

Consenso de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana

RESUMEN

Antecedentes: la osteoporosis es un problema de salud pública, se asocia con elevada frecuencia de fracturas y es causa importante de morbilidad y mortalidad.

Objetivo: formular una guía de práctica clínica basada en evidencias para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana.

Método: participaron en la elaboración de la guía once médicos de seis especialidades, con experiencia y juicio clínico en el estudio y tratamiento de la osteoporosis. Las recomendaciones se basaron en los criterios diagnósticos y niveles de evidencia de las guías de tratamiento previamente establecidas, ensayos clínicos controlados y guías estandarizadas para las pacientes con osteoporosis.

Resultados: cada especialista actualizó un tema en específico y estableció la evidencia de los diferentes rubros a tratar, según su campo de experiencia clínica, enriquecida por la opinión de los demás expertos. Toda la evidencia y decisiones se unificaron en el documento aquí expuesto.

Conclusiones: se presentan las recomendaciones establecidas por el grupo de expertos y el nivel de evidencia correspondiente para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en pacientes posmenopáusicas.

Palabras clave: osteoporosis posmenopáusica, densitometría ósea, fractura por fragilidad, antirresortivos, osteoformadores.

Consensus for diagnosis and treatment in mexican women with postmenopausal osteoporosis

ABSTRACT

Background: As a result of an ageing population and an increasing life expectancy, osteoporosis currently represents a public health problem that is associated with a high incidence of fractures and is an important cause of morbidity and mortality.

Objective: To develop an evidence-based Clinical Practice Guideline (CPG) for the diagnosis and treatment of osteoporosis in postmenopausal women, which is applicable to the Mexican population.

Daniel Hugo Peña-Ríos¹
Federico Alfredo Cisneros-Dreinhofer²
María del Pilar De la Peña-Rodríguez³
Pedro Alberto García-Hernández⁴
José Alberto Hernández-Bueno⁵
Salomón Jasqui-Romano⁶
Víctor Manuel Mercado-Cárdenas⁷
Manuel Mirassou-Ortega⁸
Jorge Morales-Torres⁹
Javier Vallejo-Almada¹⁰
Alejandro Vázquez-Alanis¹¹

¹ Internista y reumatólogo, adscrito al Centro Diagnóstico de Osteoporosis. Hospital General del Estado de Sonora, SSA.

² Ortopedista y traumatólogo, Coordinador del servicio de Ortopedia del Hospital Ángeles Metropolitano.

³ Endocrinóloga. Directora del Centro de investigación clínica: Servicios Médicos De la Peña SC. Guadalajara, Jalisco.

⁴ Endocrinólogo. Director del Centro de Osteoporosis del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL.

⁵ Ginecoobstetra. Director de la Clínica de Atención Médica Integral para la Mujer. SC.

⁶ Internista y nefrólogo. Jefe de la clínica de osteoporosis CLIMEDI.

⁷ Ginecoobstetra. Titular de la Clínica Integral de Menopausia. Centro Médico Dalinde.

⁸ Internista. Presidente de la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral.

⁹ Reumatólogo, adscrito al Hospital Aranda de la Parra y al Centro de Investigación Morales-Vargas (CIMOVA).

¹⁰ Ortopedista y traumatólogo. Director del Centro de Ortopedia, Traumatología, Osteoporosis y Dolor Músculo-esquelético, ORTHOZONE.

¹¹ Ginecoobstetra, adscrito a la Clínica de Displasias de Atención Médica Integral para la Mujer SC.

Recibido: 1 de marzo 2015

Aceptado: 5 de junio 2015

Correspondencia

Dr. Daniel Hugo Peña Ríos
Boulevard Juan Navarrete 97-13
83200, Hermosillo, Sonora.
hugopena@infinitem.com.mx

Este artículo debe citarse como

Peña-Ríos DH, Cisneros-Dreinhofer FA, de la Peña-Rodríguez MP, García-Hernández PA, Hernández-Bueno JA, Jasqui-Romano S, Mercado-Cárdenas VM, Mirassou-Ortega M, Morales-Torres J, Vallejo-Almada J, Vázquez-Alanis A. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana. Med Int Méx 2015;31:596-610.

Method: Eleven physicians of six different specialties, who have the expertise and clinical judgment in the study and treatment of osteoporosis, took part in drawing up the CPG. Recommendations were based on the diagnostic criteria and levels of evidence of previously established treatment guidelines, controlled clinical trials, and guidance standards relative to the osteoporotic population.

Results: Each specialist updated a specific topic and established the existing level of evidence on the various topics that were addressed according to his/her field of clinical expertise, enriched by the opinions of the other experts. In the end, all the evidence and the decisions adopted were consolidated in this paper.

Conclusions: The recommendations made by the expert panel and the corresponding level of evidence for the diagnosis and treatment of patients with postmenopausal osteoporosis are herein presented.

Key words: osteoporosis, bone densitometry, fragility fracture, antiresorptives, bone-forming drugs (anabolic agents).

OBJETIVO

Formular una guía de práctica clínica para el diagnóstico de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mexicanas, que le permita al médico de primer contacto o de cualquier especialidad tomar decisiones y seguir los lineamientos en cada caso particular.

JUSTIFICACIÓN

Las guías de práctica clínica de osteoporosis en México ofrecen un marco de referencia para el abordaje de esta enfermedad metabólica ósea crónica, que disminuye la resistencia del esqueleto y cuya evolución predispone a fracturas, además de relacionarse con aumento de la morbilidad, mortalidad y disminución de la esperanza de vida.¹ Es un padecimiento subdiagnosticado, entre otros factores, por la deficiente información que reciben los médicos durante su formación y como consecuencia, no se establece el diagnóstico y tratamiento adecuados. Un aspecto importante es la información hacia

las pacientes, pues los logros tecnológicos y terapéuticos no son suficientes para detener la enfermedad sin el debido apego al tratamiento.

