

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA MUJER POSMENOPÁUSICA MEXICANA



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA MUJER POSMENOPÁUSICA MEXICANA

Autores

Manuel Mirassou Ortega. Médico internista. Hospital Español.

Víctor Manuel Mercado Cárdenas. Ginecólogo. Clínica integral de menopausia del Centro Médico Dalinde.

Alejandro Vázquez Alanís. Ginecólogo. Clínica de displasias, Atención médica integral para la mujer. S. C.

José Alberto Hernández Bueno. Ginecólogo. Atención médica integral para la mujer. S. C. Naucalpan, Estado de México.

Javier Vallejo Almada. Ortopedista. Guadalajara, Jalisco.

Federico Cisneros Dreinhofer. Ortopedista. Hospital Metropolitano.

María del Pilar De la Peña Rodríguez. Endocrinóloga. Centro de Investigación Clínica: Servicios médicos De la Peña S. C. Guadalajara, Jalisco.

Pedro García Hernández. Endocrinólogo. Centro de osteoporosis. Hospital Universitario de la UANL, Monterrey, Nuevo León.

Salomón Jasqui Romano. Nefrólogo. Clínica de Osteoporosis CLIMEDI. Ciudad Satélite, Estado de México.

Jorge Morales Torres. Reumatólogo. Hospital Aranda de la Parra. León Guanajuato.

Hugo Peña Ríos. Reumatólogo. Centro diagnóstico de Osteoporosis. Hermosillo, Sonora. Coordinador General de las Guías de AMMOM.

Resumen

Antecedentes: La osteoporosis actualmente es un problema de salud pública pues se asocia a una elevada frecuencia de fracturas y es causa importante de morbilidad y mortalidad, lo que se debe al envejecimiento de la población y a una esperanza de vida cada vez mayor.

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

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

Resultados: Cada médico especialista actualizó un tema en específico y estableció la evidencia existente sobre los diferentes temas a tratar según su campo de mayor experiencia clínica, enriquecida por la opinión de los demás expertos. Al final, toda la evidencia y las decisiones tomadas se unificaron en el documento que aquí se expone.

Conclusiones: Se presentan las recomendaciones establecidas por el panel de expertos y el nivel de evidencia correspondiente para el diagnóstico y para el tratamiento de pacientes con osteoporosis posmenopáusica.

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

ABSTRACT

Background: At present osteoporosis is a public health problem associated with a high incidence of fractures which results in high morbidity and mortality, in an aging population and a higher life expectancy.

Objective: To formulate evidence-based Clinical Practice Guidelines (CPG) for the diagnosis and treatment of osteoporosis in postmenopausal women applicable on Mexican population.

Method: It took the participation of eleven physicians of six different specialties with sufficient experience and clinical judgment in the study and treatment of this condition. These recommendations were based on diagnostic criteria and evidence levels of the treatment guidelines previously established, controlled clinical trials and standardized guides for osteoporotic population.

Results: Each specialist updated a specific topic and established the level of evidence existent on all the different subjects based on their major clinical experience field, enriched by the opinion of the panel experts. In the end, all the evidence and decisions made were included in this document.

Conclusions: We present the recommendations established and the level of evidence by the panel experts regarding the diagnosis and treatment of postmenopausal patients with osteoporosis.

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

OBJETIVO

Formular una guía de práctica clínica (GPC) basada en evidencias para la población de mujeres posmenopáusicas mexicanas, que le permita al médico de primer contacto o de cualquier especialidad tomar decisiones para establecer el diagnóstico de osteoporosis y dar lineamientos en cuanto a la mejor opción de tratamiento en cada caso.

JUSTIFICACIÓN

Las GPC para osteoporosis en México permitirán poner al alcance de los profesionales de la salud un marco de referencia para el abordaje de esta enfermedad metabólica ósea crónica que disminuye la resistencia del esqueleto y cuya lenta, progresiva y silenciosa evolución predispone a fracturas y está asociada con un aumento en la morbimortalidad y una disminución en 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, las pacientes no reciben ni un diagnóstico ni un tratamiento adecuados a pesar de que en la actualidad existen tanto

la tecnología para establecer el diagnóstico antes de que se presenten las fracturas, como las medidas terapéuticas que han demostrado su eficacia en la reducción del riesgo de fracturas. Un aspecto importante que merece mayor atención es la información a las pacientes acerca de esta enfermedad, que debería ser proporcionada por el médico, pues todos los logros tecnológicos y terapéuticos no son suficientes por sí mismos para frenar la enfermedad si la adherencia al tratamiento no se cumple.

En México se reportó un aumento de 1% por año en la tasa de fractura de cadera ajustada por edad en ambos sexos entre el año 2000 y 2006.²

El estudio LAVOS mostró que en México las mujeres mayores de 50 años presentan una prevalencia de osteoporosis en columna lumbar y fémur de 17 y 16%, respectivamente, por lo que se considera necesario tener guías con la mejor evidencia posible que ayuden a establecer un diagnóstico temprano que permita al médico proporcionar un tratamiento oportuno con el fin de disminuir el riesgo de fracturas y sus consecuencias.³

Con el aumento en la esperanza de vida de la población mexicana ha aumentado también el número de personas mayores de 65 años, las más susceptibles a fracturas por osteoporosis, por lo que es necesaria la detección oportuna de los factores de riesgo para masa ósea baja y para fracturas, que permita identificar a quienes son candidatos a la medición de masa ósea con densitometría central por DXA con el fin de establecer un diagnóstico y seleccionar el mejor tratamiento para cada caso.⁴

USUARIOS

La **Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica** está dirigida a médicos de primer contacto o aquellos de cualquier especialidad interesados en el diagnóstico y manejo de pacientes con osteoporosis.

