

Osteoporosis en la Enfermedad Renal Crónica. Tratamiento

Jordi Bover^a, Iara Da Silva^a, Víctor López-Báez^b

^a Servicio de Nefrología, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona

^b Fundació Puigvert. Barcelona

Fecha actualización: 29/08/2021

TEXTO COMPLETO

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 y sus consecuencias [1] [2] [3] [4]. Hemos descrito que la ERC y las alteraciones del metabolismo óseo-mineral (CKD-MBD por su acrónimo inglés) están también asociadas a un envejecimiento acelerado [5] 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 [6] [7] [8].

Por otra parte, en la primera parte de esta revisión [1] hemos mostrado que, especialmente en estadios tempranos de ERC sin anormalidades bioquímicas importantes de CKD-MBD, el riesgo de fractura podría estar más condicionado por la OP “primaria” (postmenopáusica y senil) que por la propia “osteodistrofia renal” (ODR). De hecho, la incidencia de fracturas no parece haber disminuido en los últimos años a pesar de las evidentes mejorías en el tratamiento del hiperparatiroidismo y/o la hiperfosfatemia [9]. Aunque existen datos que muestran que corregir dichas alteraciones puede disminuir el riesgo de fractura [10] los estudios no son suficientes y es necesario valorar el resto de factores de riesgo a los que está sometida esta población. Por todo ello, insistimos en que el nefrólogo no puede obviar la importancia de la valoración del riesgo de fractura, tal como se recomienda para la población general [1] [2].

Si bien las guías clínicas abordan este tema [11] [12] (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) $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [11] 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) [13] [14] (Tabla 1) y afirman que la incapacidad de biopsiar no debería impedir el uso de terapias antiresortivas, al menos en algunos pacientes [13] [14] 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 [15] [16] [17] [18].

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 [15] [16] [19].

Medidas generales no farmacológicas

El objetivo final en el tratamiento de la OP es la prevención de las fracturas y sus consecuencias [20]. 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) [21]. 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 [22] [23]. 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) [20] [22] [23] [24]. Osteoporosis y sarcopenia (osteosarcopenia) es una asociación bien documentada en pacientes frágiles [25]. Otras acciones importantes son corregir déficits visuales y auditivos, así como adecuar el entorno físico [22] [25] [26] [27]. 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 [23]. Todas estas acciones deberían ser también implementadas en pacientes con ERC [5].

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 [26]. La deficiencia de calcio puede predisponer a largo plazo a OP pero es un error creer que la pérdida de DMO relacionada con la edad o la menopausia puede evitarse simplemente con el suplemento de calcio [27] [28] [29] [30]. Es más, los suplementos aislados de calcio (sin vitamina D) podrían incluso aumentar el riesgo de fractura de cadera [30]. 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] [5] [22] [27] [29] [31] [32]. El consumo de un aporte excesivo de calcio exógeno en adultos puede ser especialmente perjudicial en pacientes con ERC (o ERC “oculta”) [13] [33] [34] especialmente en presencia de hipercalcemia, hipoparatiroidismo relativo (PTH normal o baja en ERC), EOA, pacientes tratados con warfarina y/o con calcificaciones cardiovasculares [11] [13]. Por ello, un enfoque razonable es alentar preferiblemente como primera medida un consumo apropiado de calcio en la dieta [35] [36] [37], exposición solar diaria prudente y no utilizar rutinariamente la suplementación farmacológica [13] [22] [26] [33] [34] [36], ni los captadores cálcicos [10]. Las dosis recomendadas para la población general estarían en torno a los 1000-1200 mg/día [36] (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 [9] [13] [33] [34].

La sobrecarga de fósforo (con efectos directos e indirectos sobre la fragilidad ósea) [4] [38] también debería evitarse en pacientes con ERC, sobre todo el fósforo procedente de alimentos procesados, fácilmente absorbible [13]. El uso de captadores de fósforo basados en calcio se ha asociado a un aumento de la progresión de calcificaciones vasculares [13] [39] aunque su restricción no ha demostrado definitivamente un aumento de supervivencia [40]. Sin embargo, trabajos recientes prospectivos como COSMOS [41] [42], metanálisis [43] [44] y las nuevas guías KDIGO 2017 [13], 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 [13] [45] [46] [47]. 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 [12] [48] [49]. Las dosis recomendadas para la población general están en torno a las 600-800 UI/día [36] (Tabla 3) y de unas 1.000 UI/día para pacientes con OP. 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] [30] [50].

Estos suplementos [incluido el calcifediol (calcidiol), frecuentemente utilizado en España] se deben administrar a dosis bajas con monitorización frecuente de calcio y fósforo. 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 [36] [49] [51] [52] [53]. 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 [54]. 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 recientemente 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 [55] [56] y que la corrección del déficit de vitamina D también es necesaria para prevenir casos, no infrecuentes, de osteomalacia [57] (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] [57] [58].