En México se reportó un aumento de 1% anual en la tasa de fracturas de cadera ajustada por edad en pacientes de uno y otro género entre el año 2000 y 2006.²

El estudio LAVOS demostró que las mujeres mexicanas mayores de 50 años de edad tienen prevalencia de osteoporosis en la columna lumbar y el fémur de 17 y 16%, respectivamente, por lo que es necesario tener guías con la mejor evidencia posible para establecer el diagnóstico y tratamiento oportuno, con la finalidad de disminuir el riesgo de fracturas y sus consecuencias.³

Con el aumento en la esperanza de vida de la población mexicana, también se ha incrementado el número de personas mayores de 65 años de edad, quienes son más susceptibles a fracturas por osteoporosis; por lo tanto, es necesaria la detección oportuna de los factores de riesgo

para masa ósea baja y fracturas. La medición de masa ósea se realiza con densitometría central por absorciometría dual de rayos X.⁴

USUARIOS

Personal de salud de primer contacto o de cualquier especialidad interesados en el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

METODOLOGÍA

Conformación del grupo de trabajo

Participaron en la elaboración del documento 11 médicos de diferentes especialidades (internistas, traumatólogos, ortopedistas, ginecoobstetras, endocrinólogos y reumatólogos). Se realizaron dos reuniones en el año 2013 para definir los objetivos de la guía y temas relevantes, y determinar el proceso de recopilación de material actualizado. Se consensuaron los puntos en discusión y se estableció el formato de preguntas clínicas estructuradas para transmitir los conceptos más importantes.

Delimitación de la guía

Por consenso de los expertos participantes se establecieron los temas de interés relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

Desarrollo de la guía

Protocolo de búsqueda

El proceso de búsqueda incluyó: guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis; documentos publicados en idioma inglés o español, que incluyeran mujeres adultas posmenopáusicas. El periodo de búsqueda se realizó entre enero

de 2007 y octubre de 2013, según las guías internacionales que consideraron este lapso para su actualización.

Se seleccionaron las palabras clave o MeSH (*Medical Subject Headings*) "Osteoporosis", "diagnosis" y "Drug therapy" o "treatment" en las bases de datos de *PubMed*, *Cochrane* y sitios web especializados.

Con el proceso de búsqueda sistemática se obtuvieron 731 resultados: 137 guías de práctica clínica, 142 revisiones sistemáticas, 36 metanálisis, 385 ensayos clínicos aleatorizados y 31 controlados.

Desarrollo de evidencias y recomendaciones

Las evidencias y recomendaciones provenientes de otras guías de práctica clínica, utilizadas como referencia, mantuvieron la gradación según la escala original SIGN. En caso contrario, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis crítico de la bibliografía científica, mediante la escala NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), para emitir el nivel de evidencia (NE) y grado de recomendación (GR).

Las evidencias se clasificaron de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas en orden decreciente de acuerdo con el tipo de diseño y la calidad metodológica del estudio.

Alcance de la guía

Esta guía de práctica clínica está dirigida a médicos de primer contacto, especialistas y todo el personal de salud implicado en la atención de pacientes con factores de riesgo, abordaje diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis y mujeres mexicanas posmenopáusicas. Los nuevos resultados de la investigación clínica proporcionarán evidencias actualizadas de esta guía.

ANTECEDENTES

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto que se distingue por deficiente masa ósea y deterioro de la microestructura del hueso, lo que resulta en elevado riesgo de fragilidad y fracturas. En la actualidad se ha introducido el concepto de resistencia ósea, que incluye la cantidad de masa ósea determinada por densitometría y la calidad que, si bien existe, es difícil medirla con métodos actuales.⁵

En México se estima que 70% de las mujeres de 50 años o mayores tienen masa ósea baja (50% con osteopenia y 20% con osteoporosis); este porcentaje, proyectado a la población del año 2025, resultaría en 9,189,991 mujeres con masa ósea baja.⁶ Se ha reportado que la incidencia de fracturas de cadera es de 169 por cada 100,000 mujeres al año. Esto sugiere que el riesgo de fracturas de cadera en mujeres mexicanas de 50 años o mayores será de 8.5% por el resto de su vida.⁷ La prevalencia de fracturas vertebrales morfométricas (detectadas radiográficamente) es de 19.2%.³

Los costos de atención de la osteoporosis y sus complicaciones (fracturas) representan importantes retos para los sistemas de salud, debido al gran número de pacientes que aún con diagnóstico de osteoporosis o fracturas no reciben tratamiento.

Todas las mujeres posmenopáusicas deben evaluarse para identificar los factores de riesgo para osteoporosis (Cuadro 1); esto permitiría establecer si requieren densitometría central. Los principales factores de riesgo son: edad, fracturas por fragilidad después de los 40 años, peso bajo y deficiencia estrogénica de cualquier origen. En estos casos, la densitometría central está plenamente justificada.

Diagnóstico de osteoporosis

La densitometría ósea por absorciometría dual de rayos X (DXA) es el patrón de referencia para:

Cuadro 1. Factores de riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

Mujeres de 65 años de edad o mayores
Deficiencia estrogénica
Antecedente de fractura por fragilidad, incluidas las morfométricas
Peso corporal bajo: menos de 60 kg, IMC menor de 20 kg/m ² o pérdida de peso excesiva (> 10% del peso corporal a los 25 años de edad)
Antecedente familiar de fractura de cadera (familiar de primer grado con diagnóstico de osteoporosis)
Tratamiento con glucocorticoides*
Prescripción de anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de la recaptura de serotonina o inhibidores de aromatasa
Tabaquismo actual
Alcoholismo (más de tres unidades diarias de alcohol, donde la unidad de bebida estándar contiene 10 g de alcohol)
Artritis reumatoide (factor independiente)
Osteoporosis provocada por hipertiroidismo, osteodistrofia renal, hipogonadismo, entre otros

IMC= índice de masa corporal (peso/altura²). Modificado de Kanis 2008 y Babor 2001.^{8,9}

*Pacientes que reciben 5 mg o más de prednisona, o su equivalente por más de tres meses.