Metodología:

a) Conformación del grupo de trabajo

Hubo dos reuniones durante el año 2013 donde se definieron los objetivos de las guías, los temas más relevantes, se determinó el proceso para reunir el material más actualizado, se consensuaron los puntos en discusión y se estableció el formato de preguntas clínicas estructuradas para transmitir los conceptos más importantes.

b) Delimitación de la guía

Temas específicos, considerando los rubros de diagnóstico y tratamiento en osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

c) Desarrollo de la guía:

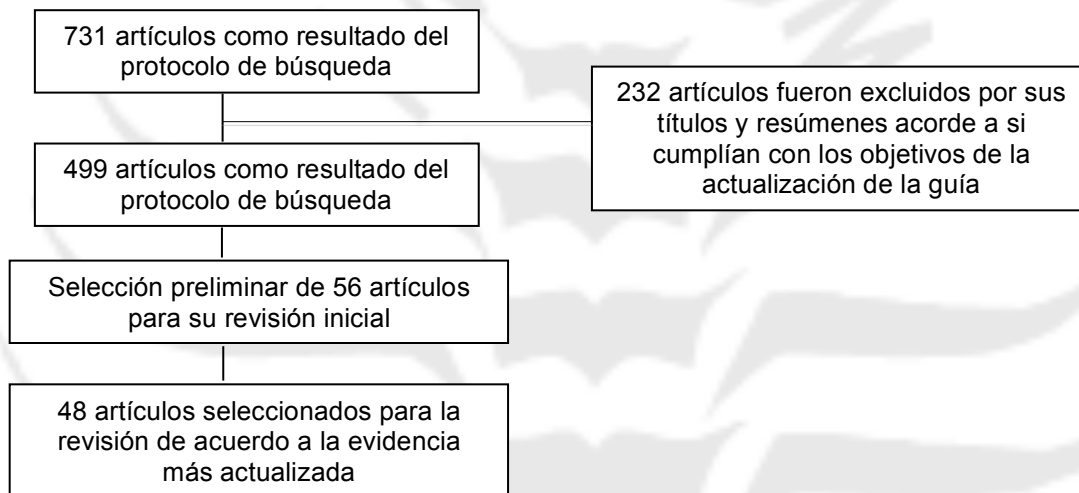
Protocolo de búsqueda:

El proceso de búsqueda abarcó: GPC, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis, documentos publicados en idioma inglés o español, en

población adulta durante la posmenopausia (en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2007 y el 31 de octubre de 2013 tomando en cuenta que las guías internacionales consideraban este mismo periodo para su actualización).

La búsqueda se realizó en PubMed, Biblioteca Cochrane y sitios web especializados, y se realizó con el descriptor "Osteoporosis" en relación con los subencabezamientos MeSH "diagnosis" y "Drug therapy" o "treatment".

Como resultado de este proceso de búsqueda sistemática de información se obtuvieron 731 resultados (137 guías de práctica clínica, 142 revisiones sistemáticas, 36 metaanálisis, 385 ensayos clínicos aleatorizados y 31 ensayos clínicos controlados). A continuación se establece el algoritmo del protocolo de selección de artículos:



Desarrollo de evidencias y recomendaciones:

Las evidencias y recomendaciones provenientes de otras GPC utilizadas como documentos de referencia mantuvieron la gradación de acuerdo a la escala original empleada, como la gradación SIGN que se mantuvo sin modificaciones. En caso contrario, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis crítico de la literatura científica, para lo cual se utilizó la escala NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) para emitir el nivel de evidencia (NE) y el grado de recomendación (GR).

Las evidencias fueron clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas en orden decreciente de acuerdo al tipo de diseño del estudio y a la calidad metodológica.

d) Alcance

El presente consenso está dirigido a médicos de primer contacto y especialistas, así como a todos aquellos involucrados en la atención de pacientes con factores de riesgo o en el manejo de pacientes con osteoporosis, considerando los puntos más

importantes en el abordaje diagnóstico y las opciones terapéuticas más adecuadas en población femenina posmenopáusica mexicana.

Es importante considerar que los nuevos resultados de la investigación clínica proporcionarán evidencias actualizadas, por lo que de manera general, se recomienda llevar a cabo una actualización periódica de esta guía.

GLOSARIO

GPC: guías de práctica clínica

CGE: consenso de grupo de expertos

DMO: densidad mineral ósea

DXA: absorciometría dual de rayos X

CMS: cambio mínimo significativo

FRAX®: herramienta de evaluación de riesgo de fractura

MRO: marcadores de remodelado óseo

RR: riesgo relativo

RRR: reducción de riesgo relativo

RANKL: ligando del activador del receptor del factor nuclear *kappa* B

SERM: moduladores selectivos del receptor de estrógeno

25 OH vitamina D: 25 hidroxil vitamina D

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se define como una enfermedad sistémica del esqueleto que se caracteriza por una baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso, con un aumento de la fragilidad y un incremento del riesgo de fracturas. En la actualidad se ha introducido en la definición el concepto de resistencia ósea, que incluye por un lado cantidad de masa ósea medible por densitometría y por otro el de calidad que, si bien existe, es difícil medirla con los métodos tecnológicos actuales.⁵

En México se estima que 70% de las mujeres de 50 años o más, tienen masa ósea baja (osteopenia en 50% y osteoporosis en 20%) lo que, proyectado a la población del año 2012, daría una cifra estimada de 7, 831,249 mujeres con masa ósea baja.⁶ Se ha visto que en dicha población la incidencia de fracturas de cadera es aproximadamente de 169 fracturas por 100,000 mujeres/año. Esto permite estimar que el riesgo de sufrir una fractura de cadera en las mexicanas de 50 años o más es de 8.5% en el resto de su vida.⁷ Por otra parte, las fracturas vertebrales morfométricas (las detectadas radiográficamente) tienen una prevalencia de 19.2%.³

Los costos de atención de la osteoporosis y sus complicaciones más importantes que son las fracturas, representan importantes retos a los sistemas de salud dado el gran número de pacientes que aun con diagnóstico de osteoporosis o con fracturas no reciben tratamiento.

Cuadro 1. Factores de riesgo para osteoporosis posmenopáusica^{8,9}

Edad, 65 años o más

Sexo
Deficiencia estrogénica
Fractura previa por fragilidad, incluyendo las morfométricas
Bajo peso corporal (< 60 kg) o IMC < 20 kg/m ² o una 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*
Medicamentos: anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de la recaptura de serotonina, inhibidores de aromatasa
Tabaquismo actual
Alcoholismo (consumir más de tres unidades diarias de alcohol, donde la unidad de bebida estándar contiene 10 g de alcohol)
Artritis reumatoide (como factor independiente)
Osteoporosis secundaria: hipertiroidismo, osteodistrofia renal, hipogonadismo y otros

IMC= índice de masa corporal (peso/altura²).

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

Es recomendable que *todas las mujeres posmenopáusicas tengan una evaluación de los factores de riesgo para osteoporosis* conforme al **cuadro 1**, que permitiría establecer si requieren ser estudiadas con una densitometría central. De ellos, los principales factores a tomar en cuenta son la edad, la presencia de una fractura por fragilidad después de los 40 años, el peso bajo y la deficiencia estrogénica de cualquier etiología. En estos casos, la densitometría central está plenamente justificada.