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 [13] [14] [45] [46]. Los derivados de la vitamina D son los únicos fármacos indicados específicamente para el control del hiperparatiroidismo secundario antes del inicio de diálisis [59] [60] se han asociado a un aumento de supervivencia [61] [62] y se sugiere usarlos de modo juicioso para evitar hipercalcemia, hiperfosfatemia o una excesiva supresión de la PTH [12] [63] [5] [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 [22] [65].

Fármacos antiresortivos para el tratamiento de la OP Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son análogos estructurales del pirofosfato inorgánico, regulador de remodelación ósea [66] (Tabla 4). Por ello, los bisfosfonatos tienen una alta afinidad por el hueso al unirse a los cristales de hidroxapatita (con una vida media variable en el esqueleto que podría ser de hasta 10 años) [66] [67]. Frenan la resorción ósea al inhibir la actividad de los osteoclastos y, por distintos mecanismos, inducen apoptosis de todas las células óseas [66] [68].

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 [69] [70] [71] [72]. 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 [11]. 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 [73]. 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 [11] (Tabla 1). Finalmente, en ERC estadios 4-5D se sugería investigación adicional con una biopsia ósea antes de terapia con agentes antiresortivos [11].

Hoy sabemos que con el deterioro de la función renal, la prevalencia de "OP" aumenta [74] 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 [15] [16] [17]. Los bisfosfonatos parecen prevenir la pérdida de DMO en la ERC [75] [76] [77] pero no han probado su efectividad en la reducción del riesgo de fracturas por lo que se aconseja un uso prudente e individualizado [2] [15] [16] [17] [73] [78]. La firma de un consentimiento informado podría ser necesario cuando se considera su uso fuera de las recomendaciones de ficha técnica [15] [16] [17].

Las guías para la población general (aplicables a pacientes con ERC leve sin alteraciones significativas del metabolismo mineral) [5] [22] proponen iniciar tratamiento con bisfosfonatos orales en situaciones como las indicadas en la (Tabla 5). Por otra parte, también en la población general, se indica reevaluar el riesgo de fractura por DMO 2 ó 3 años tras el inicio del tratamiento. En un reciente trabajo de consenso [22] FRAX® + DMO son también considerados conjuntamente como objetivos adecuados. Los pacientes que están recibiendo bisfosfonatos y que ya no presentan un alto riesgo de fractura son potenciales candidatos a “vacaciones terapéuticas” [21] [22] [79]. Por el contrario, en aquellos pacientes con una DMO con T menor -2.0 en cuello femoral, o antecedentes familiares de fractura por fragilidad, los bisfosfonatos orales se podrían extender hasta 10 años, dado que el beneficio sería probablemente mayor que los riesgos asociados [22] [79]. Si tras ese periodo la situación de riesgo perdura estaría indicada la transición a otro fármaco (terapia secuencial) [22] [17].

El motivo de estas limitaciones temporales está vinculado fundamentalmente a dos efectos adversos, la osteonecrosis de mandíbula (ONM) y las fracturas atípicas de fémur (subtrocantéreas-diafisarias). Además de una predisposición individual, se han asociado a la comorbilidad (principalmente neoplásica), uso de vía endovenosa (i.e. zoledronato), altas dosis, exposición prolongada o coadministración con glucocorticoides [79] [80] [81]. El riesgo de ONM se estima en 1/10.000 y menor 1-100.000 pacientes-año [22] [23] [80] y se asocia además a pobre higiene bucal, historia de procedimientos dentales y al uso de dentadura postiza [66]. El riesgo de fracturas atípicas de fémur parece estar más asociado a una predisposición individual en pacientes con OP que propiamente con el tratamiento dada la falta de asociación con dosis acumuladas [22] [81] [82]. En población general se ha calculado que para cada fractura atípica acontecida en un paciente tratado, se habrían evitado unas 50-100 fracturas de cadera, centenares de fracturas vertebrales y no vertebrales y, consecuentemente, el incremento de mortalidad asociada a las mismas [22] [23].

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 [66] [83] [84]. Al menos en población general, se ha demostrado que el beneficio de disminuir las fracturas supera este riesgo potencial [79]. De todos modos, en perros tratados con altas dosis de bisfosfonatos se ha observado un incremento de microfracturas [85] 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 [86]. Sin embargo, biopsias de cresta ilíaca realizadas tras 5-10 años de tratamiento no parecen mostrar sobreesupresión del remodelado óseo [87] [88] [89] o, en otros trabajos, no se ha observado aumento de microfracturas [90] [91]. 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 [92]. 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, malnutrición) serían las responsables del incremento del riesgo de fractura apreciado [15] [93].

Merecen consideración las respuestas positivas (aunque no constantes) al tratamiento con teriparatide (anabolizante) en pacientes con fractura de fémur atípica previamente tratados con bisfosfonatos. 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 diez años [79] [88] queda pendiente valorar el riesgo/beneficio del uso extendido en pacientes de bajo riesgo o pacientes con ERC [5] [94].