- Diagnóstico de osteoporosis establecido en el cuello femoral, la cadera, la columna lumbar (vértebras lumbares 1 a 4) y el radio 33%, que se realiza cuando es imposible la medición en otras regiones, en pacientes obesas o con hiperparatiroidismo.
- Obtener información pronóstica del riesgo de fractura en las diferentes regiones.
- Seguimiento de los cambios de la densitometría mineral ósea que puedan aparecer en las regiones mencionadas a largo plazo, ya sea por la evolución natural de la enfermedad o por efecto del tratamiento.

En México se elaboró una base de datos con pacientes del norte, centro y sur del país, que funciona como población de referencia, sólo con equipo GE®.¹⁰ Otros equipos utilizan como referencia los valores de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III de Estados Unidos.¹¹

¿Cuál es la utilidad de la densitometría ósea en el diagnóstico de osteoporosis?

La densitometría ósea establece el diagnóstico de osteoporosis mediante los criterios de la OMS.

La medición de la densitometría mineral ósea por absorciometría dual de rayos X (DXA) permite:

1. Establecer el diagnóstico de osteoporosis (no su origen) antes de sufrir fracturas.
2. Valorar el riesgo de fracturas y ofrecer tratamiento oportuno.
3. Vigilar la respuesta al tratamiento o valorar el comportamiento de la densitometría mineral ósea sin éste.

El criterio diagnóstico de la OMS de “normalidad” (osteopenia o masa ósea baja, osteoporosis y osteoporosis establecida cuando el paciente sufrió alguna fractura) se basa en el *T-score*, que compara la densitometría mineral ósea (DMO) de una paciente posmenopáusica con una DMO promedio de la población joven de referencia, y se expresa en desviaciones estándar. El criterio puede aplicarse a mujeres posmenopáusicas y hombres de 50 años de edad o mayores, siempre y cuando la DMO pueda medirse por absorciometría dual de rayos X en los sitios mencionados. Los criterios de la OMS no aplican para densitometría periférica ni estudios con ultrasonido.

En mujeres premenopáusicas se utiliza el *Z-score*, que compara la densitometría ósea de una premenopáusica de determinada edad con otra sana de la misma edad. Cuando está por debajo (menos de dos desviaciones estándar) de lo esperado para esa edad, se interpreta como “masa ósea baja” (Cuadro 2).

¿Cómo se mide la densidad mineral ósea?

La densidad mineral ósea (DMO) se mide con un equipo que utiliza la absorciometría dual de

Cuadro 2. Clasificación densitométrica de la osteoporosis según la OMS (2011)¹²

Criterios de la OMS	Valor <i>T-score</i>
Normal	1.00 a < 1.00
Osteopenia o masa ósea baja	< 1.01 a < 2.49
Osteoporosis	< 2.5 o valores menores
Osteoporosis establecida	< 2.5 o valores menores y alguna fractura por fragilidad

rayos X para determinar la cantidad de masa ósea en g/cm², es decir, es una valoración por área de la DMO, ya sea en la cadera, el cuello femoral, la columna lumbar y el radio al 33% (sólo en casos específicos). De acuerdo con esta medición, que se expresa en *T-score*, la DMO se clasifica en desviaciones estándar y establece las categorías diagnósticas de la OMS: normal, osteopenia u osteoporosis.¹³

La principal limitación de la densitometría es la expresión de cambios degenerativos en la columna lumbar, que al igual que la osteoporosis ocurre a medida que el paciente envejece. Estos cambios degenerativos elevan falsamente la densitometría mineral ósea y pueden subestimar el diagnóstico de osteoporosis; por lo tanto, en pacientes geriátricos con estos cambios, es mejor valorar la región femoral o el radio al 33%. La escoliosis o rotoescoliosis, las fracturas previas o provocadas por osteomalacia, alteran la lectura de la densitometría mineral ósea y pueden subestimar o sobrestimar el diagnóstico de osteoporosis. La medición de la densitometría mineral ósea por absorciometría dual de rayos X también se utiliza para detectar las fracturas vertebrales (principalmente asintomáticas) y obtener la puntuación de hueso trabecular; en algunas ocasiones puede realizarse el análisis corporal por absorciometría dual de rayos X y valorar el contenido de masa magra y grasa.

¿A quién debe realizarse la densitometría ósea?

La decisión de realizar la densitometría ósea se basa en los factores de riesgo para masa ósea

baja y fracturas. Sólo debe indicarse cuando los resultados puedan modificar la decisión del tratamiento. De acuerdo con algunas guías, debe considerarse en los siguientes casos:¹⁴ **NE:1+, GR:A**

- Mujeres de 65 años de edad o mayores, independientemente de los factores de riesgo.
- Mujeres en transición a la menopausia y hombres de 50 a 64 años de edad con factores de riesgo de pérdida de masa ósea o fracturas.
- Pacientes con alguna fractura por fragilidad después de los 40 años de edad, con enfermedad inflamatoria (artritis reumatoide) o quienes reciben tratamiento asociado con masa ósea baja o pérdida de hueso (5 mg/día o más de prednisona por más de tres meses), fractura vertebral u osteopenia detectada en la radiografía.

¿Cuáles son los factores de riesgo clínicos en la predicción de fracturas?

El FRAX® es una herramienta creada por la OMS para evaluar el riesgo de fractura por osteoporosis (vertebral clínica, antebrazo, húmero o cadera) a 10 años, y en forma separada valora el riesgo de fractura del fémur. Puede calcularse con o sin la información requerida de la densitometría mineral ósea del cuello del fémur.

Los factores de riesgo para pronosticar las fracturas a 10 años son:

- Edad
- Género
- Índice de masa corporal bajo
- Antecedente personal de fractura en la etapa adulta
- Antecedente familiar de fractura de cadera en los padres

- Tratamiento crónico con glucocorticoides
- Tabaquismo actual
- Alcoholismo (más de tres unidades diarias)
- Artritis reumatoide
- Osteoporosis asociada con hipertiroidismo, hipogonadismo, entre otras.

