in CKD: Pathophysiology and diagnostic methods. Am J Kidney Dis. 2014;63(6):1049-1059.

165. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, 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):1434-1441.

166. Leder BZ, Tsai JN, Jiang LA, Lee H. Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide Follow-up study (DATA-Follow-up). Bone. 2017;98:54-58.

167. Miller PD, Lewiecki EM, Krohn K, Schwartz E. Teriparatide: Label changes and identifying patients for long-term use. Cleve Clin J Med. 2021 Sep 1;88(9):489-493.

168. Krege JH, Gilsenan AW, Komacko JL, Kellier-Steele N. Teriparatide and Osteosarcoma Risk: History, Science, Elimination of Boxed Warning, and Other Label Updates. JBMR Plus. 2022 Aug 14;6(9):e10665.

169. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. Osteoporos Int. 2007;18(1):59-68.

170. Nishikawa A, Yoshiki F, Taketsuna M, Kajimoto K, Enomoto H. Safety and effectiveness of daily teriparatide for osteoporosis in patients with severe stages of chronic kidney disease: post hoc analysis of a postmarketing observational study. Clin Interv Aging. 2016; 11:1653-1659.

171. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. Osteoporos Int. 2016;27(4):1441-1450.

172. Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M. Treatment of Hemodialysis-Associated Adynamic Bone Disease with Teriparatide (PTH1-34): A Pilot Study. Kidney Blood Press Res. 2010;33(3):221-226.

173. Giamalis P, Economidou D, Dimitriadis C, Memmos D, Papagianni A, Efstratiadis G. Treatment of adynamic bone disease in a haemodialysis patient with teriparatide. Clin Kidney J. 2015;8(2):188-190.

174. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(7):722-733.

176. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. N Engl J Med. 2014;370(5):412-420.

177. Rosen CJ. Romosozumab – Promising or Practice Changing? N Engl J Med. 2017;377(15):NEJMe1711298.

178. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016;375(16):1532-1543.

179. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017;377:1417-1427.

180. Moe SM, Chen NX, Newman CL, et al. Anti-sclerostin antibody treatment in a rat model of progressive renal osteodystrophy. J Bone Miner Res. 2015;30(3):499-509.

181. Sato M, Inaba M, Yamada S, Emoto M, Ohno Y, Tsujimoto Y. Efficacy of romosozumab in patients with osteoporosis on maintenance hemodialysis in Japan; an observational study. J Bone Miner Metab. 2021 Nov;39(6):1082-1090

182. Asadipooya K, Weinstock A. Cardiovascular Outcomes of Romosozumab and Protective Role of Alendronate. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Jul;39(7):1343-1350

183. Masuda S, Fukasawa T, Matsuda S, Yoshida S, Kawakami K. Comparative effectiveness and cardiovascular safety of romosozumab versus teriparatide in patients with osteoporosis: a population-based cohort study. Osteoporos Int. 2024 Sep 25

184. Anantharaman P, Schmidt RJ. Sexual Function in Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2007;14(2):119-125.

185. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, 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):637-645.

186. Haghverdi F, Farbodara T, Mortaji S, Soltani P, Saidi N. Effect of raloxifene on parathyroid hormone in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women with chronic kidney disease stage 5. Iran J Kidney Dis. 2014;8(6):461-466.

187. Hernández E, Valera R, Alonzo E, et al. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. Kidney Int. 2003;63(6):2269-2274.

188. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE. The Effect of Raloxifene Treatment in Postmenopausal Women with CKD. J Am Soc Nephrol. 2008;19(7):1430-1438.

189. Eriguchi R, Umakoshi J, Miura S, Sato Y. Raloxifene ameliorates progressive bone loss in postmenopausal dialysis patients with controlled parathyroid hormone levels. Clin Nephrol. 2009;72(6):423-429.

190. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2014;87(4):846-856.

191. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, Young B, Kestenbaum B. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2007;18(8):2401-2407.

192. Lu K-C, Ma W-Y, Yu J-C, Wu C-C, Chu P. Bone turnover markers predict changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76(5):634-642.

193. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, et al. Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(1):90-97.

194. Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics – Fooling the calcium receptor. Lancet. 2005;365(9478):2237-2239.

195. Negri AL, Ayus JC. Hyponatremia and bone disease. Rev Endocr Metab Disord. 2017 Mar;18(1):67-78

196. Levy RV, McMahon DJ, Agarwal S, Dempster D, Zhou H, Misof BM, Guo XE, Kamanda-Kosseh M, Aponte MA, Reidy K, Kumar J, Fusaro M, Brown DD, Melamed ML, Nickolas TL. Comprehensive Associations between Acidosis and the Skeleton in Patients with Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2023 Apr 1;34(4):668-681

198. O´Sullivan S, Grey A. Adverse skeletal effects of drugs – Beyond glucocorticoids. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(1):12-22.

199. Fusaro M, Pereira L, Bover J. Current and Emerging Markers and Tools Used in the Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Non-Dialysis Adult Patients. J Clin Med. 2023 Sep 30;12(19):6306

200. Bover J, Ureña-Torres P, Cozzolino M, Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C. The Non-invasive Diagnosis of Bone Disorders in CKD. Calcif Tissue Int. 2021 Apr;108(4):512-527

202. Hara T, Hijikata Y, Matsubara Y, Watanabe N. Pharmacological interventions versus placebo, no treatment or usual care for osteoporosis in people with chronic kidney disease stages 3-5D. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jul 7;7(7):CD013424

203. Bergner R. Bisphosphonate therapy in renal osteodystrophy – A review. J Nephrol. 2013;26(3):450-455.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/osteoporosis-en-la-enfermedad-renal-cronica-tratamiento/