Diagnóstico de osteoporosis

En la actualidad se considera a la densitometría ósea por absorciometría dual de rayos X (DXA) como el estándar de oro para:

- *Diagnóstico de la osteoporosis si se practica en cuello femoral, cadera total, columna lumbar (vértebras lumbares 1 a 4) o en el radio al 33%, el cual se utiliza cuando no es posible medir las otras regiones, en pacientes obesos o en el hiperparatiroidismo.*
- *Obtener información pronóstica sobre el riesgo de fractura en las diferentes regiones.*
- *Dar seguimiento a los cambios de DMO que se pudieran presentar en las regiones mencionadas a lo largo del tiempo, ya sea por la evolución natural de la enfermedad o por efecto del tratamiento.*

En México se elaboró una base de datos con población que abarcó el norte, centro y sur del país, que es la que sirve como población de referencia, aunque sólo con equipos de GE®;¹⁰ otros equipos utilizan como población de referencia los valores de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III de Estados Unidos de América.¹¹

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

La densitometría ósea establece el diagnóstico de osteoporosis aplicando los criterios establecidos por la OMS.

La medición de la DMO por DXA permite:

- Establecer el diagnóstico de osteoporosis (aunque no la etiología) antes de que se presenten las fracturas
- Valorar el riesgo de fractura y tratar en forma temprana el problema con el fin de reducir dicho riesgo
- Monitorizar la respuesta al tratamiento o valorar sin tratamiento el comportamiento de la DMO.

Los criterios diagnóstico de la OMS de normal, osteopenia o masa ósea baja, osteoporosis y osteoporosis establecida si ya existe la presencia de fractura (**Cuadro 2**) están basados en el *T-score*, el cual compara la DMO de una paciente posmenopáusica con una DMO promedio de una población joven de referencia y se expresa en desviaciones estándar, aplica en mujeres posmenopáusicas y hombres de 50 años de edad y mayores, siempre y cuando la DMO sea medida por DXA en los sitios mencionados. *Los criterios de la OMS no aplican en densitometría periférica ni para estudios con ultrasonido.*

En mujeres premenopáusicas se utiliza el *Z-score*, que compara la DMO de una premenopáusica de una determinada edad con otra de esa 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**).

Cuadro 2. Definición densitométrica de osteoporosis¹²	
Criterios de la OMS	Valor <i>T-score</i>
Valor 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 + fractura por fragilidad

¿Cómo se mide la densidad mineral ósea?

La DMO se mide con un equipo de densitometría que utiliza la DXA, lo que determina la cantidad de masa ósea en g/cm^2 , es decir, es una valoración por área de la DMO ya sea en cadera total, cuello femoral, columna lumbar y en casos especiales el radio al 33%. Dependiendo de esta medición que se expresa en *T-score*, se puede clasificar la DMO en desviaciones estándar y establecer las categorías diagnósticas de la OMS de normal, osteopenia u osteoporosis.¹³

La densitometría presenta algunas limitaciones que es importante conocer, donde la principal es la presencia de cambios degenerativos en la columna lumbar que, al igual que la osteoporosis, se presentan más frecuentemente a medida que el individuo envejece. Estos cambios degenerativos elevan falsamente la DMO y pueden subestimar el diagnóstico de osteoporosis, de tal manera que en pacientes ancianos

con estos cambios es más confiable valorar la región femoral o en el radio al 33%. La presencia de escoliosis o rotoescoliosis, de fracturas previas o de osteomalacia, alteran la lectura de la DMO y pueden subestimar o sobreestimar el diagnóstico de osteoporosis. La medición de la DMO por DXA tiene en la actualidad otros usos como la valoración de fracturas vertebrales por DXA, de gran utilidad para detectar fracturas vertebrales asintomáticas, permite obtener la puntuación de hueso trabecular (TBS, por sus siglas en inglés), es también posible realizar un análisis corporal por DXA y valorar el contenido de masa magra y masa grasa.

¿En quién se debe realizar la densitometría ósea?

La decisión para realizar la densitometría ósea debe basarse en la presencia de factores de riesgo para masa ósea baja y para fractura. No debería estar indicado medir la DMO a menos que los resultados puedan modificar la decisión terapéutica en el paciente. De acuerdo a algunas guías se debe considerar realizar DMO en los siguientes individuos:¹⁴ **NE:1+, GR:A**

- Mujeres de 65 años o más, independientemente de presentar o no clínicamente factores de riesgo.
- Mujeres en la transición menopáusica y hombres de 50 a 64 años de edad con factores de riesgo para pérdida de masa ósea o fractura.
- Adultos que presentaron una fractura por fragilidad después de los 40 años, adultos con alguna enfermedad inflamatoria (artritis reumatoide, por ejemplo) o bajo tratamiento médico asociado a masa ósea disminuida o pérdida de hueso (ejemplo: prednisona en dosis diarias ≥ 5 mg por ≥ 3 meses), fractura vertebral u osteopenia identificada en la radiografía.

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

El FRAX® es una herramienta creada por la OMS para evaluar, a 10 años, el riesgo de fractura mayor por osteoporosis (*vertebral clínica, antebrazo, húmero o cadera*) y en forma separada el riesgo de fractura de fémur. Se puede calcular con o sin la información de la medición de la DMO en cuello de fémur.

Factores de riesgo para predicción de fractura a 10 años:

- Edad
- Sexo
- Bajo índice de masa corporal
- Historia personal de fractura como adulto
- Historia de fractura de cadera en padres
- Tratamiento crónico con glucocorticoides
- Tabaquismo actual
- Alcoholismo (más de tres unidades diarias de alcohol)
- Artritis reumatoide
- Osteoporosis secundaria: hipertiroidismo, hipogonadismo, entre otras

El FRAX® le permite al médico ver más allá del *T-score* y tomar en consideración otros factores de riesgo clínico. Es un instrumento útil para tomar una decisión en relación al tratamiento en aquellas personas con osteopenia o DMO baja, en las cuales no hay una indicación clara para establecer un tratamiento basado sólo en la DMO, ya que incorpora otros factores de riesgo para fracturas. Los factores de riesgo clínicos permiten, en conjunto con la densitometría, establecer el riesgo de fractura de una manera más adecuada de lo que se obtendría utilizando cada uno por separado.