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 [95] [96]. 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 [75] [76]. Sólo recientemente se ha descrito un discreto incremento de riesgo de progresión de la ERC con el uso de bisfosfonatos en una cohorte binacional [97]. Dado que los bisfosfonatos pueden potencialmente acumularse en el hueso de los pacientes con ERC avanzada [98] [99] (Tabla 4), las KDIGO 2009 sugerían la práctica previa de una biopsia ósea antes de su uso en ERC 4-5 (Tabla 1) [11]. Como se comenta en las KDIGO 2017, esta afirmación se sustentó en un estudio transversal de 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 EOA [98]. Además, Coco et al, mostraron que 6/6 pacientes con trasplante renal funcionante 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 [100]. Adicionalmente, sólo 14/72 pacientes fueron biopsiados, por lo que es difícil extrapolar estos datos. Actualmente la prevalencia de EOA está en aumento [63] [98] [101] e incluso podría preceder a la enfermedad de alto recambio durante la evolución de la ERC [102] [103]. El envejecimiento, la

diabetes, la sobrecarga de calcio, la malnutrición, la inflamación y el hipoparatiroidismo relativo (niveles de PTH bajos o relativamente bajos) son factores de riesgo de EOA que deberían tenerse en cuenta antes de la indicación de bifosfonatos [63] [98] [104]. De hecho, todos ellos tienen advertencias o contraindicaciones respecto a su uso en pacientes con ERC con aclaramientos de creatinina < 30-35 ml/min) por lo que, como se ha comentado, se debería valorar el consentimiento informado formal del paciente en usos fuera de ficha técnica [15] [16].

Sin embargo, desde las guías KDIGO 2009 [11] diversos análisis han demostrado que la DMO sí predice el riesgo de fractura en pacientes con ERC [105] [106] [107] [108]. 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 [75] [76] (Tabla 6). Por ello, al menos en ausencia de anomalías 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] [13] [14] [75] [76]. De este modo, en la actualización de las KDIGO 2017 [13] (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 [13]. 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 [15] [93].

Así, la “dificultad” de practicar y diagnosticar histomorfométricamente una biopsia no justificaría el nihilismo terapéutico en pacientes con un alto riesgo de fractura [13]. 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 [78] (Tabla 6). Este último aspecto es también a considerar dada la importante relación hueso-vaso [109] [110] [111] y su potencial efecto incluso beneficioso [112]. 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 [113] [114].

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 [115] [116] (Tabla 4). DMab es útil para la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en la población general [115] [117] [118]. DMab no depende de la función renal para su metabolismo o excreción 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 [22] [119]. DMab ha sido raramente asociado con fracturas atípicas, terminando el efecto del fármaco al cesar su administración [22].

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 [119] (Tabla 4). No obstante, algunos estudios han mostrado que el DMab puede inducir hipocalcemia, especialmente en pacientes con ERC y pacientes en hemodiálisis con alto recambio óseo subyacente [120] [121] [122] [123]. Este efecto potencial es importante y ocasionalmente grave [124] [125] especialmente en la primera y segunda semana, debiéndose prestar especial atención en aquellos pacientes de riesgo o que estén recibiendo concomitantemente cinacalcet [126] (posible también con etelcalcetida). 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 plasmático de modo más frecuente y realizarse una reposición más intensa, temporal, de calcio y vitamina D (nativa y/o calcitriol) [120] [121]. También se han descrito hipercalcemias de “rebote” tras largos períodos de tratamiento con DMab, atribuida a un aumento de la actividad osteoclástica tras su supresión, pero también a la administración previa de calcio-vitamina D [122]. La progresión de calcificación aórtica y eventos cardiovasculares, con excepciones puntuales, no ha mostrado diferencias entre DMab y placebo [127] [128]. Finalmente, 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)] [124] ya que cada sesión procuraría un cierto balance positivo de calcio. 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 [124]. En cualquier caso, tras la interrupción del tratamiento se produce una pérdida ósea que puede ser rápida, por lo que se debería valorar una terapia secuencial con otro fármaco para sostener el beneficio obtenido en la DMO [22] [26].

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, T-score mayor de 1000 pg/mL, T-score menor de -1.0 y dolor óseo, no candidatos a cirugía, Chen et al [129] fuera de ficha técnica, describieron los efectos de DMab, calcitriol, captore 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 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) [129]. Otra experiencia más prolongada [124] describe retrospectivamente 12 pacientes osteoporóticos en hemodiálisis que recibieron DMab a dosis habituales. Tras 24 meses de seguimiento, observaron también mejoría de parámetros de metabolismo óseo y del T-score, aunque éste sólo fue medido por ultrasonidos de falanges.

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] [130] 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 [73] (PTH y fosfatasas alcalinas significativamente elevadas), probablemente espaciando las dosis y/o limitando la duración del tratamiento [73] [131]. DMab podría extenderse a estadios de ERC más avanzados (i.e. ERC 4 o incluso 5), con especial control de la calcemia. Ensayos clínicos (i.e. con DMab o alendronato en ERC avanzada y diálisis (NCT01464931, NCT02792413, NCT02440581-) 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] [130] [132].