El índice FRAX® permite al médico ver más allá del *T-score* y considerar factores de riesgo clínico adicionales. Es un instrumento útil para tomar decisiones en relación con el tratamiento de pacientes con osteopenia o densidad mineral ósea baja, y en quienes no existe indicación clara de establecer algún tratamiento de acuerdo con su DMO, pues incorpora otros factores de riesgo para fracturas. En conjunto con la densitometría, los factores de riesgo permiten establecer el riesgo de fractura de una manera más adecuada, comparada con la que se obtendría al utilizar cada uno por separado.

Es importante señalar que el índice FRAX® “no es una herramienta de diagnóstico”; requiere considerar aspectos epidemiológicos y estadísticos precisos de cada país, principalmente la incidencia de fracturas, morbilidad y mortalidad, y el costo directo e indirecto de las fracturas, entre otras variables, que permitan establecer un umbral en porcentaje, por arriba del costo-beneficio del tratamiento que se prescribirá. Por esto no es conveniente aplicar el FRAX® que no corresponda con las características de determinada población, si no se han estudiado las variables señaladas ni existen cifras confiables.

Entre sus limitaciones: no puede aplicarse a pacientes que reciben o hayan recibido tratamiento, ni en mujeres menores de 40 años de edad; sólo admite la medición de densitometría ósea del cuello femoral y sin factores de riesgo para caídas, entre otros.

En México se ha implementado esta herramienta y se trata de establecer el umbral de intervención para prescribir algún tratamiento.^{8,15}

¿Cuál es la importancia clínica de las fracturas vertebrales?

Las fracturas vertebrales suelen asociarse con osteoporosis; la mayor parte pasan inadvertidas y sólo 1 de cada 4 o 5 pacientes manifiesta dolor.

La detección de alguna fractura vertebral establece el diagnóstico de osteoporosis, aun sin utilizar la densitometría ósea, siempre y cuando se hayan investigado y descartado razonablemente otras causas; además, es por sí sola una indicación de tratamiento para osteoporosis. Una fractura vertebral prevalente aumenta cinco veces más el riesgo de sufrir una nueva fractura. El hallazgo de fracturas vertebrales no reconocidas previamente puede cambiar la clasificación diagnóstica, aumenta el riesgo de nuevas fracturas y ayuda a establecer el tratamiento. Menos de 20% de los pacientes con alguna fractura por fragilidad reciben tratamiento en el primer año de haber sucedido, lo que aumenta el riesgo de nuevas fracturas.^{14,16}

Tratamiento quirúrgico-ortopédico de las fracturas

Los pacientes mayores de 50 años de edad con alguna fractura deben enviarse con el ortopedista, pues la valoración temprana facilita el procedimiento quirúrgico, mejora los resultados y el pronóstico. La fractura de cadera debe intervenirse lo más pronto posible, de esta manera se reducen importantemente la morbilidad y mortalidad. Debe establecerse un protocolo diagnóstico y terapéutico de osteoporosis en todas las pacientes con fracturas.¹⁷

¿Cuál es la utilidad de la radiografía en el diagnóstico de fracturas vertebrales?

La radiografía convencional es el método de elección para confirmar las fracturas por

fragilidad en las regiones más susceptibles; sin embargo, no es un estudio útil para el diagnóstico de osteoporosis. Considerando que más de 75% de las fracturas vertebrales pasan inadvertidas, es importante su detección temprana. Un método que ha demostrado eficacia recientemente es la "evaluación de fracturas vertebrales por absorciometría dual de rayos X". Este estudio puede practicarse al momento de realizar la densitometría convencional, en el mismo centro médico y con un costo razonable.

De acuerdo con las recomendaciones de la *National Osteoporosis Foundation* es conveniente practicar la valoración de fracturas vertebrales por absorciometría dual de rayos X en:

- Mujeres de 70 años o mayores
- Mujeres de 65 a 69 años con *T-score* menor de 1.5
- Mujeres de 50 a 64 años con factores de riesgo asociadas (fracturas por fragilidad, pérdida de la estatura de 4 cm según su historia clínica, o de 2 cm si está en seguimiento, pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con esteroides).

GR:E CGE

¿Cuál es la utilidad de los marcadores de remodelado o reestructuración ósea?

En la actualidad los marcadores de remodelación ósea siguen estudiándose para estandarizar su caracterización y evaluar su utilidad en pacientes con osteoporosis. El propéptido de colágeno tipo I (s-PINP), como marcador de formación, y el telopéptido de colágeno tipo I (s-βCTX), como marcador de resorción, se investigan en el área de la osteoporosis.

La investigación de marcadores de remodelación ósea favorece el conocimiento del mecanismo de acción de diversos fármacos para la osteoporosis;

la prescripción generalizada de estos marcadores no se recomienda en la práctica clínica diaria.¹⁸

GR:E CGE

Estudios de laboratorio

Antes de iniciar cualquier tratamiento deben considerarse las diferentes enfermedades que pueden provocar osteoporosis. Entre las más frecuentes se encuentran: hipertiroidismo, artritis reumatoide, asma, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras.

Si en la evaluación clínica de una mujer posmenopáusica no existe sospecha de alguna enfermedad concomitante que explique la osteoporosis, es probable que no requiera otra evaluación más profunda. En contraste, en mujeres premenopáusicas se ha encontrado que 50% de los casos tiene enfermedades asociadas, por lo que es conveniente evaluar a cada una mediante estudios pertinentes, según sea el caso. Las pruebas recomendadas incluyen: hemograma, química sanguínea, determinación de calcio sérico y urinario, fosfatasa alcalina, pruebas de función hepática y tiroidea, y concentración de vitamina D, principalmente en pacientes geriátricos y con poca exposición solar.

Objetivos del tratamiento de la osteoporosis

Los principales objetivos comprenden: reducir el riesgo de la primera fractura y prevenir las futuras. Es importante informar a los pacientes los alcances de la enfermedad, explicar las opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico, y los resultados que se esperan con su prescripción. Antes de iniciar el tratamiento de la osteoporosis deberán investigarse y descartar, razonablemente, las causas secundarias de la enfermedad.