Es importante señalar que *no es una herramienta de diagnóstico* y que requiere tomar en consideración aspectos epidemiológicos y estadísticos precisos para cada país, como la incidencia de fracturas, la morbi-mortalidad y el costo directo e indirecto de las fracturas, entre otras variables, que permitan establecer un umbral, en porcentaje, por arriba del cual el tratamiento que se va a administrar es costo-efectivo; de tal manera que no es conveniente aplicar un FRAX® que no corresponda a las características de determinada población, si no se han estudiado las variables señaladas ni existen cifras confiables.

Esta herramienta tiene también ciertas limitaciones como el hecho de que no es aplicable en pacientes que ya estén o hayan recibido tratamiento ni en menores de 40 años, que sólo admite DMO del cuello femoral y que no incluye factores de riesgo para caídas, entre otros puntos que se pudieran comentar.

En México se ha implementado esta herramienta para poder ser utilizada por los médicos y se está tratando de establecer cuál es el umbral de intervención para administrar un tratamiento.^{8,15}

¿Cuál es la importancia clínica de las fracturas vertebrales?

Las fracturas vertebrales son las que más frecuentemente se asocian a osteoporosis, la mayor parte de ellas pasa desapercibidas y sólo una de cada 4 o 5 se manifiesta clínicamente con dolor.

La *presencia de una fractura vertebral establece el diagnóstico de osteoporosis aun en ausencia de una densitometría ósea*, siempre y cuando se hayan investigado y descartado razonablemente otras posibles etiologías y *es por sí sola una indicación de recibir tratamiento para osteoporosis*. Una fractura vertebral prevalente está asociada a un aumento de cinco veces el riesgo de una nueva fractura vertebral. El hallazgo de fracturas vertebrales no reconocidas previamente puede cambiar la clasificación diagnóstica, aumenta el riesgo de nuevas fracturas y ayuda a decidir un tratamiento. Menos de 20% de los pacientes que presentan alguna fractura de las consideradas por fragilidad reciben tratamiento dentro del año posterior a dicha fractura, lo cual aumenta el riesgo de nuevas fracturas.^{14,16}

Tratamiento quirúrgico ortopédico de las fracturas

Cualquier paciente mayor de 50 años con fractura debería ser referido al ortopedista, ya que una valoración temprana facilita el acto quirúrgico, mejora los resultados y el pronóstico. La cadera en especial debe ser intervenida en cuanto sea posible ya que el tratamiento quirúrgico temprano reduce importantemente la morbi-mortalidad. Es

recomendable realizar un protocolo diagnóstico y terapéutico de osteoporosis en todos los pacientes fracturados.¹⁷

¿Cuál es el papel de la radiografía en el diagnóstico de fractura vertebral?

La radiografía convencional sigue siendo el método estándar para confirmar la presencia de fracturas por fragilidad en las regiones más susceptibles. *No es un estudio útil para el diagnóstico de osteoporosis.* Considerando que más de 75% de las fracturas vertebrales pasan asintomáticas, sería importante su detección temprana, un método que está probando su utilidad es la Evaluación de Fracturas Vertebrales por DXA, que se puede practicar al momento de realizar una densitometría convencional, en el mismo centro densitométrico y a un costo razonable.

De acuerdo a las recomendaciones de la *National Osteoporosis Foundation* es conveniente practicar, si se tiene disponible, una valoración de fracturas vertebrales por DXA en:

- Mujeres de 70 años o mayores
- Mujeres de 65 a 69 años con un *T-score* de -1.5
- Mujeres entre 50 a 64 años y con factores de riesgo como fracturas por fragilidad, pérdida de estatura por historia clínica de 4 cm, o de 2 cm si está en seguimiento así como las que reciben tratamiento a largo plazo con esteroides. **GR:E CGE**

¿Cuál es la utilidad de los marcadores de remodelado óseo?

En la actualidad el papel de los marcadores de remodelado óseo (MRO) está en estudio y se está tratando de estandarizar a nivel internacional la caracterización de los mismos para poder evaluar su utilidad en osteoporosis. El propéptido de colágena tipo I (s-PINP) como marcador de formación y el telopéptido de colágena tipo I (s-βCTX) como marcador resorción, son los que se están estudiando con este fin.

Si bien la utilización de los MRO con fines de investigación ha ayudado al conocimiento, por ejemplo, del mecanismo de acción de los diversos medicamentos en osteoporosis, *la utilización generalizada de estos MRO no se recomienda en la práctica clínica diaria.*¹⁸ **GR:E CGE**

Estudios de laboratorio

Hay un gran grupo de padecimientos que pueden condicionar osteoporosis secundaria y es importante tenerlos en consideración antes del inicio de cualquier tratamiento. Entre los más frecuentes están el hipertiroidismo, la artritis reumatoide, el asma, la psoriasis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otros.

Si en la evaluación clínica de una mujer posmenopáusica no hay sospecha de una enfermedad secundaria que explique la osteoporosis, es probable que no se requiera una evaluación más profunda. En contraste, en mujeres premenopáusicas y en hombres, se ha encontrado que hasta aproximadamente 50% de los casos tienen enfermedades asociadas, por lo que es conveniente, de acuerdo al criterio médico, evaluar a cada paciente en particular con estudios pertinentes al caso. Los estudios

que se recomiendan en una evaluación inicial son: biometría hemática, química sanguínea, calcio sérico y urinario, fosfatasa alcalina, pruebas de función hepática, pruebas de función tiroidea y, si hay sospecha de déficit de vitamina D, es recomendable determinarla, sobre todo en pacientes de mayor edad y con poca exposición solar.

Los objetivos en el manejo de la osteoporosis

Los principales objetivos son la identificación de pacientes con factores de riesgo para desarrollar masa ósea baja y factores de riesgo para fracturas, establecer un diagnóstico temprano de la enfermedad valorando la masa ósea por densitometría, tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo de la primer fractura y prevenir nuevas fracturas en los pacientes que ya hayan tenido alguna, es además importante dar información a los pacientes para entender mejor la enfermedad y explicar cuáles son las opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico con que se cuenta y los resultados que de éstas se esperan. Antes de iniciar un tratamiento para osteoporosis cualquiera que éste fuere, es necesario investigar y descartar razonablemente causas secundarias de la enfermedad.