Fármacos anabólicos para el tratamiento de la OP Teriparatide

El teriparatide (Tabla 4) está aprobado como terapia osteoformadora (anabólica) para la OP postmenopáusica, esteroidea y en el varón con elevado riesgo de fractura (i.e. dos o más fracturas vertebrales) [22] [27] [133]. Actúa incrementando la formación ósea, por la exposición de forma intermitente a la PTH, particularmente en el hueso trabecular. Una importante limitación es el elevado coste (la alternativa más cara). Por otra parte, se ha observado una disminución gradual de la masa ósea tras retirar teriparatide que se puede mitigar continuando la terapia con un bisfosfonato [21] [134]. Otra limitación es que no se puede administrar por periodos superiores a 24 meses (Tabla 4).

Comparado con placebo, teriparatide 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 [135] (Tabla 6). Aunque por ficha técnica su uso es restringido en ERC moderada y contraindicado en ERC severa, un análisis post-hoc reciente incluyó mujeres japonesas con OP, ERC estadios 4-5 y alto riesgo de fractura (82% tenían una fractura previa), observándose que teriparatide subcutáneo 20 µg/día durante 24 meses parecía ser efectivo (aumento de DMO y biomarcadores) [136]. En algunos casos se ha descrito un incremento del recambio óseo en pacientes con EOA confirmada por biopsia ósea [63] [137] [138]. Hasta el momento no hay experiencia con abaloparatide o el recombinante humano de PTH Natpara® en pacientes con ERC [139]. Recientemente ha sido descrito que el uso de 56,5 µg de teriparatide, 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 [140].

Independientemente de teriparatide, 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] [63]. 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.

Romozumab

Romozumab (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 (a diferencia de los agentes osteoanabólicos clásicos) [141] [142]. Estudios clínicos han mostrado mejoría importante en la DMO en columna y cadera [141] [143] [144]. Un estudio reciente en mujeres postmenopáusicas con muy alto riesgo de fractura mostró que el tratamiento secuencial con RMab mensual durante 12 meses seguido de alendronato semanal redundó en un menor riesgo de fractura que el tratamiento con alendronato semanal solo [144]. Sin embargo 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 [142] [143]

[144]. 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 es insuficiente para aconsejar su uso [145]. 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).

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 [27]. La menopausia precoz (o hipogonadismo prematuro) es más frecuente en mujeres con ERC [146] por lo que estas pacientes representan una población especial de alto riesgo.

Raloxifeno es un SERM sin el riesgo carcinogénico de la terapia estrogénica clásica (incluso descrito como protector de cáncer de mama) y es una alternativa en la osteoporosis postmenopáusica [147] [148] [149]. Ha demostrado mejorar la DMO y disminuir el riesgo de fracturas vertebrales pero no las de cadera [147] [150]. 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 [149] [151] (Tabla 4).

Es importante considerar que raloxifeno podría jugar un papel interesante en terapias secuenciales de la mujer con OP [30] [31]. 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 (Tabla 6)..

Cinacalcet y paratiroidectomía

Además del efecto beneficioso de cinacalcet sobre la ODR [152] un análisis secundario preespecificado del estudio EVOLVE evaluó la aparición de fracturas clínicas en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario [10]. 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) [10]. 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”, también se ha descrito que la paratiroidectomía quirúrgica disminuye el recambio óseo, mejora la DMO y reduce el riesgo de fractura en pacientes en diálisis [4] [153] [154], pero en estos estudios existen numerosos sesgos por indicación y la intervención no está exenta de riesgos [155].

Calcilíticos

No existen todavía en el mercado agentes inhibidores del receptor-sensor de calcio (a diferencia de agonistas como cinacalcet) [156]. 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. 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 [157].

Conclusión

En la publicación de la primera parte de esta revisión [1], se hizo mención a que las nuevas guías sugieren, con cierta ambigüedad, valorar el riesgo de fractura (i.e. DMO) siempre que los resultados puedan afectar decisiones terapéuticas. Si bien el efecto de diferentes fármacos sobre la DMO en población general no se puede equiparar en términos de eficacia a pacientes con ERC, en esta segunda parte de la revisión sobre OP en la ERC hemos enfatizado que, en los últimos años, se han obtenido resultados que sugieren que los fármacos que se utilizan para el manejo de la OP en la población general podrían ser utilizados en la ERC tras un análisis individualizado de estos pacientes.