Tratamiento no farmacológico

¿Cuál es el tratamiento no farmacológico de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica?

Implica diferentes medidas: realizar actividades físicas a cualquier edad, consumir calcio y vitamina D, reducir el tabaquismo y consumo de alcohol. No existe evidencia sólida para apoyar estas medidas; sin embargo, pueden ser útiles para cualquier aspecto de la salud del individuo. El ejercicio físico reduce el riesgo de fractura, debido a que mejora la función muscular y la estabilidad, y disminuye el riesgo de caídas, pues tiene efecto en la densitometría mineral ósea. La contribución de estas acciones es deficiente en la ganancia mineral y prevención de fracturas, pero puede ser benéfica en algunos pacientes.^{5,19}

NE 4, GR: D

Entre los factores de riesgo que provocan caídas se incluyen: invalidez y trastornos de la movilidad, marcha y balance; edad avanzada e inmovilidad, trastornos visuales; enfermedades cardíacas y neurológicas; consumo de medicamentos (benzodiacepinas, antidepresivos y antipsicóticos, entre otros),²⁰ trastornos cognitivos y antecedente de caídas. Algunos factores pueden modificarse o corregirse.²¹

¿Cuál es la importancia del consumo de calcio y vitamina D?

Cada vez se conocen las repercusiones de la deficiencia de calcio, vitamina D y proteínas en pacientes de edad avanzada. En todas las etapas de la vida es importante el aporte de estos nutrientes, pues contribuyen a mejorar la estructura ósea y disminuir la probabilidad de osteoporosis conforme avanza la edad.²² **NE 4, GR: C**

El consumo de estos nutrientes debe incluirse en la alimentación cotidiana. Cuando existe

deficiencia de calcio debe complementarse con 1,000 a 1,200 mg/día. Las dosis más altas no producen beneficio, aumentan el riesgo de litiasis renal y de eventos cardiovasculares. La dosis recomendada de vitamina D₃ es de 600 a 800 UI para mantener las concentraciones sanguíneas por arriba de 30 ng/mL.⁵ **NE 4, GR: C**

En los pacientes geriátricos que permanecen en asilos, la complementación de calcio (1,200 mg) y vitamina D (800 UI) disminuye las tasas de pérdida de densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas.²³ **NE 1, GR: A**

El calcio y la vitamina D, en cualquiera de sus formas, no se consideran un tratamiento para la osteoporosis; sin embargo, son necesarios en los pacientes que reciben cualquier tratamiento farmacológico para esta enfermedad.

Tratamiento farmacológico

La Figura 1 muestra los principales sitios de acción de diversos medicamentos. Al seleccionar un tratamiento farmacológico para la osteoporosis debe considerarse la eficacia, seguridad y costo-beneficio, preferentemente demostrados en estudios clínicos controlados. No es válido comparar la eficacia de los medicamentos sólo por la reducción del riesgo relativo (RRR), pues cada estudio se planea con diferente metodología, criterios de selección de la población (edad, valor del *T-score*), sitio de medición de la densitometría ósea y número de fracturas; mecanismos de acción de los medicamentos, las dosis de calcio y vitamina D, y evaluación radiográfica de las fracturas vertebrales, por señalar sólo algunos; es decir, la heterogeneidad de los estudios no permite comparaciones justas. Hasta el momento no se han realizado estudios frente a frente que valoren la reducción del riesgo de fractura. Para obtener una reducción del riesgo de fractura, como lo señalan diferentes estudios, es necesario tratar a los pacientes por un periodo mínimo de

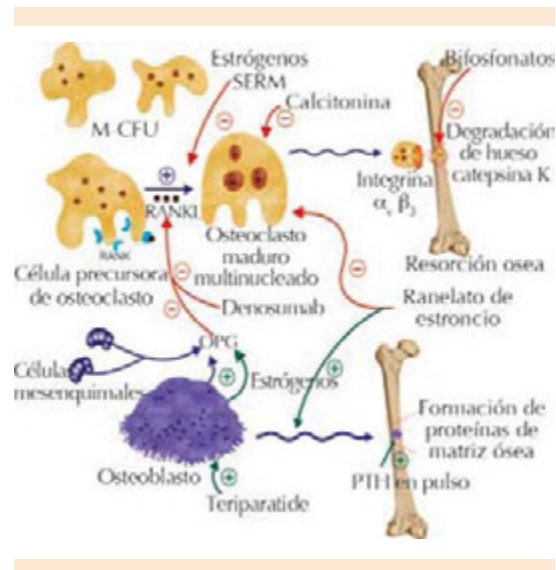


Figura 1. Sitios de acción de los medicamentos para la osteoporosis

Función y producción de osteoblastos y osteoclastos a partir de sus precursores. El ligando del activador del receptor del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) desempeña una función primordial, debido a que estimula las células precursoras para su diferenciación en osteoclastos. El RANKL se enlaza con el receptor RANK en la superficie de los precursores de osteoclastos para estimular su diferenciación, maduración y acción resorptiva al unirse a la superficie del hueso a través del receptor de integrina. Esta actividad agonista de RANKL en los osteoclastos es antagonizada por la osteoprotegerina, que es secretada por los osteoblastos y sus precursores, las células del mesénquima.

RANKL: ligando del activador del receptor del factor nuclear *kappa* B; OPG: osteoprotegerina.

tres años, excepto con teriparatida que su límite máximo es de dos años; por lo tanto, el paciente debe estar informado y consciente de la duración del tratamiento para obtener el efecto deseado.

¿Qué pacientes deben recibir tratamiento?

El *T-score* menor de 2.5 establece el diagnóstico de osteoporosis. Aunque no representa el umbral de tratamiento, coincide con la mayoría de los casos para considerarlo ideal, además del

antecedente de una o más fracturas por fragilidad, independientemente del valor *T-score*. En México se investiga el umbral de intervención que permita una mejor utilización del FRAX®:

- Pacientes con *T-score* igual o menor de 2.5 en la columna lumbar o el fémur.
- Pacientes con fractura clínica o radiográfica en la vértebra o el fémur, independientemente del *T-score*
- Criterios del FRAX® y valores del umbral de Estados Unidos; pacientes con osteopenia o masa ósea baja y con probabilidad de fractura del fémur de 3% a 10 años o de 20% de fractura mayor relacionada con osteoporosis.