Tratamiento no farmacológico

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

Es una serie de medidas que incluyen, entre otras, promocionar el aumento en la actividad física a cualquier edad, recomendar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en la dieta, así como tomar acciones para reducir tanto el tabaquismo como la ingesta de alcohol. Hay que señalar que no hay evidencia sólida para apoyar estas medidas, sin embargo, es razonable pensar que pueden ser utilidad para la cualquier aspecto de la salud del individuo por lo que hay que insistir en ellas. El ejercicio contribuye a la reducción en el riesgo de fractura al mejorar la función muscular y la estabilidad, reduciendo el riesgo de caídas, más que por tener un efecto sobre la DMO. La contribución del conjunto de estas acciones es pobre tanto en la ganancia mineral como en la prevención de fracturas, pero puede ser de gran importancia en algunos pacientes.^{5,19} **NE 4, GR: D**

Es conveniente conocer los factores de riesgo que condicionan las caídas, entre los que se incluyen la invalidez y los trastornos de movilidad, marcha y balance; edad avanzada e inmovilidad, trastornos visuales; enfermedades cardíacas y neurológicas; medicamentos (benzodiazepinas, antidepresivos y antipsicóticos, entre otros),²⁰ trastornos cognoscitivos y la historia previa de caídas, ya que algunos de estos factores pudieran ser susceptibles de modificarse o corregirse.²¹

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

Cada vez se tiene más conocimiento del efecto de la deficiencia de calcio, vitamina D y proteínas en personas de mayor edad. En todas las etapas de la vida, el aporte en la alimentación de estos nutrientes es importante ya que pueden contribuir a mejorar la salud ósea y disminuir la probabilidad de osteoporosis en la edad avanzada.²² **NE 4,**

GR: C. El ingreso de dichos nutrientes idealmente debe estar incluido en la alimentación cotidiana y cuando ésta no sea suficiente, han de complementarse agregando de 1,000 a 1,200 mg diarios de calcio, dosis más altas probablemente no tengan mayor efecto benéfico y sí un aumento en el riesgo de litiasis renal y eventos cardiovasculares. Las dosis recomendadas de vitamina D₃ son de 600 a 800 UI con el fin de mantener niveles sanguíneos de vitamina D arriba de 30 ng/mL.⁵ **NE 4, GR: C** En los pacientes ancianos que están reclusos en asilos, la suplementación de calcio (1,200 mg) y vitamina D (800 UI) disminuyen la tasa de pérdida de densidad mineral ósea y el riesgo de sufrir fracturas.²³ **NE 1, GR: A**

Es importante señalar que ni el calcio ni la vitamina D en cualquiera de sus formas se consideran un tratamiento para la osteoporosis, sin embargo, *son necesarios en los pacientes que reciben cualquier terapia farmacológica para la osteoporosis.*

Tratamiento farmacológico

En la **figura 1** se muestran los principales sitios de acción de los diversos medicamentos.

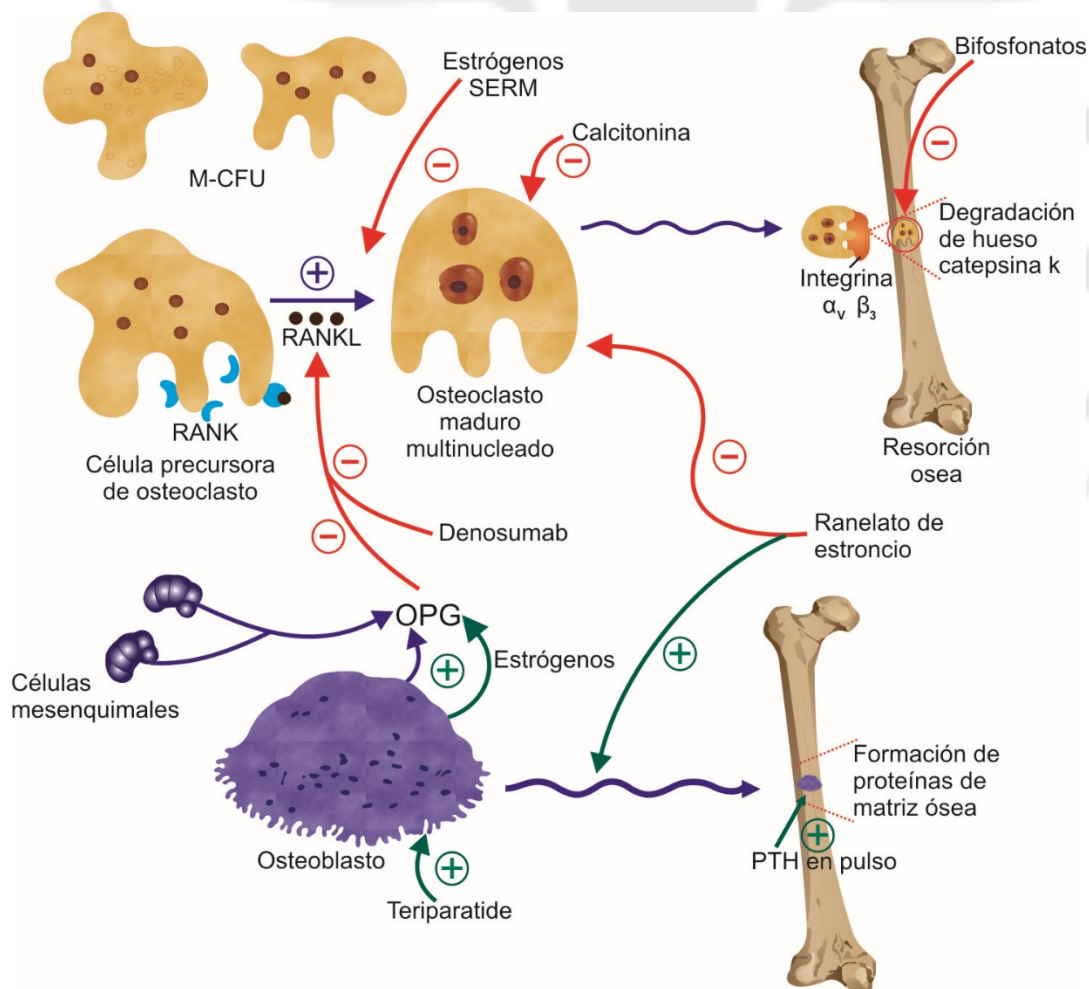


Figura 1. En esta figura se muestra la función de los osteoblastos y osteoclastos, así como su formación a partir de sus precursores. Se ejemplifica como la citosina RANKL

desempeña un papel primordial debido a que estimula a las células precursoras para su diferenciación en osteoclastos. El RANKL se une al receptor RANK en la superficie de los precursores de osteoclastos estimulando su diferenciación, maduración y acción resortiva al unirse a la superficie del hueso a través del receptor de integrina. Esta actividad agonista de RANKL sobre los osteoclastos es antagonizada por la OPG, la cual es secretada por los osteoblastos y sus precursores, las células del mesénquima.