Consecuentemente, en pacientes con ERC estadios 1-3, sin alteraciones bioquímicas evidentes, la prevención de fracturas no debería diferir de los protocolos destinados a la población general. Se recomienda un contenido adecuado de calcio en 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. Los antiresortivos también podrían usarse en estadios más avanzados en pacientes seleccionados (Tabla 5) o como mínimo en pacientes con fracturas clínicas o morfométricas previas (prueba de fragilidad ósea) y/o muy elevado riesgo de fractura, siempre y cuando se considere que una EAO es poco probable (Tabla 5). Al no eliminarse por vía renal, DMab sería una alternativa más segura en presencia de ERC manifiesta y su utilización obliga a un control adecuado de la calcemia y replección con vitamina D. Teriparatide sería seguro y potencialmente efectivo durante un máximo de 24 meses en pacientes paratiroidectomizados y/o con alta sospecha de EOA. Por último, raloxifeno podría considerarse en pacientes postmenopáusicas con ERC sin riesgo de tromboembolismo ni clínica climatérica importante, quedando el tratamiento estrogénico limitado a la menopausia precoz, por tiempo limitado y con indicación ginecológica. Sin embargo, es indudable la necesidad de incluir pacientes con ERC (con y sin CKD-MBD) en futuros ensayos clínicos antes de poder extender ampliamente el uso de estos tratamientos, dado que la mayoría de estudios realizados hasta ahora no han sido consistentes, tienen sesgos importantes y un bajo grado de evidencia [78] [99] [130] [158].

TABLAS

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	Razonamientos y 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. 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 antirresortiva 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 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 anomalías 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 la 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 anomalías 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 la 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 antirresortivas u otros tratamientos para la OP se extienden de la ERC estadio 3 a la ERC estadios 3a-5D solamente si el conocimiento del tipo de osteodistrofia renal pudiera afectar decisiones terapéuticas
En pacientes con ERC estadio 4-5D con anomalías bioquímicas de CKD-MBD y DMO disminuida y/o fracturas por fragilidad, sugerimos investigación adicional con una biopsia ósea antes del tratamiento con agentes antirresortivos (guía 4.3.4, evidencia 2C)		Ídem

Adaptado de KDIGO 2017²⁹, Covic et al.³ e Isakova et al.³¹.

Tabla 1.

Tabla 2 – Medidas generales no farmacológicas en el tratamiento de pacientes con osteoporosis
<p>Dieta adecuada</p> <p>Aumento de la actividad física general</p> <p>Ejercicio relacionado con mantenimiento de equilibrio (yoga, taichí, baile...)</p> <p>Disminuir (o evitar) la ingesta de alcohol</p> <p>Abstinencia tabáquica</p> <p>Prevención de caídas:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (evitar desorden, alfombras, superficies deslizantes, etc.)

Tabla 2.

Tabla 3 – Ingesta alimentaria de referencia para calcio y vitamina D en adultos (según edad y sexo) para la población general				
Grupo (según edad y sexo)	Calcio		Vitamina D	
	Cantidad recomendada diaria (mg/día) (cubre necesidades de $\geq 97,5\%$ de la población)	Límite superior (mg/día) ^a	Cantidad recomendada diaria (UI/día) (cubre necesidades de $\geq 97,5\%$ de la población)	Límite superior (UI/día) ^a
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.

^a 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^{25,26}. 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^{3,10,25,26}.

Fuente: Institute of Medicine (IOM)²⁸. Adaptado de Ross et al.²⁸.

Tabla 3.

Tabla 4 – Comparación de agentes antirresortivos y anabólicos para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con enfermedad renal crónica	
Características generales	Potenciales ventajas
Agentes antirresortivos	
Bisfosfonatos	
Estructura P-C-P, similar al P-O-P del pirofosfato nativo (análogo del pirofosfato inorgánico)	Barato y fácilmente disponible en todo el mundo
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	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
Al permanecer unidos al hueso tienen efecto residual tras su retirada (ventaja e inconveniente). De hecho, se aconsejan «vacaciones terapéuticas» tras un período de tratamiento	Potencial atenuación de la progresión de la calcificación vascular (beneficios descritos en calcifilaxis)
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 (captoreadores de fósforo, calcio, entre otras)	
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 (p.ej., infecciones del tracto urinario, cutáneas), aunque no se ha descrito mayor incidencia de infecciones oportunistas	
Inyección subcutánea cada 6 meses	
Agentes anabólicos	
Teriparatida	
Secuencia 1-34 N-terminal de la PTH humana recombinante	No aclaramiento renal
Riesgo de hipercalcemia	Aumento de la masa y recambio óseo, no riesgo de EOA; de hecho, es indicación potencial para la EOA
Muy caro (precio cuadruplicado en la última década) y de uso limitado en el tiempo (2 años) por riesgo de osteosarcoma	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
Inyección subcutánea diaria	
Romozumab	
Anticuerpo monoclonal contra la esclerostina	No aclaramiento renal
Aun en estudios en fase III en la población general	Gran aumento de DMO tras cortos períodos de tratamiento
Potenciales efectos indeseables cardiovasculares poco conocidos	Aumento de la masa y recambio óseo, no riesgo de EOA; de hecho, podría ser indicación potencial para la EOA
No aprobado por la FDA	

EOA: enfermedad ósea adinámica; ERC: enfermedad renal crónica; OPG/RANK/RANKL: osteoprotegerina/receptor activador del factor nuclear κ B/ligando del receptor activador of factor nuclear κ B; PTH: hormona paratiroidea.