Terapia hormonal

La terapia hormonal fue la primera opción de tratamiento en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis; sin embargo, el estudio WHI, que incluyó más de 27,000 pacientes para valorar el efecto de la terapia hormonal con estrógenos y progesterona demostró reducir el riesgo de fracturas vertebrales clínicas en 34% (RR 0.66, IC 95% 0.44-0.98) y con estrógenos en monoterapia en 38% (RR 0.62, IC 95% 0.42-0.93). Hasta el momento no se han realizado estudios que evalúen la reducción de fracturas morfométricas, es decir, las detectadas radiográficamente en ese importante estudio. En las fracturas de fémur, la terapia combinada mostró reducción del riesgo relativo (RRR) de 34% y riesgo relativo (RR) de 0.66 (IC 95% 0.45-0.98), mientras que los estrógenos en monoterapia reportaron RRR de 39% y RR de 0.61 (IC 95% de 0.41-0.91). La importancia de estos ensayos radica en que la población estudiada no tenía diagnóstico de osteoporosis por densitometría, es decir, era de bajo riesgo y aun así demostró reducción del riesgo de fractura, aunque el número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue muy alto.²⁴⁻²⁶

Hoy en día la indicación principal de terapia hormonal se basa en la prevención de la osteoporosis y el mantenimiento de la masa ósea, no así para el tratamiento de la enfermedad cuando el diagnóstico se ha establecido; por lo tanto, no se considera de primera línea en el tratamiento farmacológico de osteoporosis, cuando hay otras opciones en su lugar. **GR:E CGE.**

También se indica en mujeres con menopausia temprana, quienes requieren tratamiento preventivo por pérdida ósea. Estas mujeres, si no se encuentra contraindicada, pueden beneficiarse de la terapia hormonal hasta la edad promedio en que aparece la menopausia, y podrán evaluarse otras opciones terapéuticas óseas específicas.²⁷

El riesgo de cáncer de mama debe sopesarse contra el beneficio en la prevención de fracturas; el riesgo absoluto de cáncer de mama es bajo con la terapia combinada, donde 38 de cada 10,000 mujeres al año se diagnostican con esta neoplasia *versus* 30 en quienes no la consumen, esto se traduce en 8 casos adicionales de cáncer de mama por cada 1,250 mujeres tratadas con terapia hormonal combinada en un año o una por cada 250 mujeres tratadas a cinco años. La monoterapia con estrógenos no ha demostrado aumento del riesgo.²⁸

Debe considerarse el aumento del riesgo de enfermedad coronaria y vascular cerebral en mujeres que inician la terapia hormonal después de 10 años de la menopausia.²⁴

Bisfosfonatos

Es el tratamiento de elección para prevenir y tratar la osteoporosis en pacientes posmenopáusicas. Funcionan como antirresortivos, al fijarse con los cristales de hidroxiapatita durante largo tiempo.^{5,29}

Todos los bisfosfonatos han demostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales morfomé-

tricas, es decir, las que muestran cambios en la altura de las vértebras en las radiografías. Los estudios de investigación suelen durar tres años y se evalúan diversos medicamentos.

En relación con las fracturas vertebrales morfológicas, el alendronato ha demostrado reducción del riesgo relativo (RRR) de fracturas vertebrales de 47 y 44% en el estudio FIT-I y FIT-II, respectivamente.^{30,31} **NE:2+, GR:C**

El risedronato reportó RRR de 41 y 49% en un estudio norteamericano y multinacional, respectivamente.^{32,33} **NE:2+, GR:C**

El ibandronato resultó con RRR de 52%³⁴ y el ácido zoledrónico por vía intravenosa de 70%;³⁵ **NE:2+, GR:C** todos los medicamentos mostraron resultados con significación estadística en la reducción de fracturas vertebrales morfológicas.

Todos los bisfosfonatos, excepto el *ibandronato*, han demostrado reducción significativa en el riesgo de fracturas de fémur. Alendronato mostró RRR de 51% (RR 0.49, IC 95% 0.23-0.99) en el estudio FIT-I;³⁰ el risedronato de 30% (RR 0.70, IC 95% 0.6-0.9)³⁶ **NE:2+, GR:C** y el ácido zoledrónico de 41% (RR 0.59, IC 95% 0.42-0.83) en el estudio HIP.³⁵ **NE:2+, GR:C** En esos estudios, la reducción del riesgo absoluto fue de 1.1% con número necesario de pacientes a tratar de 90 para cualquier medicamento.

En relación con las fracturas no vertebrales (muñeca, húmero, clavícula, cadera, pelvis y tibia), alendronato demostró una reducción de 28% (RR 0.72, IC 95% 0.58-0.90) en el FIT-I,³⁰ risedronato de 39% (RR 0.61, IC 95% 0.39-0.94) en el ensayo VERT³³ **NE:2+** y de 20% (RR 0.80, IC 95% 0.7-1.0)³⁶ junto con ácido zoledrónico de 25% (RR 0.75, IC 95% 0.64-0.87) en el estudio HIP. Las investigaciones con ibandronato no han demostrado reducción del riesgo relativo en este tipo de fracturas.³⁷ **NE:1++, GR:A** Los

principales efectos secundarios de los bifosfonatos orales son: irritación esofágica y gástrica, hipocalcemia y alteración de la función renal. Es importante considerar la incapacidad para permanecer de pie o sentado, determinar las concentraciones séricas de calcio y de 25-OH-vitamina D, y corregirlas antes de prescribir algún bisforfonato. Todos los pacientes con osteoporosis deben recibir suplementos de calcio y vitamina D. Los bisfosfonatos deben restringirse cuando la depuración de creatinina es menor de 30 mL/min. A largo plazo se han asociado con osteonecrosis mandibular, fracturas atípicas de fémur, cáncer de esófago, uveítis, entre otras; sin embargo, el beneficio en la reducción del riesgo de fractura sobrepasa estos efectos adversos, que si bien son graves son realmente poco frecuentes.¹⁹

Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM)

El tratamiento con raloxifeno (60 mg/día) ha demostrado eficacia en la reducción del riesgo relativo de fracturas vertebrales de 40% (OR=0.60; IC 95%:0.49 a 0.74). Sin embargo, no hay evidencia actual de su eficacia en fracturas de fémur y otras no vertebrales.³⁸ **NE:1++, GR:A**

El bazedoxifeno es un SERM de tercera generación con alta afinidad por los receptores de estrógeno alfa. En un estudio de cinco años, donde se incluyeron 4,216 mujeres con osteoporosis, disminuyó la incidencia de fracturas vertebrales en 4.5% de los casos, con reducción del riesgo relativo de 35% (HR, 0.65; IC95% 0.46–0.91). En fracturas no vertebrales la incidencia acumulada a cinco años no fue diferente entre los grupos: 9.5% con dosis de 20 mg, 7.6% con 40/20 mg y 9.0% con placebo. La incidencia de fractura de fémur no mostró diferencia entre los pacientes que recibieron 20 mg (0.8%), 20-40 mg (0.5%) o placebo (0.7%).³⁹

Los efectos secundarios de los SERM incluyen: calambres en las piernas, bochornos y aumento significativo de trombosis venosa, similar al que se aprecia con la terapia hormonal.^{39,40}

Se encuentran en desarrollo algunos medicamentos que conjugan la actividad de un SERM (con efecto protector del útero y la mama) y estrógenos combinados o en monoterapia (eficaces para el control de los síntomas vasomotores, atrofia vulvovaginal y prevención de la osteoporosis), denominados complejo estrogénico selectivo de tejido (TSEC, por sus siglas en inglés), con eficacia en la prevención de pérdida de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas después de 2 años de terapia.⁴¹ **NE:1+**

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal con acción antirresortiva dirigido contra ligandos del activador del receptor del factor nuclear κ B (RANKL), que bloquea la activación de los osteoclastos. Los estudios con este fármaco han demostrado reducción del riesgo relativo (RRR) de 68% (RR 0.32 IC 95% 0.26-0.4) en fracturas vertebrales morfológicas. Reduce el riesgo de fracturas no vertebrales en 20% (HR 0.80; IC 95% 0.67-0.95) y fracturas de cadera con RRR de 40% (HR 0.60, IC95% 0.37-0.97).⁴² **NE:1+, GR:A**

La función antirresortiva es rápida al inicio del tratamiento y se pierde al suspenderlo. Entre los efectos secundarios se han reportado infecciones cutáneas.

Calcitonina

La calcitonina de salmón es un fármaco con efecto limitado en el metabolismo óseo.⁴³ El estudio PROOF, realizado en 1,255 pacientes durante cinco años, reportó RRR de fracturas vertebrales de 33% (RR 0.67 CI 0.4-0.9). No demostró reducción significativa de fracturas de fémur ni

otras no vertebrales. **NE:1+** Este medicamento es cada vez menos prescrito en México, debido a la falta de evidencia que sustente su efecto en la reducción en fracturas no vertebrales.⁴⁴

Teriparatida (tratamiento osteoformador)

La fracción 1-34 de la hormona paratiroidea (PTH), conocida como teriparatida, es un osteoformador que ha demostrado, en 18 a 24 meses, RRR de fracturas vertebrales de 65% (RR 0.35 IC95% 0.22-0.55) y no vertebrales de 53% (RR: 0.47, IC95% 0.25-0.88). No se han comprobado efectos en las fracturas de fémur.⁴⁵ **NE:2++, GR:B** El tratamiento con PTH está indicado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, con elevado riesgo de fracturas, simple o múltiples, intolerancia a otros tratamientos o no hayan tenido respuesta satisfactoria. **GR:2B** La pérdida de densidad mineral ósea se inicia rápidamente después de la suspensión del medicamento, por lo que es necesario tener opciones adicionales. El principal efecto secundario es la hipercalcemia.⁴³ **GR:E CGE**

Mecanismos de acción adicionales (anelato de estroncio)

El anelato de estroncio es un catión divalente similar al calcio. Se han propuesto dos mecanismos de acción: 1) favorece la formación ósea y 2) inhibe la resorción ósea; sin embargo, aún se investiga al respecto.

Se han realizado dos estudios importantes con este medicamento: el SOTI, que demostró reducción de nuevas fracturas vertebrales morfológicas en 41% (RR 0.59 IC95% 0.48-0.73) a tres años;⁴⁶ y el TROPOS, donde se incluyeron 4,932 pacientes seguidas por tres años, cuya RRR fue de 39% RR 0.61 IC95% (0.51-0.73). En las fracturas no vertebrales se reportó RRR de 16% (RR: 0.84, IC 95% 0.70-0.99). En el estudio TROPOS, para valorar el efecto de las fracturas

de fémur, se encontró RRR no significativa de 15% (RR 0.85, IC 95% 0.61-1.19).⁴⁷

Recientemente, el *European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use* emitió una recomendación para restringir el medicamento, debido al elevado riesgo de alteraciones cardiovasculares; además, recomiendan su prescripción sólo en casos de osteoporosis severa, en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura y sin problemas cardíacos o circulatorios.⁴⁸ **NE:E CGE**

¿Cómo debe ser el seguimiento de una paciente en tratamiento?

Lo más adecuado es establecer una relación de confianza con la paciente, para estar relativamente seguros del apego al tratamiento, ya sea farmacológico o no farmacológico, es decir, que sigue las indicaciones en cuanto a la toma o aplicación del medicamento o cambios en el estilo de vida. Incluso el mejor tratamiento no será eficaz si la paciente no se apega al tratamiento, de tal manera que debe supervisarse de manera individual.