Al seleccionar un tratamiento farmacológico para osteoporosis se debería tener en consideración la eficacia, la seguridad y el costo-beneficio demostrados, de preferencia, en estudios clínicos controlados. Es importante señalar que no es válido comparar la eficacia de los medicamentos sólo por la reducción del riesgo relativo (RRR), porque cada estudio está planeado con diferente metodología, los criterios de selección de la población, como la edad, el valor del *T-score*, el sitio en que éste se midió y el número de fracturas prevalentes son diferentes, así como también lo son los mecanismos de acción de los medicamentos estudiados, las dosis de calcio y vitamina D y la evaluación radiográfica de las fracturas vertebrales, por señalar sólo algunos, es decir, la heterogeneidad de los estudios no permite hacer comparaciones justas y no contamos con estudios frente a frente que valoren la reducción del riesgo de fractura, al menos hasta la actualidad. Es importante recordar que para obtener una reducción del riesgo de fractura como lo señalan los diferentes estudios, es necesario tratar a los pacientes cuando menos por tres años, excepto en el caso de la teriparatide que se recomienda hasta por dos años, de tal manera que el paciente debe estar informado y consciente de la duración del tratamiento para obtener el efecto deseado.

¿A quién tratar?

Un *T-score* de -2.5 establece el diagnóstico de osteoporosis y aunque no es un umbral de tratamiento, se está de acuerdo en la mayor parte de los casos que ese paciente con un *T-score* de esa magnitud es candidato a tratamiento, al igual que la presencia de una o más fracturas de las consideradas por fragilidad es también indicación de tratamiento, independientemente de cual sea el *T-score*. En nuestro país se está trabajando en el establecimiento del umbral de intervención que permitirá una mejor utilización del FRAX:

- Pacientes con *T-score* \leq -2.5 en columna lumbar o fémur
- Pacientes con fractura clínica o radiográfica a nivel vertebral o fémur independientemente del *T-score*
- Basados en el FRAX y con valores del umbral de Estados Unidos, pacientes con osteopenia o masa ósea baja y con probabilidad de fractura a 10 años de 3% en fémur o de 20% de fractura mayor relacionada a osteoporosis.

Terapia hormonal

En algún tiempo la terapia hormonal fue la primera opción de tratamiento en osteoporosis posmenopáusica, sin embargo, después de algunos estudios

principalmente el WHI en el que incluyeron más de 27,000 mujeres para valorar, entre otros objetivos secundarios, el efecto sobre las fracturas, 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 solos en 38% RR 0.62 (IC 95% 0.42-0.93). No hay estudios en relación a la reducción de las fracturas morfométricas, es decir las detectadas radiográficamente al menos en los dos brazos de este importante estudio. En las fracturas de fémur la terapia combinada mostró una RRR del 34%, RR 0.66 (IC95% 0.45-0.98) mientras que con los estrógenos solos la RRR fue de 39% RR 0.61 IC95% 0.41 0.91). La importancia de estos estudios radica en que la población estudiada no tenía diagnóstico de osteoporosis por densitometría, es decir, era de bajo riesgo y aun así se demostró reducción del riesgo de fracturas aunque el NNT (número necesario de pacientes a tratar) fue muy alto.²⁴⁻²⁶

Actualmente, la indicación principal de la terapia hormonal es en la prevención de osteoporosis y mantenimiento de la masa ósea y *no para tratamiento una vez que ya se establece el diagnóstico*, de tal manera que no se considera de primera línea en el manejo farmacológico de osteoporosis cuando hay otras opciones en su lugar. **GR:E CGE**. También estaría indicada en mujeres con menopausia temprana que requieren tratamiento preventivo de pérdida ósea en cuyo caso, si no se encuentra contraindicada, pueden beneficiarse de la terapia hormonal hasta que tengan la edad habitual de la menopausia cuando se pueden evaluar otras opciones terapéuticas óseas específicas.²⁷

El riesgo de cáncer de mama debe ser sopesado contra el beneficio en la prevención de fracturas; el riesgo absoluto de cáncer de mama, sin embargo, es bajo, con la terapia combinada, donde 38 de cada 10,000 mujeres en un año serán diagnosticadas con cáncer de mama mientras que, si no la toman, 30 lo serán también, 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 terapia sólo con estrógenos no mostró un aumento en el riesgo.²⁸

Es también importante tener en consideración el aumento del riesgo en enfermedad coronaria y enfermedad vascular cerebral en mujeres que inician la terapia hormonal 10 años después de la menopausia.²⁴

Bisfosfonatos

Se consideran en la actualidad el tratamiento de elección tanto para la prevención como para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Actúan como antirresortivos al fijarse por largo tiempo a los cristales de hidroxapatita.^{5,29}

Todos los bisfosfonatos han demostrado reducción en la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas, es decir, las fracturas que se demuestran por los cambios en la altura de las vértebras en las radiografías de los pacientes incluidos en los estudios de investigación (generalmente la duración es de tres años) con los diversos medicamentos.

En relación a las fracturas vertebrales morfométricas hay diversos estudios con diferentes medicamentos. Así, el *alendronato* mostró una RRR de fracturas vertebrales de 47 y 44% en el FIT-I y FIT-II, respectivamente.^{30,31} **NE:2+**, **GR:C** El *risedronato*

mostró una RRR de 41 y 49% en los estudios norteamericano y multinacional, respectivamente.^{32,33} **NE:2+, GR:C** El *ibandronato* una RRR de 52%³⁴ y el *ácido zoledrónico* intravenoso (IV), una RRR de 70%,³⁵ **[NE:2+, GR:C]** todos los medicamentos mostraron resultados con significancia estadística en la reducción de fracturas vertebrales morfométricas.

Los bisfosfonatos, a excepción del *ibandronato*, han demostrado también una reducción significativa del riesgo de fracturas de fémur, así, con el alendronato en el estudio FIT-I se observó una RRR de 51% (RR 0.49, IC 95% 0.23-0.99),³⁰ el risedronato en el estudio HIP de 30% (RR 0.70, IC 95% 0.6-0.9)³⁶ **[NE:2+, GR:C]** y con ácido zoledrónico de 41% (RR 0.59, IC 95% 0.42-0.83).³⁵ **NE:2+, GR:C** En estos tres estudios la reducción del riesgo absoluto fue de 1.1% con un NNT de 90 para cualquiera de estos medicamentos.