Tabla 4.

Tabla 5 – Indicaciones de tratamiento con bisfosfonatos en la población general en distintas guías, posiblemente aplicables a pacientes con ERC sin alteraciones significativas del metabolismo mineral y con riesgo de enfermedad ósea dinámica poco probable^a

- a) Pacientes con antecedentes de fractura de cadera o vertebral
- b) Pacientes que presentan una DMO (T-score $\leq -2,5$ 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 $\leq -2,0$) 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 $\geq 3\%$ o una probabilidad a 10 años de fractura osteoporótica $\geq 7,5-20\%$ (según países y basado en FRAX)^{6,7,12,37,118}
- e) En un trabajo reciente se consideraban pacientes con muy alto riesgo de fractura aquellos con T $\leq 2,5$ y una o más fracturas vertebrales moderadas o severas; o una T $\leq 2,0$ y dos o más fracturas vertebrales moderadas o severas, o una fractura de fémur proximal¹³⁰

^a Es sabido que los pacientes con riesgo de EOA son fundamentalmente aquellos en diálisis peritoneal, diabéticos, mayores o malnutridos en los que destaca especialmente la presencia de hipoparatiroidismo relativo (niveles de PTH bajos o relativamente bajos a los esperados para su grado de ERC)⁵². En pacientes en diálisis estos niveles se han establecido indudablemente en valores de PTH intacta $< 2X$, el límite alto de la normalidad para el ensayo utilizado. Por otra parte, la combinación de PTH intacta y fosfatasa alcalina (especialmente su fracción ósea) proporciona el mayor poder predictivo para el diagnóstico diferencial entre enfermedad ósea de alto o bajo recambio en otros casos (p.ej., PTH < 200 pg/ml y fosfatasa alcalina ósea < 20 ng/ml)^{4,47,52}. En estos pacientes no estaría indicado el uso de agentes antirresorptivos y se debería valorar la posibilidad de una biopsia ósea antes de indicarlos (o para indicar un tratamiento anabólico), al igual que ante una sospecha de osteomalacia (mencionada en el texto) o posibles intoxicaciones por aluminio u otros metales.

Tabla 5.