Según el medicamento indicado y la respuesta esperada, es conveniente la densitometría ósea cada uno o dos años, de acuerdo con el criterio médico. Este estudio debe practicarse en el mismo centro hospitalario y con el mismo equipo. Es importante conocer el cambio mínimo significativo (CMS) de cada centro, que traduce con 95% de confianza el cambio real en la densitometría mineral ósea y quizás está condicionado por el efecto del medicamento y no por el error de precisión del equipo. También se recomienda medir la talla cada año y valorar las fracturas vertebrales por absorciometría dual de rayos X en caso de su reducción.

No hay consenso en la duración, suspensión temporal ni protocolo de tratamiento combinado.

Meta

Se recomienda realizar el estudio de densitometría mineral ósea después de completar un año de tratamiento, de ser posible en el mismo centro y con el mismo tipo de equipo, y considerar el cambio mínimo significativo. Cuando la densidad mineral ósea aumenta o se mantiene igual, según lo esperado para el cambio mínimo esperado (CMS) se considera una buena respuesta al tratamiento. Si por el contrario, la DMO disminuye, debe investigarse el apego al tratamiento; la mejor manera es preguntar directamente a la paciente y esperar una respuesta sincera; otra posibilidad de disminución o pérdida mineral ósea es la coexistencia de algún padecimiento asociado, que no se había detectado inicialmente. En los pacientes que sufren fracturas mientras permanecen en tratamiento, se recomienda investigar las causas secundarias y continuarlo.

CONCLUSIONES

Este consenso señala los principales lineamientos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres mexicanas en la peri o posmenopausia. Es importante identificar a las pacientes con mayor factor de riesgo, medir la DMO, establecer el diagnóstico y elegir la mejor opción de tratamiento para cada caso. El tratamiento farmacológico y no farmacológico debe seleccionarse de acuerdo con las características de cada paciente y programar su vigilancia a largo plazo para evaluar el tratamiento y sus efectos adversos, con la finalidad de establecer su eficacia y seguridad. Todos los lineamientos señalados deben aplicarse en cada caso particular, según el criterio médico que debe predominar en cualquier recomendación. Esta tarea redundará en beneficio de la paciente, su familia y la salud pública.

REFERENCIAS

- Farahmand BY, Michaëlsson K, Ahlbom A, Ljunghall SI, et al. Survival after hip fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:1583-1590.
- Johansson H, Clark P, Carlos F, Oden A, et al. Increasing age and sex-specific rates of hip fracture in México: a survey of the Mexican Institute of Social Security. *Osteoporos Int* 2011;22:2359-2364.
- Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009;20:275-282.
- Clark P, Carlos F, Vázquez Martínez JL. Epidemiología, costos y carga de la osteoporosis en México. *Rev Metab Oseo y Min* 2010;8:152-161.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
- Murillo-Urbe A, Delezé-Hinojosa M, Aguirre E, Villa A, y col. Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mexicanas. Magnitud del problema. Estudio multicéntrico. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:227-233.
- Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Ramírez E, et al. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. *Osteoporos Int* 2005;16:2025-2030.
- Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008. Disponible en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>
- Babor TF, Higgins-Biddle JC. Brief intervention for hazardous and harmful drinking. A manual for use in primary care, Ginebra: Organización Mundial de la Salud;2001.
- Delezé M, Cons-Molina F, Villa AR, Morales-Torres J, et al. Geographic differences in bone mineral density of Mexican women. *Osteoporos Int* 2000;11:562-569.
- Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998;8:468-489.
- Valoración de riesgo de fractura y su aplicación en el tamizaje de osteoporosis durante la posmenopausia. Reporte del grupo de estudio de la OMS. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2011;serie 843.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259.
- Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182:1864-1873.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-323.
- Nuti R, Brandi ML, Isaia G, Tarantino U, Silvestri S, Adami S. New perspectives on the definition and the management of severe osteoporosis: The patient with two or more fragility fractures. *J Endocrinol Invest* 2009;32:783-788.
- Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1271-1274.
- Osteoporosis. Clinical guideline for prevention and treatment. Executive Summary. National Osteoporosis Guideline Group on behalf of the Bone Research Society, British Geriatrics Society, British Orthopaedic Association, British Orthopaedics Research Society, British Society of Rheumatology, National Osteoporosis Society, Osteoporosis 2000, Osteoporosis Dorset, Primary Care Rheumatology Society, Royal College of Physicians and Society for Endocrinology. [en línea]. Dirección URL: http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf.
- Moylan KC, Binder EF. Falls in older adults: risk assessment, management and prevention. *Am J Med* 2007;120:493-497.
- Myers AH, Young Y, Langlois JA. Prevention of falls in the elderly. *Bone* 1996;18:87-101.
- Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:813-829.
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-666.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. *JAMA* 2003;290:1729-1738.
- Women's Health Initiative Steering Committee, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
- Gass ML, Heights M, Manson JE, Cosman F, Hayes H, Grodstein F, et al. The 2012 hormone therapy position statement

- of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-271.
28. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103-115.
29. Gallagher JC, Sai AJ. Biología molecular de la remodelación ósea: implicaciones para los nuevos blancos terapéuticos de la osteoporosis. *Rev Metab Oseo y Min* 2010;8:60-71.
30. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-1541.
31. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-4124.
32. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-1352.
33. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
34. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-1249.
35. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.
36. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-340.
37. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008;24:237-245.
38. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17:313-316.
39. Palacios S. Bazedoxifene acetate for the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Today* 2011;47:187-195.
40. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012;23:351-363.
41. Lindsay R. Preventing osteoporosis with a tissue selective estrogen complex (TSEC) containing bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE). *Osteoporos Int* 2011;22:447-451.
42. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.
43. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Villero J, Baró F, et al. 2013 Up-date of the consensus statement of the Spanish Menopause Society on postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2013;76:99-107.
44. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-276.
45. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;249:1207-1215.
46. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-468.
47. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-2822.
48. Florence R, Allen S, Benedict L, Compo R, et al. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Institute for Clinical Systems Improvement 2013.