Sobre el efecto en fracturas no vertebrales entre las que se incluyen muñeca, húmero, clavícula, cadera, pelvis y tibia, los estudios han mostrado que el alendronato en el FIT-I mostró una reducción de 28% (RR 0.72, IC 95% 0.58-0.90),³⁰ el risedronato en el estudio VERT norteamericano de 39% (RR 0.61, IC 95% 0.39-0.94)³³ **[NE:2+]** mientras que en el HIP fue de 20% (RR 0.80, IC 95% 0.7-1.0),³⁶ con ácido zoledrónico la reducción fue de 25% (RR 0.75, IC 95% 0.64-0.87). Los estudios con ibandronato no han demostrado una RRR en este tipo de fracturas.³⁷ **NE:1++, GR:A** Los principales efectos secundarios de los bifosfonatos orales son la irritación esofágica y gástrica, hipocalcemia y alteración de la función renal contra los administrados por vía intravenosa, por lo que es conveniente cuando se administran por vía oral, tener en consideración alteraciones en el tránsito esofágico, así como la incapacidad para permanecer de pie o sentado; se recomienda valorar el calcio sérico y de ser posible la 25 OH vitamina D y corregirlos en caso necesario antes de la administración de alguno de los fármacos, *es recomendable la administración de suplementos de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban tratamiento para osteoporosis*. Los bifosfonatos no se deberían administrar si la depuración de creatinina es menor a 30 mL/min. A largo plazo se han asociado a osteonecrosis mandibular, fracturas atípicas de fémur, cáncer de esófago y uveítis entre otros, sin embargo el beneficio en la reducción en el riesgo de fractura sobrepasa con mucho estos efectos adversos que si bien son graves son realmente poco frecuentes.¹⁹

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

El tratamiento con raloxifeno (60 mg/día) ha mostrado su eficacia en la RRR 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 a cinco años que incluyó a 4,216 mujeres con osteoporosis, demostró disminuir la incidencia de fracturas vertebrales en 4.5%, con una RRR 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 diversos grupos, 9.5% en la dosis de 20 mg, 7.6% con 40/20 mg, y de 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

Dentro de los efectos secundarios de los SERM están la presentación de calambres en las piernas y bochornos, así como un aumento significativo en el desarrollo de trombosis venosa aunque similar al que se aprecia con la terapia hormonal.^{39,40}

Se encuentran en desarrollo un grupo de medicamentos que conjugan la actividad de un SERM (con efecto protector del útero y la mama) con uno o más estrógenos (eficaces para el control de los síntomas vasomotores, la atrofia vulvovaginal así como en la prevención de la osteoporosis), denominados complejo estrogénico selectivo de tejido (TSEC, por sus siglas en inglés), y se ha probado su eficacia en la prevención de la pérdida de la DMO en mujeres posmenopáusicas posterior a dos años de terapia.⁴¹ **NE:1+**

Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal con acción antirresortiva dirigido contra el RANKL, lo que bloquea la activación de los osteoclastos. Los estudios han demostrado una RRR de fracturas vertebrales morfométricas de 68% (RR 0.32 IC 95% 0.26-0.4). Reduce el riesgo de fracturas no vertebrales en 20% (HR 0.80; IC 95% 0.67-0.95;) y fracturas de cadera RRR 40% (HR 0.60, IC95% 0.37-0.97).⁴² **NE:1+, GR:A**

La acción antirresortiva es rápida al inicio del tratamiento y este efecto se pierde también rápidamente al suspenderlo. Se ha reportado en algunos pacientes, como efecto secundario importante, la presencia de infecciones cutáneas.

Calcitonina

La calcitonina de salmón es un fármaco que tiene un efecto débil sobre el metabolismo óseo.⁴³ Su principal estudio, el PROOF con 1255 pacientes seguidos por cinco años, mostró una RRR de fracturas vertebrales de 33% (RR 0.67 CI 0.4-0.9). No se demostró reducción significativa de fracturas de fémur ni otras no vertebrales. **NE:1+** Este medicamento es cada vez menos usado en nuestro país por la falta de evidencia que sustente su efecto en la reducción en fracturas no vertebrales.⁴⁴

Tratamiento osteoformador (teriparatida)

La fracción 1-34 de la hormona paratiroidea (PTH) conocida como teriparatida, es un osteoformador que ha demostrado en un lapso de 18 a 24 meses una RRR de fracturas vertebrales en 65% (RR 0.35 IC95% 0.22-0.55) y de fracturas no vertebrales en 53%, RR 0.47 (IC95% 0.25-0.88). No se ha demostrado que tenga efecto sobre fracturas del fémur.⁴⁵ **NE:2++, GR:B** El tratamiento con PTH está indicado en mujeres con osteoporosis posmenopáusica con alto riesgo de fracturas, con fracturas múltiples, en aquellas que no toleren otro tipo de tratamiento o que no hayan presentado respuesta a los mismos. **GR:2B** Es importante señalar que la pérdida de DMO se inicia rápidamente después de la suspensión del medicamento y es necesario tener otras

opciones de tratamiento para cuando se suspenda. Su principal efecto secundario es la hipercalcemia.⁴³ **GR:E CGE**

Otros mecanismos de acción (ranelato de estroncio)

El ranelato de estroncio es un catión divalente similar al calcio. Se ha propuesto que posee un doble mecanismo de acción, por un lado favoreciendo la formación y por otro lado inhibiendo la resorción, aunque esta doble acción aún está en investigación.

Este medicamento cuenta con dos estudios principales: el SOTI donde se demostró que a tres años redujo la presencia de nuevas fracturas vertebrales morfológicas en 41% (RR 0.59 IC95% 0.48-0.73),⁴⁶ mientras que en el TROPOS donde se incluyeron 4932 pacientes seguidas por tres años la RRR fue de 39% RR 0.61 IC95% (0.51-0.73) para este tipo de fracturas. En las fracturas no vertebrales el RRR fue de 16% RR 0.84 (IC95% 0.70-0.99). En el estudio TROPOS para valorar el efecto sobre fracturas de fémur, se encontró una 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 de restricción de uso por detectar un incremento en el riesgo de problemas cardiovasculares, recomendando su uso 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 dar seguimiento a una paciente bajo tratamiento?