Estudio	N	Estado ERC y parámetros CKD-MBD	Técnica de Evaluación Ósea	Rama 1	Rama 2	t	Tratamiento coadyuvante	Resultados
BIOSFONATO VS PLACEBO								
Jamal, 2007 USA	581 Mujeres 75 a fcos	3 CIC (C-G) < 45 ml/min PTH 35.8 pg/ml Ca, P, AP Normal	DMO (g/cm ²) Columna lumbar, cuello femoral y cadera	Alendronato 5 mg, aumentando a 10 mg en 24 meses	Placebo	36 m	Calcio elemental 500 mg/día y Vitamina D 250 UI si necesario	Aumento DMO en cadera [5.6% (95% IC 4.8-6.5) en < 45 ml/min vs. 4.8% (95% IC 4.6-5) en > 45 ml/min, p=0.04]. Aumento DMO en cuello femoral 5% (95% IC 4.5-5). Aumento 6.5 a 5.5% en DMO columna en el mismo grado que los pacientes sin afectación renal. Disminuyó el riesgo de fractura clínica (OR 0.78 (95% IC 0.51-1.2)) vs OR 0.80 (95% IC 0.20-0.93) el riesgo de fractura de columna (OR 0.72 (95% IC 0.31-1.71) vs OR 0.50 (95% IC 0.32-0.76)) en el mismo grado que los pacientes sin afectación renal (superior o inferior a 45 ml/min). No se objetivaron diferencias en efectos adversos.
Toussaint, 2010 Australia	51 85% hombres 63 a fcos	3 y 4 CIC > 34 a 1.4 < 45 ml/min PTH 153 pg/ml	DMO (g/cm ²) Columna lumbar y cuello femoral (T-score y Z-score)	Alendronato 70 mg semanal	Placebo	18 m	Cuarentas del P y suplementos de Vitamina D permitted	Aumento en la DMO [columna lumbar: +0.3 (95% IC 0.03-0.68) p=0.04] DMO femoral similar en ambas ramas. Tendencia a la mejora de la velocidad de onda de pulso (p=0.07). No diferencias en progresión de calcificación vascular.
RALOXIFENO VS PLACEBO								
Higbardi, 2011 Iran	60 Mujeres 64 a fcos	5 y 50 Ca 9.2, P 5.2 mg/dl PTH 510 pg/ml, AP 445 U/L	DMO (mg/cm ²) Columna lumbar y femoral (T-score)	Raloxifeno 60 mg/día	Placebo	8 m	No reportado	Mejora la DMO (columna lumbar: +2% p=0.01) sin efectos adversos. No tiene efecto en el control del hipoparatiroidismo
Hernández, 2003 Venezuela	50 Mujeres 63 a fcos	50 Ca 9.3, P 5.1 mg/dl PTH 340 pg/ml	DMO (g/cm ²) Cuello femoral y L2-4 (T-score)	Raloxifeno 60 mg/día	Placebo	12 m	No reportado	Aumentó la DMO trabecular en columna lumbar (+2.3 vs -0.3 p=0.01) Disminuyeron los marcadores de reabsorción ósea Disminuyó el LDL-colesterol No diferencias en efectos adversos.
Ishtani, 2006 Multinacional	3483 Mujeres 67 a fcos 1480 Mujeres 67 a fcos	3 CIC 45-59 ml/min 3 - 5 CIC < 45 ml/min Ca y P Normal PTH 33.9 pg/ml	DMO (g/cm ²) Cuello femoral, lumbar y cadera	Raloxifeno 60 o 120 mg/día	Placebo	36 m	Calcio elemental 500 mg/día Vitamina D 400-600 UI	Aumento en la DMO de cadera y columna (el aumento de la DMO en cadera es mayor en aquellos con ERC leve a moderada). Disminuye el riesgo de fractura vertebral en ERC. Efectos adversos similares entre grupos (independiente de la función renal).
TERIPARATIDE VS PLACEBO								
Miller, 2007 USA	648 Mujeres 69 a fcos 83 Mujeres PM	2-3a CIC (C-G) 50-79 ml/min 3a-3b CIC (C-G) 30-49 ml/min Ca y P Normal PTH Normal	DMO (g/cm ²) Cuello femoral y columna lumbar	a) Teriparatide 20 mcg/día b) Teriparatide 40 mcg/día c) Teriparatide 20 o 40 mcg/día	Placebo	21 m	Calcio elemental 1000 mg/día. Vitamina D 400-1200 UI	Aumento en la DMO de columna lumbar y cuello femoral (aunque mayor en columna lumbar), sin influencia del RG en el resultado. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales (FG 50-79 ml/min 4% vs 18% p=0.02; FG 30-49 ml/min 6% vs 24% p=0.05) y no vertebrales (FG 50-79 ml/min 3% vs 7% p=0.01; FG 30-49 ml/min 0%). Se asoció a un aumento de ácido úrico, observado con las dosis de 40 mcg y en los pacientes con afectación moderada de función renal.
DENOSUMAB VS PLACEBO								
Jamal, 2011 Multinacional	2817 Mujeres 75 a fcos 73 Mujeres 80 a fcos	3 CIC (C-G) 30-59 ml/min Ca 9.8 mg/dl; P Normal VD 63 nmol/L; PTH normal 4 CIC (C-G) 15-29 ml/min Ca 9.9 mg/dl; P normal VD 61.6 nmol/L; PTH normal	DMO (g/cm ²) Cuello femoral, lumbar y cadera (T-score)	Denosumab 60 mcg/6 meses	Placebo	36 m	No reportado	Aumento de la DMO independiente de la función renal. [En ERC estado 3 es efectivo en reducir el riesgo de fracturas vertebrales (36 vs 52) (OR 0.38) (95% IC 0.24-0.58)] sin asociarse a un incremento en los efectos adversos. [En ERC estado 4 no beneficios en disminuir fracturas vertebrales (1 vs 3) (OR 0.31) (95% IC 0.01 a 5.68)] y no vertebrales (1 vs 2) (OR 0.51) (95% IC 0.04 a 7.26), pero baja potencia estadística por el bajo tamaño muestral. Efectos adversos similares entre grupos independiente de la función renal.

Tabla 6.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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. Nefrología. 2018 (en prensa)
- 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
- 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.
- 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. 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*. 2017 pii: S2213-8587(17)30310-8 (online).
[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587\(17\)30310-8.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587(17)30310-8.pdf) (Ultimo acceso 3/3/2017)
6. Desbiens LC et al *NDT* 2020 10.1093/ndt/gfz259
7. Khairallah P et al *NDT* 2020 10.1093/ndt/gfaa068
8. Vilaca T et al *Am J Kidney Dis* 2020 10.1053/j.ajkd.2020.02.450
9. Moe SM, Nickolas TL. Fractures in Patients with CKD: Time for Action. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(11):1929-1931.
10. 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.
11. 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.
12. Torregrosa J-V, Bover J, Cannata Andia J et al, 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. [Pubmed]
13. 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.
14. 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.
15. Evenepoel P *Nephrol Dial Transplant* 2021 10.1093/ndt/gfaa192
16. Casado E et al *Med Clin (Barc)* 2021 10.1016/j.medcli.2021.05.007;
17. Evenepoel P et al *Osteoporos Int* 2021 10.1007/s00198-021-05975-7
18. Torregrosa V et al *Nefrologia* 2021 submitted
19. Naranjo-Hernández A et al *Reumatología Clínica* 2019 10.1016/j.reuma.2018.09.004
20. Komarov FI, Bkarev IN, Smolianitskii AI. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-795.
21. Nogués X, Nolla JM, Casado E, et al. Spanish consensus on treat to target for osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2018;29(2):489-499
22. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp*. 2015;215(9):515-526.
23. 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.
24. 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.

25. Hassan EB, Duque G. Osteosarcopenia: A new geriatric syndrome. *Aust Fam Physician*. 2017;46(11):849-853.
26. 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.
27. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;(Table 1):595-603.
28. Bauer DC. Calcium Supplements and Fracture Prevention. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1537-1543.
29. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture?: systematic review. *BMJ*. 2015;351:h4580
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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. [Pubmed]
36. 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.
37. 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.
38. González-Parra E et al *Nefrologia* 2021 10.1016/j.nefro.2020.05.015
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Cannata-Andía JB, Naves-Díaz M. Phosphorus and survival: key questions that need answers. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):234-236.
43. 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.
44. 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. [Pubmed]

45. 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.
46. 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.
47. Cozzolino M, Ketteler M Expert Opin Pharmacother 201910.1080/14656566.2019.1663826
48. 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.
49. 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.
50. Bover J et al *Clin Kidney J* 202110.1093/ckj/sfab035
51. 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.
52. 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.
53. Molina P, Carrero JJ, Bover J, Chauveau P, Mazzaferro S, Torres PU. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. July 2017; 8(5): 686¿701 [Pubmed]
54. 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. [Pubmed]
55. 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 [Pubmed]
56. 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.
57. 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.
58. Bover J, Ureña P, Aguilar A, et al. Alkaline Phosphatases in the Complex Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders. *Calcif Tissue Int*. February 2018.
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00223-018-0399-z> (ultimo acceso 3/3/2018)
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.

64. 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.
65. 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.
66. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032-1045.
67. Kasting GB, Francis MD. Retention of etidronate in human, dog, and rat. *J Bone Miner Res*. 1992;7(5):513-522.
68. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone*. 2011;49(1):50-55.
69. 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.
70. 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. [Pubmed]
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Lindberg JS, Moe SM. Osteoporosis in end-state renal disease. *Semin Nephrol*. 1999;19(2):115-122.
75. 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.
76. 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).
77. 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. [Pubmed]
78. Wilson LM, Rebold 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.
79. Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(3):107-111.
80. 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.
81. Kharwadkar N, Mayne B, Lawrence JE, Khanduja V. Bisphosphonates and atypical subtrochanteric fractures of the femur. *Bone Jt Res*. 2017;6(3):144-153.
82. 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.

83. 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.
84. 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.
85. Burr DB, Miller L, Grynblas M, et al. Tissue mineralization is increased following 1-year treatment with high doses of bisphosphonates in dogs. *Bone.* 2003;33(6):960-969.
86. 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. [PubMed]
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Hassler N et al *Osteoporos Int* 2015.
93. Haarhaus M et al *Kidney Int* 2021 10.1016/j.kint.2021.04.043.
94. 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. [PubMed]
95. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int.* 2003;64(1):281-289.
96. 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.
97. Robinson DE et al *JBMR* doi.org/10.1002/jbmr.4235
98. 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.
99. Jamal SA, Moyses 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.
100. 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.
101. Cannata-Andía JB, Rodríguez García M, Gómez Alonso C. Osteoporosis and adynamic bone in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2013;26(1):73-80.

102. Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;89(2):289-302.
103. 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.
104. 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.
105. Imori 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.
106. 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.
107. 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.
108. Yencheek 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.
109. Cannata-Andia JB, Roman-Garcia P, Hruska K. The connections between vascular calcification and bone health. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3429-3436.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Torregrosa J V., Durán CE, Barros X, et al. Tratamiento eficaz de la arteriopatía urémica calcificante con bifosfonatos. *Nefrología.* 2012;32(3):329-334.
115. 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-
116. Miller PD. Denosumab: Anti-RANKL antibody. *Curr Osteoporos Rep.* 2009;7(1):18-22.
117. 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.
118. 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 [Pubmed]
119. 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.

120. 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.
121. 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.. [Pubmed]
122. 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.
123. 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.
124. Festuccia FR, Jafari MT, Moioli A, et al. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic hemodialysed patients. *J Nephrol.* 2017;30(2):271-279.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Kazama JJ. Chronic kidney disease and fragility fracture. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(S1):46-52.
131. Miller PD. Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(2):290-304.
132. 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.
133. 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.. [Pubmed]
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.

138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. Rosen CJ. Romosozumab ¿ Promising or Practice Changing? *N Engl J Med.* 2017;377(15):NEJMe1711298.
143. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-1543.
144. 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.
145. 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.
146. Anantharaman P, Schmidt RJ. Sexual Function in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(2):119-125.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics - Fooling the calcium receptor. *Lancet.* 2005;365(9478):2237-2239.

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

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