Probablemente lo más adecuado sea establecer una relación de confianza con la paciente para estar relativamente seguros que se apega al tratamiento, tanto farmacológico como el no farmacológico, es decir, que sigue las indicaciones en cuanto a la toma o aplicación del medicamento o cambios en el estilo de vida y valorar también si persiste con el tratamiento por el tiempo estipulado, es decir, que lo ha llevado por el tiempo que se le ha indicado, ya que de no ser así, incluso el mejor tratamiento no será eficaz y la falta de apego al tratamiento en osteoporosis es bien conocida, de tal manera que el tratamiento debe supervisarse en cada paciente de manera individual.

Dependiendo del medicamento indicado y la respuesta que de él se espera es conveniente una densitometría cada uno o dos años de acuerdo al criterio médico. Este estudio debe ser practicado de preferencia en el mismo centro diagnóstico y con el mismo tipo de equipo. Es importante conocer el cambio mínimo significativo (CMS) de cada centro, el cual traduce con 95% de confianza el cambio real en la DMO que se considera está condicionado por el efecto del medicamento y no por el error de precisión del equipo. Es recomendable medir la estatura cada año y realizar una valoración de fracturas vertebrales por DXA en caso de reducción de la misma.

No hay acuerdo con relación a la duración del tratamiento, ni en la suspensión temporal y ni en relación al tratamiento combinado

Meta

La recomendación es una valoración de la DMO al año de tratamiento, de ser posible en el mismo centro y con el mismo tipo de equipo, teniendo en consideración el CMS. Si la DMO aumentó o está igual de acuerdo a lo esperado para el CMS se puede considerar como una buena respuesta. Si por el contrario la DMO bajó, hay que investigar primero el apego al tratamiento, y la mejor manera es preguntarle directamente al paciente esperando una respuesta sincera; otra posibilidad de no ganancia o pérdida es la presencia de un padecimiento asociado que no se había investigado o detectado inicialmente. Hay un grupo de pacientes que se fractura estando en tratamiento; en ellas la recomendación es investigar causas secundarias y continuar el tratamiento.

Conclusiones

Se presentan los principales lineamientos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres mexicanas que se encuentran en la peri o posmenopausia, considerando que lo más importante es identificar aquellas con mayor riesgo para medir en ellas la DMO que permita establecer un diagnóstico y escoger la mejor opción terapéutica de manera individualizada. El tratamiento farmacológico y no farmacológico ha de seleccionarse de acuerdo a las características de cada paciente y programarse para mantenerlos por largo tiempo vigilando siempre el apego a los mismos y la presencia de efectos adversos que permitan evaluar tanto su eficacia como su seguridad. Todos los lineamientos señalados deben aplicarse a cada caso en particular de acuerdo al criterio médico que debe predominar sobre cualquier recomendación. Ésta es una tarea que le corresponde a todos los médicos que ven pacientes en riesgo y redundará en beneficios tanto del individuo, como de la familia y de la salud pública.

Responsable de la redacción y compilación del documento: PARACELSUS, S.A. DE C.V.

REFERENCIAS

1. Farahmand BY, Michaelsson K, Ahlbom A, Ljunghall SI, Baron JA. Survival after hip fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:1583-1590
2. Johansson H, Clark P Carlos F, Oden A, Me-Closkey EV, Kanis JA. Increasing age and sex specific rates of hip fracture in México: a survey of the Mexican Institute of Social Security. *Osteoporos Int* 2011; 22(8):2359-64
3. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, Jaller JJ, Palermo L, Talavera JO, Messina DO, Morales-Torres J, Salmeron J, Navarrete A, Suarez E, Pérez CM, Cummings SR. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int.* 2009; 20: 275-82
4. Clark P, Carlos F, Vázquez Martínez JL. Epidemiología, costos y carga de la osteoporosis en México. *Rev Metab Óseo y Min* 2010;8:152-161
5. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; 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;Jan;24(1):23-57
6. Murillo-Urbe A, Delezé-Hinojosa M, Aguirre E, Villa A, Calva J, Cons F, Briseño A, González G, Morales J, Peña-Rios H, Guerrero G, Orozco J, Morales G, Elizondo J. Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas Mexicanas. Magnitud del problema. Estudio multicéntrico. *Ginecol Obstet Mex* 1999; 67: 227-33
 7. Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Ramírez E, Salmerón J, Kanis JA, Cummings SR. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 2025-30
 8. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group (2008) Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK. <http://www.shef.ac.uk/FRAX>
 9. Babor TF, Higgins-Biddle JC. Brief Intervention For Hazardous and Harmful Drinking. A Manual for Use in Primary Care, Ginebra, 2001. Organización Mundial de la Salud
 10. Delezé M, Cons-Molina F, Villa AR, Morales-Torres J, Gonzalez-Gonzalez JG, Calva JJ, Murillo A, Briceno A, Orozco J, Morales-Franco G, Peña-Rios H, Guerrero-Yeo G, Aguirre E, Elizondo J. Geographic differences in bone mineral density of Mexican women. *Osteoporos Int* 2000; 11:562-569
 11. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC Jr, Lindsay R. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998; 8:468–489
 12. 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, OMS reporte técnico. Serie 843
 13. 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
 14. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182:1864-73
 15. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767–773
 16. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-3

17. Nuti R. 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
18. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, 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;49:1271-4
19. 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. Updated July 2010. http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf
20. Moylan KC, Binder EF. Falls in older adults: risk assessment, management and prevention. *Am J Med* 2007;120:493-497
21. Myers AH, Young Y, Langlois JA. Prevention of falls in the elderly. *Bone* 1996;18:87S-101S
22. Rizzoli R (2008) Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22:813-829
23. 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
24. 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
25. 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
26. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712
27. Gas M, Manson JE, Cosman 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, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial or estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103-115
29. Gallagher JC. Biología molecular de la remodelación ósea: implicaciones para los nuevos blancos terapéuticos de la osteoporosis. *Rev Metab Óseo y Min* 2010;8(2):60-71
30. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, 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, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrin Metab* 2000;85(11):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, 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. *Osteop Int* 2000;11:83-91
34. Chesnut IC, 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;19:1241-1249
35. Black DM, Delmas PD, Eastell R, 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, 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 of today* 2011;47:187-195
40. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AWC, 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;361:756-65
43. Mendoza N, Sánchez Borrego R, Villero J, et al. 2013 Up-date of the consensus statement of the Spanish Menopause Society on postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2013;76:99-107
44. Chesnut III CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, 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, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;249:1207-15
46. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Bardurski JE, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68
47. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, 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. Allen FR, Benedict L, Compo R, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. *Diagnosis and Treatment of Osteoporosis* 2013;8 eb. Julio 2013.